

Klinik Araştırma

Laparoskopik Hiatal Herni Cerrahisinde Epidural ve İntravenöz Analjezinin Stres Yanıtına Etkilerinin Karşılaştırılması

Birgül Tutaş, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Birsal Ekici, Fatış Altındaş, Güner Kaya

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Cerrahi ve anestezi otonom, nöroendokrin ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı laparoskopik hiatal herni girişimlerinde peroperatif ve postoperatif dönemde kullanılan intravenöz veya epidural analjezi yöntemlerinin stres hormonlarına etkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Laparoskopik hiatal herni cerrahisi planlanan 20-60 yaş arası (ASA I-II) 32 hasta çalışmaya dahil edildi ve randomize iki gruba ayrıldı. Grup GA'da; Genel anestezi ve intravenöz analjezi, Grup EA'da; Genel anestezi ve epidural analjezi uygulandı. Anestezi induksiyonu 1 µg kg⁻¹ fentanil, 2 mg kg⁻¹ propofol, 0,5 mg kg⁻¹ atraküryum ile idame ise sevofluran ve oksijen ile sağlandı. Grup GA da intraoperatif dönemde aralıklarla fentanil uygulandı, postoperatif analjezi için derlenmede tramadol, serviste NSAE ve parasetamol kullanıldı. Grup EA ya anestezi öncesinde T₈-T₁₀ aralığından takılan epidural kateterden 4 mL bupivakain ve 1 mg morfin, 10 mL serum fizyolojik karışımı bolus olarak uygulandı. Postoperatif dönem için 80 mL % 0.09 NaCl ve 20 mL % 0,5 bupivakain + 10 mg morfin karışımı hazırlanmış; bazal infüzyon 4 mL saat⁻¹, bolus 2 mL, 30 dk. kilit süresi ile epidural infüzyon yapıldı. Çalışmada, kortizol, ADH, insulin, glukoz ve IL-6 düzeylerine cerrahiden önce ve sonrası 30. dk, 6. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden bakıldı.

Bulgular: İki grup arasında 6. saatteki glukoz düzeyleri dışında (p=0.021), cerrahi öncesi ve sonrasında stres hormon düzeylerinin anlamlı fark bulunmadı. Grupların kendi aralarında, Grup GA ve Grup EA da değişik zamanlarda cerrahi strese bağlı değişiklikler olduğu saptandı.

Sonuç: Laparoskopik hiatal herni cerrahisinde uygulanan torakal epidural analjezi ve intravenöz fentanilin stres hormonlar üzerinde benzer etkilerinin olduğu ve epidural analjezi yöntemi ile laparoskopide oluşan ağrılı uyarıların blokajının yetersiz olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Epidural analjezi, genel anestezi, stres cevap, laparoskopi

SUMMARY

Comparison of the Effects of Epidural and Intravenous Analgesia on Stress Response in Laparoscopic Hiatal Hernia Surgery

Objective: Surgery and anesthesia cause otonomic, neuroendocrine and metabolic changes. The aim of this study is to compare the effects of epidural and intravenous analgesia on stress hormone responses during postoperative and perioperative periods of laparoscopic hiatal hernia operations.

Material and Methods: 32 patients (ASA I-II) with ages ranging from 20 to 60 years undergoing laparoscopic hiatal hernia surgery were included in the study and the patients were randomly divided into two groups as Group GA, general anesthesia combined with intravenous analgesia; Group EA; General anesthesia combined with epidural analgesia. Anesthesia was induced with 1 µg kg⁻¹ fentanyl, 2 mg kg⁻¹ propofol and atracurium 0.5 mg kg⁻¹, and general anesthesia was maintained with sevoflurane and air-oxygen mixture. In the Group GA, fentanyl was administered intermittently during intraoperative period. Postoperative analgesia was provided with tramadol in the recovery room, and with NSAID drugs and paracetamol in the surgical ward. In the Group EA, epidural catheterization was performed before induction of anesthesia through T₈-T₁₀. As a bolus dosage, 0.5 % bupivacaine + 1 mg morphine in 10 mL normal saline was applied as administered to the patients. A 0.09 % NaCl, 80 mL and 0.5 % bupivacaine, 20 mL + 10 mg morphine mixture was prepared for the postoperative period. Epidural infusion was started with the basal infusion of a bolus dosage of 2 mL delivered at a rate of 4 ml h⁻¹ and 30 minute lock time for analgesia. Blood samples were collected before surgery, 30 min and 120 min after surgery and 24 h postoperatively for the determination of cortisol, ADH, insulin, glucose and IL-6 levels.

Results: There were no significant intergroup differences in stress hormone levels before and after surgery except glucose levels at the 6th hour of postoperative period (p=0,021). In Groups GA and EA significant changes was determined throught the study related with surgical stress response.

Conclusion: Thoracal epidural anesthesia and intravenous fentanyl supplemented group attenuate the surgical stress response in the same level. This result may be due to the inability of epidural analgesia to block noxious stimulation during laparoscopic surgery.

Key words: Epidural analgesia, general anesthesia, stress response, laparoscopy

J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(3):144-153

Received / Alındığı Tarih: 28.11.2011

Accepted / Kabul Tarihi: 07.03.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayşe Çiğdem Tütüncü, Kayışdağ Cad. İçerenköy Mah. Kiptaş Sok. Kiptaş Konutları A5 Blk. D18 Küçükbakkalköy-Ataşehir-34752-İstanbul

e-posta: acyardimci@yahoo.com

GİRİŞ

Cerrahi ve anestezinin oluşturduğu stres bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtı neden olmaktadır. Bu değişiklikler cerrahinin oluşturduğu travmanın büyüklüğü ile orantılıdır.⁽¹⁾ Anestezi ve cerrahi yöntemi stres yanıtın şiddetini etkileyebilir. Laparoskopik cerrahi, açık cerrahiye oranla postoperatif dönemde daha az ağrıya ve solunumla ilgili sorunlara neden olması, erken mobilizasyona izin verirken, kozmetik açıdan daha iyi sonuçların alınması nedeniyle oldukça popüler bir cerrahi şeklidir. Laparoskopik girişimler, açık cerrahi işlemlere oranla daha az invaziv yöntemler olsa da nöroendokrin ve metabolik bir yanıt oluştururlar.^(2,3) Anestezi sırasında kullanılan yöntemlerin önemli amaçlarından biri de meydana gelen cerrahi stresin etkin şekilde baskılanmasıdır. Epidural analjezinin oluşan stres yanıtı baskılamada özellikle alt batin cerrahisi ve açık cerrahi girişimlerde etkin olduğu gösterilmiştir Fakat laparoskopik girişimler sırasında nöroendokrin yanıtta ki bu etkinin çok belirgin olmadığı belirtilmektedir.⁽¹⁾

Bu çalışmada, rejyonel ve intravenöz analjezi yöntemlerinin, laparoskopik girişim uygulanan, üst batin cerrahisinde peroperatif ve postoperatif dönemde oluşan stres yanıtta etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya laparoskopik hiatal herni cerrahisi uygulanan hastalar dahil edilmiş, ilk gruba yalnızca inhalasyon anestezisi ve intravenöz opioidler, diğer gruba inhalasyon anestezisi ile birlikte torakal epidural analjezi uygulanmış ve gruplar arasında cerrahi stres yanıtı açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar: Çalışma fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra genel cerrahi ameliyathanesinde yapıldı. Çalışmaya kura yöntemiyle randomize edilen laparoskopik hiatal herni cerrahisi planlanan ASA I-II grubu 20-60 yaş arası 32 hasta dahil edildi. Nörolojik hastalığı, kanama ve koagülasyon bozukluğu, lokal anesteziklere ve opioidlere alerjisi olan, vertebra anomalisi olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı; Grup EA'ya genel anestezisi ve epidural analjezi, Grup GA'ya genel anestezisi ve intravenöz analjezi metodu uygulandı.

Anestezi: Tüm hastalara premedikasyon amacıyla 0,05 mg kg⁻¹ midazolam verilmesinin ardından ameliyathanede EKG, SpO₂, ETCO₂ ve invaziv arter basıncı monitörizasyonu uygulandı. Her iki gruba da standart anestezisi indüksiyonu ve idamesi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 1 µg kg⁻¹ fentanil, 2 mg kg⁻¹ propofol, 0,5 mg kg⁻¹ atraküryum verildi. Hastalar entübe edilerek tidal volüm 6-8 mL kg⁻¹, frekans 10-14 dk⁻¹, PEEP 5 cmH₂O parametreleriyle, end tidal CO₂ (ETCO₂) 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesinde % 50 oksijen/hava ve sevofluran % 1-2 oranında kullanıldı. Laparoskopisi sırasında ETCO₂ değeri 35-40 mmHg olacak şekilde ventilasyon parametreleri düzenlendi ve intraabdominal basınç 12 cmH₂O civarında tutuldu. Cerrahi süresince laktatlı Ringer infüzyonu 8 mL kg⁻¹ saat hızla uygulandı, kalp atım hızı veya kan basıncındaki değişikliklere göre sıvı idamesi başlangıç değerinin % 20-30'undan daha düşük olmayacak şekilde düzenlendi.

Analjezi: Grup EA'ya dahil edilen hastalara anestezisi indüksiyonu öncesinde preme-

dikasyon uygulandıktan sonra T_8-T_{10} aralığından direnç kaybı yöntemiyle epidural kateter takılarak en fazla 5 cm içeride kalacak şekilde yerleştirildi ve 2 mL % 2 lidokain ile test dozu uygulandı. Ardından 4 mL %0,5 bupivakain+1 mg morfin, toplam 10 mL % 0,9 izotonik karışımı epidural kateterden hastaya verildi. Analjezi düzeyi 20 dk. sonra iğne batırma yöntemiyle tespit edildi. Başlangıç analjezi düzeyinin maksimum C5 - minimum T_4 düzeyinde olması hedeflendi. Epidural kateterden ilaç verilmesinden en az 30 dk. sonra cerrahi işlemin başlamasına izin verildi.

Grup GA da opioid başlangıç dozu, yetersiz analjezi bulguları saptandığı dönemlerde (varolan kan basıncı veya kalp atım hızı \geq % 20 artış) fentanil dozu (0,5-1 μ kg⁻¹) yinelenildi. Grup EA nin peroperatif analjezi gereksinimi benzer bulgular saptandığında veya cerrahi süresi 90 dk.'yı geçen olgularda 8 mL % 0,25 lik bupivakain ve 1 mg morfin ile sağlandı.

Ameliyat sonrası Grup EA de, epidural kateterden hasta kontrollü analjezi sağlandı. Bu amaçla 80 mL % 0,9 NaCl solüsyonuna 20 mL % 0,5 bupivakain ve 10 mg morfin kombinasyonu eklenerek 4 mL bazal infüzyon, 2 mL bolus 30 dk. kilit süresi ile infüzyona başlandı. Grup GA analjezisi için erken postoperatif dönemde tramadol (maks 3 mg kg⁻¹), serviste ise 6 saatte bir intravenöz 1 g parasetamol ve 75 mg diklofenak sodyum uygulandı.

Laboratuvar Testleri: Hastalardan cerrahiye başlamadan önce (cerrahi öncesi), cerrahiden 30 dk. sonra (cerrahi sonrası 30), cerrahi sonrası 6. saat (cerrahi sonrası 6), cerrahi sonrası 24. saatlerde (cerrahi sonrası 24) alınan kanlarda; insülin, kortizol, IL-6, antidiüretik hormon (ADH) ve kan şekeri düzeylerine bakıldı. Tüm kan

örnekleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biokimya Laboratuvarı'nda değerlendirildi.

Hastalardan çalışma için kuru tüpe toplam 20 mL kan örneği alındı. Bu örnekler 3000 rpm de 10 dk. süreyle santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri 5 ayrı ependorfa alınıp -20 santigrad derecede saklandı. Çalışma günü örnekler çözdürülerek kortizol, insülin, IL-6 değerlerinin ölçümünde Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA) prensibine dayanan ticari kitler kullanıldı.

İstatistik: Çalışmanın büyüklüğü daha önce kliniğimizde yapılan benzer çalışmalar gözönüne alınarak belirlenmiştir⁽⁴⁾; alfa değeri: 0,05, beta değeri: 0,95 ve çalışmanın gücü: % 80 alınıp, her bir grup sayısı 16 olarak saptanmıştır. Bir standard deviasyon fark başlangıç değerine göre amaçlanan fark olarak belirlenmiştir.

Çalışmadaki veriler değerlendirilirken istatistikler için NCSS 2007 ve PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standard sapma, nonparametrik değerlendirmelerde minimum ve maksimum değerler de verildi) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırılmalarında ise Wilcoxon sign testi kullanıldı. Niteliksel karşılaştırmalarda ki-kare test kullanıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 2008-2009 tarihleri arasında toplam 32 hasta dahil edilerek genel cerrahi ameliyathanesinde yapıldı. Olgular genel anestezi uygulanan ve intravenöz analjezi uygulanan (n=16) grup Grup GA, genel anestezi ve epidural analjezi uygulanan (n=16); Grup EA olarak 2 ye ayrıldı. Hastaların demografik verileri ve cerrahi süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo I).

Grupların insülin düzeylerinde Grup GA ve Grup EA arasında başlangıç, 30. dk., 6. saat ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup GA'da $7,86\pm 3,83$ miÜ mL⁻¹ olan başlangıç değeri, 6. saatte $16,9\pm 7,87$ miÜ mL⁻¹ ve 24. saatte $22,8\pm 20,2$ miÜ mL⁻¹ idi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Grup EA $6,73\pm 4,4$ miÜ mL⁻¹ olan başlangıç değeri 30. dk.'da $8,1\pm 5,16$ miÜ mL⁻¹, 6. saatte $18,1\pm 9,04$ miÜ mL⁻¹ ve 24. saatte $22,39\pm 17,83$ miÜ mL⁻¹ olarak saptandı ve

Tablo I. Hasta karakteristikleri (Ortalama [ort]±Standart sapma [SS]).

	Genel anestezi grubu (Grup GA) n=16	Genel anestezi ve Epidural grubu (Grup EA) n=16	p
Yaş (yıl)	34±8,26	29,86±12,77	0,56 ⁺
Kadın	11	7	0,15 ^γ
Erkek	5	9	0,19 ⁺
Kilo (kg)	73,1±11,45	70,68±10,58	0,19 ⁺
Boy (cm)	161,48±6,74	165,39±7,84	0,18 ⁺
Girişim süresi (dk.)	96±20,94 (80-150)	97,18±21,21 (85-150)	0,87 ⁺

⁺:Student t test, ^γ:ki-kare test

Tablo II. Her iki grubun insülin değerlendirmesi (Ortalama[ort]±Standart sapma[SS]).

İnsülin (miÜ/mL) (min-maks)	Anestezi Tipi				p
	Genel Anestezi		Genel+Epidural Anestezi		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
0. dk.	16	7,86±3,83 (2,5-15)	16	6,73±4,40 (2,2-17,5)	0,345
30. dk.	16	9,02±5,15 (2,1-16,5)	16	8,10±5,16 (2,5-15,5)	0,534
6. saat	16	16,90±7,87 (6,2-32)	16	18,10±9,04 (6,7-38,5)	0,880
24. saat	16	22,80±20,28 (10-73)	16	22,39±17,83 (6,5-77,5)	0,752
⁺ Grup İçi p					
0. dk.-30. dk.		0,280		0,278	
0. dk.-6. saat		0,001**		0,001**	
0. dk.-24. saat		0,001**		0,001**	

Mann-Whitney U test, ⁺:Wilcoxon Signed Ranks test, ^{**}:p<0,01

başlangıç değerlerine göre 6. ve 24. saatlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$), (Tablo II).

Kortizol değerleri açısından Grup GA ve Grup EA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup GA'da

$243,69 \pm 100,62 \mu\text{g dL}^{-1}$ olan başlangıç kortizol değerleri 30. dk.'da $370,94 \pm 88,98 \mu\text{g dL}^{-1}$ olarak bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Kortizol değeri 24. saatte $190,07 \pm 102,81 \mu\text{g dL}^{-1}$ ye geriledi ve değerdeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,045$).

Tablo III. Her iki grubun kortizol değerlendirmesi (Ortalama [ort] \pm Standart sapma[SS]).

Kortizol ($\mu\text{gr/dL}$) (min-maks)	Anestezi Tipi				p
	Genel Anestezi		Genel+Epidural Anestezi		
	n	Ort \pm SS	n	Ort \pm SS	
0. dk.	16	243,69 \pm 100,62 (105-455)	16	185,97 \pm 98,49 (55-425)	0,141
30. dk.	16	370,94 \pm 88,98 (225-525)	16	319,12 \pm 105,89 (225-430)	0,242
6. saat	16	314,75 \pm 111,31 (170-560)	16	322,19 \pm 175,23 (120-675)	0,985
24. saat	16	190,07 \pm 102,81 (62-425)	16	163,25 \pm 104,35 (62,5-337)	0,465
**Grup İçi p					
0. dk.-30. dk.		0,001**		0,002**	
0. dk.-6. saat		0,070		0,006**	
0. dk.-24. saat		0,045*		0,438	

Mann-Whitney U test, *:Wilcoxon Signed Ranks test, *:p<0,05, **:p<0,01

Tablo IV. Her iki grubun IL-6 değerlendirmesi (Ortalama [ort] \pm Standart sapma[SS]).

IL-6 (ng/ml) (min-maks)	Anestezi Tipi				p
	Genel Anestezi		Genel+Epidural Anestezi		
	n	Ort \pm SS	n	Ort \pm SS	
0. dk.	16	0,11 \pm 0,24 (0,067-0,1)	16	0,07 \pm 0,039 (0,068-0,12)	0,255
30. dk.	16	0,11 \pm 0,24 (0,051-0,1)	16	0,06 \pm 0,03 (0,078-0,66)	0,515
6. saat	16	0,14 \pm 0,23 (0,068-0,16)	16	0,09 \pm 0,06 (0,09-0,22)	0,777
24. saat	16	0,13 \pm 0,25 (0,064-0,14)	16	0,11 \pm 0,11 (0,089-0,11)	0,118
**Grup İçi p					
0. dk.-30. dk.		0,091		0,528	
0. dk.-6. saat		0,003**		0,256	
0. dk.-24. saat		0,300		0,070	

Mann-Whitney U test, **:Wilcoxon Signed Ranks test, **:p<0,01

Grup EA'da ise $185,97 \pm 98,49 \mu\text{g dL}^{-1}$ olan başlangıç değeri 30. dk.'da $319,12 \pm 105,89 \mu\text{g dL}^{-1}$ ($p=0,002$), 6. Saatte $322,19 \pm 175,23 \mu\text{g dL}^{-1}$ ($p=0,006$) bulundu ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (Tablo III).

İnterlökin-6 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup GA da başlangıç ve 6. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu; $0,11 \pm 0,24 \text{ ng mL}^{-1}$ olan başlangıç değeri, 6. saatte

Tablo V. Her iki grubun ADH karşılaştırılması (Ortalama (Ort) \pm standard sapma[SS]).

ADH (pg/ml)	Anestezi Tipi				p
	Genel Anestezi		Genel+Epidural Anestezi		
	n	Ort \pm SS	n	Ort \pm SS	
0. dk.	16	252,94 \pm 188,35 (60-440)	16	219,69 \pm 130,48 (51-320)	0,566
30. dk.	16	292,19 \pm 182,45 (101-592)	16	297,69 \pm 134,06 (98-468)	0,923
6. saat	16	316,31 \pm 159,56 (101-580)	16	294,56 \pm 124,48 (98-545)	0,670
24. saat	16	300,87 \pm 140,79 (110-592)	16	302,44 \pm 79,28 (120-468)	0,969
**Grup İçi p					
0. dk.-30. dk.		0,536		0,021*	
0. dk.-6. saat		0,213		0,049*	
0. dk.-24. saat		0,447		0,019*	

Mann-Whitney U test, **:Wilcoxon Signed Ranks test, **:p<0,01

Tablo VI. Her iki grubun kan glukoz değerlendirmesi (Ortalama [ort] \pm Standart sapma [SS]).

Glukoz (mg/dL) (min-maks)	Anestezi Tipi				p
	Genel Anestezi		Genel+Epidural Anestezi		
	n	Ort \pm SS	n	Ort \pm SS	
0. dk.	16	97,12 \pm 5,10 (86-112)	16	101,0 \pm 15,43 (74-142)	0,353
30. dk.	16	119,87 \pm 10,92 (96-112)	16	121,44 \pm 20,39 (92-151)	0,789
6. saat	16	113,06 \pm 28,31 (109-143)	16	134,44 \pm 20,93 (102-156)	0,021*
24. saat	16	119,2 \pm 10,97 (105-140)	16	121,19 \pm 17,47 (85-148)	0,709
**Grup İçi p					
0. dk.-30. dk.		0,001**		0,001**	
0. dk.-6. saat		0,027*		0,001**	
0. dk.-24. saat		0,001**		0,001**	

Student t test, *:Paired Samples t test, *:p<0.05, **:p<0.01

0,14±0,23 ng mL⁻¹ yükseldi (p=0,003). Hem Grup GA hem de Grup EA de başlangıç ve diğer saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), (Tablo IV).

Her iki grubun zamanlara göre antidiüretik hormon düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Grup GA da grup içi karşılaştırmada anlamlı fark bulunmazken, Grup EA da başlangıçta 219,69±130,48 pg mL⁻¹ olan ADH düzeyi 30. dk.'da 297,69±134,06 pg mL⁻¹ (p=0,021), postoperatif 6. saatte 294,56±124,48 pg mL⁻¹ (p=0,049), 24. saatte 302,44±79,28 pg mL⁻¹ (p=0,019) olarak saptandı ve başlangıca göre bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo V).

Gruplar arasında glukoz değerleri karşılaştırıldığında Grup GA'da 6. saatte glukoz değeri 113,06±28,31 mg dL⁻¹ iken Grup EA da 134,44±20,93 mg dL⁻¹ saptandı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,021). Grup GA da başlangıç glukoz değeri 97,12±5,1 mg dL⁻¹ iken, 30. dk.'da 119,87±10,92 mg dL⁻¹ (p=0,001), postoperatif 6. saatte 113±28,31 mg dL⁻¹ (p=0,027) ve 24. saate 119,2±10,97 mg dL⁻¹ (p=0,001) olarak saptandı. Glukoz değerleri açısından başlangıç değerleri ile 30. dk. postoperatif 6. saat ve 24. saatlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Grup EA da 101±15,43 mg dL⁻¹ olan başlangıç glukoz değeri 30.dk, 6. saat, 24. saatte sırasıyla 121,44±20,39 mg dL⁻¹ (p=0,001), 134,44±20,93 mg dL⁻¹ (p=0,001), 121,19±17,47 mg dL⁻¹ (p=0,001)'ye yükseldi ve artışların tümü başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo VI).

TARTIŞMA

Cerrahi uyarın sempatik stimülasyon yo-

luyla hipofiz hormonlarının salınımına, bununla beraber bir sıra nörohümorale immünolojik ve metabolik değişikliklere yol açar. Stres yanıtın büyüklüğü cerrahi süre, hastanın yaşı, intraoperatif kan kaybı, anestezi metodu, postoperatif ağrı ve cerrahi teknik ile ilgili olabilmektedir.^(2,4,5) Büyük cerrahi girişimler sonrası oluşan stres yanıt ve inflamatuvar değişikliklerin laparoskopik girişimler sırasında da olduğu saptanmıştır.⁽⁵⁾ Anestezide kullanılan ilaç ve yöntemler stres yanıtı etkileyerek inflamasyonu azaltmak amaçındadır. Epidural analjezi afferent nöral blokaj ile postoperatif nöroendokrin yanıtı ve hasarı azaltabilir.⁽¹⁾ Özellikle alt batin cerrahisinde postoperatif dönemde hasta kontrollü epidural analjeziyle ağrı kontrolü sağlanan hastalarda proinflamatuvar sitokin yanıtta azalma olduğu tespit edilmiştir.^(6,7)

İnflamasyon sürecinin somatik ve otonomik olmak üzere 2 değişik yoldan yönetildiği düşünülmektedir. Somatik yanıt, batin ön ve yan duvarındaki torakolumbar sinir inervasyonundan kaynaklanmakta ve klinik olarak bu uyarının kontrolü nöroaksiyal blok ile sağlanmaktadır. Otonomik yanıt ise peritonun uyarılması ile gelişen ve daha karmaşık yollarla yönetilir. Periton, intraabdominal metabolik olaylarda büyük rol oynayan, yaklaşık 50 bin afferent sinirden oluşan, vücuttaki en büyük viseral sensorial sinir olan nervus vagus tarafından uyarılan bir örtüdür. Peritonun uyarılması hem spinal hem de vagus tarafından yönetilen normalde aktif olmayan nöroseptörlerin yardımıyla bir dizi inflamasyon reaksiyonuna neden olmaktadır. Bu yolla oluşan otonomik yanıtın, batin cerrahisi sonrası klinik tabloya da yansıyan metabolik yanıtı oluşturmada büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Açık cerrahi girişimlerde oluşan somatik yanıt rejyonal

anestezi yöntemleri ve periton içi lokal anestezi uygulamaları ile baskılanabilir. Fakat laparoskopik girişimler sonrası gelişen yanıtı baskılamak için peritoneal ve dolayısıyla vagal uyarı nedeniyle, rejyonal anestezi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir.⁽⁸⁾ Tsuji ve ark.⁽⁹⁾ genel anestezi ve torakal epidural anestezi uyguladıkları üst batın cerrahisi geçiren hastalarda ACTH ve kortizol düzeylerinin tamamen baskılanmadığını bildirmiştir. Benzer şekilde Aonu ve ark.⁽¹⁰⁾ çalışmalarında, laparoskopik kolestektomilerde genel anestezi ve beraberinde epidural analjezi uyguladıkları hastalarda stres hormon düzeyleri açısından fark bulmamış ve T₄-T₅ seviyesindeki epidural bloğun laparoskopik girişimler sırasında uyarıyı tetikleyen vagus ve frenik sinirin blokajında yetersiz kaldığını ve stres yanıtının yeterince baskılanmadığını düşünmüşlerdir. Segawa ve ark.⁽¹¹⁾'da benzer şekilde frenik sinirin cerrahi stres sonrası gelişen nöral uyarıda önemli rol oynadığını ve baskılanmasının ancak yüksek servikal blokla mümkün olabileceğini belirtmiştir.

Bu çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Genel anestezi ve intravenöz analjezi uygulanan grup ile genel anestezi beraberinde epidural analjezi uygulanan grup arasında kortizol, insülin, IL-6 değerleri açısından ölçüm yapılan tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçta, cerrahi uyarıdan kaynaklanan adrenokortikal yanıtın ve pnömoperitonium sonrası gelişen vagus ve diyafragma uyarısının torakal epidural yolla yeterli derecede baskılanamamasının etkin olduğu düşünülmüştür. Grup içi değişikliklere bakıldığında literatürle uyumlu olarak en yüksek kortizol düzeyleri cerrahi sırasında ve sonrası 4-6 saati kapsayan dönemde saptanmıştır. Cerrahi sonrası 24. saatlerde ise değerler düşmüş-

tür. Kortizol, katekolaminler ve inflamatuvar mediatörler perioperatif ve postoperatif dönemde kan glukoz düzeyinden sorumludurlar.⁽¹²⁾ Çalışmamızda kortizol ile beraber glukoz düzeylerinde de artış saptanmıştır. Postoperatif dönemde kortizol değerleri düşerken glukoz düzeyleri yüksek kalmaya devam etmiştir. Bu durum postoperatif dönemde görülen insülin direnci ile açıklanmış, nitekim postoperatif 6. ve 24. saatlerde insülin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar insülin direncinin özellikle postoperatif 1.günde belirginleştiğini, normal seviyelere ancak cerrahiden sonraki 9. ve 21. günlerde dönüldüğünü saptamıştır.⁽¹²⁾ İnsülin direnci ve hiperglisemik yanıt cerrahinin yeri, açık veya laparoskopik olmasına göre değişmektedir. Laparoskopik girişimlerde hiperglisemik yanıtın açık cerrahi girişimlere oranla daha az olduğu saptanmıştır. Oluşan hiperinsülinizm ve hiperglisemik yanıtı değişik anestezi metodları ile azaltmak mümkün olmakla beraber özellikle üst batın cerrahisinde bu etki daha azdır.^(11,12)

Epidural analjezi uygulanan grupta intravenöz gruba oranla 6. saatteki anlamlı yüksek glukoz düzeyleri, bu gruptaki hastaların postoperatif dönemde ortalama arter basınçlarının intravenöz analjezi uygulanan gruba oranla daha düşük saptanarak daha fazla sıvı infüzyonuna gereksinim duymuş olabileceği ve cerrahi serviste uygulanan glukoz içerikli sıvıların bu dönemdeki artıştan sorumlu tutulabileceği düşünülmüştür.

Laparoskopik girişimlerde artmış intra-abdominal basınç, renal arter, ven ve parankimi üzerinde oluşturduğu etki ile renal kortikal perfüzyon azalmaktadır. Bu değişiklikler nöroendokrin sistemi etkileyerek, renal vazokonstriksiyona ve

renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna, ADH salınımına yol açmaktadır.^(13,14) Genel anestezi grubu ile genel anestezi ve epidural uygulanan gruplar arasında ADH salınımı açısından fark bulunamamışken, GA ve epidural uygulanan grupta başlangıça oranla diğer 30. dk., 6. saat, 24. saatlerde ADH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Epidural uygulamanın oluşturduğu sempatik bloktan kaynaklanan göreceli hipotansiyon, sistemik damar direncinin azalması nedeniyle aktive olan renin-angiotensin sisteminin ADH artışına neden olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde Yousseff ve ark.⁽¹⁵⁾ GA beraberinde epidural uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, peroperatif 30. ve 45. dk.'lardaki ADH artışının epidural analjeziyle sağlanan splannik kan akımındaki azalma sonucu olduğunu düşünmüştür. Yoshitake ve ark.⁽¹⁶⁾ pnömoperiton sırasında uygulanan lokal anesteziğin abdominal kan akımını azaltarak ADH salınımında artışa neden olduğunu ileri sürmüştür.

IL-6 stres cevabın oluşmasında rol oynayan mediatörlerden biridir ve plazma konsantrasyonunun doku hasarının şiddeti ile orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca hipofiz-hipotalamus aksının ve sürrenallerin uyarılması ile kortizol ve norepinefrin düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır.^(17,18) Çalışmalar kortizol düzeylerinin özellikle üst batin cerrahisi sırasında aktive olan hipofiz ve sürrenal nedeniyle torasik epidural ve genel anestezi kombinasyonu uygulanan hastalarda dahi düşmediğini saptamıştır.⁽¹²⁾ Çalışmamızda IL 6 değerleri açısından gruplar arası fark bulunamazken, Grup GA da başlangıç düzeyine oranla 6. saatte anlamlı bir artış saptanmıştır. IL-6 değerleri literatürle uyumlu olarak geç postoperatif dönemde artmaya başlamış ve 24.

saattede de yüksek kalmış veya artmaya devam etmiştir. Doku hasarını oluşturan mediatörlerin salınımını yöneten IL-6 inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Bu anlamda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da 6. saatte Grup GA da IL-6 değerindeki anlamlı artışın Grup EA da aynı dönemdeki inflamasyon yanıtının daha iyi baskılandığının dolaylı bir göstergesi olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışmada laparoskopik hiatal herni cerrahisi sırasında uygulanan epidural analjezinin cerrahi stres yanıtı baskılamada sistemik uygulanan opioidlere bir üstünlüğü olmadığı bulunmuştur. Torasik epidural anestezi sempatoadrenal yanıtı baskılayarak etki göstermektedir. Laparoskopik girişimler sırasında ise oluşan cerrahi stres sempatik sistem yanı sıra nervus frenikus ve vagusun aktivasyonun katkısıyla oluşmaktadır. Bu nedenle epidural analjezi ve intravenöz opioid uygulamasının benzer klinik etkinlik gösterdiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg* 2005;101:1521-7. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000184287.15086.1E>
2. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2010;22:250-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.07.011> PMID:20522354
3. Marana R, Margutti F, Catalano GF, Marana E. Stress response to endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:303-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00001703-200008000-00007> PMID:10954151
4. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y et al. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Ped Anesth* 2004;14:748-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01278.x>

- PMid:15330957
5. Kehlet H, Nielsen HJ. Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction and risk of infectious complications. *New Horiz* 1998;6:80-8.
 6. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97:833-7. PMid:12933411
 7. Beilin B, Bessler H, Mayburd E et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98:151-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200301000-00024> PMid:12502991
 8. Kahokehr A, Sammour T, Srinivasa S, Hill AG. Metabolic response to abdominal surgery: The 2-wound model. *Surgery* 2011;149:301-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.020> PMid:21145570
 9. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800700223> PMid:6824898
 10. Aono H, Takeda A, Tarver S, Goto H. Stress response in three different anesthetic techniques for carbondioxide laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 1998;10:546. [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180\(98\)00079-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180(98)00079-8)
 11. Segawa H, Mori K, Kasai K, Fukata J, Nakao K. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 1996;82:1215-24. PMid:8638794
 12. Akhtar S, Barash P, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010;110:478-97. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6be63>
 13. Are C, Kutka M, Talamini M. Effect of laparoscopic antireflux surgery upon renal blood flow. *Am J Surg* 2002;183:419-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(02\)00824-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00824-3)
 14. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall lift method. *Anesth Analg* 1997;85:886-91. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199710000-00032>
 15. Youssef MA, Saleh Al-Mulhim A. Effects of different anesthetic techniques on antidiuretic hormone secretion laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007;21:1543-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-006-9166-8> PMid:17762955
 16. Yoshitake S, Mizutani A, Shingu C, Hattori S, Takayuki T. Effect of local anesthetic on abdominal blood flows and ADH secretion during pneumoperitoneum. *Anesthesiology* 2001;95:A665.
 17. Karayiannakis AJ, Marki GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467-71. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800840411> PMid:9112894
 18. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36. PMid:1689567 PMCID:1133681