

KLİNİK ÇALIŞMA**NEFREKTOMİ OLGULARINDA LEVOBUPİVAKAİN İLE SAĞLANAN PEROPERATİF EPİDURAL ANALJEZİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ****N. ÖZTÜRK, P. DURAK ULUER, G. S. SAYDAM, D. İ. TOPÇU, H. GÜLAPOĞLU, Y. A. ÇEBİ, Ö. ERDEMLİ**

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; açık nefrektomi yapılan ürolojik vakalarda genel anestezi ile genel anestezi + peroperatif epidural analjezi kombinasyonunun oksidatif stres yanıtı etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: TYİEAH etik kurul onayı alındıktan sonra nefrektomi operasyonu planlanan ASA I-II grubu 30 hasta, Grup I: genel anestezi- torakal epidural analjezi (n=15) ve Grup II: genel anestezi (n=15) olacak şekilde randomize iki gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara operasyondan 1 saat önce T₈-L₁ intervertebral bölgenin uygun bir aralığından epidural kateter yerleştirildi. Epidural aralığa levobupivakain (1.25 mg mL⁻¹) + fentanil (2 µg mL⁻¹) içeren mayiden 8-10 mL verilerek epidural analjezi sağlandı ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazıyla 6-8 mL saat⁻¹ olacak şekilde epidural analjeziye devam edildi. Tüm hastalardan serum MDA, TAK ve SH grubu düzeylerinin ölçümü için; epidural analjezi öncesi (T1), nefrektomiden hemen önce (T2), operasyon sonunda (T3) ve postoperatif 4. saatte (T4) olmak üzere 4 kez kan alındı. Ayrıca hastaların yoğun bakım ve hastane kalış süreleri kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta bazal TAK, SH ve MDA değerleri benzerdi. Her iki grupta; MDA düzeyleri bazal değere oranla diğer dönemlerde anlamlı olarak artmış bulundu (p < 0.05). Gruplar arasında ise MDA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Grup I'de bazale göre TAK düzeylerinde anlamlı bir artış var iken (p= 0.02), Grup II'de dönemler arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında ise TAK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). SH düzeylerinde ise; hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yoğun bakım ve hastane kalış süreleri karşılaştırıldığında; gruplar arası anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Sonuç: Oksidatif etkiyi gösteren lipid peroksidasyon ürünü MDA ve antioksidan yanıtı değerlendirdiğimiz TAK ve SH grubu düzeylerindeki değişim yönünden genel anesteziye eşlik eden torasik epidural analjezinin her iki grup arasında fark oluşturmadığı belirlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Oksidatif stres; Epidural analjezi; Malondialdehit; Anestezi, genel.

SUMMARY**THE EFFECT OF PEROPERATIVE EPIDURAL ANALGESIA WITH LEVOBUPIVACAINE ON THE RESPONSE OF OXIDATIVE STRESS DURING NEFRECTOMY OPERATIONS**

Objective: In this study; the effect of general anesthesia (GA) and peroperative epidural analgesia (EA) combined with GA on the response of oxidative stress were compared during open nefrectomy operations.

Material and method: After TYİEAH Ethical Committee approval, 30 patients in ASA I-II physical status, who were scheduled for open nefrectomy operation were allocated randomly into two groups, Group I: General Anesthesia (GA) + thoracic epidural analgesia (EA) (n=15) and group II: GA (n=15). Thoracic epidural catheter was inserted in T₈-L₁ intervertebral area an hour before surgery. The epidural analgesia was provided by giving 8-10 mL from the solution that has contained levobupivacaine (1.25 mg mL⁻¹) + fentanyl (2 µg mL⁻¹). And epidural analgesia was provided with PCA (patient control analgesia) device and the dose of 6-8 mL h⁻¹. Blood was drawn four times from all patients in order to measure serum levels of malonyldialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (TAC) and sulphidryl groups (SH), before epidural analgesia (T1), before nefrectomy (T2), at the end of the operation (T3) and postoperative fourth hour (T4). Also, the time the patients stay in the hospital and intensive care unit was recorded.

Result: Basic TAC, SH and MDA values were similar in both groups. The levels of MDA were significantly increased in both of the group when compared with basic data (p < 0.05). There was no difference between the two groups in the terms of the levels of MDA. While there was statistically significant increase in the levels of TAC in group I (p=0.02), there were no difference in group II. There was no difference between the two groups in terms of levels of TAC (p>0.05). There was no difference in the groups or between the two groups in the levels of SH also.

Conclusion: Thoracic epidural analgesia combined with general anesthesia caused no difference in MDA levels which indicates lipid peroxidation and also TAC or SH levels which shows antioxidant effect.

KEYWORDS: Oxidative stres; Epidural analgesia; Malonyldialdehyde; Anesthesia, general.

GİRİŞ

İnsan vücudunun cerrahi veya başka yollarla travmaya uğraması, organizmada çeşitli değişikliklere neden olmaktadır (1). Organizmanın zararlı uyarılara karşı homeostazisini sağlamak ve sürdürmek amacıyla otonom, endokrin, metabolik ve immünojenik olarak verdiği bu cevap "stres yanıt" olarak bilinmektedir. Stres yanıtın ortaya çıkardığı serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türevleri, vücutta dopamin ve adrenalin oksidasyonu, pürin yıkımı, aerobik metabolizma ile üretilen toksik ürünlerdir.

Organizmada devamlı olarak serbest radikallerin oluşmasının yanında antioksidan defans olarak bilinen güçlü savunma sistemleri de vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasındaki orantı yani oksidatif denge sağlandığı sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Yoğun serbest oksijen radikali üretimi ya da antioksidan defansın azalması, dengenin serbest radikaller yönüne kaymasına, bu da hücre biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olmaktadır.

Organizmada serbest radikaller tarafından en çok etkilenen biyomolekülün membran lipidleri olduğu bilinmektedir (2). Serbest radikallerin hücre membranına saldırmasıyla "lipid peroksidasyonu" olarak tanımlanan, endotelial hücre hasarı ve multiorgan yetmezliğine kadar gidebilen süreç başlamaktadır (3). Lipid peroksidasyonu, otokatalitik zincir reaksiyonu ile hasar yapar ve son ürün olarak oldukça toksik olan malondialdehit (MDA) açığa çıkar. Böylece lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, MDA düzeyi bakılarak değerlendirilmektedir (4). Oksidatif strese karşı defans sisteminin değerlendirilmesi için ise en güzel ölçüm yöntemi TAK (total antioksidan kapasite) düzeyi tespitidir. Yine antioksidan korunma mekanizmaları içinde SH (sülhidril) grubu içeren bileşiklerin olduğu da bilinmektedir (5). Oksidatif hasar göstergesi olarak MDA, antioksidan defans sistemi göstergeleri olarak TAK ve SH grubu düzeyleri ölçülerek, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin hangi yönde kaydığı belirlenebilmektedir.

Uygulanan farklı anestezi yöntemleri ve ajanları ile cerrahi stres yanıt azaltılabilmekte veya önlenilmekte; sonuçta postoperatif morbidite ve mortalite oranları değişmektedir (6). Günümüzde anestezi yöntemleri arasında stres yanıtı en iyi baskılayan yöntemlerin rejyonel teknikler olduğu bilinmektedir. Bu teknikler arasında epidural blok hemodinamik stabiliteyi sağlaması, postoperatif ağrı kontrolünü sağlaması, kan kaybını azaltması ve derin ven trombozu riskini azaltması gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadır (7). Aynı zamanda epidural

teknik ile sağlanan üstün analjezi, cerrahi stres yanıtı önemli ölçüde azaltmakta ve yara dokusunda oksijenlenmeyi arttırmaktadır (8). Epidural blok, nörohümorale yanıtı karşı koruyucu etkisi ve etkin ağrı kontrolü nedeniyle çoğu kez genel anestezi ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Özellikle major batın ve toraks operasyonlarında hem stres yanıtı baskılaması, hem de sistemler üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır (9).

Bu çalışmada; organizmanın oksidatif sürece cevabının incelenmesi amacıyla açık nefrektomi yapılan ürolojik vakalarda genel anestezi ile genel anestezi eşliğinde peroperatif epidural analjezi sağlanan hastalarda cerrahi strese antioksidan yanıt TAK ve SH grubu düzeyleri; oksidatif yanıt ise, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri bakılarak karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (TYİEAH) Etik Kurul onayı alındıktan sonra, üroloji kliniğinde açık nefrektomi operasyonu planlanan hastalar üzerinde prospektif, randomize olarak planlandı.

Yazılı onamları alınan ASA I-II grubu, 18-78 yaş arası, nefrektomi operasyonu planlan hastalar çalışmaya dahil edildi. ASA III grubu ve daha üstü hastalar, hepatik hastalık, kalp bloğu, kontrolsüz hipertansiyon, koagülasyon problemleri, nörolojik defisit, immünojenik bozukluk, önceden bilinen lokal anestetik madde duyarlılığı olanlar ve rejyonel blok uygulanmasına kontrendikasyon teşkil edecek durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Gruplar;

Grup I : Genel anestezi + torakal epidural analjezi (n=15)

Grup II: Genel anestezi (n=15) olarak isimlendirildi.

Premedikasyon odasına alınan tüm hastalara ön kol üzerinden 18 Gauge kanül ile periferik venöz damar yolu açıldı ve 10 mL kg⁻¹ saat⁻¹ hızında kristaloit solüsyonu ile volüm replasmanı yapıldı. "Datex Ohmeda" cihazı kullanılarak elektrokardiyogram (EKG), nabız pulsoksimetrisi (SpO₂) ve noninvaziv kan basıncı ölçümü ile standart monitörizasyon uygulandı. Grup I'deki hastalar epidural kateter takıldıktan sonra olmak üzere tüm hastalar 0.02-0.03 mg kg⁻¹ intravenöz (iv) midazolam ile premedike edildi.

Grup I'deki hastalara operasyondan 1 saat önce epidural uygulama, oturur pozisyonda gerekli asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak yapıldı. T₈-L₁ vertebral bölgede uygun bir intervertebral aralık belirlenerek 2 mL %2'lik lidokain ile cilt ve cilt altı analjezisi sağlan-

di. 18 Gauge Tuohy iğnesiyle orta hattın yaklaşım ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralığa ulaşıldı. Gerekli kontroller yapıldıktan sonra 20 Gauge epidural kateter sefalik yönde 3-4 cm ilerletildi ve cilde tespit edildi. İntravenöz yerleşimi ekarte etmek amacıyla, kateter hattını gözleyerek yeterli aspirasyon yapıp kan gelmediği onaylandıktan sonra, 60 mg %2'lik lidokain içeren 3 mL test dozu epidural kateterden verildi. Hasta supin pozisyona alınarak başı 30 derece kaldırıldı. Bu işlemden sonra 5-10 dakika beklenip, intratekal yerleşimi ekarte etmek amacıyla gerekli nörolojik ve hemodinamik kontroller yapıldı. Hastada motor blok olmadığı gözlemlendikten sonra işleme devam edildi. Grup I'de epidural infüzyon solüsyonu; 142 mL %0.9'luk NaCl içine 50 mL (250 mg) %0.5'lik levobupivakain (5 mg mL⁻¹) ve 8 mL (400 µg) fentanil (50 µg mL⁻¹) ilave edilerek hazırlandı. Solüsyon içindeki ilaç miktarları; 1.25 mg mL⁻¹ levobupivakain, 2 µg mL⁻¹ fentanil idi. Duyusal blok seviyesi T₉₋₁₂ olacak şekilde epidural aralığa levobupivakain (1.25 mg mL⁻¹) + fentanil (2 µg mL⁻¹) içeren mayiden 8-10 mL verilerek epidural analjezi sağlandı. Duyusal blok seviyesi pinirik testi ile belirlendi. Hastaların hiçbirinde motor blok ya da parestezi gözlemlenmedi. İşlem bittikten sonra hastalara operasyon boyunca da devam edecek şekilde, HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) cihazı ile epidural kateterden 1.25 mg mL⁻¹ levobupivakain ve 2 µg mL⁻¹ fentanil dozunda hazırlanan ilaç infüzyonuna başlandı. İlaç infüzyonu, HKA ile 6-8 mL saat⁻¹ olacak şekilde düzenlendi.

Operasyon odasına alınan hastaların standart EKG ile kalp atım hızı (KAH), kapnogram ile end-tidal karbondioksit değeri, nabız oksimetrisi ile SpO₂, noninvasif tansiyon aleti ile sistolik arter basıncı (SAB) ve diastolik arter basıncı (DAB) monitörize edildi.

Anestezi induksiyonu 1-2 µg kg⁻¹ fentanil, 0.2-0.3 mg kg⁻¹ etomidat ve kas gevşemesi için 0.6-0.8 mg kg⁻¹ rokuronyum verilerek gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyondan sonra anestezi idamesi tidal volüm 8-10 mL kg⁻¹ olacak şekilde minimal alveolar konsantrasyon (MAC): 0.9-1.3 sevofluran + %50 N₂O + %50 O₂ inhalasyonu ile sağlandı. Hazırlanan dozda 6-8 mL saat⁻¹ olacak şekilde, HKA cihazıyla epidural analjeziye devam edildi. Hastalarda operasyon süresince cerrahi strese yanıt kriterlerine (taşikardi, ortalama arter basıncı (OAB) artışı (anestezi öncesine göre %20'den fazla artış olması), gözyaşı, midriazis, (+) ışık refleksi) göre ilave edilen ek fentanil dozu kaydedildi. Operasyon süresince kas gevşemesi aralıklı rokuronyum verilerek sağlandı. Operasyon bitiminde, olguların spontan solunumları geri döndükten sonra, kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek için intravenöz 0.03-0.05 mg kg⁻¹ neostigmin ve

0.015 mg kg⁻¹ atropin ile dekülarizasyon yapıldı.

Ekstübasyon sonrası derlenme ünitesine çıkarılan Grup I'deki hastalarda postoperatif analjezi, HKA cihazı için hazırlanan infüzyon solüsyonunun bolus doz 6mL saat⁻¹ ve kilit süresi 20 dakika, infüzyon hızı 6-8mL saat⁻¹, total doz 400 mg gün⁻¹ altında olacak şekilde düzenlenen HKA cihazı ile verilerek sağlandı. İnfüzyon ve bolus doza rağmen ağrıları VAS'a (görsel analog skala) göre 4 ve üzeri olan hastalara intramusküler 1 mg kg⁻¹ meperidin yapıldı ve yapılan opioid dozu kaydedildi.

Ekstübasyon sonrası derlenme ünitesine çıkarılan Grup II'deki hastalarda ise postoperatif analjezi, intramusküler 1mg kg⁻¹ meperidin yapılarak sağlandı. Buna rağmen ağrıları VAS'a göre 4 ve üzeri olan hastalara 200 mg gün⁻¹ dozu geçmeyecek şekilde intramusküler meperidin ilave edildi. Postoperatif dönemdeki ek analjezik ihtiyacı kaydedildi.

(VAS=0 ağrı yok - VAS=10 olası en yüksek ağrı) .

Tüm hastalardan serum MDA, TAK ve SH grubu düzeylerinin ölçümü için ;

T1: İndüksiyon öncesi (epidural analjezi öncesi),

T2: Nefrektomiden hemen önce,

T3: Operasyon sonunda ekstübasyondan önce ve

T4: Postoperatif 4. saatte olmak üzere 4 kez kan alındı.

Her iki grupta, kan alınan dönemlerde SAB, DAB, KAH ve ek analjezik ihtiyacının olup olmadığı kaydedildi. SAB değerlerinin başlangıça göre %20'den fazla düşmesi hipotansiyon olarak değerlendirildi, kristaloid infüzyon hızının artırılması ve gereğinde intravenöz 5 mg efedrin uygulanması planlandı. KAH'nın 50 atım dakika⁻¹'nin altına düşmesi bradikardi olarak değerlendirilerek intravenöz 0.5 mg atropin uygulanması planlandı. Peroperatif dönemde şiddetli cerrahi kanama, massif kan transfüzyonu, (+) inotropik ilaç ihtiyacı olan ciddi hipotansiyon, uzamış nöromusküler blok vb. varlığında hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri birim/ saat, hastanede kalış süreleri ise birim/ gün olarak kaydedildi.

Hastalardan rutin biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri laboratuvara geldikten sonra 15 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 1300 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumları 3'e ayrılan kan örnekleri - 55 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Hemolizli ve lipemili örnekler çalışmaya dahil edilmedi. TAK, SH, MDA ve total protein çalışmaları toplu olarak aynı gün yapıldı. TAK düzeyleri; Erel'in (10) tariflediği yöntem kullanılarak Roche Moduler P0 otoanalizör cihazında spektrofotometrik olarak çalışıldı. SH düzeyler Costa ve ark.'nın (11) tariflediği yöntem kullanılarak Roche Mo-

duler P otoanalizör cihazında spektrofotometrik olarak çalışıldı. MDA düzeyleri ise Bradley ve ark.'nın (12) tariflediği yöntemle Shimadzu marka dual spektrofotometride manuel olarak çalışıldı.

TAK, SH ve MDA düzeylerinin hemodilüsyona göre düzeltilmesi, biüvet yöntemi ile Roche Modüler P cihazında çalışılan total protein değerleri ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t testi ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin meydana gelip gelmediği, tekrarlayan ölçüm sayısı iki olduğunda Bağımlı t testiyle tekrarlayan ölçüm sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi veya Friedman testi ile araştırıldı. Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi veya Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda söz konusu farka neden olan öl-

çüm zamanını tespit etmek amacıyla sırasıyla; Bonferoni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi veya Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Pearson korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak araştırıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırma testlerinde Tip I hatayı kontrol altına almak için Bonferoni düzeltmesine başvuruldu.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde çalışma dışı bırakılma kriterleri gözlemlenmedi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, yandaş hastalık (kalp, akciğer hastalığı, diabetis mellitus, vb.) ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değerleri hem grup içi hem de gruplar arası tüm ölçüm zamanlarında benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo I).

Her iki grupta bazal TAK, SH ve MDA değerleri benzerdi ($p > 0.05$).

MDA:

Her iki grupta grup içi değerlendirmede; MDA düzeyleri, intraoperatif dönemde bazal değere oranla artmış, postoperatif 4. saatte ise bazal değere oranla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da intraoperatif döneme kıyasla azalmış olarak tespit edildi.

Tablo I. Hastalara ait özellikler

Değişkenler	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	p
Yaş	46.3 \pm 17.41	48.5 \pm 16.25	0.731 ^a
Cinsiyet K / E	6 (%40.0) / 9 (%60.0)	7 (%46.7) / 8 (%53.3)	0.713 ^b
Vücut ağırlığı	69.9 \pm 12.41	69.9 \pm 12.66	0.988 ^a
Yandaş hastalık	4 (%26.7)	7 (%46.7)	0.256 ^b
Operasyon süresi	155.2 \pm 54.12	142.7 \pm 38.72	0.775 ^c

a. Student's t testi, b. Pearson Ki-kare testi, c. Mann Whitney U testi

Tablo II. MDA Ölçümlerinin Gruplar İçerisinde Zamana Göre Dağılımı

Gruplar	MDA 1	MDA 2	MDA 3	MDA 4	p ^a
Grup 1	0.04 (0.01-26.5)	66.2 (27.0-248.3) ^b	65.0 (22.7-149.0) ^b	42.4 (13.4-223.9) ^b	<0.001
Grup 2	0.07 (0.01-52.0)	65.0 (22.5-329.0) ^b	112.4 (36.2-365.5) ^b	52.7 (16.1-282.3) ^b	<0.001

a Friedman testi, b MDA 1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$).

Tablo III. TAK Ölçümlerinin Gruplar İçerisinde Zamana Göre Dağılımı

Gruplar	TAK 1	TAK 2	TAK 3	TAK 4	p ^a
Grup 1	21.4 (19.4-25.85)	24.8 (20.7-27.5) ^b	24.3 (21.7-42.1) ^b	24.4 (21.4-64.1) ^b	0.002
Grup 2	21.9 (17.2-36.69)	24.8 (19.5-43.2)	23.1 (19.9-35.6)	24.0 (20.8-36.9)	0.039 ^c

a. Friedman testi, b. TAK 1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0042$).

c. Bonferoni Düzeltmesine göre ölçüm zamanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ($p > 0.025$).

Her iki grupta da grup içlerinde, MDA düzeyleri açısından bazale göre değişimler istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), gruplar birbiriyle kıyaslandığında bu değişim istatistiksel olarak anlamsız idi ($p > 0.05$) (Tablo II).

TAK:

Grup I'de; bazal ile kıyaslandığında, her ölçüm döneminde TAK düzeyinde anlamlı bir artış saptandı ($p = 0.02$). Tüm ölçüm zamanları birbiriyle kıyaslandığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.025$, Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ anlamlı idi).

Grup II'de ise dönemler arasında bazale göre anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.039$, Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ anlamlı idi) (Tablo III).

Gruplar birbiriyle kıyaslandığında; TAK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

SH:

Grup I ve grup II'de örnekleme dönemlerinde grup içi ve gruplar arasında SH düzeyleri ve değişimi yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo IV).

Her iki grup yoğun bakım ve hastane kalış sürelerine göre karşılaştırıldığında; yoğun bakımda kalış süresinin, sadece postoperatif ağrı ve hipotansiyon varlığında uzadığı gözlemlendi, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo V).

Postoperatif kanama ve ek komplikasyon yönünden fark gözlenmeyen her iki grupta oksidan ve antioksidan

parametrelerin hastanede ve yoğun bakımda kalış süresine olan etkisi değerlendirildiğinde; grup I'de sadece postoperatif 4. saatte ölçülen TAK 4 ve MDA 4 düzeylerinin artmasının hastaların yoğun bakımda kalış süresini uzattığı, hastane kalış süresinin ise hiçbir faktörden etkilenmediği saptandı.

TAK 4 düzeyi arttıkça yoğun bakımda kalış süresinin uzadığı saptanırken ($r = 0.784/p = 0.001$), postoperatif 4. saatteki MDA 4 düzeyinin yükselmesinin de yoğun bakımda kalış süresini uzattığı saptandı ($r = 0.771/p = 0.001$) (Tablo VI).

Grup II'de ise yoğun bakımda ve hastanede kalış süresinin hiçbir faktör ile ilişkili olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Cerrahi travma, vücutta stres yanıt olarak bilinen şiddetli nöroendokrin ve sitokin aktivitesine yol açtığı gibi, fizyolojik koşullardakinden daha fazla serbest oksijen radikalının açığa çıkmasına sebep olmaktadır (13). Cerrahiye karşı oluşan bu yanıtın derecesinin, cerrahi kesinin büyüklüğü, eşlik eden ağrı ve uygulanan anestezi tekniği ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (14). Cerrahinin yarattığı bu stres yanıtı azaltıcı anestezi yöntemleri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda; genel, epidural ve kombine genel + epidural anestezi yöntemlerinin stres yanıt üzerine etkileri, mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırılmıştır. Bazı yazarlar kombine genel + epidural anesteziyi önerirken, bazıları ise sadece genel anestezi yöntemini önermişlerdir (15).

Tablo IV. SH Ölçümlerinin Gruplar İçerisinde Zamana Göre Dağılımı

Gruplar	SH 1	SH 2	SH 3	SH 4	p*
Grup 1	3.5 (2.6-4.5)	3.7 (2.5-4.93)	3.9 (2.4-4.9)	3.9 (2.8-10.3)	0.276
Grup 2	3.1 (2.1-6.4)	3.0 (2.0-9.3)	3.0 (1.9-4.8)	3.5 (1.9-4.8)	0.241

a Friedman testi

Tablo V. Grupların Yoğun Bakım ve Hastane Kalış Süreleri Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	GAEA	GA	p*
Yb kalış süresi (saat)	8.1±6.5 (3-24)	7.2±5.0 (4-24)	0.512
Hastane kalış süresi (gün)	5.7±1.4 (4-9)	8.1±5.8 (4-27)	0.233

a Mann Whitney U testi

Tablo VI. Her İki Grupta Yoğun Bakım ve Hastane Kalış Süresi ile TAK, SH, MDA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayısı

Gruplar	Değişkenler	Yoğun Bakımda Kalış Süresi		Hastanede Kalış Süresi	
		r	p	r	p
GAEA	TAK4	0.784	<0.001	0.421	0.118
	SH4	0.631	0.012*	0.558	0.031*
	MDA4	0.771	<0.001	0.565	0.028*
GA	TAK4	-0.005	0.986	0.373	0.170
	SH4	0.323	0.240	-0.152	0.589
	MDA4	-0.010	0.971	0.514	0.050*

a Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptanmadı ($p > 0.0062$).

Serbest oksijen radikalleri tarafından indüklenen oksidatif stres, organ disfonksiyonunun en önemli nedenlerinden biridir. Serbest oksijen radikalleri, glomerüller ve tübüler hasara yol açarak akut ve kronik böbrek yetmezliği gelişimi ile karakterize renal toksik etkilere neden olabilmektedir (16). Flank kesiyle gerçekleştirilen nefrektomi vakaları oldukça ağırlı olmakla beraber, nefrektomi, hastaların 4-12 hafta çalışmalarını engelleyen ve günlük aktivitelerini kısıtlayan bir cerrahi prosedürdür (16). Dolayısıyla bu cerrahi prosedürde serbest oksijen radikallerinin verdiği hasarı en aza indirgeyerek iyileşme sürecini hızlandırmak oldukça önem kazanmaktadır.

Nefrektomi olgularında, genel anestezi ile kombine genel anestezi-epidural analjezi uygulamasının oksidatif stres üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada, MDA, SH ve TAK düzeylerinin her iki grupta da benzer şekilde etkilendiği gözlemlendi.

Her iki grupta MDA, TAK ve SH bazal değerleri arasında fark olmadığı halde lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri olan MDA düzeylerinin grup içi ölçüm dönemleri arasındaki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo II). Çalışmamızda aynı cerrahi teknik uygulanan nefrektomi olgularında her iki anestezi tekniğinin oksidatif stres göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünü MDA düzeyleri arasında fark oluşturmadığı gözlemlendi. Grup I'de Grup II'ye oranla her dört dönemde de MDA düzeyindeki daha az artışın diğer grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasının vaka sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Daha önce yapılan bir çalışmada; genel anesteziye ilave edilen epidural anestezinin aortoiliak oklüziv hastalığı olanlarda revaskülarizasyondan sonraki lipid peroksidasyonunu azaltabileceği, fakat antioksidan enzim aktivitesini etkileyemeyeceği sonucuna varılmıştır (17). Bizim çalışmamızda da kombine genel anestezi + epidural analjezi grubunda TAK ve SH grubu düzeyleri değişmezken, MDA düzeylerinin genel anestezi grubuna oranla daha az arttığı saptandı ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo II).

Özdilmaç ve ark.'nın (15), alt batın cerrahisinde genel anestezi ile epidural + genel anestezi uygulamasının stres yanıt etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, büyük batın cerrahisi uygulanacak 30 olguyu rastgele iki gruba ayırmışlar, ilk gruba standart genel anestezi uygulanırken diğer gruba lomber epidural kateter ile anestezi indüksiyonundan önce 10 mL % 0.25 bupivakain uygulamışlar. Stres yanıt belirteçleri olarak ameliyattan önce ve sonra belli dönemlerde serum kortizol, glukoz, IL-6, C-reaktif protein, MDA, NO ve süperoksit dismutaz seviyelerine baktıkları hastalarda IL-6 ve NO seviyelerini

genel + epidural analjezi uygulanan grupta anlamlı olarak daha az olmak üzere her iki grupta artmış olarak saptamışlar, diğer stres yanıt belirteçlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu bulgularla; büyük alt batın cerrahisi geçiren olgularda epidural + genel anestezi kombinasyonu ile stres yanıtın genel anesteziye göre kısmen azaldığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise genel anestezi ile kombine epidural analjezinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkili olduğu gösterilemese de yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini etkileyebileceği gözlemlendi. Çalışmamızda grup I'de MDA düzeyi ile yoğun bakım ve hastanede kalış süresi arasındaki olumlu ilişkinin, Grup I'de MDA düzeyi artışının Grup II'ye oranla daha az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Demirbaş ve ark. (16) ise açık, laparoskopik ve retroperitoneal donör nefrektomi deneysel modellerinin oksidatif stres üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; tavşanlardaki renal doku değerlendirmelerinde genel anestezi altında MDA düzeyinin arttığını ve glutasyon düzeyinin azaldığını, ancak uygulanan cerrahi yöntemlerin oksidatif strese etki açısından farklı olmadığını göstermişlerdir. Biz de yaptığımız çalışmada her iki grupta oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinin bazal değere oranla arttığını gözlemledik. Bu artışın genel anestezi ve cerrahiye bağlı olabileceği düşünüldü. Uygulanan farklı anestezi tekniğinin, yani intraoperatif epidural analjezinin ise oksidatif stres parametreleri yönünden iki grup arasında fark yaratmadığı gözlemlendi.

Antioksidan cevap hakkında plazmadaki antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi veren TAK (total antioksidan kapasite) düzeyi, Grup I'de bazal değere göre intraoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı bir artış gösterirken Grup II'de anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında ise TAK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Grup I'de TAK düzeyindeki artış bize, antioksidan cevabın epidural analjezi ile arttırılabileceği; ancak çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşu nedeniyle her iki grup arasında fark gözlenmediğini düşündürdü.

Sonuç olarak; genel anesteziye eşlik eden torasik epidural analjezinin, oksidatif stres parametrelerini genel anesteziye kıyasla belirgin olarak etkilemese de, intraoperatif ve postoperatif epidural analjezinin yoğun bakımda kalış süresi gibi morbidite ve mortaliteyi özellikle operasyon sonrası dönemlerde değiştirebilecek olan faktörlerle oksidatif stres etkileyebileceği düşünüldü. Bu bulguları daha belirgin olarak ortaya koyabilmek amacıyla daha fazla sayıda hasta grubunda farklı anestezi ajanlarıyla karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Neslihan ÖZTÜRK

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği - ANKARA
E-posta: drneslihanozturk@yahoo.com.tr

KAYNAKLAR

- Hall GM. Effects of anesthesia on the endocrine and metabolic stress response to surgery. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds). General Anesthesia (5th ed). London, Butterworth, 1989; 252-9.
- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995; s.1-132.
- Sivacı R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. Clin Biochem 2006; 39: 293-8.
- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526-45.
- Feeney L, Berman ER. Oxygen toxicity: Membrane damage by free radicals. Invest Ophthalmol 1976; 15: 789-92.
- Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A, Gögüs N. Sevofluran ve propofolün stres endokrin yanıtı etkileri. Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999; 27: 564-8.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA 2003; 290: 2455-63.
- Buggy DJ, Kerin MJ. Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. Anesthesiology 2004; 100: 375-80.
- Phlippa Newfield. Handbook of Neuroanesthesia 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116-8.
- Erel O. Clinical Biochemistry 2004; 37: 277-85.
- Da Costa CM, dos Santos RCC, Lima ES. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. J Bras Patol Med Lab 2006; 42: 345-50.
- Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. J Invest Dermatol 1982; 78: 206-9.
- Kehlet H, Holte K. Effect of post-operative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 2001; 87: 62-72.
- Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987; 147: 1273-8.
- Ozdilmac I, Altıntaş F, Salihoglu Z, Demiroglu S, Aydın S, Uzun H. Alt batin cerrahisinde genel anestezi ile epidural + genel anestezi uygulamasının stres yanıtı etkileri. Anestezi Dergisi 2003; 11: 195-200.
- Demirbas M, Samli M, Aksoy Y, Guler C, Kilinc A, Dincel C. Comparison of changes in tissue oxidative-stress markers in experimental model of open, laparoscopic, and retroperitoneoscopic donor nephrectomy. J Endourology 2004; 18: 105-8.
- Yüceyar L, Erolçay H, Konukoglu D, Bozkurt AK, Aykaç B. Epidural anesthesia may attenuate lipid peroxidation during aorto-femoral surgery. Can J Anaesth 2004; 51: 465-471.