

Abdominotorasik Özofajektomilerde Hasta Kontrollü Analjezi ve Cerrahi Stres Yanıtına Etkileri

THE PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA TECHNIQUE IN ABDOMINOTHORACIC ESOPHAGECTOMY PROCEDURES AND ITS EFFECTS ON THE SURGICAL STRESS RESPONSE

Dr. Şeyda ÖZGÜNAY,^a Dr. Züleyha KAZAK,^b Dr. Hande ERDİ,^b
Dr. Sacide DEMİRALP,^b Dr. Feyhan ÖKTEN^b

^aAnesteziyoloji Bölümü, Bursa Devlet Hastanesi, BURSA

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç Bu çalışma torakoabdominal özofajektomi yapılacak hastalarda ağrı tedavisinde konvansiyonel torakal epidural yöntemle lokal anestezi olarak bupivakain ve fentanilin farklı kombinasyonlarının preemptif ve postoperatif uygulanmasıyla; ağrının giderilmesi, strese cevabın baskılanması ve en uygun stratejinin saptanması amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Göğüs Cerrahisi ameliyathanesinde abdominotorasik özofajektomi yapılacak 40 opere edilebilir özofagus kanserli hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar her grupta 10 olmak üzere 4 gruba ayrılmış; grup I preemptif bupivakain, grup II postoperatif bupivakain, grup III preemptif bupivakain+fentanil, grup IV ise postoperatif bupivakain+fentanil olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara operasyondan önce torakal epidural kateter yerleştirildi ve gruplara göre değişen analjezi protokolleri 48 saat boyunca PCEA şeklinde ayarlandı. Operasyon sonunda tüm hastalara 30. dak dan başlamak üzere VAS (Vizüel analog skala), VASÖ ve VPS (Verbal Pain Skor) ile ağrı kontrolü yapıldı ve 24 saate kadar kaydedildi. Tüm hastalarda operasyon akşamı ve sabahı ile postoperatif 1.gün akşam stres hormonları değerleri istendi ve kaydedildi.

Bulgular: Sonuçta abdominotorasik özofajektomi girişimlerinde torakal epidural kateter ile hasta kontrollü analjezi yöntemi kullanılarak yapılan ağrı tümüyle ortadan kaldırılamasa da etkin ve güvenilir bir analjezi sağlanmıştır. Bu yöntemde kullanılan ajanlardan bupivakain ve bupivakain + fentanil kombinasyonlarının ve söz konusu ajanların operasyondan önce ve preemptif olarak veya postoperatif uygulanmasının da ağrı giderilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. Ancak VAS, VASÖ ve VPS ölçümlerinde en düşük skorların preemptif bupivakain grubu olduğu ve bupivakainin uygun konsantrasyonda kullanıldığında avantajlı seçim olabileceği düşünülmüştür.

Stres yanıt açısından ise preemptif gruplarda daha kısa süreli bir stres yanıt oluşmuş, tüm gruplarda stres hormon artışı tamamiyle baskılanamamış ancak bu artış beklenenden daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Lokal anesteziğin opioidlerden daha iyi stres yanıtı baskıladığı savı tam olarak desteklenmemiş ancak, tek başına bupivakainin major travmatik operasyonlarda preemptif olarak uygulanmasının olası opioid yan etkileri olmaksızın güvenle kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Abdominotorasik özofajektomi, epidural, hasta kontrollü epidural analjezi, bupivakain, fentanil

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:58-67

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Züleyha KAZAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Sıhhiye, ANKARA
zkazak68@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: This study is planned to maintain analgesia, to suppress the stress response to surgery and to determine the most suitable strategy for preemptive and postoperative administration of different dose combinations of Bupivacain and Fentanyl via conventional epidural technique in patients who are going to undergo thoracoabdominal esophagectomy.

Material and Methods: This study was performed on 40 operable esophagus cancer patients to whom abdominotoracic esophagectomy will be applied at Ankara University of Medicine, İbn-i Sina Hospital, operating room of Thoracic Surgery Department. Patients were divided into four groups as each group has a number of 10 people. Group I was defined as preemptive bupivacaine, group II as postoperative bupivacaine, group III as preemptive bupivacaine + fentanyl and group IV as postoperative bupivacaine +fentanyl. A thoracic epidural catheter was placed to every patient before the surgery and analgesia protocols that are differing according to the groups were set as PCA for 48 hours. At the end of the surgery, pain control was applied to all patients by using VAS, VASÖ, VPS as beginning from the 30th minute and reported until the first 24 hours. Stress hormon values of the operation morning and the night and the postoperative first day were wanted and reported.

Results: Finally, although pain couldn't be prevented in abdominotoracic esophagectomy procedures by patient controlled analgesia technique through a thoracic epidural catheter, an effective and reliable analgesia was provided. It was shown that bupivacaine and bupivacaine+fentanyl combination that were used in this technique and usage of these agents before the operation and preemptively or postoperatively didn't make a statistically significant difference. However it was thought that preemptive bupivacaine group could be the lowest scores in VAS, VASÖ and VPS measurements and the usage of adequate concentration of bupivacaine could be the most advantage choice.

For stress response, it was shown that a shorter term of stress response occurred in preemptive groups, increase in stress hormone was not completely suppressed in all groups but this increase was much lower from the expected.

Conclusion: The hypothesis of more suppression of stress response by local anaesthetics than opioids was not completely supported however, it was resulted in lonely preemptive usage of bupivacaine during major traumatic operations can be used safely without any probable adverse effects of opioids.

Key Words: Abdominotoracic esophagectomy, epidural, patient controlled epidural analgesia, bupivacaine, fentanyl

Stres yanıt ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, travma ve doku hasarına metabolik yanıt olarak gelişen olaylar zincirini oluşturmaktadır. Söz konusu stres yanıtın baskılanması

için geliştirilen stratejilerin, postoperatif olumsuz sonuçları önleyebileceği bilinmektedir.¹⁻⁸

Günümüzde stres yanıtın önlenmesi amacıyla yapılan ağrı tedavisi, yeterli tidal volüm ve vital kapasite oluşturulmasına, etkili öksürme eforuna ve göğüs fizyoterapisine uyum sağlamaya yardımcı olur ve bu şekilde postoperatif akciğer komplikasyonları engellenebilir; aynı zamanda miyokardiyal oksijen ihtiyacını artıran ve sol ventrikül perfüzyonunu bozan sempatik aktivite minimale indirilir.^{4,6,9,10}

Postoperatif ağrının önlenmesinde; epidural analjezinin özellikle alt batın girişimlerinde başarısı gösterilmiş olmasına karşın, üst abdomen ve toraks girişimlerinde stres cevabın benzer inhibisyonu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.^{1,5,9,11-25}

Postoperatif analjezide günümüzde geçerli teknikler arasında epidural opioid ve lokal anestezi uygulaması, hasta kontrollü analjezi ve intravenöz sürekli opioid infüzyonu gibi uygulamalar yer almaktadır. Bu uygulamalarda kullanılacak ilaçlar lokal anestezi, opioidler, adjuvan alternatif ajanlar olarak belirtilmektedir.^{9,11-13}

Özofagus kanser cerrahisi yüksek risk grubu hastalarda gerçekleştirilen ve önemli derecede morbidite ve mortalite ile birlikte olan bir girişimdir. Uzun anestezi süresi, geniş torakotomi insizyonu ve torakoabdominal insizyon ile birlikte bazen servikal kesi, ileri yaş, kronik sigara kullanımı, göğüs deformiteleri, kötü beslenme gibi hastaya ait ek patolojiler, bu girişimden sonra hastaların postoperatif erken dönemde kardiyopulmoner komplikasyonlarla ve daha sonra da anastomoz yetmezliği ile kaybedilmesine neden olabilmektedir.²⁶⁻²⁸

Özofagus kanser cerrahisinde genel anesteziye ek olarak, torasik epidural anestezinin benzer riskli girişimlerde olduğu gibi yeterli bir postoperatif analjezi ile söz konusu komplikasyonları ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilmektedir.^{27,29-31} Söz konusu analjezinin operasyon öncesi başlamasının (preemptif analjezi) daha fazla avantaj sağladığı bilinmektedir.^{32,33}

Abdominotorasik özofajektomilerden sonraki mortalite oranı son yıllarda %10'lara kadar düşürü-

lebilmıştır. Bu sonuç, postoperatif hasta hazırlığının iyi olması, peroperatif dikkatli monitorizasyon, postoperatif bakım ve ağrı giderici tekniklerin gelişmesi, cerrahi tekniğin gelişmesi ve operasyon süresinin kısılması gibi nedenlere bağlanmaktadır. Dolayısıyla, ameliyathanede erken ekstübasyon mümkün olabilmekte, yoğun bakım ve hastaneden çıkış süresi kısaltılmakta ve bunlara paralel olarak hastane masraflarında azalma sağlanabilmektedir.

Bu çalışma, torakoabdominal özofajektomi yapılacak özofagus kanserli hastalarda ağrı tedavisinde konvansiyonel torakal epidural yöntemle lokal anestezi olarak bupivakain ve opioid olarak da fentanilin farklı kombinasyonlarının preemptif ve postoperatif uygulanmasıyla; hastalarda ağrının giderilmesi, strese cevabın baskılanması ve en uygun stratejinin saptanması amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra, elektif şartlarda torakoabdominal özofajektomi uygulanacak özofagus kanserli ASA I-III grubuna dahil 12 kadın, 28 erkek toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya torakotomi ve laparotomi yapılacak özofagus kanseri olan hastalar dahil edildi. Operasyondan bir gün önce preoperatif vizit yapılarak hastalara epidural uygulaması, kateter ve hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA) hakkında bilgi verilerek hastalardan yazılı ve sözlü onay alındı. Endokrin hastalığı, opioid bağımlılığı, kullanılacak ilaçlara alerjisi olanlar, akut ve kronik enfeksiyonu olanlar, kooperasyon kurulumayanlar ve epidural kateter yerleştirme kontrendikasyonu olanlar (koagülopati, kateterizasyon bölgesinde enfeksiyon, ağır hipovolemi) çalışma grubuna alınmadı.

Hastalar her grupta 10 hasta olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Grup I'de preemptif bupivakain (Grup PB, n= 10), Grup II'de postoperatif bupivakain (Grup B, n= 10), Grup III'te preemptif bupivakain +fentanil Grup IV'te postoperatif bupivakain +fentanil (Grup BF, n= 10) solüsyonu epidural yolla verildi. Tüm hastalara postoperatif 48 saat süresince hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA) uygulandı.

Tüm gruplardaki hastalara premedikasyon için 0.5 mg atropin ve 25 mg pethidine HCL uygulan-

dıktan sonra, operasyon odasına alındılar. Preoperatif dönemde hormon değerlerinin incelenmesi için kan örnekleri alındıktan sonra, hastalar monitorize edilerek kan basıncı, O₂ saturasyonu ve EKG takibi yapıldı ve 10 dk. aralıkla tüm bu parametreler kaydedildi.

Hastalara lateral pozisyon verilerek bölgesel temizlik yapıldıktan sonra %2'lik prilokain ile lokal anestezi uygulandı. 18 gauge Tuohy iğnesi ile T6-10 intervertebral aralıktan orta hattan girilerek, asılı damla tekniği ile epidural aralık saptandı. Epidural kateter sefale doğru 4-5 cm ilerletilerek epidural aralığa yerleştirilip hasta supin pozisyonunda iken 2.5 ml %1 lidokain solüsyonu ile test dozu uygulandı. Preemptif gruplarda epidural kateterden ilaç verildikten sonra dermatomlara göre duyuusal anestezinin seviyesi, bilateral midklavilakular hatta torakal ve lumbal alanda pinpirik metoduyla belirlendi.

Grup I (PB)'de anestezi indüksiyonundan 20 dk. önce, Grup II (B)'de aynı doz cerrahi bitiminden 20 dk. önce epidural kateterden verildi. Grup III (PBF)'te yine indüksiyondan 20 dk. önce 20 ml hacim içinde %0.125 bupivakain + 2µg/ml fentanil (4.8 ml %5 bupivakain + 0.8 ml fentanil + 14.4 ml serum fizyolojik) ve Grup IV (BF)'te ise cerrahi bitiminden 20 dk. önce aynı karışım epidural kateterden uygulandı.

Grup I (PB)'de cerrahi işlemin başlamasıyla 1mg/ml bupivakain, Grup III (PBF)'te ise mililitresinde 0.8 mg bupivakain + 2 µg fentanil içeren solüsyon epidural infüzyonla 10 ml/saat hızla vermeye başlandı. Kan basıncı ve kalp hızı başlangıç değerinin %20 altına düştüğünde infüzyona ara verildi. Grup II ve IV'te intraoperatif infüzyon yapılmadı, epidural ilaç uygulaması cerrahi bitiminden 20 dk. önce başlatıldı.

Anestezi indüksiyonu iv 5-7 mg/kg tiyopental sodyum ile yapıldı. Kas gevşetici olarak vekuronyum iv 0.08-0.1mg/kg uygulandı ve endotrakeal entübasyon sağlandı. Anestezi idamesinde %2-4 sevofluran, %50 N₂O ve %50 oksijen karışımı inhalasyonu uygulandı. Operasyon boyunca hastalara opioid verilmedi. İntraoperatif hipotansiyon (bazal değer in sistolik kan basıncı (SKB) için %30'dan daha fazla düşmesi veya SKB'nin 80

mgHg altına düşmesi) ve bradikardi (kalp hızının 50 atım/dk. altına düşmesi gibi kardiovasküler etkiler tedavi edildi ve bunların tedavisinde kullanılan atropin, efedrin gibi ilaçlar ve dozları ayrı ayrı kaydedildi.

Ağrı VAS (Vizüel analog skala; 10) ve VPS (verbal pain skor; 0:ağrı yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli, 4: dayanılmaz) ile takip edildi. Operasyondan sonra ilk 4 saat yarım saatte bir, daha sonra 12 ve 24. saatte VAS, VPS ile ağrı kontrol edilirken, sedasyon için ise sedasyon skoru (0: uyanık, 1:uykuya meyilli kolay uyanıyor, 2: uykulu, 3:uykuya meyilli zor uyanıyor, 4: ağırlı uyarana yanıt var ve 5: uyarana yanıt yok) kullanıldı. VAS >5 olduğunda metamizol ampul im uygulandı. Sedasyon skoru uykulu olduğunda infüzyona ara verildi. Epidural kateterden ilaç verilmeden önce, verildikten 5, 10 ve 20 dak sonra sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu kaydedildi. Tüm operasyon boyunca bu parametreler her 10 dk.da bir kaydedildi.

Operasyondan önceki gün akşam 18:00'de, operasyon günü sabah saat 7:30 ve akşam 18:00'de ve postoperatif 1. gün akşam 18:00'de olmak üzere 4 kez ACTH, kortizol, adrenalin, noradrenalin için kan örnekleri alındı.

Postoperatif tüm hastalara hasta kontrollü analjezi cihazı ile PCEA uygulandı. Grup I ve Grup II'de 1mg/ml bupivakain, Grup III ve Grup IV'te ise 0.8mg/ml bupivakain + 2µg/ml fentanil olacak şekilde solüsyon hazırlandı. Daha sonra bu solüsyondan 5 ml yükleme, 6ml bolus, 4ml/sa PCEA ile infüzyon kilitli kalma süresi 30 dk. olacak şekilde yapıldı ve postoperatif 48 saat devam edildi. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif analjezik solüsyonlar ve özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Postoperatif dönemde bulantı, kusma, titreme baş ağrısı, bel ağrısı, solunum depresyonu, kaşıntı, ağızda kuruluk, terleme gibi yan etkiler postoperatif 2 gün süresince takip edildi.

Endokrinolojik Analiz Yöntemleri

Adrenalin, noradrenalin, kortizol, ACTH ölçümleri radyoimmünoassay (RIA) tekniğiyle yapılmıştır.

Tablo 1. Çalışma gruplarında epidural yolla uygulanan tedavi protokolü.

	Grup I (PB)	Grup II (B)	Grup III (PBF)	Grup IV (BF)
Preoperatif				
İlaç	%0.125B	-	%0.125B+2 µg/mlF	-
Doz (ml)	20		20	
İntraoperatif				
İlaç (ml)	1 mgB	-	0.8 mgB+2 µg/mlF	-
İnf.Hızı ml/sa	10	-	10	-
Postoperatif				
İlaç	-	%0.125B	-	%0.125B+2 µg/mlF
Doz (ml)	-	20	-	20
Postoperatif PCEA				
İlaç:				
B*(mg/ml)	1	1	0.8	0.8
F**(µg/mL)	-	-	2	2
Yükleme (ml)	5	5	5	5
Bolus (ml)	6	6	6	6
İnfüzyon ml/sa	4	4	4	4
Süre (saat)	48	48	48	48

*bupivacaine **fentanil

İstatiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal- Wallis varyans analizi yöntemiyle incelendi. Farklılık varsa hangi gruptan kaynaklandığı Dunn testi kullanılarak bulundu. Cinsiyet testi araştırılırken Ki-kare testi uygulandı.

Zamanlar arasındaki farklılık Friedman testi ile incelendi. Eğer farklılık varsa hangi gruptan kaynaklandığı Friedman çoklu karşılaştırma testiyle bulundu. P değeri 0.05'ten küçükse anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya her gruptan 10'ar olmak üzere opere edilebilir evrede 40 özofagus kanseri vakası dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Çalışma grupları arasında yaş, cins, boy, vücut ağırlığı ve ASA kategorileri açısından farklılık bulunamadı.

Operasyona Ait Özellikler

Anestezi süresi anestezi induksiyonundan ekstübasyona kadar geçen süre olarak kabul edildi. Tablo 3'te gruptaki anestezi süreleri, intraoperatif uygulanan toplam sıvı miktarı, tahmini kanama miktarı gösterilmektedir. Bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır.

Postoperatif Ağrı ve Sedasyon Skorlamaları

Postoperatif dönemde; 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240. dk. ile 12. ve 24. saatte visüel analog skala (VAS) ile değerlendirilen ağrı (Şekil 1), öksü-

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri (ortalama ± SD).

	Grup I (PB) n:10	Grup II (B) n:10	Grup III (PBF) n:10	Grup IV (BF) n:10
Yaş (yıl)	61.14 ± 10.33	66.00 ± 16.44	55.83 ± 10.30	56.71 ± 11.23
Cins (K/E)	3/7	4/6	2/8	3/7
Boy (cm)	162.85 ± 8.21	164.57 ± 6.42	170.71 ± 6.67	168.57 ± 7.48
Ağırlık (kg)	64.28 ± 14.87	68.00 ± 15.14	69.42 ± 15.59	64.85 ± 11.79

Tablo 3. Operasyona ait özellikler (ortalama \pm SD).

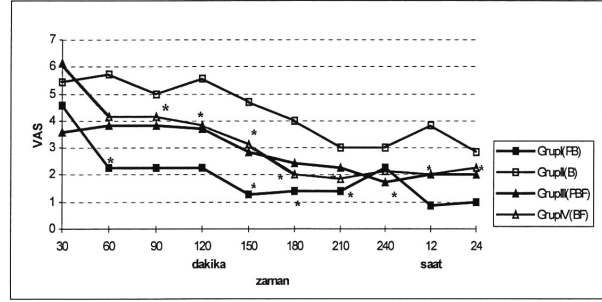
	Grup I (PB)	Grup II (B)	Grup III (PBF)	Grup IV (BF)
Anestezi süresi (saat)	4.85 \pm 1.06	5.42 \pm 1.13	5.85 \pm 1.34	6.00 \pm 0.0
Perop. verilen sıvı miktarı (ml)	3357 \pm 1029	4200 \pm 1408	4578 \pm 1213	4442 \pm 1017
Hesaplanan kan kaybı (ml)	457 \pm 113	357 \pm 159	485 \pm 241	642 \pm 395

rük sırasındaki VAS (VASÖ) skorları (Şekil 2) ve sözel ağrı skalası-verbal pain skala (VPS) (Şekil 3) açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

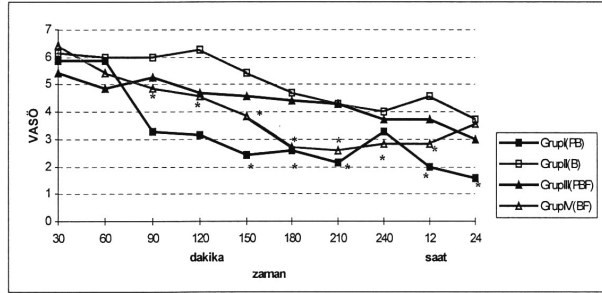
VAS skorları açısından grup içi değerlendirilmede, hastalar uyandıığında postoperatif 30. dk.da elde edilen VAS skorları, diğer zaman aralıklarında elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Grup I'de 60, 150, 180 ve 210. dk.larda değerlendirilen VAS skorları 30. dk. değerinden daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1). Grup II ve III'teki ortalama VAS skorları açısından grup içi değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı. Grup IV'te ise 90, 120, 150, 180, 210, 240. dk.larda, 12. ve 24. saatlerde değerlendirilen VAS skorları 30. dk.da değerlendirilen VAS skorlarından düşük bulundu ($p < 0.05$).

VASÖ skorları açısından da grup içi değerlendirmede, hastalar uyandıığında postoperatif dönemde 30. dk.da elde edilen VASÖ skorları diğer zaman aralıklarında elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Grup I'de 150, 180, 210. dk.larda, 12. ve 24. saatte değerlendirilen VASÖ skorları 30. dk.da değerlendirilen ortalama VASÖ skorundan düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 2). Grup II ve grup III'teki ortalama VASÖ skorları açısından grup içi değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı. Grup IV'te ise 90, 120, 150, 180, 210, 240. dk.lar, 12 saatte değerlendirilen VASÖ skorları 30. dk.da değerlendirilen VASÖ skorundan düşük bulundu ($p < 0.05$).

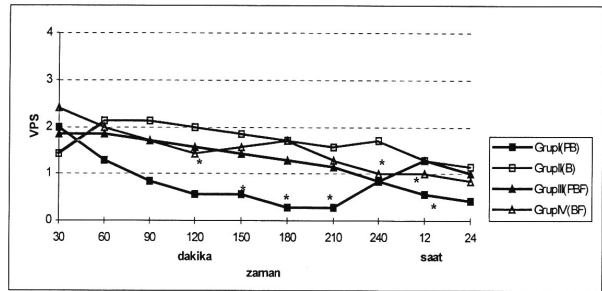
VPS skorlarının grup içi değerlendirilmesinde hastalar ilk uyandıığında postoperatif 30. dk.da değerlendirilen VPS skorları, diğer ölçüm aralıklarında elde edilen VPS skorları ile karşılaştırıldı. Grup I'de 150, 180, 210. dk.lar ve 12. saatte değerlendirilen VPS skorları 30. dk.da değerlendirilen ortalama VPS skorundan daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 3). Grup II ve III'teki ortalama VPS skorları açısından grup içi değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 1. Çalışma gruplarında vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilen postoperatif ağrı skorlaması (ortalama \pm SD). * $p < 0.05$ preop değerler ile karşılaştırıldığında



Şekil 2. Çalışma gruplarında öksürme sırasında vizüel analog skala (VASÖ) ile değerlendirilen postoperatif ağrı skorları (ortalama \pm SD). * $p < 0.05$ başlangıç değerine göre



Şekil 3. Çalışma gruplarında sözel ağrı skalası-verbal pain skala (VPS) ile değerlendirilen postoperatif ağrı skorları (ortalama \pm SD). * $p < 0.05$ başlangıç değerine göre

Grup IV'de 120, 240. dk.lar ve 12. saatte değerlendirilen VPS skoru 30. dk.da değerlendirilen VPS skorundan daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

Hemodinamik Değişiklikler

Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncında oluşan değişiklikler tüm hastalarda preoperatif, epidural kateter takıldıktan 10 ve 20, induksiyondan sonra 10, 20, 30. dk.larda ve daha sonra 30 dk. aralıklarla ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarında gruplar arası fark yoktu

Stres Hormonlarının Değerlendirilmesinden Elde Edilen Sonuçlar

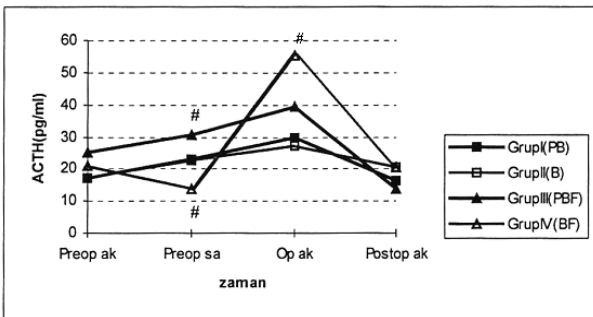
ACTH

Gruplar arası değerlendirmede preoperatif sabah elde edilen ölçüm Grup IV'te diğer gruplardan daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Buna karşın aynı grupta operasyon akşamı değeri diğer gruplardan daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III'te ise preoperatif sabah elde edilen ölçüm diğer gruplardan daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4).

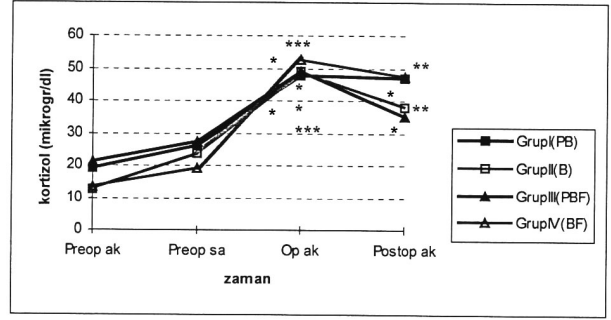
Bazal ölçüm değerleri farklı olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı ancak Grup IV'ün dışında genel olarak tüm grupların ACTH değişiklikleri yönünden davranışı benzer bulundu.

Kortizol

Bazal değerler farklı olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı. Grup içi değerlendirmede preoperatif akşam elde edilen ölçüm diğer aralıkları ile karşılaştırıldığında Grup I ve III'te ameliyat günü akşam kortizol değeri başlangıç değerine göre arttı ($p < 0.05$). Grup II'de ve IV'te ameliyat günü ve bir gün sonraki akşam değerleri preoperatif akşam değerinden daha yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 5).

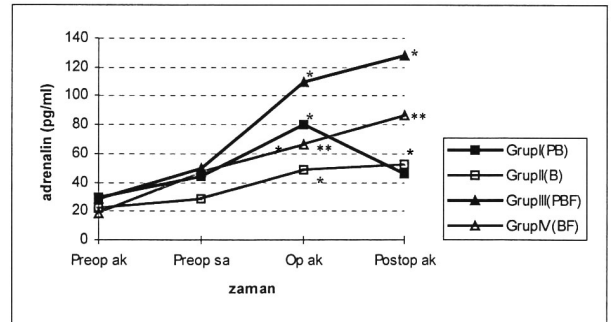


Şekil 4. Çalışma gruplarında ölçüm yapılan zaman aralıklarında ACTH değişiklikleri (ortalama \pm SD) (normal değer < 60 pg/ml). # $p < 0.05$ diğer gruplarla karşılaştırıldığında



Şekil 5. Çalışma gruplarında ölçüm yapılan zaman aralıklarında kortizol değişiklikleri (ortalama \pm SD) (normal değerler erişkinde sabah: 7-25 μ /dl, akşam: 2-14 μ /dl).

* $p < 0.05$ grup içi karşılaştırmada, preoperatif akşam değerleri ile karşılaştırıldığında



Şekil 6. Çalışma gruplarında ölçüm yapılan zaman aralıklarında adrenalin değişiklikleri (ortalama \pm SD) (normal değer ≤ 110 pg/ml).

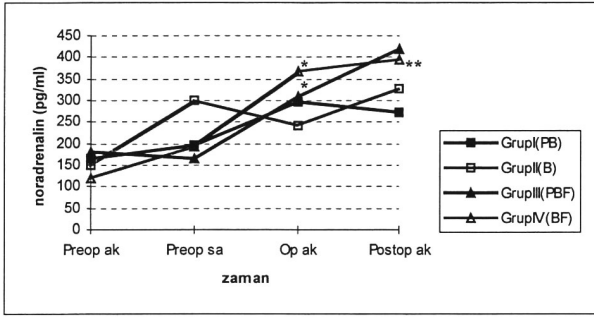
* $p < 0.05$ preoperatif akşam değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı

Adrenalin

Bazal değerler farklı olduğu için gruplararası değerlendirme yapılamadı. Grup içi değerlendirmede preoperatif akşam elde edilen ölçüm diğer zaman aralıkları ile karşılaştırıldı. Bu şekilde değerlendirildiğinde Grup I ve Grup II'de ameliyat günü akşam adrenalin değeri başlangıç değerine göre yükseldi ($p < 0.05$). Grup III ve IV'te ise ameliyat günü ve bir gün sonraki akşam değerleri, preoperatif akşam değerinden yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 6).

Noradrenalin

Bazal değerler farklı olduğu için gruplar arası değerlendirme yapılamadı. Grup içi değerlendirmede preoperatif akşam elde edilen ölçüm diğer zaman aralıkları ile karşılaştırıldı. Bu şekilde değerlendirildiğinde grup I ve II'de ameliyat günü



Şekil 7. Çalışma gruplarında ölçüm yapılan zaman aralıklarında noradrenalin değişiklikleri (ortalama \pm SD) (normal değer <70-750 pg/ml).

* $p < 0.05$ preoperatif akşam değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı

akşam noradrenalin değerleri başlangıç değerine göre karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Grup III'te ameliyat günü akşam noradrenalin değeri preoperatif akşam ve sabaha göre yükseldi ($p < 0.05$). Grup IV'te ameliyat günü ve bir gün sonraki akşam değerleri, preoperatif akşam değerinden daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 7).

Tartışma

Alt abdominal cerrahi girişimlerde epidural analjezinin etkinliğini inceleyen pek çok çalışmada, bu yöntemin etkin ve güvenilir şekilde ağrı ve stres yanıtı önlediği bildirilmiştir.^{15-17,21} Bununla birlikte, epidural analjezinin üst abdominal ve torakal cerrahi girişimlerde stres yanıtı baskılamada, alt abdominal girişimlerden daha az etkili olduğu ileri sürülmektedir.^{5,6} Bu konuda öne sürülen mekanizmalar ise, vagal ve frenik afferentlerin bloke olmaması, yetersiz afferent ve efferent simpatik blokaj ve yetersiz afferent somatik blokajdır. Cerrahi stres yanıtın tam olarak baskılanmasında ağrının giderilmesi tek başına yeterli değildir, çünkü bu yolla yavaş ileti yapan C liflerinin yeterli blokajına karşın, hızlı ileti yapan afferent yollar yeterli bloke edilemezler. Bu eksikliği ancak farklı analjezi rejimlerinin kombinasyonunun giderilebileceği açıktır. Benzon ve ark. 9130 torakotomi vaka-sında epidural yolla opioid uygulamışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu yaklaşımın etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.⁹ Bu konudaki kaynakların incelenmesinde torakotomi girişimlerinde opioidlerden en fazla tercih edilen ajanların morfin ve fentanil, olduğu

ancak bu ajanlardan birinin diğerine üstünlüğü konusunda herhangi bir ortak görüşün bulunmadığı görülmektedir. Fentanil yüksek derecede lipofiliktir, bu nedenle etkisi hızlı başlar ve intravenöz dozunun %50-100'ü kadar dozda etkin analjezi sağlar. Bu özelliklerinden dolayı yüksek torakal analjezide en uygun ajan fentanil olarak kabul edilmektedir. Fentanilin infüzyon şeklinde uygulanmasının bolus uygulamadan daha avantajlı ve daha efektif olduğu bildirildiğinden biz de infüzyon şeklinde uyguladık.³⁴ Kahn ve ark.²⁶ özofajektomi girişimlerinde torasik epidural analjezi için fentanil-bupivakain kombinasyonunu lomber epidural analjezi için morfin ile karşılaştırmışlar ve torasik epidural uygulananlarda daha iyi ağrı kontrolü sağlandığını ve daha erken ekstübe edildiğini bildirmişlerdir.

Torasik cerrahide ağrıya neden olan çok sayıda perioperatif nosiseptif uyarı bulunmaktadır; kostaların ekarte edilmesi hatta kırılması, toraks drenaj kanüllerinin yerleştirilmesi, interkostal sinir hasarı, kas zedelenmesi, plevral irritasyon son derece ağrılı işlemlerdir.

Bizim çalışmamızda da postoperatif özellikle erken dönemde hiçbir çalışma grubunda ağrının tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamış ve ortalama VAS skorları 4'ün üzerinde seyretmiştir, diğer zaman aralıklarında ise tüm gruplarda VAS skorları kabul edilebilir düzeydedir ($4 <$). Gruplar arasında VAS ve öksürükle VAS skorları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, preemptif bupivakain grubunda skorlar diğer gruplardan daha düşük seyretmiştir. Bu durum preemptif bupivakainin torakotomi sonrası ağrıdaki etkisinin olmadığını bildiren çalışmalarla çelişkili görülmektedir. Bupivakainin torakotomi ağrı kontrolünde etkili olduğu ancak preemptif uygulamasının ek yarar sağlamadığını bildiren çalışmalar vardır.^{14,19} Aguilar ve ark.³² yaptığı bir çalışmada preoperatif bupivakain uygulamasıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu araştırmacılar, aynı zamanda afferent C liflerindeki aktivitenin operasyondan sonra inflamasyon ve yarada hiperaljezi gibi nedenlerle oluşabileceğini bu durumda yeterli analjezik tedavinin optimal doz ve konsantrasyonunda preoperatif olarak başlaması ve postoperatif

devam etmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bupivakaine ait yan etkilerin (aşırı sempatik blokaj veya nadiren motor blok) epidural kateter ile infüzyon yapılarak azaltılabileceği bildirilmektedir.^{16,19,21} Bizim çalışmamızda da yan etkilerinin azaltılması amacıyla epidural bupivakain infüzyonu uygulanmış ve hiçbir hastada motor blok ve benzeri yan etkiler görülmemiştir. Çalışma gruplarından preemptif epidural bupivakain (Grup I) ve preemptif bupivakain + fentanil (Grup III) uygulanan gruplarda intraoperatif hemodinamik ölçümler (sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları ve kalp hızı) intraoperatif dönemde epidural ajan uygulaması yapılmayan ve genel anestezi ile idame eden Grup II ve Grup IV'den aynı zaman aralıklarında değerlendirildiğinde farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak epidural yolla uygulanan bu çalışma protokolüne ait dozlarda lokal anestezi ve opioidlerin intraoperatif hemodinamik değişiklikler açısından genel anesteziye benzer etki gösterdiği ve sempatik blokaj ya da sistemik etki ile hemodinamik ek zararlı etkisinin olmadığı söylenebilir.

Bu çalışmamızda torakotomi sonrası ağrının önlenmesinde preoperatif olarak tek başına bupivakain ve bupivakain + fentanil uygulamasının etkileri operasyonun sonunda uygulamaya başlanan epidural bupivakain ve bupivakain + fentanil etkileri ile karşılaştırıldı. Bu şekilde hem preemptif uygulamanın etkinliği, hem de torasik epidural analjezinin etkinliğinin değerlendirilmesi sağlandı. Çalışma grupları arasında ağrı ölçüm skorları açısından istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak istirahatte VAS, öksürükle VAS ve VPS skorları açısından preemptif epidural bupivakain (Grup1) grubunda en düşük ağrı skorları elde edilmiştir. Bu çalışmada preemptif bupivakainin torakotomi sonrası ağrıya etkisiz olduğunu bildiren Aguiler ve ark.nın³² çalışmasından farklı sonuç elde edilmesinin, bu çalışmada uygulanan bupivakain konsantrasyonunun daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Kaynak incelemesinde, abdominotorasik özofajektomi uygulanan hastalarda torasik epidural analjezinin preemptif uygulamasının, postoperatif torasik epidural ile karşılaştırıldığı ve bu yöntemle-

rin postoperatif analjezideki ve cerrahi girişime stres yanıtın baskılanmasındaki etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan mevcut verilerle çalışmanın bu konudaki yapılacak diğer çalışmalara temel oluşturulacağı düşünülebilir.

Abdominotorasik özofajektomi uygulanan vakaların incelendiği çalışmalarda, yüksek risk grubu olarak kabul edilen bu hasta popülasyonunda, erken ekstübasyon ve mobilizasyona olanak sağladığı için yüzeysel genel anesteziye ek olarak torasik epidural analjezi uygun anestezi seçimi olarak önerilmektedir ve bu amaçla bupivakain ve fentanil tercih edilen ajanlardır.²⁶ Tsui ve ark. Hong-Kong'da erişkin erkeklerin ölüm nedenlerinde 5. sırayı özofagus kanserinin aldığını ve bu hastalarda postoperatif mortalitenin en sık nedeni ise solunum yetmezliği olduğunu bildirmişlerdir.²⁷

Bu çalışmamızda ACTH değerleri açısından oluşan değişikliklere yorum getirilememiştir. ACTH sonuçlarındaki bu farklılıklar postoperatif dönemde de devam etmiş ancak gruplar arası farklılık bulunamamıştır. Kortizol değerleri ise bütün gruplarda operasyon akşamında preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında artmıştır; bu artış preoperatif tedavi uygulanmayan gruplarda postoperatif 1. günün akşamında da devam etmiştir. ACTH artışının stres yanıtta daha kısa süreli olduğu ve esas olarak kortizolde oluşturduğu etki ile takip edilebileceği düşünülecek olursa, stres yanıtın tüm gruplarda benzer şekilde baskılandığı fakat preemptif tedavi gruplarında bu açıdan daha kısa süreli stres yanıt olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada anestezi ve analjezi protokollerinin hiçbirinde cerrahiye stres yanıt sonucunda adrenalin veya noradrenalin düzeyleri normal düzeyin 2 katına ulaşmamıştır. Bu sonuç, bütün gruplarda cerrahi stres yanıtın yeterince baskılandığını düşündürmektedir. Grup içi değerlendirmede ise, hem adrenalin hem de noradrenalin düzeylerinde postoperatif değerlerde grup içi anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu açıdan stres yanıtın mevcut olduğu açıktır, fakat adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin kontrollü şekilde arttığı görülmektedir.

Epidural lokal anesteziğin stres yanıtın basılanmasında opioidlerden daha güçlü etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Bunun da, etki mekanizmalarındaki farklılıktan kaynaklandığı, opioidler santral sinir sistemi içinde nosiseptif yolların modülasyonu ile analjezi oluştururken, lokal anestezi ajanlarının hem nosiseptif hem de non-nosiseptif yolları bloke ederek etkili olduğu düşünülmektedir.⁴ Bu çalışmada da gruplar arası stres hormonları (adrenalin, noradrenalin, prolaktin, growth hormon) değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış ancak sadece bupivakain uygulanan grupta elde edilen değerler istatistiksel fark bulunmamakla birlikte diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Kaldı ki, tek başına stres cevabının önlenmesinde ağrının giderilmesinin yeterli olmadığı bilinmektedir. Gerçekten de kan kaybı, büyük operasyonlarda doku hasarı ve bireysel farklılıkların mediatör salınımını etkilediği bildirilmektedir. James G ve ark.⁷ epidural anestezinin major cerrahiye stres yanıtına etkisini incelediği çalışmada, epidural analjezinin bu yanıtı çok fazla etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Biz bupivakain kullandığımız gruplarda hiçbir hastada motor blok görmedik ve bu sonucu düşük dozda ve infüzyon şeklinde kullanmamıza bağladık. Ayrıca çalışma gruplarında hiçbir hastada lokal anestezi ve opioid yan etkilere ait bulguya rastlamadık.

Sonuç olarak; abdominotorasik özofajektomi hastalarında torakal epidural kateter ile hasta kontrollü epidural analjezi tekniği uygulaması ile yapılan ağrı tedavisinde, düşük konsantrasyonda ve dozda bupivakain ve fentanil'in tamamen olmasa da etkin ve güvenilir analjezi sağladığı gösterilmiştir. Bu yöntemde kullanılan ajanlardan bupivakain fentanil kombinasyonları arasında ağrı giderilmesi açısından bir fark bulunmamıştır. Söz konusu ilaçların operasyondan önce preemptif ve postoperatif olarak uygulanması arasında da istatistik olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Ancak VAS, VASÖ ve VPS ile ağrı ölçüm skorlarında preemptif bupivakainin en düşük ağrı skorları göstermesi; bu ajanın operasyondan önce epidural olarak uygun konsantrasyonda verilmesinin olası opioid yan etkileri de göz önüne alınırsa en uygun seçim olduğunu düşündürmektedir.

Stres yanıtı açısından ise çalışma grupları arasında fark gözlenmemiş ancak preemptif gruplarda daha kısa süreli bir stres yanıtı olduğu gözlenmiştir.

Biz bu çalışmada daha net ve sağlıklı sonuçlar ortaya konabilmesi için geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kehlet H. Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28: 125-7.
2. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189-95.
3. Kehlet H. The surgical stress response: Should it be prevented? *Canadian association of general surgeons* 1991;34:565-7.
4. Spencer Liu, Carpenter L, Neal M. Epidural anesthesia and analgesia their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
5. Chambrier C, Bouletreau P. Epidural anesthesia and metabolic response to surgical stress. *Ann Fr. Anesth. Reanim* 1992;11:636-43.
6. Gerhard Brodner, Esther Pogatzki, Hugo Van Aken, Hartmut Buerkle, Christiane Goeters. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominotoracic esophagectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86:228-34.
7. Norman JG, Fink GW. The effects of epidural anesthesia on the neuroendocrine response to major surgical stress: A randomized prospective trial. *Am Surgeon* 1997;63:75-80.
8. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:75-80.
9. Benzon TB, Wong YH, Belavic MA, Goodman I, Mitchell D, Lefheit T, Locicero J. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesthesia and Analgesia* 1993;76:316-22.
10. Brodsky BJ, Chaplan RS, Brose GW, Mark BDJ. Continuous epidural hydromorphone for postthoracotomy pain relief. *Ann Thorac Surg* 1990;50:888-93.
11. Smith AJ, Haynes TK, Roberts DE, Harmer M. A comparison of opioid solution for patient-controlled epidural analgesia 1996;83:81-6.
12. Etches RC, Gammer T, Cornish R. Patient-controlled epidural analgesia after thoracotomy: A comparison of meperidin with and without bupivacaine. *Anesthesia and Analgesia* 1996;83:81-6.
13. Coppe E, Willaert J. Postoperative analgesia for major abdominal surgery with continuous thoracic epidural infusion of bupivacaine with sufentanil, versus bupivacaine with morphine A randomized double blind study. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1992;43:131-7.
14. Badner NH, Komar WE. Bupivacaine 0.1% does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Canadian Journal of Anesthesia* 1992;39:4:330-6.

15. Bardner NH, Bhandari R, Komar WE. Bupivacaine 0.125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Canadian J Anaesthesia* 1994;41:5:387-92.
16. Scott NB, Mogenson T, Bigler D, Lund C, Kehle H. Continuous thoracic extradural 0.5% bupivacaine with or without morphine: Effect on quality of blockade, long function and the surgical stress response. *British Journal of Anaesthesia* 1989;62:253-7.
17. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993;79:308-13.
18. Salomaki E, Leppaluoto Juhani, Laitinen O, Vuolteenaho Olli, Nuutinen S. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology* 1993; 40:672-9.
19. Mourisse J, Hasenbos M, Gielen M, Moll JE, Cromheecke GJE. Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:70-4.
20. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolerio R, Carpenter RL. A randomized comparison of intravenous versus epidural lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1992;77:1108-15.
21. Fisher RL, Lubenow RT, Liceaga A, McCarthy RJ, Ivancovich AD. Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and Morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988;67: 559-63.
22. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1991;75:790-5.
23. Felton JJ, Fish DJ, Keller SM. Epidural narcotic analgesia after thoracotomy. *Southern Med J* 1993;86:1106-9.
24. Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber P, Ivancovich AD. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: A randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987;67:787-91.
25. Fromme GA, Steidl LJ, Danielson DR. Comparison of lumbar and thoracic epidural morphine for relief of post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 1985;64:454-5.
26. Kahn L, Baxter FJ, Dauphin A, Goldsmith C, Jackson P, Miller JD, Young JEM. A comparison of thoracic and lumbar epidural techniques for post-thoracoabdominal esophagectomy analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1999;46:415-22.
27. Tsui SL, Chan CS, Chan ASH, Wong SJ, Lam CS, Jones RDM. Postoperative analgesia for oesophageal surgery: A comparison of three analgesic regimens. *Anaesthesia and Intensive Care* 1991;19:329-37.
28. Olausson K, Magnusdottir H, Lurge L, Wennerblom B, Emanuelson H. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation* 1997;7:2178-82.
29. Flishberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia better than paraneural opioids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:279-81.
30. Vera Von Dossow, Martin Welte, Ulrich Zaune, Eike Martin, Michael Walter, Jens Ruckert, Wolfgang J Kox. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. The preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2001;92:848-54.
31. Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998;86:837-44.
32. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espad P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesthesia* 1996;76:72-6.
33. Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesthesia* 1993;70:434-9.
34. Ginosar Y, Riley ET, Martin Angst. The site of action of epidural fentanyl in humans: The difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003;97: 1482-3.