



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**PROKSİMAL FEMUR ÇİVİSİ UYGULANAN HASTALARDA
SPİNAL ANESTEZİ SONRASINDA, İNTRAVENÖZ HASTA
KONTROLLÜ ANALJEZİ, EPİDURAL HASTA KONTROLLÜ
ANALJEZİ VE USG EŞLİĞİNDE UYGULANAN FEMORAL-
SİYATİK SINİR BLOK İLE SAĞLANAN POSTOPERATİF
ANALJEZİDE AĞRI DÜZEYİ VE TİYOL DİSÜLFİD DENGESİ
ARASINDAKİ KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansu AKIN

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**PROKSİMAL FEMUR ÇİVİSİ UYGULANAN HASTALARDA
SPİNAL ANESTEZİ SONRASINDA, İNTRAVENÖZ HASTA
KONTROLLÜ ANALJEZİ, EPİDURAL HASTA KONTROLLÜ
ANALJEZİ VE USG EŞLİĞİNDE UYGULANAN FEMORAL-
SİYATİK SINIR BLOK İLE SAĞLANAN POSTOPERATİF
ANALJEZİDE AĞRI DÜZEYİ VE TİYOL DİSÜLFİD DENGESİ
ARASINDAKİ KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansu AKIN

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Ceren KÖKSAL

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜRLER

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğimizde geçirdiğim 5 yıl boyunca için destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini paylaştan başta anabilim dalı başkanımız Doç.

Dr. Dilek Erdoğan Arı, başasistanlarımız Dr. Ceren Köksal ve Dr. Süheyla Abitağaoğlu'na, eğitimim boyunca bana destek olan uzmanlarımız Dr. Arzu Yıldırım

Ar, Dr. Öznur Demirel, Dr. Yıldız Yiğit Kuplay, Dr. Ceren Karip'e, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım desteğini hep hissettiğim yoğun bakım hocamız Doç.

Dr. Güldem Turan'a, asistanlığımın 2.5 yılı boyunca klinikte olan ve eğitimime, hekimlik hayatıma ve duruşuma ciddi katkıları olan eski şefimiz Dr. Fatma Nur

Akgün ve Dr. Firdevs Erdoğan'a, işlerimi kolaylaştıran ve tez yazım sürecimde bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tabii ki Dr. Duygu Emrem'e, çok sevdiğim

ve bende emeği büyük olan kıdemlilerim Dr. Mehmet Celal Öztürk, Dr. Ahmet Hakan Arslan, Dr. Halil Buluç, Dr. Mustafa Gazi'ye; çok şey öğrendiğim birlikte

çalışmaktan hep keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Yeliz Küçükbayram, Duygu Yılmaz, Tuğba Aybar, Büşra Öncel, Ulukan Öncel'e tüm hayatım boyunca beni

destekleyen ve her zaman yanımda olan annem, babam ve canım kardeşim Can'a, üniversite hayatımda tanıdığım ve dünyanın en iyi insanları hep yanımda hissettiğim

Dr. Kübra Taşkın, Dr. Dicle Erol, Dr. Mehmet Ubeyde Erkan, Dr. Kutalmış Albayrak ve Dr. Zeynep Seda Albayrak'a, en zor günlerimde hep yanımda olan

desteklerini hep hissettiğim dostlarım Dr. İrem Erat, Dr. Sena Saygılı Ok ve Dr. Canan Karakaya'ya sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ağrının Tanımı ve Sınıflaması.....	2
2.2. Ağrı Yolları.....	2
2.3. Ağrı Mekanizmaları.....	3
2.3.1. Periferik mekanizmalar.....	3
2.3.2. Santral mekanizmalar.....	4
2.4. Oksidatif Stres.....	6
2.4.1. Serbest radikallerin etkileri ve antioksidan savunma sistemleri...7	
2.5. Travma ve Cerrahiye Stres Yanıt.....	7
2.6. Anestezinin Stres Yanıt Etkisi.....	11
2.7. Tiyol/Disülfid Dengesi.....	12
2.8. Postoperatif Dönem.....	14
2.8.1. Postoperatif akut ağrının etkileri.....	14
2.8.2. Postoperatif kronik ağrının etkileri.....	16
2.8.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri.....	16
2.9. Rejyonel Anestezi.....	17
2.9.1. Spinal anestezi.....	17
2.9.2. Kombine spinal epidural anestezi.....	18
2.10. USG Eşliğinde Periferik Sinir Blokları.....	18
2.10.1. USG eşliğinde femoral blok.....	18
2.10.2. USG eşliğinde siyatik blok	19
2.11. Rejyonel Anestezinin Oksidatif Stres Yanıt Etkisi.....	20

2.12. Hasta Kontrolü Analjezi (HKA).....	21
2.13. Visuel Analog Skala (VAS).....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	57



KISALTMALAR

- HKA:** Hasta Kontrollü Analjezi
ASA: American Society of Anesthesiologists
VAS: Visuel Analog Skala
USG: Ultrasonografi
WDR: wide dynamic range
NMDA: N-metil-D aspartik asit
CGRP: calcitonin gene-related peptide
GABA: gama amino bütirik asit
5HT: seratonin
cAMP: cyclic adenosine monophosphate
ROT: reaktif oksijen türevleri
O₂-: süperoksit
H₂O₂: hidrojen peroksit
-OH: hidroksil radikali
HOCL: hipokloril asit
SOD: süperoksit dismutaz
CAT: catalase
GPx: glutathione peroksidase
TNF: tümör nekrozis faktör
IL: interlökin
ACTH: adeno cortico tropic hormone
GH: growth hormone
TSH: tiroid stimülan hormone
LH: lüteinizan hormone
CRH: corticotropin releasing hormone
PNM: polimorfonükleer lökosit
-SH: sülfidril
SS: disülfid
SH: nativ tiyol
SSS: santral sinir sistemi

BOS: beyin omurilik sıvısı

KTA: kalp tepe atımı

SAB: sistolik arter basıncı

DAB: diyastolik arter basıncı

OAB: ortalama arter basıncı

FMF: familial mediterranean fever



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Demografik veriler ve ASA	26
Tablo 4.2: Gruplar arası analjezik tüketimi ve cerrahi süre	26
Tablo 4.3: Grup içi nativ-tiyol, total-tiyol ve disülfid değerlerinde T zamanlarındaki değişimin anlamlılığı.....	37
Tablo 4.4: Grupların T0'dan T1 ve T2'ye disülfitte görülen değişimler açısından değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4.5: Grupların T1'den T2'ye, T2'den T3'e ve T3'den T4'e disülfitte görülen değişimler açısından değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.6: Disülfid/Nativ-Tiyol, Disülfid/Total-Tiyol ve %Nativ/Total-Tiyol.....	39
Tablo 4.7: Hasta memnuniyeti	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Kalp tepe atımı (KTA) değerleri.....	27
Şekil 4.2: Sistolik arter basıncı (SAB) değerleri.....	29
Şekil 4.3: Diyastolik arter basıncı (DAB) değerleri.....	30
Şekil 4.4: Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri.....	31
Şekil 4.5: Visuel Analog Skala (VAS) değerleri.....	32
Şekil 4.6: Nativ-Tiyol değerlendirilmesi.....	33
Şekil 4.7: Total-Tiyol değerlendirilmesi.....	34
Şekil 4.8: Disülfid değerlendirilmesi.....	35

ÖZET

Amaç: Femur kırığı ile gelen hasta profilinin genellikle yaşlı olması ve ek hastalıklarının olması genel anesteziden çok rejyonel anestezi seçimine ve postoperatif analjezide narkotik ajan kullanımından çekinilmesine, dolayısıyla periferik sinir bloklarının tercih edilmesine neden olur. Cerrahi travma, vücutta stres yanıt olarak bilinen şiddetli nöroendokrin ve sitokin aktivitesine yol açtığı gibi, fizyolojik koşullardakinden daha fazla serbest oksijen radikalinin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Hücre içindeki tiyol/disülfid dengesinin durumu, o hücredeki oksidatif durumun ve dolayısıyla maruz kaldığı oksidatif hasarın doğrudan göstergesidir. Periferik kandan oksidatif dengenin her iki tarafı da ölçülebilmektedir. Bizim çalışmamızda, kullanılan üç ayrı analjezi yöntemi ile hücresel düzeyde oksidatif stresi ölçen total tiyol, native tiyol ve disülfid değerlerini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntemler: Fatih Sultan Mehmet EAH'de proksimal femoral çivi uygulanacak ASA I-III erişkin 60 hasta kapalı zarf yöntemi ile üç gruba ayrıldı. Her üç gruba da perioperatif analjezi hipobarik spinal anestezi ile sağlandı. Postoperatif analjezi; Grup I'de intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA), Grup II'de epidural HKA, Grup III ise USG eşliğinde yapılan femoral ve siyatik sinir blok ile sağlandı. Ağrı, postoperatif 3. saatte (T2), 6. saate (T3) ve 24. saatte (T4) görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. VAS > 3 olduğunda parasetamol 1gr iv infüzyon uygulandı. Hastalardan preoperatif (T0), perioperatif 30. dakikada (T1) ve postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24.saatlerde (T4) kan örnekleri düz jelli tüpe alındı. Tiyol disülfid denge değerleri kan örneklerinden tespit edildi. Postoperatif dönemde kan alınan saatlerle eş zamanlı bakılan VAS değerleri ile total tiyol, disülfid ve nativ tiyol arasındaki değişimin korelasyonu incelendi. Kan örnekleri alınırken eş zamanlı kalp tepe atımı, tansiyon arteriyel, oksijen saturasyonu kaydedildi.

Bulgular: Her üç grup içinde total tiyol, native tiyol ve disülfid değerlerindeki değişiklikler grup içinde anlamlı düşüşler olarak değerlendirilmiştir. Ancak gruplar arasında preoperatif bazal disülfid değeri ve perioperatif 30. dakikadaki disülfid değeri arasında görülen düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Gruplar arasında da disülfid ve nativ ve total tiyol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Grup II’de disülfid ve native tiyol değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Grup III’ün yaş ortalamaları, Grup I ve Grup II’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Grup II’nin postoperatif 6. ve 24. saat kalp tepe atımı ve ortalama arter basıncı değerleri, Grup I’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Tiyol/disülfid denge düzeyi, oksidatif stresi ölçmekte kullanılan bir marker olarak literatürde yer almaktadır. Çalışmamızda hipobarik spinal anestezi sonrası total tiyol, native tiyol ve disülfid değerlerinde her üç grup içinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. Epidural analjezi uygulanan grupta, ortalama arter basıncı ve kalp tepe atım yüksekliği ile birlikte native tiyol ve disülfid değerlerinde de yükseklik tespit edilmiştir. Postoperatif analjezi için seçilen üç farklı yöntem arasında bazal tiyol ve disülfid değerleri ışığında yapılan değerlendirmede anlamlı fark bulunmamıştır. Grup içinde yapılan incelemelerde postoperatif analjezinin etkinliğinin değerlendirilmesinde tespit edilen VAS değerleri tiyol ve disülfid değerleri ile korele edildiğinde görülen azalmanın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiyol/disülfid, femoral blok, siyatik blok, epidural HKA, iv HKA, alt ekstremitte cerrahisi

ABSTRACT

Introduction and Objective: Femur fracture patient profile is usually elderly and the presence of additional diseases rather than general anesthesia, the choice of regional anesthesia and postoperative analgesia in the use of narcotic agent withdrawal, so the peripheral nerve blocks are preferred. Surgical trauma leads to severe neuroendocrine and cytokine activity known as stress in the body, leading to the release of more free oxygen radicals than in physiological conditions. The state of the thiol / disulfide balance in the cell is a direct indicator of the oxidative state in the cell and therefore the oxidative damage it is subjected to. Both sides of the oxidative balance can be measured from peripheral blood. In our study, we planned to examine the total thiol, native thiol and disulfide values that measured oxidative stress at the cellular level by three different analgesia methods.

Materials and Methods: 60 patients with ASA I-III who underwent proximal femoral nails in EAH were divided into three groups with closed envelope method. Perioperative analgesia was provided by hypobaric spinal anesthesia in all three groups. Postoperative analgesia; In Group I, intravenous patient-controlled analgesia (PCA) was provided with epidural PCA in Group II, and group III with USG-guided femoral and sciatic nerve blocks. The pain was assessed by visual analog scale (VAS) at the 3rd hour (T2), at 6 hours (T3) and at the 24th hour (T4). Paracetamol 1gr iv infusion was performed when VAS > 3. Blood samples were taken from the patients to preoperative (T0), perioperative 30th minute (T1) and postoperative 3rd hour (T2), 6 hours (T3) and 24th hours (T4). Thiol disulfide balance values were determined from blood samples. In the postoperative period, the correlation between VAS values and the total thiol, disulfide and native thiol levels were investigated. Simultaneous heart rate, blood pressure and oxygen saturation were recorded.

Results: The changes in total thiol, native thiol and disulfide values in all three groups were evaluated as significant decreases in the group. However, there was no statistically significant difference between the preoperative basal disulfide value and the decrease in disulfide value at perioperative 30th minute between the groups. No significant difference was found between the groups in terms of disulfide and native and total thiol levels. In Group II, dulphite and native thiol values were found to be statistically higher than the other groups. The mean age of Group III was significantly higher than Group I and Group II. In Group II, heart rate and mean arterial pressure values at postoperative 6th and 24th hours were found to be significantly higher than Group I.

Conclusion: Thiol / disulfide balance level is included in the literature as a marker for measuring oxidative stress. In our study, total thiol, native thiol and disulfide values were significantly different in all three groups after hypobaric spinal anesthesia. In the group treated with epidural analgesia, mean arterial pressure and heart rate were found to be elevated along with native thiol and disulfide values. There were no significant differences between the three different methods for postoperative analgesia in the light of basal thiol and disulfide values. In the evaluation of the efficacy of postoperative analgesia, VAS values were found to be significant when correlated with thiol and disulfide values.

Key Words: Thiol / disulfide, femoral block, siatic block, epidural PCA, iv PCA, lower extremity surgery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Femur kırığı genellikle yaşlı popülasyonda görülmektedir. Yaşlı hastalar; düşük kardiyak/respiratuar rezervleri, ek hastalıklarından dolayı kullandıkları pek çok anestezi ajanla etkileşebilecek ilaçları, kan sulandırıcı ilaç kullanımının sıklığı, opioidlere olan duyarlılıkları, postoperatif deliryum insidansının yüksekliği gibi mortalite ve morbiditeyi arttıran hem anestezi hem de analjezi yönetimini zorlaştırıcı birçok faktöre sahiptirler. Hastalara ait bu sorunlar genel anesteziye çok reyonel anestezi tercih edilmesine neden olmaktadır. Postoperatif ağrı, vücutta nöroendokrin, hümmoral ve hüresel olarak pek çok yoldan oksidatif stresin artışına yol açmaktadır.

Reaktif oksijen türlerinin ölçümü yüksek reaktiviteleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeni ile zordur. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin nedeni olduğu hüresel hasarın değerlendirilmesinde indirekt belirteçler kullanılmaktadır. Tiyol/disülfid dengesi hücrelerdeki oksidatif durumun göstergesidir. Glutasyon temelli antioksidatif mekanizmalar barındırdıkları tiyol (-SH) gruplarının oksitlenerek disülfid bağları oluşturmasıyla protein yapılarını oksijen radikallerine karşı korurlar. Hücre içindeki tiyol/disülfid dengesinin durumu, o hücredeki oksidatif durumun ve dolayısıyla maruz kaldığı oksidatif hasarın doğrudan göstergesidir. Yeni bulunan yöntem ile tiyol/disülfid dengesinin durumu periferik kandan ölçülebilmektedir.

Hastaların postoperatif ağrılarının değerlendirilmesinde VAS (visuel analog skala) skorlaması kullanılır. Ancak VAS skorlaması subjektif olduğundan stres markerları ile desteklendiğinde ağrı ve cerrahi stresin nedeni olduğu oksidatif durumun kantitatif değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Biz bu çalışmamızda uyguladığımız spinal anestezi ile hüresel düzeyde oksidatif sistemde görülen değişikliği tiyol/disülfat dengesi ile incelemeyi amaçladık. İntravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA), epidural HKA, USG eşliğinde femoral ve siyatik blok uygulanarak sağlanan analjezinin tiyol/disülfat dengesi ile korelasyonu incelenerek etkin ağrı kontrol yöntemini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne (International Association for the Study of Pain = IASP) göre ağrı; “Vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir neden bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu ” olarak tanımlanmaktadır (1).

Ağrı gibi öznel bir kavramı sınıflandırmanın zorluğu nedeniyle çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar ağrının süresi, bölgesi, etyolojik faktörlerine göre oluşturabildiği gibi nörofizyolojik mekanizmalarına göre de yapılmış sınıflandırmalar mevcuttur (2).

2.2. Ağrı Yolları

Epidermis ve dermiste ağrının algılanmasından sorumlu sinir lifleri kalınlıklarına göre ikiye ayrılır. Ağrı uyarısının iletim hızı sinir lifinin çapı ile doğru orantılıdır. Mekanik veya elektriksel uyarıların neden olduğu keskin ağrıda ilk olarak kalın ve miyelinli olduğu için iletim hızı yüksek olan kalın A-beta sinir lifleri uyarılırken, ağrı şiddeti arttıkça daha yavaş iletim hızına sahip olan miyelinli *A-gama* ve miyelinsiz *C* ince sinir lifleri de uyarılmaktadır. Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden medulla spinalise taşıyan *A-alfa* liflerinin ağrı yolları ile doğrudan ilgisi yoktur.

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi (**1. nöron**) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve *substantia gelatinosa*'da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (**2. nöron**). *Substantia gelatinosa*'da ayrıca, *enkefalinergic* ara nöronlar bulunmaktadır. Bunlar hem *presinaptik inhibisyon* hem de postsinaptik inhibisyon yolu ile 1. nöronun 2. nörona ağrılı impuls geçişini baskı altında tutarlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta **spinothalmik trakt** ve **spinoretikülodiensefalik trakt** denilen iki kolon oluşturur.

Spinotalamik trakt da yukarı çıkarak, beyin sapından geçerken mezensefalonda hizasında *periakuaduktal gri maddeye* dallar verir. *Talamusun posterolateral çekirdeğinde* sonlanır (**3. nöron**). *Talamustan* çıkan uzantılar da kortekse gider ve **postsentral girus**'ta sonlanır. Ayrıca bu ağrı yolundan çıkan bazı kollateraller retiküler sisteme giderek sinapslar yapmaktadır. Bu şekilde *beyin sapı retiküler formasyonu* uyarılmakta, ağrılı uyanların geniş bir korteks alanını etkilemesi sağlanmaktadır.

Ağrının bilinç düzeyinde değerlendirilmesi için gerekli olan sağlam bir korteks ve talamus aktivitesine sahip kişi ağrıyı yorumlayarak geçmiş deneyimine göre kendi reaksiyonunu oluşturur. *Mezensefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periakuaduktal gri maddeden* başlayan yol, *bulbustaki retiküler formasyona* giderek sinaps yapar. Buradan kalkan aksonlar *medulla spinalis* arka boynuzundaki *trigeminal sinirin* duyu çekirdeğine gider. İkinci inhibitör yol, retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlar ve *medulla spinalis* arka boynuzunda sonlanan *noradrenerjik* nitelikteki liflerden oluşur. Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu sonucu *supraspinal analjezi* oluşturulur. Bu yollar, ağrının supraspinal kontrolünden sorumludur ve hepsi birlikte *Substantia gelatinosa* 'daki *enkefalinerjik ara nöronlarla* sinaps yaparak onları uyarır.

2.3. Ağrı Mekanizmaları

Ağrı oluşumu iki başlı bir süreçtir. Birincisi bir uyan ya da başka bir nedenle periferde ağrıya neden olacak mediatörlerin veya diğer kimyasalların oluşmasıdır. İkincisi ise santral kısımda bu ağrıların hissedilmesidir. Bu yüzden ağrı mekanizmaları santral ve periferik olarak iki kısımda incelenmektedir (3).

2.3.1. Periferik mekanizmalar

Mekanik, termal ve kimyasal uyanlara yanıt veren sinir uçlarına **primer afferent nosiseptörler** denir. Nosiseptörlerin yanıt özelliklerine bağlı spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı ile ilgili reseptörler iki sınıfta toplanır: A delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler.

Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesine **Transdüksiyon** denir. Nosiseptörlerce algılanan ağrının daha üst merkezlere iletilmesine **Transmisyon** denir. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir. Omurilik seviyesinde meydana gelen bu olaya **Modülasyon** denir. Omurilikten geçen uyarının çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere iletilip ağrının algılanmasına **Persepsiyon** denir (4).

İnflamatuar süreçte bölgeye gelen hücrelerce çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisi nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, Nörokinin A, CGRP salgılanmasına yol açar. Böylece siklo-lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salınması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyonu oluşturur. Duyarlanma sonucu düşük şiddetteki mekanik uyarınlar bile ağrılı olarak algılanır. Bu durum çeşitli cerrahi girişim ve travmalardan sonra görülür.

2.3.2. Santral mekanizmalar

Arka boynuz primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Primer afferent nosiseptör genellikle lamina I, II ve V'te sonlanırlar. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar.

İki tip ikinci sıra arka boynuz nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif *spesifik* ya da yüksek eşik değerinde, ikinci tip ise *wide dynamic range (WDR)* nöronlar olarak adlandırılır. Nosiseptif spesifik nöronlar yüzeysel laminalarda yer alır ve özellikle ağrılı uyarınlara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derinde yer alır ve hem ağrılı hem de ağrısız uyarınlara yanıt verirler. Ancak aşırı hassas hale gelebilirler. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değerini aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyarınları da ağrılı olarak algılanır ve allodini gelişir.

Özellikle glutamat-aspartat gibi eksitatör aminoasitler ile NMDA (N-metil-D aspartik asit) ve non-NMDA reseptörler için içine girer. Primer afferentlerden salınan P maddesi, nörokinin A ve CGRP gibi peptidler ise nosisepsiyonda görevlidir. Nosiseptif modülasyonda rol alan diğer reseptörler *opioid* (mü ve kappa), *GABA* (gama amino bütirik asit), *5-HT* (serotonin) ve *adenozin*dir (5).

Santral Sensitizasyon

Travmadan sonra *allodini* meydana gelebilir. Primer hiperaljezinin aksine ısı uyarınının eşik değerinde bir değişiklik yoktur. Bu değişiklikler travma sonrası spinal kord arka boynuzunda meydana gelen olaylara bağlı olduğu için santral sensitizasyon olarak tanımlanmaktadır (6).

Burada bilinmesi gereken spinal kord nöronal aktivitesinde *wind up* olayıdır ve bu olay NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Wind up ile nöronlar diğer inputlara karşı daha duyarlı hale gelir. Bu olay santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir. Arka boynuzda meydana gelen başka değişiklikler de vardır. Algılama alanında ortaya çıkan genişleme ile spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer bölgelerde de etkili olur. Cevaba karşı şiddet ve sürede uzama varken sonuncu eşik değerinde düşme meydana gelir. Bütün bu olaylar postoperatif ağrı gibi akut ağrı durumlarında ve kronik ağrı değişiminde rol alır.

Opioid reseptörleri: Bu reseptörlerin narkotiklerle veya elektrikle uyarılması, analjezi meydana getirmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kalkmaktadır. Çoğu cAMP inhibisyonu ve membran iyon kanallarının regülasyonu ile transmitter salınımını sonucu membran eksitabilitesini azaltarak etkili olur (7). Mü, delta ve kappa reseptörleri spinal ve supraspinal analjezide rol oynamaktadır.

Alfa adrenoreseptörler: Spinal korddaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesiyle ortaya çıkar. Alfa adrenoreseptörler agonistlerinin opioid agonistleri ile sinejistik etki yapar (8).

GABA ve glisin: Hem GABA hem Glisin nosiseptif inputun inhibisyonunda ve allodini gibi nöropatik ağrının ortaya çıkmasında rol alırlar. GABA-A ve GABA-B reseptörleri hem pre hem postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen GABA-A reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizmayla etkili olduğu düşünülür.

Ağrı hakkında mevcut bütün bilgileri içeren hem fizyolojik hem de psikolojik etkenlere ağırlık veren en son teori **Kapı Kontrol Teorisi**'dir. 1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen bu teoriye göre, ağırlı uyarılar, ağrı Şeklinde algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir.

Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları, spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler, Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek, laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu 2. ve 3. laminalardaki küçük hücrelerde sonlanır. Bu hücreler, 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir. Bunu 5. laminada bulunan *transmission (T) hücrelerini* frenleyerek yapar. T hücreleri ağrı hakkındaki bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Substantia gelatinosa modülasyonundan geçen afferent uyarılarla, inen uyarıların kombinasyonu, T hücrelerinden geçecek uyarı miktarını düzenlemektedir. Bu geçiŐ kritik düzeyi aŐtıđında beyin aksiyon mekanizmaları uyarılarak, ağrı hissi ile birlikte onu izleyen refleksler, davranıŐ biçimi ve istemli hareketler ortaya çıkmaktadır.

2.4. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamıŐ elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamıŐ elektronlarından dolayı oldukça reaktiflerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (9).

Sağlıklı bireylerde; normal metabolizma sırasında endojen olarak ve ultraviyole, sigara, mikroorganizmalar ve hava kirliliği gibi ekzojen nedenlerle oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT), vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalıŐır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma ise oksidatif stres denir (10,11,12).

Başlıca reaktif oksijen radikalleri moleküler oksijen (O_2), süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($-OH$), hipoklorik asittir ($HOCL$). Bu moleküller eşleşmemiş elektron içerirler ve kimyasal olarak aşırı reaktiflerdir (13). ROT, nitrojen radikalleri ile birlikte normal metabolizma sırasında sıklıkla oluşur ve oldukça kısa ömürlüdür (9,13). Moleküler oksijen hücrel metabolizma sırasında süperoksit anyonuna, hidrojen perokside, hidroksil radikaline ve sonuçta suya dönüşür. Bu reaksiyonların çoğu enerji üretimiyle ilişkili olarak mitokondride gerçekleşir (10).

2.4.1. Serbest radikallerin etkileri ve antioksidan savunma sistemleri

Artmış ROT nedeniyle oluşan biyomoleküler hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu, protein oksidasyonu ya da yıkılmasıyla sonuçlanır (9,11,12).

ROT ile indüklenen hücrel hasarı önlemek ya da geciktirmek için doğal antioksidan moleküller bulunmaktadır. Bunlar; betakaroten, askorbat, tokoferoller, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 (ubiquinon, CoQ10) gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler, yüksek molekül ağırlıklı antioksidan enzimler, metallothionein ve ferritin gibi proteinleri içerirler (13). Bu moleküller, SOD, CAT, GPx, GR, tiyoredoksin/ tiyoredoksin redüktaz sistem, metallothioneinler ve ferritinden oluşur (9).

2.5. Travma ve Cerrahiye Stres Yanıt

Stres yanıt, çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve bu uyarılara karşı vücudun homeostazisini sağlamayı amaçlayan otonom, nöroendokrin, metabolik ve immün yanıtların bir bütünüdür. Büyük travma, sepsis veya açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla kardiyovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılması amacıyla çok sayıda refleks uyarılmaktadır (14-16).

Stres yanıt oluşturan başlıca etkenler dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın O₂, CO₂ veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin özellikle glikozun kan düzeyindeki değişiklikleri, vücut ısısında değişiklikler ve sepsistir (14).

Stres yanıtı başlatan etkenler; girişim yerinden kalkan somatik ve otonom afferent uyarılar ile cerrahi alandan salınan yara hormonlarıdır (14). Hasar bölgesinden kalkan afferent nöronal uyarılar hipotalamusu aktive eder (15). Major cerrahi sonrası salınan major sitokinlerin de bu yanıtta rolleri vardır, bunlar IL-1, TNF- α ve IL-6'dır (18). Yaralanma bölgesinde ortaya çıkan histamin, serotonin, prostoglandinler, kininler ve lökotrienler gibi endojen aljezik maddeler de afferent nosiseptif uyarıları artırarak stres yanıtına katkıda bulunur (14).

Nöroendokrin refleksin başlatılmasında en önemli iki uyaran ise hipovolemi ve ağrıdır. Anestezi ve cerrahi uygulandığında yanıt oluşturmaya açısından, endokrin sistem özellikle de hipofiz, tiroid, paratiroid, pankreas ve böbrek üstü bezlerinin salgıladıkları hormonlar önemlidir. Oluşan nörohormonal cevap diffüzdür ve çok sayıda hormonun azalması veya artması ile sonuçlanır (17). Nöroendokrin cevapta salınımı artan hormonlar; epinefrin, norepinefrin, dopamin, ACTH, kortizon, aldosteron, glukagon, anjiotensin, beta-endorfin, GH, prolaktin, somatostatin, eikozanoidler, histamin, kinin, serotonin, IL-1, TNF. Nöroendokrin yanıtta azalan hormonlar; insülin, T3, T4, TSH, FSH, LH, östrojen, testesteron.

Cerrahi stimülasyona ilk endokrin yanıt dolaşımdaki kortizolün ve katekolaminlerin artışıdır (16). Artmış sempatik aktivite hipertansiyon ve taşikardi ile belirginleşen kardiyovasküler aktivite ile sonuçlanır. Efferent sempatik stimülasyon ve dolaşımdaki katekolaminler karaciğer, pankreas ve böbrek dahil visseral organlarda da direkt etki ortaya çıkarır (17). Kortizolün salınımı fiziksel ve nörojenik streslerin ön hipofizden hızla aşırı ACTH salgılanmasına neden olmasıyla adrenal korteksten dakikalar içinde olur (19).

Anestezi indüksiyonundan sonra ve cerrahi esnasında insülin konsantrasyonu azalabilir ve sekresyonunda katabolik ve hiperglisemik yanıtla uyumlu bir azalma olur. Bu durum pankreas β hücrelerinde α -adrenerjik inhibisyon nedeni ile oluşur (17).

Bunun yanında travmayı takiben hipotalamo hipofizer aksın stimüle olması ile oluşan sempatik aktivite ve takiben glukokortikoidler, glukagon ve büyüme hormonu etkisi ile hastalarda ciddi hasar sonrası hiperglisemiyle sonuçlanan insülin direnci sendromu oluşur. Akut faz cevabına ikincil olarak ACTH artışı ve beraberindeki serum kortizol artışı da insülin direnci gelişmesinden sorumludur (20).

Cerrahi stres sırasında adrenal glikokortikoidlerin plazma konsantrasyonları dakikalar içinde beş-on kat artar ve bu 24 saat sürebilir (17, 19). Elde edilen bulgular cerrahi stres sırasında kortizol salınımının maksimum olduğunu göstermektedir (19). IL-6, leukemia inhibitory faktör gibi proinflamatuvar mediatörler proopiomelanokortin geni transkripsiyonu ile ACTH artışına neden olur. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α hem santral etki ile CRH ve ACTH'yı artırarak hem periferik etki ile adrenal korteksi etkileyerek kortizol stimülasyonuna yol açar (18).

Cerrahiye endokrin yanıtın net etkisi katabolik hormonların artmış sekresyonudur. Böylece karbonhidrat, yağ ve proteinlerin katabolizması ile enerji substratı sağlanması hedeflenir (12).

Anestezi, cerrahi ve travmaya ilişkin metabolik yanıt negatif nitrojen dengesi ve hiperglisemi gibi değişiklikleri kapsar (21, 22). Cuthbertson ve Tistone travmaya stres yanıtı iki faza ayırmışlardır: Ebb ve Flow fazları (23).

Ebb faz (erken veya hipometabolik faz); genel ve hızlı bir katabolizma ile tanımlanan ve yaklaşık 24 saat süren erken bir yanıttır (15). Ebb fazı travmadan sonraki ilk saatlerde oluşur ve norepinefrin, epinefrin, glukagon ve kortizol düzeylerinde artış; kalp hızı, kontraktilite ve kardiyak indekste artış görülür. Vücudun normal doku perfüzyonunu yeniden düzenleme ve hemostazı koruma çabalarıyla karakterizedir. Yaralanmadan sonra erken dönemde hipometabolizma ve azalmış global perfüzyon dönemidir. Enerji tüketimi azalmış, kan şekeri yükselmiştir (13).

Flow fazı (akış veya hipermetabolik faz) travma sonrası ilk 24 saatten sonra başlar, travmanın şiddetine göre 2-8 hafta sürmektedir (15). Hacim kaybının karşılanması ve doku perfüzyonunun sağlanmasından sonra başlayan flow fazı; hipermetabolizma, negatif azot dengesi, hiperglisemi ve ısı üretimi ile karakterizedir. Bu evre birkaç günden birkaç haftaya değin sürebilir. Flow fazının erken dönemi

katabolik, geç dönemi ise anaboliktir. Anabolik faz genellikle oldukça uzun sürer (13). Bu cevap kısa vadede sağkalım için gerekli olmasına rağmen uzun sürer veya aşırı şiddetli bir cevap olursa vücut hasarının başlamasına neden olur (2-7 gün). Uzun süren bu cevap neticesinde kas, yağ dokusu, deri ve diğer dokular yıkıma uğrar. Flow fazı başlangıçtaki travmaya ve volüm replasmanına kompanse edici yanıt sağlayan erken dönem katabolizmasıdır. Bu fazda metabolik cevap, doku hasar onarımını ve kritik organ fonksiyonlarını korumak için doğrudan enerji ve protein substratlarının sağlanmasına yöneliktir. Bu dönemde vücut oksijen tüketimi ve metabolik hızda artış dikkat çeker. Erken katabolik safhada enerji üretim ve tüketiminin artmasından en çok katekolaminler (adrenalin) sorumludur.

Enfeksiyon, iskemi/reperfüzyon ya da cerrahi operasyonlar, ikincil olarak proinflatuvar immün yanıtı artırarak yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olurlar. Lokal doku hasarı ve metabolik respirasyonun toksik ürünlerinin birikimi sonucu mediatör salınımı başlar. Şiddetli hasarda dolaşıma geçen mediatörler, proinflatuvar daha sonra da antiinflatuvar mediatörlerin salınımına yol açar (13).

Sitokinler, parakrin ve endokrin etkilerle hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir. Sitokinler küçük moleküller olmaları (genellikle polipeptid veya glikoprotein), düşük konsantrasyonlarda etki gösterebilmeleri, hızlı salınabilmeleri ile diğer hormonlardan ayrılırlar. Hasar ile birlikte aktifleşir. IL-1, IL-6 ve TNF, akut faz reaksiyonlarının en önemli mediatörleridir (13). Doku hasarına erken yanıtta lökosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanan sitokinler inflamatuvar ve immün yanıtın düzenlenmesinde major role sahiptir (14).

Sitokin salınması doku travmasının derecesi ile orantılıdır ve en fazla artış majör operasyonlar sonrası görülür. Sitokin konsantrasyonu postoperatif 24. Saatte maksimaldir ve 48-72 saat yüksek kalır (12).

Hasar sonrası hücreyel immün yanıt PMN granüositler, lenfositler, monosit/makrofajlar ve natural killer hücrelerce geliştirilir. PMN granüositler travmaya ilk yanıtı gösterirler ve 2. ve 3. günlere kadar dolaşımda bulunurlar. İskemi/reperfüzyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri PMN granüositlerin en güçlü aktivatör ve kemoatraktanlarındandır. PMN lökosit degranülasyonu ile elastaz gibi proteolitik enzimler ve çeşitli oksijen radikalleri ortama salınır. Oluşturulan reaktif oksijen metabolitleri konakçı savunması açısından önemlidir ancak sekonder olarak doku ve organ hasarına yol açabilir (13).

Cerrahi travma koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerde önemli değişikliklere neden olmakta; koagülasyon yeteneği artarken fibrinolitik aktivite intraoperatif dönemde güçlenmekte, postoperatif dönemde azalmaktadır. Trombosit sayısı ve yapışkanlığı ile birlikte faktör 5 ve faktör 8 artar. Karaciğerde fibrinojen sentezinde artış olur. Sonuçta cerrahi ile birlikte özellikle postoperatif dönemde tromboemboli sıklığı artmaktadır .

2.6. Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi

Bu konunun değerlendirilmesi için yapılan çalışmaların çoğunda sadece kan şekeri ve kan kortizol düzeyleri dikkate alındığından sonuçlar yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla akut faz proteinleri ve nötrofil lökosit miktarının belirlenmesi, birçok parametrenin ölçülmesi gerekir. Strese yanıt, sadece ameliyat sırası ve sonrasında değil öncesinde de ortaya çıkabilir ve anestezinin bu dönemlerde strese yanıtı azaltması istenir. Bunun için çeşitli yollara başvurulabilir. Sadece somatik blokajın katabolik hormonal yanıtı önlemekte yeterli olmadığı, otonom blokaj da sağlanması gerektiği unutulmamalıdır. Yeni bir stres belirteci olarak kabul gören tiyol disülfidin oksidatif stresin iyi bir belirteci olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.7. Tiyol/Disülfid Dengesi

Oksidatif stres; serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır.

Reaktif oksijen türleri (ROT); fizyolojik düzeylerin üzerine çıktığında oksidatif hasara neden olan primer moleküllerdir. ROT'un zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da non-enzimatik antioksidan mekanizmalar girer. Tiyol; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin gibi) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir.

Reaktif oksijen türlerinin ölçümü, yüksek reaktiviteleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeni ile zordur. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde indirekt belirteçler kullanılırdı. Tiyol/disülfid dengesi hücrelerdeki oksidatif durumun göstergesidir. Glutatyon temelli antioksidatif mekanizmalar barındırdıkları tiyol (-SH) gruplarının oksitlenerek disülfid bağları oluşturmasıyla protein yapılarını oksijen radikallerine karşı korurlar. Hücre içindeki tiyol/disülfid dengesinin durumu, o hücredeki oksidatif durumun ve dolayısıyla maruz kaldığı oksidatif hasarın doğrudan göstergesidir. Periferik kandan dengenin her iki tarafı da ölçülebilmektedir.

Proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyonda tiyol ve disülfidlerin rolleri vardır.

Dinamik tiyol/disülfid denge durumu; antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır. Proteinlerin tiyol grupları düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür.

Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, parkinson, alzheimer, multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

Tiyol disülfid denge ölçümleri;

-Native Tiyol [-SH],

-Dinamik Disülfid [-S-S-],

-Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin

-Dinamik “-SH/-S-S-” Homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır.

Tiyol-disülfid dengesi yaşamsal bir öneme sahiptir (24).

2.8. Postoperatif Dönem

Hastanın bilincini kazanmaya başlaması ile birlikte, cerrahinin büyüklüğü, anestezinin devam eden etkisi, vücut ısısı, titremenin derecesi ve analjezinin derecesine bağlı olmak üzere nöroendokrin aktivite artmaktadır. Bu dönemin bir özelliği de trakeal entübasyon döneminde olduğu gibi katekolamin düzeyindeki artışın, paralel bir şekilde kan basıncına yansımadır. Bu dönemde katekolamin düzeyi iki kat arttığı halde kan basıncı normal sınırlar içinde olabilir. Ameliyattan sonraki 24 saat içinde katekolamin düzeyleri iki katına çıkar ve 48 saat sonra düşmeye başlar. Sonuç olarak, postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacağından, cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtı kontrol etmek anestezistin görev ve beklentilerinden biridir.

2.8.1. Postoperatif ağrının akut etkileri

Postoperatif ağrı cerrahinin bir komplikasyonu olarak tanımlanabilir ve derlenmeyi ve günlük hayata dönüşü geciktirmektedir. Akut postoperatif ağrının takibinde mortalite ve major morbiditeler (myokard enfarktüsü, pnömoni, ateletazi) kadar hasta memnuniyeti, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ve derlenme kalitesi de önem kazanmaktadır (25,26).

Nosiseptif stimulusların periferden SSS' ne geçişi nöroendokrin stres cevabına, kombine lokal inflamatuvar maddelerin (örneğin sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler) ve nöroendokrin cevabın sistemik mediatörlerinin salınımına yol açar. Ağrıya en ön planda nöroendokrin cevap hipotalamo-pituiter-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerdir. Ağrıya suprasegmental refleks cevap artmış sempatik tonus, artmış katekolamin ve katabolik hormon sekresyonu (kortizol, ACTH, antidiüretik hormon, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) ve azalmış anabolik hormon sekresyonudur. Etki sodyum ve su retansiyonu ve artmış kan glukoz, serbest yağ asitleri, ketonlar ve laktat düzeylerini içerir. Metabolizma ve oksijen tüketimi arttıkça hipermetabolik ve katabolik bir durum oluşur ve metabolik maddeler depolardan mobilize olur. Negatif nitrojen dengesi ve protein katabolizması hasta iyileşmesini geciktirebilir ve aksine stres cevap ve postoperatif ağrının azaltılması postoperatif iyileşmeyi hızlandırır (27, 28).

Kontrol edilmeyen postoperatif ağrı sempatik sinir sistemini aktive ederek hipertansiyon, taşikardi, artmış myokard iritabilitesi ve artmış sistemik vasküler dirence neden olur. Miyokardial oksijen gereksiniminin artması nedeniyle ağrı miyokard iskemisini alevlendirebilir veya tetikleyebilir (28).

Total vücut oksijen tüketiminin ve karbondioksit üretiminin artması eş zamanlı olarak dakika ventilasyonunda artışı gerektirir. Özellikle altta yatan akciğer hastalığı olanlarda solunum işi daha da artar. İnsizyonlara bağlı ağrı ağrıdan sakınma nedeniyle pulmoner fonksiyonu daha da bozar. Göğüs duvarı hareketinin azalması tidal hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır; bu durum atelektazi, intrapulmoner şantlaşma, hipoksemi ve hipoventilasyona yol açar. Vital kapasitedeki azalma öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını bozar. Ağrı lokalizasyonundan bağımsız uzun süreli yatak istirahati ve immobilizasyon da pulmoner fonksiyonlarda benzer değişikliklere neden olur (28). Barsak disfonksiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı bandaj, karın sargıları, derin solunum veya öksürme ile ağrıların artacağı korkusu ventilasyonu daha da bozabilir (29).

Sempatik aktivasyon gastrointestinal motilitenin geri dönüşünü geciktirerek paralitik ileusa neden olur. Postoperatif ileus santral ve lokal inhibitör faktörlerin kombinasyonu ile ilgili olsa da artmış sempatik efferent aktivite gastrointestinal aktiviteyi azaltır ve fonksiyonların geri dönüşü yavaşlar (28). Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu tetikleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Bulantı, kusma ve konstipasyon sıklığıdır (27).

Cerrahiden sonra hiperkoagülabilitate koagülasyon kaskadının aktivasyonu, artmış platelet aktivasyonu ve düşük fibrinolitik aktivite ile ilişkilidir. Staz, hiperkoagülabilitate ve endotelial hasarı kapsayan Virchow triadı postoperatif dönemdeki trombotik fenomenin patogenezini açıklar. Koagülasyonun artması, fibrinolizisin inhibisyonu ve artmış trombosit reaktivasyonu ve plazma viskozitesi (30) derin ven trombozu, vasküler greft kaybı ve miyokard enfarktüsü gibi hiperkoagülasyona bağlı olayların insidansında artışa neden olur (29).

Nöroendokrin stres yanıt lökositoz oluşturur ve retiküloendotelial sistemi baskıladığı öne sürülmüştür. Bu depresyona bağlı hastalar enfeksiyona duyarlı hale gelir. Stres cevaba bağlı hipergliseminin de yara iyileşmesinin bozulmasında ve immün fonksiyonun baskılanmasında rolü vardır (26, 27).

Akut ağrıya sık reaksiyon anksiyete ve uyku bozuklukları olarak görülür. Ağrı süresinin uzaması ile depresyon da görülebilir. Bazı hastalar da aile üyeleri, arkadaş veya tıbbi personele yönlendirilmiş öfke şeklinde reaksiyon verirler (26). Bunun yanında postoperatif ağrı deliryum gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür (25).

2.8.2. Postoperatif ağrının kronik etkileri

Akut postoperatif ağrının iyi kontrol edilmemesi uzun dönemli patofizyolojik kronik ağrı gelişiminde önemli bir ön faktördür. Kronik ağrı bacak amputasyonu (%30-83), torakotomi (%22-67), sternotomi (%27), meme cerrahisi (%11-57), ve safra kesesi cerrahisi (%56'ya kadar) gibi operasyonlar sonrası daha sıktır (32). Postoperatif kronik ağrı hastaların günlük yaşam aktivitelerini bozar (33).

2.8.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde sistemik (örn. Opioid ve nonopioid) ve bölgesel (örn. Nöroaksiyel ve periferik) analjezik teknikler olmak üzere birçok seçenek vardır. Hasta tercihi ve ferdi olarak risk ve yararlar gözeticilerle her hasta için postoperatif analjezi rejimi saptanır. Bölgesel yöntemler (lokal anestezipler, opioidler, klonidin): epidural, spinal, paravertebral, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler Nonfarmakolojik yöntemler: transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kriyoanaljezi, akupunktur, psikolojik yöntemler, preemtif analjezi (31).

2.9. Rejyonel Anestezi

Anestezi ve cerrahi uygulamaları, tek başlarına stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilirler. Uygulanan farklı anestezi yöntemleri ile bu yanıt azaltılabilir, hatta önlenir. Genel anestezi, cerrahi uyarının neden olduğu sempatoadrenal yanıtı doza bağımlı olarak azaltılır, ancak tam olarak önleyemezler (40). Rejyonel anestezi, blok uygulamaları ve kullanılan lokal anestezi cerrahi strese yanıtı anestezi tipi, düzeyi, derinliği ve cerrahi girişimin yerine göre azaltmaktadır.

2.9.1. Spinal anestezi

Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu ile elde edilir. İşlem genellikle spinal kordun sonlandığı seviyenin altından yapılır. Spinal anestezide BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilaç sinir dokusu tarafından alınarak ve damar içine emilerek ortamdaki uzaklaştırılır. BOS içine verilen ilacın bir kısmı yoğunluk farkı ile duradan difüze olarak epidural aralığa geçer ve orada etkili mekanizmalarla uzaklaştırılır.

BOS içinde lokal anestezi yayılımını belirlemede barisite en önemli parametredir. Lokal anestezi bir solüsyonun barisitesi anestezi solüsyonun yoğunluğunun BOS'un yoğunluğuna oranıdır. Normal BOS'un yoğunluğu ortalama değer olarak 1.003 ± 0.003 arasında değişir. Bir solüsyonun barisitesi 1.0 ise izobarik, barisite 1.0'den büyük ise hiperbarik, 1.0'den küçük ise hipobarik olarak nitelendirilir. Hipobarik solüsyonun subaraknoid aralığa verilmesinden sonraki birkaç dakika içerisinde hastanın pozisyonu, ajanın subaraknoid aralığta dağılımında etkili olmaktadır. Eğer baş yukarı pozisyonda ise anestezi ajan sefalada doğru ilerlemekte baş ağağı pozisyonda ise kaudale doğru yayılmaktadır. Hipobarik solüsyonların spinal anestezide en önemli avantajı hastanın enjeksiyondan sonra pozisyonu değiştirilmeden ameliyatın sürdürülmesidir.

2.9.2. Kombine spinal epidural anestezi

Epidural aralığa bir kateter yerleştirilerek lokal anesteziğin tekrarlanan enjeksiyonları veya devamlı infüzyonu ile uzun süreli anestezi ya da analjezi sağlanabilir. Genellikle kateterin epidural alanda 3-4 cm ilerletilmesi yeterli olmaktadır. Epidural aralığın saptanmasına yönelik tanımlanan yöntemlerde ana mekanizma epidural aralıkta negatif basınç ve ligamentum flavumun geçilmesine dayanmaktadır.

2.10. Ultrasonografi Eşliğinde Periferik Sinir Bloğu

2.10.1. USG eşliğinde femoral sinir blok

USG eşliğinde femoral sinir blok tekniği, sinir stimülatörü veya işaret noktası kullanılarak uygulanan tekniklere göre önemli birkaç farklılık gösterir. USG uygulayıcının lokal anesteziğin yayılımını ve iğne yerleşimini gözlemlemesine ve uygulama sonunda yayılım yetersiz bulunursa uygun ayarlamaları yapmasına izin verir. Ayrıca femoral artere yakınlık nedeniyle USG dışı tekniklerde sıklıkla karşılaşılan femoral arter ponksiyonu riskini de azaltabilir. USG eşliğindeki uygulamada işaret noktası olarak femoral nabızın palpasyonuna gerek yoktur ki bu uygulama obez hastalarda zor olabilir. USG eşliğinde iğnenin ve ilgili anatominin görüntülenebilmesi sinir stimülasyonu opsiyonel hale getirmesine rağmen sinir stimülasyonu ile alınan motor yanıt sıklıkla yardım sağlamaktadır.

Yöntemin olası komplikasyonları; toksik reaksiyon, intravasküler enjeksiyon, sinir travması veya intranöral enjeksiyona bağlı parestezi, femoral arter ponksiyonu, enfeksiyon ve hematomdur. Ancak, literatürde parestezi ve A. femoralis ponksiyonu dışında komplikasyon bildirilmemiş, bunlar da postoperatif dönemde sekel bırakmamıştır (34-37).

2.10.2. USG eşliğinde siyatik sinir blok

Öncelikle siyatik siniri 6-7cm derinde bulacağımız için lineer prob yerine konveks yani düşük frekanslı prob kullanılması ile diğer bloklardan ayrılır. Prop crista iliaca ya da ala ilium üzerine yerleştirilir. İlium hiperekoik düz bir hat şeklinde görülür. Hemen üzerinde 3 kas bulunmaktadır; gluteus maximus, medium ve minimus. Yine burada arter gastrica superior da görülebilir. Prop kaudale doğru ilerletildiğinde tuberiskiadikum posteriorun sınırı görülür. Bu yapının üzerinde priformis kası ve bu kasın hemen altındaki hiperekoik alanda siyatik sinir bulunmaktadır. USG'a göre in-plane şekilde iğne ilerletilirken sinir stimülatöründen de destek alınabilir. Ancak son yapılan çalışmalar hem USG hem sinir stimülatörü kullanmanın blok yapılma süresini uzattığı göstermektedir. Önce gluteus maximus siniri geçilirken kalça kaslarında alınan yanıt siyatik sinir yanıtı ile karıştırılmamalıdır. İğne biraz daha ilerletildiğinde ayakta fleksiyon ya da hemstring kaslarında kasılmaları izleyerek siyatik sinir doğrulanır. Stimülatördeki akım 0.5 mA'e kadar düşürülür ve motor yanıt kaybolunca 5 ml'de bir negatif aspirasyon yapılarak lokal anestezi sinir çevresine verilir. İlaç yavaş ve basınçsız verilmeli ve hasta rahatsızlık hissederse enjeksiyon durdurulmalıdır (38).

2.11. Rejyonel Anestezinin Oksidatif Stres Yanıtına Etkisi

Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese yanıtı anestezi tipi, düzeyi, derinliği ve cerrahi girişimin yerine göre azalır. T4-S5 arası bir epidural blok alt batın bölgesindeki girişimlerde glukoz ve kortizol seviyesindeki artışı engellerken, T6-S5 bloğu önleyememektedir. Üst batın bölgesindeki girişimlerde ise C6 seviyesine çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltsada tam olarak önleyememektedir. Bundan, vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik blokajın yetersiz olması, somatik blokajın yetersizliği, diaframın ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Ekstremitelerdeki girişimler ile oluşan metabolik ve endokrin yanıt ise rejyonel anestezi ile tam olarak önlenmektedir. Spinal anestezi de T2-6 seviyesinde, T9-12 seviyesine göre plazma katekolamin düzeyini daha fazla düşürebilmektedir. Rejyonel anestezi yöntemlerinin afferent uyarıları bloke etmek yanında, adrenal beze giden efferent yolları (T6-L2) bloke etmesi de rol oynar. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsayacak kadar sürmesi gerekir. Bu şekilde hem cerrahi sırasında hem de postoperatif dönemde stres yanıt kontrol altına alınabilmektedir. Perioperatif veya postoperatif dönemde yapılan epidural anestezi hipotalamik – hipofizer – adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez. Epidural anestezi kan kaybını azaltmasıyla beraber, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları da azaltır .

2.12. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), hastalara, hekim tarafından önceden belirlenen sınırlarda tüketilecek ve uygulanabilecek toplam analjezik ajan miktarını belirleme olanağı veren, hastanın ihtiyacına göre başkasına bağımlı olmadan, kendi kendine ilaç uygulayabildiği, analjezik ilaçların çeşitli yollardan hemen ve gereken miktarlarda verilebilebildiği etkin ve pratik bir analjezi yöntemidir (39).

2.13. VISUEL ANALOG SKALA (VAS)

Klinikte ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir. 10 cm uzunluğunda yatay ve dikey bir çizgi çekilir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, diğer ucunda hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri vardır. Hastanın bu çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre bir noktayı işaretlemesi istenir. VAS ağrıyı azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. VAS'ın başlıca dezavantajı ise ağrının tek boyutu yani şiddeti ile değerlendirilmesidir. Buna karşın ağrı basit, tek boyutlu bir duyu olmayıp çok sayıda niteliklere sahiptir. Çalışmanın tasarımı 10 cm'lik VAS cetveli kullanılarak yapılmıştır (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız 22.09.2016 tarihinde 2016-67, 2016/44 nolu etik kurul onayı ile Kasım 2016 - Mart 2018 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmaya proksimal femur kırığı olup Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından proksimal femur çivisi operasyonu planlanan ASA (American Society of Anesthesiologists) I-III risk grubundaki 60 hasta dahil edildi.

Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olacağı öngörülen hastalar (ASA IV hastalar), kronik ağrı nedeni ile devamlı ağrı kesici kullanımı olanlar, lokal anesteziye alerjisi olanlar, rejyonel anesteziyi kabul etmeyen hastalar, alt ekstremitte nörolojik disfonksiyonu olanlar, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyonu olanlar ve koagülopatisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta/hasta yakınlarından (hastaların onam vermeye engel durumu olduğunda yakınları bilgilendirilmiştir.) aydınlatılmış onam formları alındı. Onam alındıktan sonra hastalara 10 cm'lik VAS cetveli ile ilgili bilgi ve HKA eğitimi verildi.

Çalışmaya dahil olan hastalar kapalı zarf yöntemi ile rastgele üç gruba ayrıldı. Postoperatif takipler çalışmaya dahil olmayan bir anestezi asistanı tarafından yapıldı.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Hastalar operasyon odasına alındığında rutin elektrokardiyogram (EKG), non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonunun ardından radial arter kateterize edildi ve preoperatif (T0) tiyol/disülfid değeri ölçümü için düz jelli biyokimya tüpüne 2 ml kan örneği alındı. Kalp tepe atımı, invaziv sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri preoperatif (T0) ve spinal anesteziden sonra, operasyon sonuna kadar 15 dk aralıklarla kaydedildi. El sırtından 20 G iv kanül yerleştirildi, 7ml/kg/sa hızda %0,9 NaCl infüzyonuna başlandı.

Hastalara kırık olan ve opere edilecek bacak üstte kalacak şekilde uygun lateral dekübit pozisyonu verilmesinin ardından spinal veya kombine spinal epidural anestezi uygulanacak bölge muayene edilip, %10'luk polividon-iyot solüsyonu ile bölgenin sterilizasyonu sağlandı. Steril koşullarda 10 miligram %0,5'lik bupivakain, 40 mikrogram fentanil, 1,2 ml distile su ile 4 ml'lik hipobarik solüsyon hazırlandı. Grup I ve III'deki hastalarda L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan 25G Quincke uçlu spinal iğne ile 3 ml hipobarik solüsyon intratekal aralığa enjekte edildi. Grup II'deki hastalarda L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan direnç kaybı yöntemi ile, 18 G kombine spinal epidural set kullanılarak epidural aralığa girildi; epidural iğne içinden ilerletilen 27G Quincke uçlu iğne ile 3 ml hipobarik solüsyon intratekal aralığa verildikten sonra, kateter epidural aralığa, 5 cm içerde kalacak şekilde yerleştirildi. Operasyon süresince epidural kateterden ilaç verilmedi.

Spinal blok ile her üç gruba da anestezi sağlandıktan sonraki peroperatif 30. dakikada (T1) tiyol/disülfid değeri ölçümü için kan örneği alındı. Grup I ve III için intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) tramadol ile 20 mg/saat infüzyon, 20 mg iv bolus doz ve 20 dakika kilit süresi olacak şekilde hazırlandı. Grup II için epidural HKA, %0.125'lik bupivakain 4 ml/saat infüzyon, 4 ml bolus doz ve 15 dk kilit süresi olacak şekilde hazırlandı. Grup III için operasyon bitiminde USG eşliğinde femoral ve siyatik sinir bloğu uygulandı.

Hasta sırtüstü pozisyonunda iken, kasık bölgesi dezenfekte edildi ve lineer transdüser femoral arter ve siniri saptamak için yerleştirildi. Sinir femoral arterin hemen lateralinde tespit edildikten sonra, iğne in-plane düzlemde femoral sinire doğru ilerletildi. Serum fizyolojik enjeksiyonu ile iğnenin yeri doğrulandıktan sonra 20 ml %0.25'lik bupivakain solüsyonu 5 ml'de bir aspirasyon uygulanarak enjekte edildi.

İlk olarak siyatik sinir 6-7 cm derinde olduğu için düşük frekanslı konveks prob krista iliaka ya da ala ilium üzerine yerleştirildi. İlium hiperekoik düz bir hat şeklinde izlendikten sonra probu kaudale doğru ilerleterek tuber iskiadikum posterior sınırı görüldü. Bu yapının üzerinde priformis kası ve bu kasın hemen altındaki hiperekoik alanda siyatik sinir belirlendi. İğne in-plane olarak ilerletirken sinir stimülatörü de 1-2 mA uyarıya alınan ayakta fleksiyon ya da hamstring kaslarında kasılmalar ile motor yanıt doğrulandı. Stimülatördeki akım 0.5 mA'e kadar düşürüldü ve motor yanıt ortadan kalkınca 20 ml %0.25'lik bupivakain solüsyonu 5 ml'de bir aspirasyon uygulanarak sinir çevresine verildi.

Postoperatif ağrı düzeyleri 10 cm'lik VAS (visüel analog skala) cetveli kullanılarak hastanın bu çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre bir noktayı işaretlemesi istendi ve kaydedildi. Postoperatif takip sırasında VAS > 3 ise kurtarıcı analjezik olarak 1 gr parasetamol intravenöz yoldan uygulandı.

Santral ve periferik sinir bloklarına bağlı gelişen komplikasyonlar (lokal anestezi toksisitesi, sinir hasarı, enfeksiyon, hemodinamik dengesizlik, bel ağrısı, baş ağrısı) kaydedildi. Hastaların ağrı düzeyi postoperatif 3. (T2), 6. (T3) ve 24. (T4) saatlerde VAS ile değerlendirildi. Hasta kontrollü analjezi ile alınan bolus doz sayısı, ek analjezik ihtiyacı kaydedildi. Ağrı düzeyinin değerlendirildiği (T2), (T3) ve (T4) ölçümleriyle eş zamanlı olarak tiyol/disülfid değeri ölçümü için kan örneği alındı, kalp tepe atımı, non-invaziv sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri kaydedildi.

Alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan serum kısmı pipetlenerek Eppendorf tüpüne alındı. Eppendorf tüplerindeki bu örnekler laboratuvara ulaşana dek -20 °C derecede ayarlı buzlukta saklanarak kuru buz kalıpları ile transport edildi. Tiyol/disülfid düzeyi Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Nativ-tiyol, total-tiyol ve disülfid değerleri ile Disülfid/Nativ-Tiyol, Disülfid/Total-Tiyol ve %Nativ/Total-Tiyol parametreleri kaydedildi. Postoperatif 24. saatte hasta memnuniyeti kaydedildi.

Power Analiz

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda Nativ-tiyolde T0'dan T1'e görülen düşüş miktarı için effect size d (etki boyutu):0.436 ve SD:2.4 alındığında Power:0.80 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her alt grup için minimum n=19 olarak saptandı. Takiplerde veri kaybı olabileceği göz önüne alındığında, her grup için 20 hastanın çalışmaya dahil edilmesi uygun görüldü.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Kasım 2016 - Mart 2018 tarihleri arasında yaşları 65 ile 92 arasında değişmekte olan, 28'i (%46,7) erkek ve 32'si (%53,3) kadın olmak üzere toplam 60 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 76.97 ± 5.90 'dır. Cerrahi süreleri 90 ile 165 dk arasında değişmekte olup, ortalaması 118.50 ± 16.96 ve medyanı 120 dk'dir. HKA bolus doz değerleri 72 mg ile 123 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 94.78 ± 12.47 mg'dir. Çalışma 20'şer olgudan oluşan 3 grup altında incelenmiştir.

Tablo 4.1: Demografik veriler ve ASA skorları

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		74,65±4,34	75,95±6,09	80,3±5,8	¹ 0,005*
Cinsiyet n (%)	Erkek	10 (%50)	10 (%50)	8 (%40)	² 0,765
	Kadın	10 (%50)	10 (%50)	12 (%60)	
ASA n (%)	I	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	³ 0,360
	II	1 (%5)	4 (%20)	4 (%20)	
	III	19 (%95)	16 (%80)	16 (%80)	
¹ <i>Oneway Anova Test</i>		² <i>Ki-Kare Test</i>		³ <i>Fisher Freeman Halton Test</i>	<i>p<0.05</i>

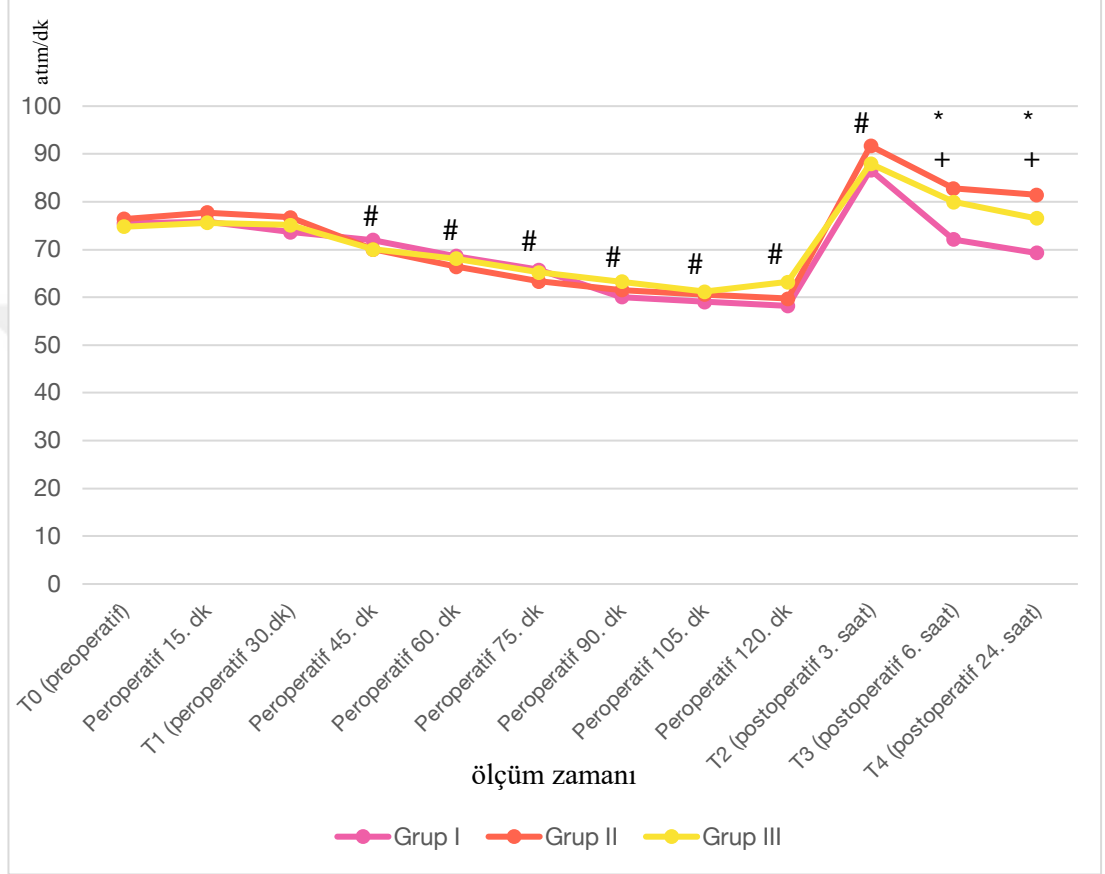
Gruplar arasında cinsiyet, ASA skoru dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Femoral ve siyatik blok uygulanan gruptaki yaş ortalaması, diğer gruplardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p_1:0.005$; $p_2:0.038$; Tukey HDS testi). Epidural ve iv HKA'lı gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.2: Gruplar arası analjezik tüketimi ve cerrahi süre

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
HKA bolus doz		94,05±14,01	96±14,14	94,26±8,96	¹ 0,868
Cerrahi süre		114,75±15,6	119,25±20,34	121,5±14,52	² 0,379
Ek analjezik ihtiyacı n (%)	Yok	19 (95)	19 (95)	18 (90)	³ 1,000
	Var	1 (5)	1 (5)	2 (10)	
¹ <i>Oneway Anova Test</i>		² <i>Kruskal Wallis Test</i>		³ <i>Fisher Freeman Halton Test</i>	<i>*p<0.05</i>

Gruplar arasında HKA bolus doz, ek analjezik ihtiyacı ve cerrahi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Şekil 4.1: Kalp tepe atımı değerleri



*Gruplar arası karşılaştırma (Oneway Anova Test $p:0.008, p:0.001; p<0.05$)

#Grup 1, 2 ve 3'te T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

+Grup 2'de T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dakika (T1) ve postoperatif 3. saat (T2) kalp tepe atımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

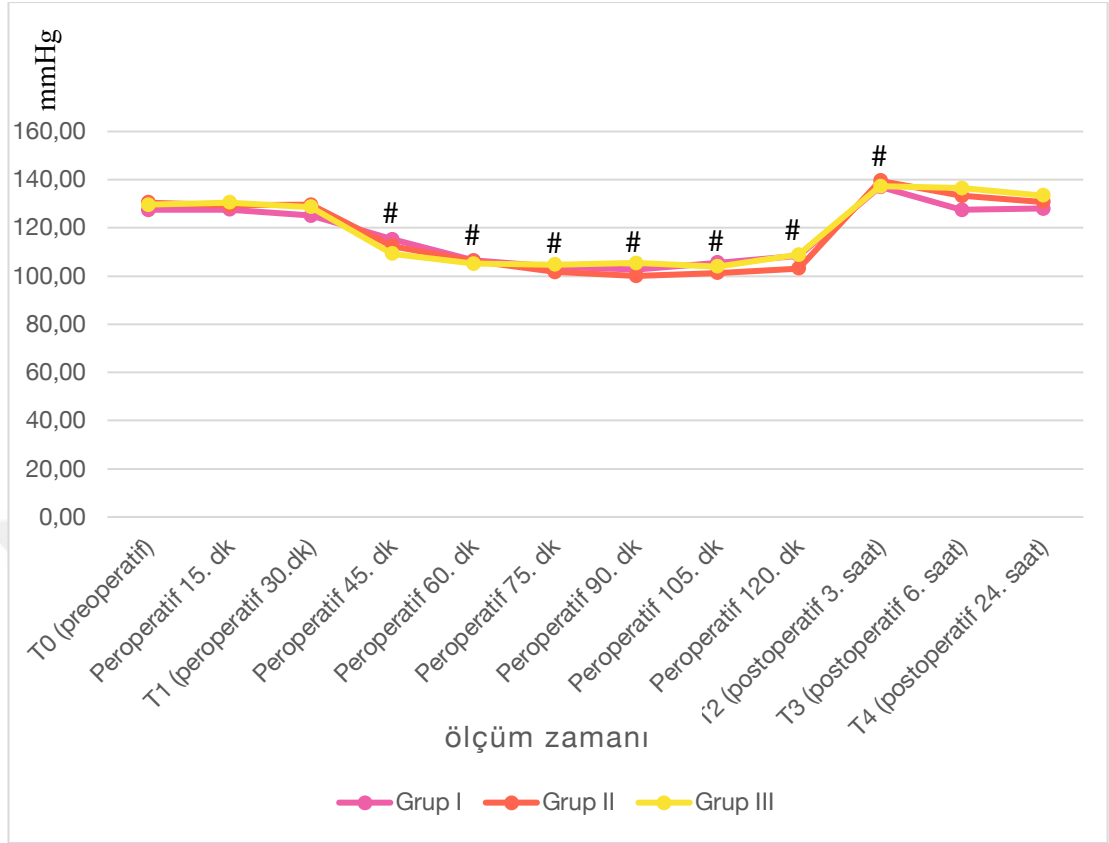
Gruplar arasında postoperatif 6. ve 24. saatlerde (T3,T4) kalp tepe atımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p:0.009$, $p:0.002$; $p<0.05$). Epidural HKA'lı grubun postoperatif 6. ve 24. saatlerde (T3,T4) kalp tepe atımı değerleri, iv HKA'lı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p:0.008$, $p:0.001$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında postoperatif 6. ve 24. saatlerde (T3,T4) kalp tepe atımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 60. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen kalp tepe atımı değerleri preoperatif (T0) kalp tepe atımı değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.005$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 24. saate (T4) kadar ölçülen kalp tepe atımı değerleri preoperatif (T0) kalp tepe atımı değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.005$).

Femoral ve siyatik bloklu grupta; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen kalp tepe atımı değerleri preoperatif (T0) kalp tepe atımı değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.005$).

Şekil 4.2: Sistolik arter basıncı (SAB) değerleri



#Grup 1, 2 ve 3'te T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

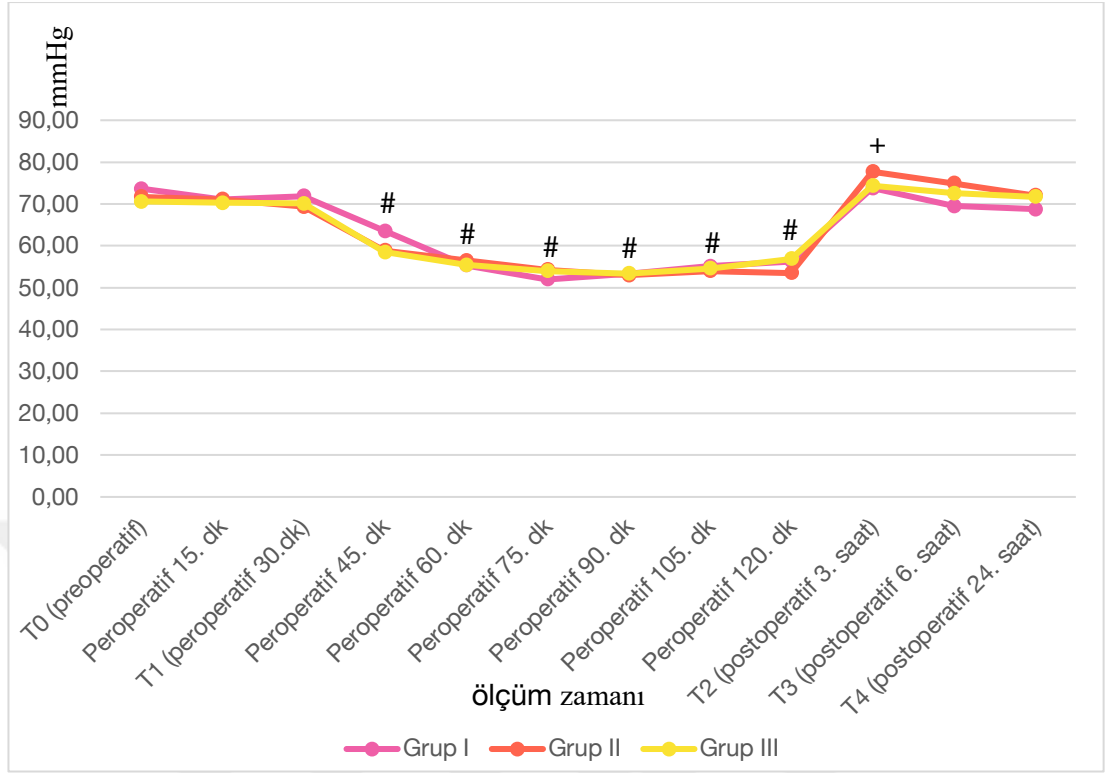
Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) SAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; ; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen SAB değerleri preoperatif (T0) SAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen SAB değerleri preoperatif (T0) SAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Femoral ve siyatik bloklü grupta; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen SAB değerleri preoperatif (T0) SAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Şekil 4.3: Diyastolik arter basıncı (DAB) değerleri



#Grup 1, 2 ve 3'te T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

+ Grup 2'de T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

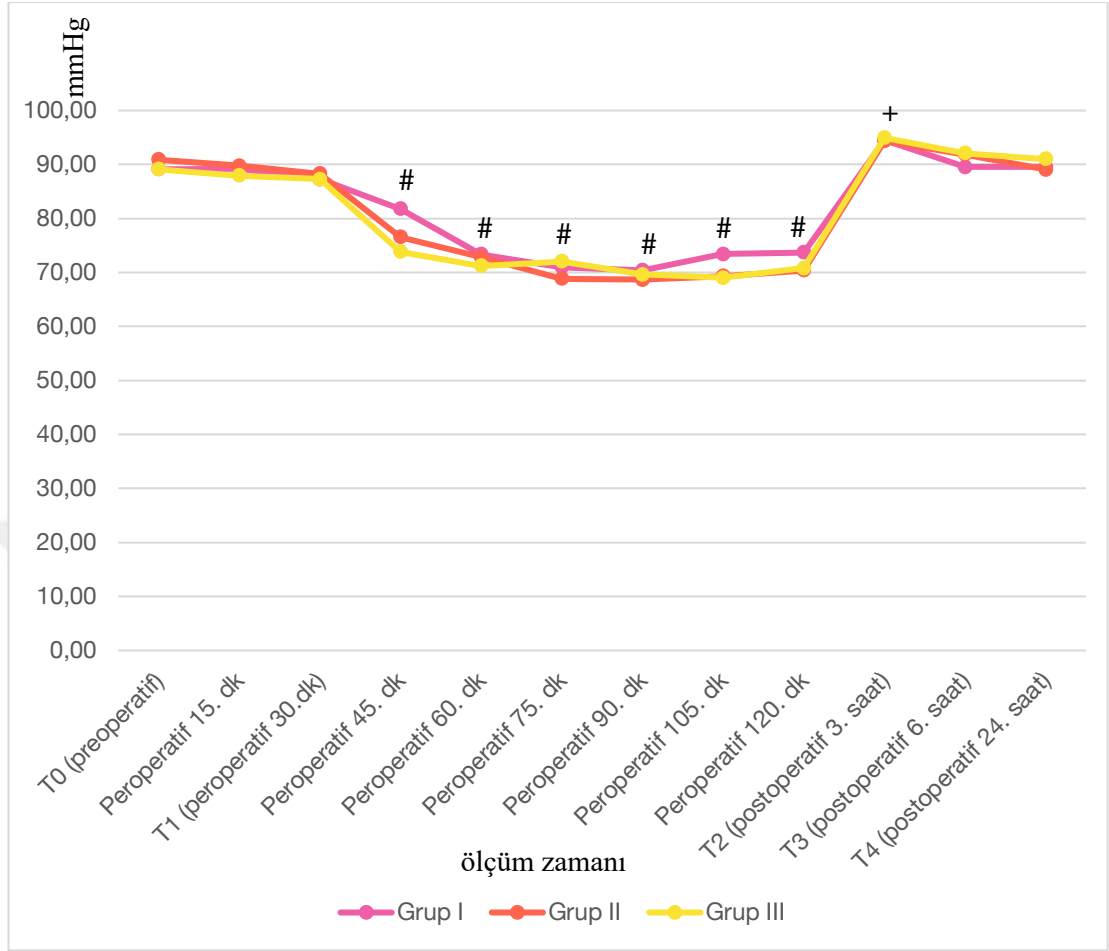
Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30.dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6.saat (T3) ve 24. saat (T4) DAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 45. dakikadan peroperatif 120. dakikaya kadar ölçülen DAB değerleri preoperatif (T0) DAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen DAB değerleri preoperatif (T0) DAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Femoral ve siyatik blok uygulanan grupta; ; peroperatif 45. dakikadan peroperatif 120. dakikaya kadar ölçülen DAB değerleri preoperatif (T0) DAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Şekil 4.4: Ortalama arter basınçları (OAB) değerleri



#Grup I, II ve III'te T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p < 0.05$)

+ Grup III'de T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p < 0.05$)

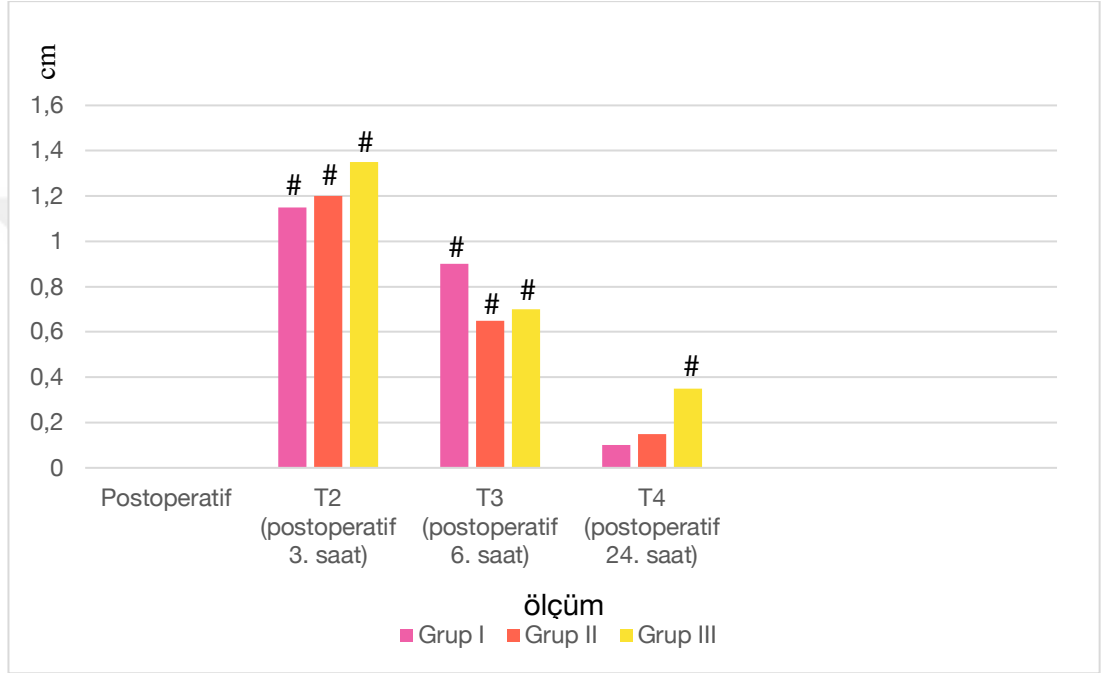
Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30.dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; ; peroperatif 45. dakikadan peroperatif 120. dakikaya kadar ölçülen OAB değerleri preoperatif (T0) OAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p < 0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; ; peroperatif 45. dakikadan peroperatif 120. dakikaya kadar ölçülen OAB değerleri preoperatif (T0) OAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p < 0.05$).

Femoral ve siyatik bloklı grupta; ; peroperatif 45. dakikadan postoperatif 3. saate (T2) kadar ölçülen DAB değerleri preoperatif (T0) DAB değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Şekil 4.5: Visuel Analog Skala (VAS) Değerleri



#Grup I, II ve III'te postoperatif VAS ile karşılaştırıldığında (Wilcoxon Sign Testi; $p<0.05$)

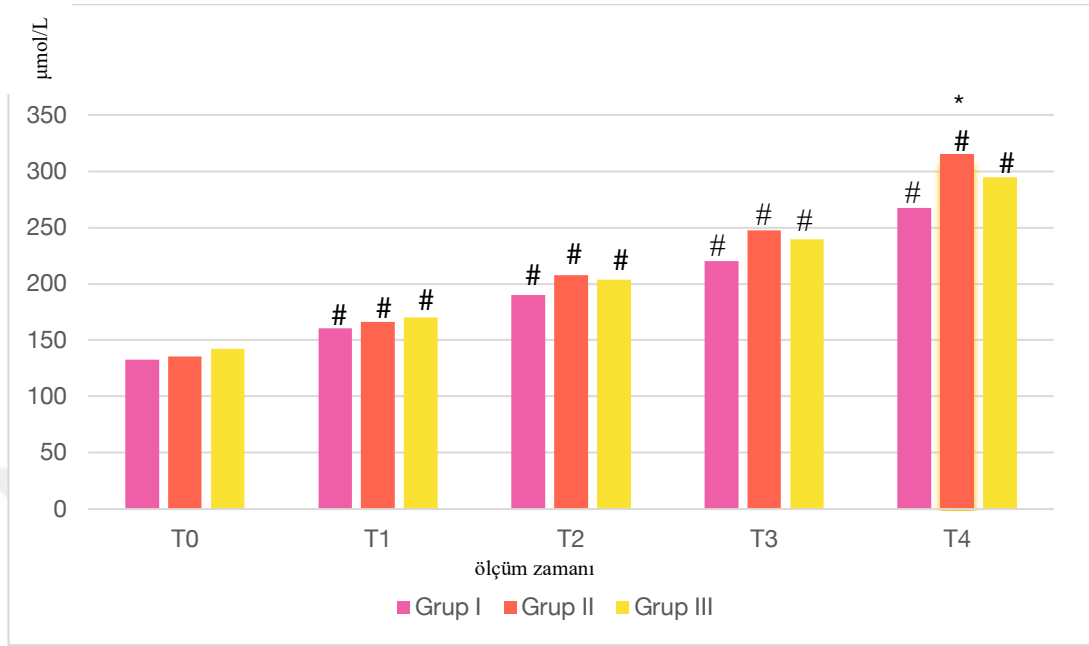
Gruplar arasında postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) VAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; postoperatif 3. saatten (T2) postoperatif 6. saate (T3) kadar değerlendirilen VAS değerleri postoperatif VAS değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; postoperatif 3. saatten (T2) postoperatif 6. saate (T3) kadar değerlendirilen VAS değerleri postoperatif VAS değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Femoral ve siyatik bloklı grupta; postoperatif 3. saatten postoperatif 24. saate (T4) kadar değerlendirilen VAS değerleri postoperatif VAS değerlerine göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Şekil 4.6: Nativ-Tiyol değerlendirilmesi



*Gruplar arası karşılaştırma (Oneway Anova Test; $p:0.037$)

#Grup içinde T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2) ve 6. saat (T3) nativ-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

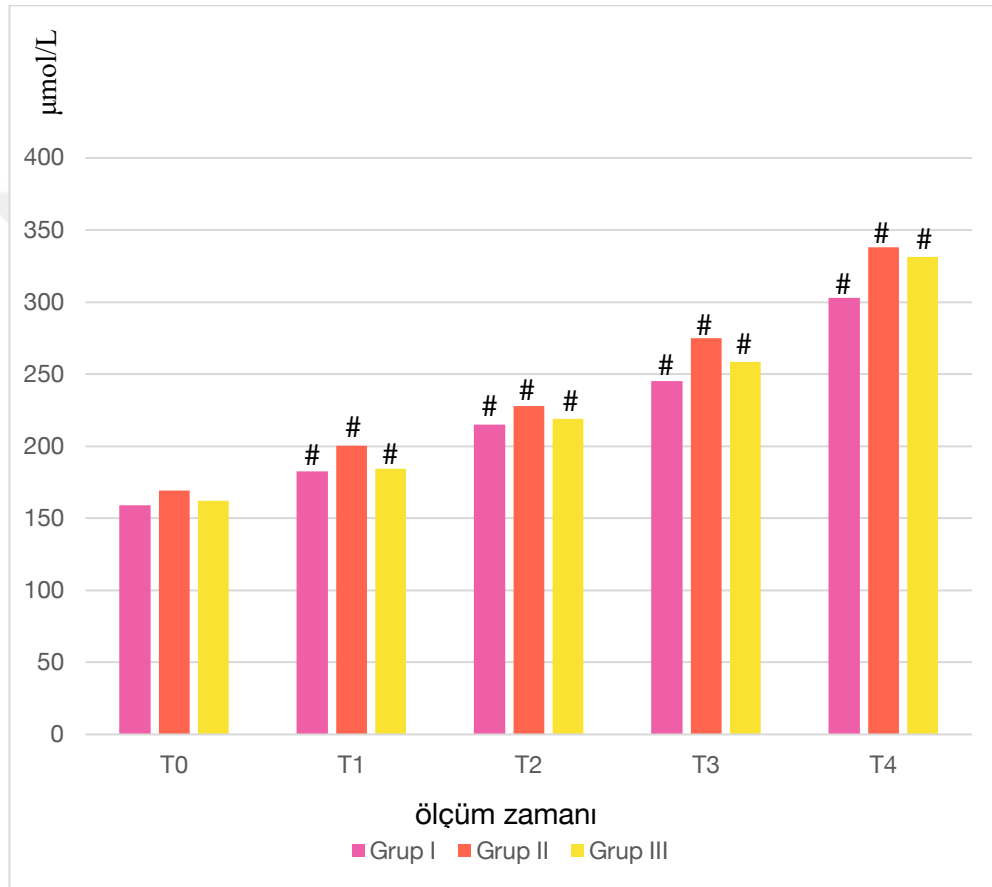
Gruplar arasında postoperatif 24. saat (T4) nativ-tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p:0.037$). Epidural HKA'lı grubun postoperatif 24. saat (T4) nativ-tiyol değerleri, iv HKA'lı gruptan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.029$; Tukey HDS testi). Diğer gruplar arasında postoperatif 24. saat (T4) nativ-tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Intravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen nativ-tiyol değerleri preoperatif (T0) nativ-tiyol değeri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen nativ-tiyol değerleri preoperatif (T0) nativ-tiyol değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$).

Femoral ve siyatik blok uygulanan grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen nativ-tiyol değerleri preoperatif (T0) nativ-tiyol değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p_1:0.001$; $p_{2-4}:0.000$; $p<0.05$).

Şekil 4.7: Total-Tiyol değerlendirilmesi



#Grup içinde T0 ile karşılaştırıldığında (Paired Samples t Test; $p<0.05$)

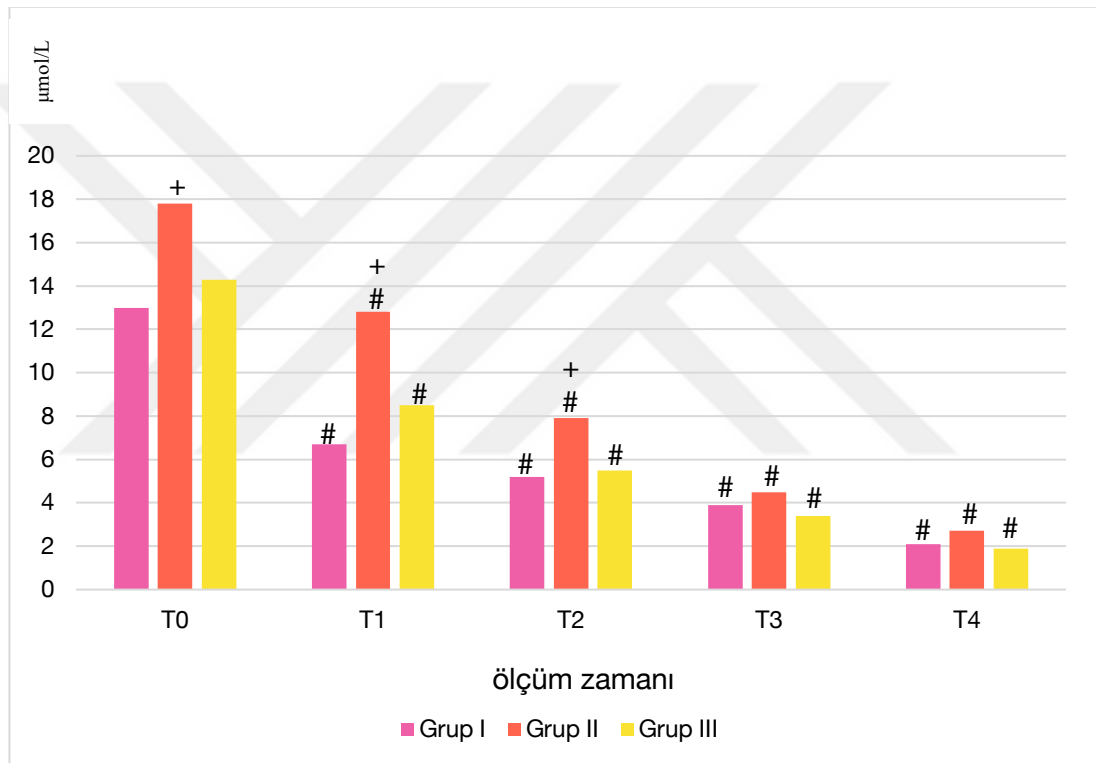
Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) total tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Intravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen total-tiyol değerleri preoperatif (T0) total-tiyol değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen total-tiyol değerleri preoperatif (T0) total-tiyol değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p:0.000).

Femoral ve siyatik bloklı grupta; peroperatif 30. dakika (T1), postoperatif 3. saat (T2), postoperatif 6. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) ölçülen total-tiyol değerleri preoperatif (T0) total-tiyol değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p₁:0.009; p₂₋₄:0.000; p<0.05).

Şekil 4.8: Disülfid değerlendirilmesi



+: Grup II'de T0, T1, T2'de bakılan disülfid değerlerinde anlamlı fark

Kruskal Wallis Test (pT0:0.011, pT1:0.014, pT2:0.021)

#: T0'a göre grup içi değerlendirme (Paired Samples t Test)

Gruplar arasında preoperatif (T0) disülfid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.040; p<0.05). Epidural HKA'lı grupta preoperatif (T0) disülfid değerleri, iv HKA'lı gruptan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p:0.011; p<0.05). Diğer gruplar arasında preoperatif (T0) disülfid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında peroperatif 30. dk (T1) ve postoperatif 3. saat (T2) disülfit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p:0.014$, $p:0.021$; $p<0.05$). Epidural HKA'lı grupta peroperatif 30. dk (T1) ve postoperatif 3. saat (T2) disülfit değerleri, iv HKA'lı gruptan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.005$, $p_1:0.009$; $p<0.05$). Epidural HKA'lı grupta postoperatif 3. saat (T2) disülfit değerleri femoral ve siyatik bloklu gruptan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p_2:0.042$). Diğer gruplar arasında peroperatif 30. dk (T1) disülfit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında postoperatif 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) disülfit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İntravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) disülfit değerleri preoperatif (T0) disülfit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) disülfit değerleri preoperatif (T0) disülfit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Femoral ve siyatik blok uygulanan grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) disülfit değerleri preoperatif (T0) disülfit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Tablo 4.3: Grup içi nativ-tiyol, total-tiyol ve disülfid değerlerinde T zamanlarındaki değişimin anlamlılığı

		Grup I	Grup II	Grup III
		p	p	p
Nativ-Tiyol	T0-T1	0,000	0,000	0,000
	T1-T2	0,001	0,000	0,000
	T2-T3	0,000	0,001	0,000
	T3-T4	0,000	0,000	0,000
Total-Tiyol	T0-T1	0,001	0,000	0,002
	T1-T2	0,001	0,000	0,000
	T2-T3	0,000	0,000	0,000
	T3-T4	0,000	0,000	0,000
Disülfid	T0-T1	0,000	0,000	0,000
	T1-T2	0,000	0,000	0,000
	T2-T3	0,001	0,000	0,001
	T3-T4	0,004	0,001	0,002

Her üç grup için T0'dan T4 zamanına giderken yaşanan nativ-tiyol, total-tiyol ve disülfid değişimi grup içinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Wilcoxon Sign Test $p < 0,005$

Tablo 4.4: Grupların T0'dan T1 ve T2'ye disülfitte görülen değişimler açısından değerlendirilmesi

	Disülfid (T0-T1 Fark)	Disülfid (T0-T2 Fark)
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Grup 1	-4,6±3,69 (-3,55)	-6,86±3,25 (-5,85)
Grup 2	-5,29±3,91 (-6,25)	-8,86±4,97 (-8,63)
Grup 3	-5,44±3,36 (-6,15)	-8,37±3,93 (-9,1)
p	0,642	0,317

Kruskal Wallis Test

Gruplar arasında T0'dan T1 ve T2'ye disülfitte görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4.5: Grupların T1'den T2'ye, T2'den T3'e ve T3'den T4'e disülfitte görülen değişimler açısından değerlendirilmesi

	Disülfite (T1-T2 Fark)	Disülfite (T2-T3 Fark)	Disülfite (T3-T4 Fark)
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Grup 1	2,26±2,21 (1,9)	-1,52±1,36 (-1,2)	-1,61±2,49 (-0,68)
Grup 2	3,57±4,46 (1,83)	-4,08±4,99 (-2,03)	-1,62±1,58 (-1,03)
Grup 3	2,92±2,96 (1,95)	-2,37±2,7 (-2,08)	-1,07±1,43 (-0,68)
p	0,873	0,273	0,491

Kruskal Wallis Test

Gruplar arasında T1'den T2'ye disülfitte görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında T2'den T3'e disülfitte görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında T3'den T4'e disülfitte görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Disülfid/Nativ-tiyol, Disülfid/Total-Tiyol ve %Nativ/Total-Tiyol

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Disülfid/Nativ-Tiyol	T0	9,91±7,24	8,8±2,95	7,78±6,19	0,335
	T1	5,87±3,99 ‡	6±2,95 ‡	4,49±2,43 ‡	0,228
	T2	3,4±2,99 ‡	4,2±2,53 ‡	2,93±2,29 ‡	0,105
	T3	2,66±2,67 ‡	2,57±1,56 ‡	1,82±1,56 ‡	0,113
	T4	1,94±2,14 ‡	1,5±1,26 ‡	1,1±1,26 ‡	0,097
Disülfid/Total-Tiyol	T0	7,86±4,58	8,81±5,15	7,01±4,5	0,396
	T1	4,35±3,13 ‡	5,64±3,81 ‡	3,6±1,83 ‡	0,109
	T2	2,91±2,45 ‡	4±2,38 ‡	2,88±1,7 ‡	0,055
	T3	1,96±1,65 ‡	2,75±2,24 ‡	1,79±1,28 ‡	0,322
	T4	1,51±1,13 ‡	1,55±1,21 ‡	1,19±0,75 ‡	0,631
%Nativ/Total-Tiyol	T0	85,7±7,58	82,47±11,22	85,07±9,97	0,574
	T1	90,38±5,55 ‡	88,57±8,18 ‡	91,51±3,3 ‡	0,540
	T2	92,57±4,73 ‡	92,65±4,58 ‡	94,28±3,05 ‡	0,363
	T3	95,78±2,44 ‡	95,14±2,91 ‡	96,32±1,52 ‡	0,496
	T4	97,34±1,47 ‡	97,01±1,88 ‡	97,84±1,46 ‡	0,185

Kruskal Wallis Test ‡Wilcoxon Sign Test

*p<0.05

Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

İntravenöz HKA'lı grupta ; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Femoral ve siyatik blok uygulanmış grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/nativ-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (p₁:0.002; p₂:0.001; p₃₋₄:0.000; p<0.05).

Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Intravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Femoral ve siyatik bloklu grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %disülfid/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %disülfid/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında preoperatif (T0), peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %nativ/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Intravenöz HKA'lı grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %nativ/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %nativ/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Epidural HKA'lı grupta ; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %nativ/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %nativ/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Femoral ve siyatik blok uygulanan grupta; peroperatif 30. dk (T1), postoperatif 3. saat (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) %nativ/total-tiyol düzeyleri preoperatif (T0) %nativ/total-tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Tablo 4.7: Hasta memnuniyeti

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Memnuniyet	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>n (%)</i>	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,360
	4	1 (5)	4 (20)	4 (20)	
	5	19 (95)	16 (80)	16 (80)	

*Fisher Freeman Halton Test *p<0.05*

Gruplar arasında hasta memnuniyeti karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Femur kırığı nedeni ile opere olan hastalarda yürüttüğümüz çalışmamızda her üç gruba spinal anestezi ve sonrasında üç farklı postoperatif analjezi yöntemi olarak iv HKA, epidural HKA ve femoral ile siyatik blok kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışmamızda hipobarik spinal anestezi ile oksidatif stresin azaldığı tiyol değerlerinin anlamlı olarak artması ve disülfid değerlerinin anlamlı olarak azalması ile tespit edilmiştir. Tüm gruplarda benzer düzeyde ve etkin analjezi sağlandığı VAS düzeyleri ve tramadol kullanımında fark tespit edilmemesi ile gösterilmiştir. Tiyol/disülfid dengesinin her üç grupta benzer oluşu da iv HKA, epidural HKA ve femoral ile siyatik blok kombinasyonu arasında ağrının yaratacağı oksidatif stres düzeyinde fark olmadığını yansıtmaktadır.

Rejyonel anestezi/analjezi hem afferent duysal blok hem de efferent sempatik blok yaparak cerrahiye stres cevabı azaltır (43). Hogevoid ve arkadaşları kalça cerrahisi geçiren hastalarda genel anestezi ile rejyonel anestezi yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, rejyonel anestezi grubunda operasyon sırasında daha düşük kortizol seviyeleri saptamışlardır (46). Benzer bir sonuç spontan vajinal doğum ile genel veya spinal anestezide oksidatif savunmada merkezi bir pozisyona sahip olan Koenzim Q10 düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmada elde edilmiştir. Cerrahi işlem gerekliliğinde, oksidatif etkiler göz önüne alınarak Koenzim Q10 düzeyleri daha yüksek olduğundan spinal anestezinin genel anesteziye tercih edilmesi önerilmiştir (47). Mutlu ve arkadaşlarının genel anestezi ile sezaryen ve normal spontan vajinal doğum yapan anne ve bebeklerinde yaptıkları çalışmada da genel anestezi ile sezaryen doğumlarda annenin ve yenidoğanın daha yüksek oksidatif stres parametrelerine (malondialdehit) sahip olduğunu göstermişlerdir (48). Akın ve arkadaşları sezaryen operasyonunda anestezi tekniği ile oksidatif stres göstergesi olarak tiyol/disülfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarına göre genel anestezi uygulanan anne ve yenidoğanın, spinal anestezi uygulanan anne ve yenidoğana göre daha yüksek oksidatif stres yaşadığını ortaya koymuşlardır (49).

Bizim çalışmamızda her üç grupta uygulanmış spinal anestezi preoperatif (T0) bakılan disülfid değerlerine göre spinal anestezi sonrası 30. dakikada (T1) ölçülen disülfid değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000). Tiyol/disülfid dengesinin tiyol yönüne kayması ile spinal anestezinin oksidatif stresi azalttığını desteklemiştir.

Büyükarslan ve ark. yaptığı çalışmada; tiyol/disülfid homeostazının ateşli silah yaralanmaları geçiren hastalarda bozulduğunu ve tiyol düzeylerinin travmanın şiddeti ile ilişkili olarak yüksek duyarlılık ve özgüllük ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Doğal tiyol düzeyi, travmanın şiddetinin bağımsız bir öngörücüsü olduğundan, acil servisteki hastaların erken değerlendirilmesinde azalmış tiyol seviyeleri prognostik değere sahip olabileceği düşünülmüştür.

Postoperatif dönemde ağrı emosyonel stres oluşturduğu gibi aynı zamanda otonom sinir sistemini uyararak epinefrin, kortizol gibi hormonları ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur (50).

Stres yanıtın baskılanmasında rejyonel anestezinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda epidural ve spinal analjezinin; postoperatif nitrojen dengesini, glukoz metabolizmasını, oksijen kullanımını, koagülasyon ve fibrinoliz ile renal, hepatik ve immünolojik fonksiyonlara ek olarak azalmış kardiyak iş yükünü de düzelttiği gösterilmiştir (51).

Rejyonel analjezideki önemli sorunlardan biri seçilecek ajanlar ve kombinasyonlarıdır (52). Opioidler tek başlarına analjeziyi sağlamakla birlikte, lokal anestetikler nöroendokrin yanıtı baskılamakta üstün gözükmektedir. Çeşitli çalışmalarda opioid ve/veya lokal anestetiklerle yapılan epidural analjeziyle, intramüsküler veya intravenöz opioidlerden daha iyi bir ağrı kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Fakat epidural analjezinin hipotansiyon, üriner retansiyon, bilateral motor blok ve solunum depresyonu gibi istenmeyen etkileri olabilir (53).

Kampe ve arkadaşları total kalça protezi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde sürekli ropivakain ve sufentanil epidural infüzyonu ile intravenöz morfin ile hazırlanan HKA'nın etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada epidural analjezi uygulanan grupta analjezinin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (54).

Yu-Frank Liu ve arkadaşları epidural bupivakain ve fentanil ile intravenöz morfin kullanılan HKA'nın etkinliklerini karşılaştırmışlar. Yazarlar, 726 sezaryen olgusunda postoperatif dönemde VAS skorlarını değerlendirmiş ve epidural analjezi uygulanan olgularda, intravenöz gruba göre daha düşük VAS skorlarıyla birlikte daha etkili bir analjezi sağladığını bildirmişlerdir (55). Benzer sonuçlar Schenk M. R. ve arkadaşlarının major omurga cerrahisi sonrası postoperatif analjezide inceledikleri çalışmada elde edilmiştir (57). Sang Hoon Lee ve arkadaşları posterior lomber cerrahi sonrası ağrı tedavisinde morfin ve ropivakain ile hazırlanan epidural HKA ve fentanil ile hazırlanan intravenöz HKA ilaç protokollerinin etkinliklerini karşılaştırmışlar. Yazarlar, çalışmalarında VAS skorlarını değerlendirmiş ve epidural analjezi uygulanan grupta intravenöz gruba göre ameliyatın 6 saat sonrasındaki takip dönemlerinde önemli derecede düşük VAS skorları elde etmişlerdir (56). Bu çalışmaların aksine Murakami ve arkadaşları postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz fentanil analjezisi ile epidural fentanil ve mepivakain analjezisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, intravenöz fentanil analjezisinin epidural analjeziden daha güvenli ve etkili olduğunu bulmuşlardır (58).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre postoperatif 24. saatte ölçülen nativ-tiyol düzeyleri epidural HKA'lı grupta iv HKA'lı gruptan daha yüksek bulunmuştur (p:0,029). Postoperatif 24. saatte iv HKA'lı gruba göre epidural HKA'lı grupta tiyol/disülfid dengesinin daha çok tiyol yönüne kaydığı ve antioksidan mekanizmanın daha etkin çalıştığı gösterilmiştir. Tüm grupların eş zamanlı postoperatif tüm saatlerde VAS düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. VAS düzeylerinin tüm gruplarda 3 cm'nin altında saptanması tüm hastalara eşit ve etkili analjezi sağlandığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Epidural yolla uygulanan lokal anesteziklerin stres yanıtın baskılanmasında opioidlerden daha güçlü etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Bunun etki mekanizmalarındaki farklılıktan kaynaklandığı, opioidler santral sinir sistemi içinde nosiseptif yolların modülasyonu ile analjezi oluştururken, lokal anestezik ajanların hem nosiseptif hem de non-nosiseptif yolları bloke ederek etkili olduğu düşünülmektedir (77).

Epidural analjezi ayrıca intraoperatif ve postoperatif dönemde opioid tüketimini azaltarak da immün sistemi olumlu yönde etkilemektedir. Genel anestezi sırasında epidural bupivakain uygulanan hastalarda peroperatif remifentanil tüketiminin, remifentanil uygulanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulunduğu bildirilmiştir (43). Masaki ve arkadaşları ise epidural anestezi uygulamasının selim jinekolojik nedenlerle batin ameliyatı olan hastalarda erken cerrahi dönemde plazma kortizol düzeyini azalttığını göstermişlerdir (59).

Bromage ve arkadaşları üst abdominal ve torasik cerrahide C6 dermatomuna kadar yapılan epidural bloğun kortizol konsantrasyonundaki artışı inhibe etmediğini gösterdiler de (46); Engquist ve arkadaşları ise histerektomi yapılacak 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada cerrahi başlamadan önce T4'ten S5'e kadar yapılan epidural blok ile kan kortizol konsantrasyonlarındaki artışı engellediğini göstererek epidural bloğun stres yanıtını baskılayıcı etkisini desteklemişlerdir (60, 61).

Epidural anestezi, süperoksit radikallerinin spesifik yakalayıcılarının göstergesi olan total antioksidan kapasite seviyesini anlamlı şekilde koruyarak oksidatif hasardan korunmada hücreye destek sağlamaktadır. Epidural anestezinin spinal anesteziye göre hücre membranının iskemisi ve serbest oksijen radikallerinden lipid hasarını gösteren MDA düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü bulunmuştur. (62).

Bizim çalışmamızda iv HKA, epidural HKA ve femoral ile siyatik blok uygulanmış olan her üç grupta da postoperatif 3. Saat, 6. Saat ve 24. Saat disülfid değerlerinin düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). Yine her üç grupta aynı zamanlarda bakılan nativ-tiyol ve total-tiyol değerleri arasındaki değişimin grup içinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0,05$). Her üç grupta da postoperatif takiplerde disülfid düşüşü ve nativ-total tiyol artışı dengenin antioksidan mekanizma yönünde etkin çalıştığını göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda opioid ve/veya lokal anesteziklerle yapılan epidural analjeziyle im veya iv opioidlerden daha iyi bir ağrı kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Fakat epidural analjezinin hipotansiyon, üriner retansiyon, bilateral motor blok ve solunum depresyonu gibi istenmeyen etkileri olabilir. Nöroaksiyel bloklara bir diğer alternatif ise periferik sinir bloklarıdır (76).

Singelyn ve arkadaşları total diz artroskopisi sonrasında iv HKA, devamlı femoral blok ve epidural analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, devamlı femoral bloğun sistemik opioidlerden daha iyi ağrı kontrolü sağladığını, epidural analjezi kadar etkin olduğunu ve daha az yan etkisi olduğunu göstermişlerdir (53). Yine aynı çalışmada, devamlı femoral blok ve epidural analjezinin iv HKA'ya kıyasla daha iyi ağrı kontrolü ve daha hızlı postoperatif rehabilitasyon sağladığı ortaya çıkmıştır (53).

Lee ve arkadaşları kombine spinal epidural anestezi uyguladıkları hastalara postoperatif tek doz femoral blok eklenmesinin postoperatif ağrı ve epidural HKA kullanımını üzerine etkisini 48 saatlik süre içinde araştırmışlardır. Yazarlar, femoral blok grubunda tüm saatlerde daha düşük ağrı skorları, daha az epidural ilaç kullanımı ve yan etki görüldüğünü bildirmişlerdir (63). Edward ve arkadaşları standart genel anestezi ve genel anesteziye ek olarak %0.25 bupivakainle femoral bloğun ardından %0.125 bupivakain infüzyonu uyguladıkları çalışmada ek femoral blok uygulanan grupta postoperatif ağrıda anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir (64). Barrington ve arkadaşları devamlı femoral blok ve epidural analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, analjezi ve erken rehabilitasyon açısından epidural ve femoral blok arasında fark bulamamışlardır (65).

Femoral bloğa siyatik blok eklenmesini savunan çalışmalar da mevcuttur. Pham-Dang ve arkadaşları siyatik innervasyona bölgesindeki ağrının 36 saat sürdüğünü ve analjezi kalitesini arttırmak için femoral blok ve siyatik bloğun devamlı olarak kullanılması gerektiğini savunmuşlardır (66). Chelly ve arkadaşları çalışmalarında postoperatif kombine femoral ve siyatik bloğun epidural analjezi ve morfinli HKA'dan daha iyi analjezi sağladığını ileri sürmüşlerdir (67). Davies ve arkadaşları çalışmalarında epidural analjezi ile tek seferlik femoral ve siyatik blok kombinasyonu arasında analjezi açısından anlamlı fark bulunmadığını ve analjezi kalitesinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta tek doz kombine femoral siyatik sinir blok epidural analjeziye göre kullanışlı bir alternatif olarak yorumlanmıştır (68).

Bizim çalışmamızda üç grupta gruplar arası değerlendirmede disülfid, nativ-total tiyol değişimleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır . Her üç grupta da postoperatif 3. saat ve postoperatif 6. saat VAS değerleri arasındaki düşüş anlamlı bulunmuşken, femoral ve siyatik blok uygulanan grupta postoperatif 24. saatte de anlamlı VAS düşüşü tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Kan serum tiyol/disülfid değerlerinin FMF (familial mediterranean fever), hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi bazı kronik hastalık durumlarında yükseldiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (69,71,73,75,45). Kronik hastalıklarda tiyol/disülfid düzeyinin azaldığını saptayan çeşitli çalışmalar da mevcuttur (70,72,74). İhsan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre disülfid değerlerinin yükseldiği, nativ-tiyol ve total-tiyol değerlerinin ise düştüğü saptanmıştır (74).

Proksimal femur kırığı nedeni ile femur çivisi uygulanan hastalarda yürüttüğümüz bu çalışma, spinal anestezi sonrasında uygulanan üç farklı postoperatif analjezi yönteminin oksidatif stres üzerine olası etkilerinin tiyol/disülfid dengesi ölçümü ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda hipobarik spinal anestezi ile oksidatif stresin azaldığı tiyol değerlerinin anlamlı olarak artması ile tespit edilmiştir. Tüm gruplarda benzer düzeyde ve etkin analjezi sağlandığı VAS düzeyleri ve tramadol kullanımında fark tespit edilmemesi ile gösterilmiştir. Tiyol/disülfid dengesinin her üç grupta benzer oluşu da ağrının yaratacağı oksidatif stres düzeyinde fark olmadığını yansıtmaktadır.

Her ne kadar oksidatif strese karşı gelişen antioksidatif yanıtı inceleyen birçok çalışma yapılmış olsa da, bu konu henüz tamamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda geçirilmiş travmaya sekonder gelişmiş oksidatif stres mevcudiyeti, çalışma popülasyonumuzun geriatric olmasından dolayı yandaş hastalık ve çoklu ilaç kullanım sıklığı, değerlendirmede kullandığımız tiyol/disülfid dengesinde bazalde disülfid yönünde oksidatif parametrelerin ağırlığı ile sonuçlanmıştır. Çoklu risk faktörlerinin her birinin tek başına tiyol/disülfid dengesi üzerindeki etkileri incelenmelidir. Çalışmamızda kullandığımız ilaçların ve anestezi ile analjezi yöntemlerinin yine tiyol/disülfid dengesi üzerindeki etkileri de netleştirilmelidir. Elde ettiğimiz sonuçlar her ne kadar klinik kullanımda olan oksidatif belirteçler ile uyumlu olsa da hasta popülasyonumuzdaki bahsettiğimiz faktörlerin tiyol/disülfid dengesine etkilerinin tam bilinmemesi nedeniyle kesin sonuçlara varmamız mümkün olmamıştır.

Çalışmamız sonucunda, femoral ve siyatik blok uygulanan gruptaki yaş ortalaması, diğer gruplardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.005$). Yapılan bir çalışmada yaş ile oksidatif stresin arttığı saptanmıştır (44). Yaş artışı ile nativ-tiyolün azaldığı gösterilmiş, oksidatif stresin yaşla birlikte artabileceği bildirilmiştir (41,42). Yaptığımız çalışma bazalde de femur kırığı nedeni ile stres düzeyinin yüksek olduğu hastalarla yürütülmüş olup, bu bazal değerlerin anestezi/analjezi ile düşüş miktarları karşılaştırılmıştır. Sonuçta gruplar arası disülfid düşüş miktarlarında bir farklılık olmadığı istatistiksel olarak da ispatlanmıştır ($p>0.05$).



6. SONUÇ

Kalça kırığı ile hastaneye başvuran hastalar genelde yaşlı ve yandaş hastalıkları olduğundan anestezi pratiği için zorlu hastalardır. Hem anestezi sağlamak hem de etkin postoperatif analjezi sağlamak bu grup hastalar için oldukça hassas bir dengenin kurulmasına ihtiyaç duymaktadır. İntraoperatif dönemde başlayan analjezinin postoperatif dönemde de devam etmesi önemlidir. Cerrahi ve ağrıya karşı gelişen stres yanıtın ortaya çıkardığı reaktif oksidatif ürünlerin kan düzeylerini, yeni geliştirilen panel ile ölçerek oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki fizyolojik dengenin, yani oksidatif stres düzeyi belirlenebilir. Uygulanan anestezi ya da analjezi yöntemi ile oksidatif stres arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Çalışmamızda proksimal femur kırığı nedeni ile femur çivisi uygulanan hastalarda yapılan anestezi ve üç farklı postoperatif analjezi yönteminin oksidatif stres üzerine olası etkileri oksidatif denge ölçümünde kullanılan tiyol/disülfid düzeyi ile araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, araştırmamız postoperatif farklı rejyonel analjezi teknikleri ile oksidatif stres göstergesi olarak tiyol/disülfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre iv HKA, epidural HKA ile femoral ve siyatik blok uygulanan üç farklı grupta postoperatif analjezi açısından tiyol/disülfid dengesi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Preoperatif tiyol/disülfid değerleri ile hipobarik spinal anestezi sonrası 30. dakika ölçümleri arasında tiyol yönünde kayma, yani oksidatif streste azalma tespit ettik.

Anestezi ve postoperatif analjezi yöntemleri ile tiyol/disülfid dengesi arasındaki korelasyonun netleşmesi için bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Wall & Melzack's Textbook of Pain, 6th Edition History of Pain Churchill Newyork 257, 1989; 1:1-75
- 2) Chapman CR, Syrjala KL: Measurement of Pain, The Management of Pain, Edit By JJ Bonica 2nd edit. Vol 1, Lea&Febiger, Philadelphia, London 580, 1991; 1:122-23.
- 3) MacIntyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence. Third Edition. ANZCA & FPM, Melbourne 2010; 33:11- 23.
- 4) Chapman CR, Syrjala KL: Measurement of Pain, The Management of Pain, Edit By JJ Bonica 2nd edit. Vol 1, Lea&Febiger, Philadelphia, London 580, 1991; 1:23-122.
- 5) Peripheral and Central Mechanisms of Pain Generation ; HEP ©Springer-VerlagBerlin Heidelberg 2006; Institut Physiologie/Neurophysiologie, Teichgraben 8, 07740 Jena, Germany 2006; 177:3–28
- 6) Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White FA. Chemokines and pain mechanisms. Brain Res Rev. 2009;60:125–134
- 7) Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 1988; 33:11- 23.
- 8) Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. Kinnman E1, Nygård EB, Hansson P.1997;69:79-85.
- 9). Paulus A, Rossius SG, Dijk M, Vries S. Oxoferryl-Porphyrin Radical Catalytic Intermediate in Cytochrome bd Oxidases Protects Cells from Formation of Reactive Oxygen Species. J. Biol. Chem. 2002;287:8830-8888.
- 10). Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993;49(3):481-93.
- 11). Greenstock C.L. Radiation and Aging. Free Radical Damage, Biological Response and Possible Antioxidant Intervention. Med Hypotheses. 1993;41(5):473-82.
- 12). Grote K, Flach I, Luchtefeld M. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. Circ Res 2003;92:80-6.
- 13). Garg N, Singh R, Dixit J, Jain A, Tewari V. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. J Periodontal Res 2006;41:405-10.
- 14) Kayhan ZY. Metabolik/Endokrin Sistem Ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 2004: 406-415.
- 15) Desborough JP. The Stres Response To Trauma And Surgery. Br J Anesth. 2000; 85: 109-117.
- 16) Güngör B, Malazgirt Z. İnjürde Nöroendokrin, İmmün Ve Metabolik Yanıtlar. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları Ve Tedavileri. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2011; 661-681.
- 17) Desborough JP. The Stres Response To Trauma And Surgery. Br J Anesth. 2000; 85: 109-117.
- 18) Sheeran P, Hall GM. Cytokines İn Anaesthesia. Br J Anaesth 1997; 78: 201-19. akut faz

- 19) Doğan A. Adrenokortikal Hormonlar. Yeğen BÇ. Guyton Ve Hall Tıbbi Fizyoloji. İstanbul:No-Bel Matbaacılık, 2013;921-934.
- 20) Endokrin Hastalığı Olanlarda Anestezi. Cuhruk H. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji (LANGE). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014;727-747.
- 21) Nunnally M, Neligan P, Deutschman CS. Metabolism İn Acute And Chronic Critical Illness. In: Rolandelli RH, Ed. Enteral And Tube Feeding, Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 80-94.
- 22) Jan BV, Lowry ST. Systemic Response To İnjury And Metabolic Support. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (Eds). Schwartz's Principles Of Surgery. 9th Ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15-49.
- 23) Kutlu K. Akut Ve Kronik İltihap. Çevikbaş U. Robbins Temel Patoloji. 7. Edisyon. İstanbul:Tavashı Matbaacılık, 2003; 33-59.
- 24) Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical Biochemistry. 2014;18(47):326-32.
- 25) Alkış N, Duru FB, Orbey BC. Postoperatif Ağrı. Tüzüner F. Tüzüner Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ankara:Özyurt Matbaacılık, 2010; 1581-1598.
- 26) Tekin İ. Akut Postoperatif Ağrı. Aydın D. Miller Anestezi. 6. Baskıdan Çev. 2.cilt. İzmir:2010; 2729-2750.
- 27) Kronik Ağrı Tedavisi. Cuhruk H. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji(LANGE). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014;1023-1085.
- 28) Kayhan ZY. Ağrı Fizyolojisi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 2004: 922-935.
- 29) Rosenfeld BA: Benefits Of Regional Anesthesia On Thromboembolic Complications Following Surgery. Reg Anesth. 1996; 21: 9.
- 30) Wu CL, Fleisher LA: Outcomes Research İn Regional Anesthesia And Analgesia. Anesth Analg. 2000; 91: 1232.
- 31) M. H. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Kanner R, editor. Ağrının sırları. ew York: Hanley& Belfus;2005. p. 123-9.
- 32) Z. E. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2007. p. 150-67.
- 33) Cousins M PI. Akut ve postoperatif ağrı. Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 13-31.
- 34) Erdine S, Özyalçın S. Alt ekstremite somatik blokları . Rejyonel Anestezi. Erdine S (ed). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2005, s:109-25.
- 35) Kurt E. Bloke edeceğimiz siniri nasıl bulalım? NS (nerve stimülatör), PEG (Percutaneous electrode guidance), US (Ultrasonografi), MR(Magnetic resonance). Rejyonel anestezi derneği ve Avrupa rejyonel anestezi derneği 2. Ortak toplantısı . Özet Kitabı , s:11-16. Holiday İ nn 15-18 Ocak 2004.Bursa.
- 36) Chapman G, Johnson D, Bodenham A. Visualisation of needle position using ultrasonography. Anaesthesia. 2006;61(2):148-58.

- 37) Marhofer P, Schrögendorfer K, Andel H, Koinig H, Girsch W, Kapral S, et al. [Combined sciatic nerve-3 in 1 block in high risk patient]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 1998;33(6):399-401
- 38) Perlas A, Brull R, Chan VW, McCartney CJ, Nuica A, Abbas S. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2008;33(3):259-65.
- 39) Aşık İ, Gülücü C. Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemleri. Özatamer O, Batışlam Y. *Anesteziye Güncel Konular II*. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 2010; 457-475.
- 40) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Klinik Anesteziyoloji*. 4. Baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2004;263-75;289-321.
- 41) Ateş I, Ozkayar N, Inan B, Yılmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, Dede F, Yılmaz N. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016;10(2):159-66
- 42) Kirlin WG, Cai J, Thompson SA, Diaz D, Kavanagh TJ, Jones DP. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med* 1999;27(11-12):1208-18.
- 43) Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: A pilot study. *Br J Anaesth*. 2014;113(SUPPL. 1).
- 44) Ateş I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, Yılmaz N, Guler S. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(2):166-71.
- 45) Yıldız F. Thiol / disulfide balance in gestational diabetic patients. *Tıpta Uzmanlık Türkçe* 2018 88s.
- 46) Hogevoid HE : Changes in plasma IL-1 beta, TNF- alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine- 2000 ; 12 (7) : 1156 –9*
- 47) Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS: Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth*. 2002; 88:18–23
- 48) Mutlu B, Aksoy N, Çakır H, Çelik H, Erel Ö. Doğum Şeklinin Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi. www.danoneenstitusu.org.tr/pdf/Birgul_Mutlu_en_ iyi_bildiri_3.pdf
- 49) Akın F. Maternal and fetal dynamic thiol disulfide balance pregnancies. Tez no:501542 *Tıpta Uzmanlık Türkçe*. 2018.
- 50) Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2004;98(4):1086–92, table of contents.
- 51) Phlippa Newfield. *Handbook of Neuroanesthesia* 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116–118.
- 52) Kehlet H. et al. Value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048.
- 53) Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block

- on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1): 88-92.
- 54) Kampe S, Randebrock G, Kiencke P, Hünseler U, Cranfield K, König DP, Diefenbach C: Comparison of continuous epidural infusion of ropivacaine and sufentanil with intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: *Anaesthesia* 2001 Dec; 56(12): 1189-93
- 55) Yu-Frank Liu, Kuen-Bao Chen, Hung-Lin Lin, Chang-Hsun Ho, Shih-Kai Liu, Yu-Cheng Liu, Rick Sai-Chuen Wu: Comparison of the Effect of Epidural and Intravenous Patient-controlled Analgesia on Bowel Activity After Cesarean Section: A Retrospective Study of 726 Chinese Patients. *ACTA anaesthesiol Taiwan* 2009; 47(1):22-27
- 56) Sang Hoon Lee, Kyung Hyun Kim, Seong-Mee Cheong, Sumi Kim, Mirang Kooh, and Dong Kyu Chin, M D, Ph.D.: A comparison of the Effect of Epidural Patient- Controlled Analgesia with Intravenous Patient Controlled Analgesia on Pain control after Posterior Lumbar Instrumented Fusion: *J Korean Neurosurg Soc.* 2011 September; 50 (3): 205-208.
- 57) Schenk M R, Putzier M, Kügler B, Tohtz S, Voigt K, Schink T, Kox W J, Spies C, Volk T: Postoperative Analgesia After Major Spine Surgery: Patient-Controlled Epidural Analgesia Versus Patient-Controlled Intravenous Analgesia: *Anesth Analg.*
- 58) Murakami T, Okuda Y, Ishii M, Kobayashi A, Kawamura M: Comparison of intravenous fentanyl Analgesia and epidural analgesia for postoperative pain relief: *Masui.* 2009 Sep; 58 (9): 1149-53
- 59) G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, *Klinik Anesteziyoloji.*2002, 230-239.
- 60) Enquist A. Brandt MR Fernandes A. Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:330-35
- 61) J.P. Desborough The stress response to trauma and surgery *Br J Anesth* 2000;85:109-117
- 62) Acar Y. Rat Tram Kas-Deri Flebinde Spinal ve Epidural Anestezinin İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Tez no: 298974. *Tıpta Uzmanlık Türkçe.* 2011.
- 63) Lee, AR. Choi, DH. et al. Effect of combined single-injection femoral nerve block and patient-controlled epidural analgesia in patients undergoing total knee replacement. *Yonsei Med J.* 2011 Jan;52(1):145-50.
- 64) Edwards, ND. Wright, EM. Continuous low-dose 3-in-1 nerve blockade for postoperative pain relief after total knee replacement. *Anesth Analg.* 1992 Aug;75 (2):265-7.
- 65) Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2005 Dec;101(6):1824-9.
- 66) Pham Dang, C. Gautheron, E. et al. The value of adding sciatic block to continuous femoral block for analgesia after total knee replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2005 Mar-Apr;30(2):128-33.
- 67) Chelly JE, Greger J, Gebhard R, Coupe K, Clyburn TA, Buckle R, Criswell A. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Jun;16(4):436-45.

- 68) Davies AF, Segar EP, Murdoch J, Wright DE, Wilson IH. Epidural infusion or combined femoral and sciatic nerve blocks as perioperative analgesia for knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2004 Sep;93(3):368-74. Epub 2004 Jul 9.
69. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö.(2015). Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *ActaNeuroBelg Springer* 115: 643-9.
70. Kara SS, Erel Ö, Demirbag DB, Yayla B, Gulhan B, Neselioglu S, Polat M, Kalkan G, Tapisiz A & Tezer H. (2015). Alteration of thiol/disulfide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Report;Communications in Free Radical Research* 47:326-332
71. Guney T1, Kanat IF2, Alkan A3, Alisik M4, Akinci S5, Silay K6, Neselioglu S7, Dilek I8, Erel O7. (2016). Assesment of serum Thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. *Communications in Free Radical Research* 19: 1-6.
72. Yucel A1, Sanhal CY1, Daglar K1, Kara O1, Uygur D1, Erel O2. (2016). Thiol/disulfide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever. *Communications in Free Radicals Researche* 31: 1-5.
73. Korkmaz V1, Kurdoglu Z1, Alisik M2, Cetin O3, Korkmaz H4, Surer H5, Erel O2 (2015). Serum thiol/disulfide homeostasis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 34: 474-485.
74. Ates I1, Ozkayar N2, Inan B3, Yilmaz FM4, Topcuoglu C5, Neselioglu S6, Erel O6, Dede F2, Yilmaz N3. (2015). Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *Endocr Res* 4: 1-7.
75. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. (2016).A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuro* 4: 1-6.
- 76) 2. Tosounidis TH, Sheikh H, Stone MH, Giannoudis PV. Pain relief management following proximal femoral fractures: Options, issues and controversies. *Injury* 2015; 46: 52-8.
- 77) Spencer liu, Carpenter L, Neal M. Epidural anesthesia and analgesia their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
- 78) Smith SM, Hunsinger M, McKeown A, Parkhurst M, Allen R, Kopko S, Lu Y, Wilson HD, Burke LB, Desjardins P, McDermott MP, Rapport BA, Turk DC, Dworkin RH. Quality of pain intensity assessment reporting: ACTION systematic review and recommendations. *J Pain.* 2015;16(4):299-305.

EKLER

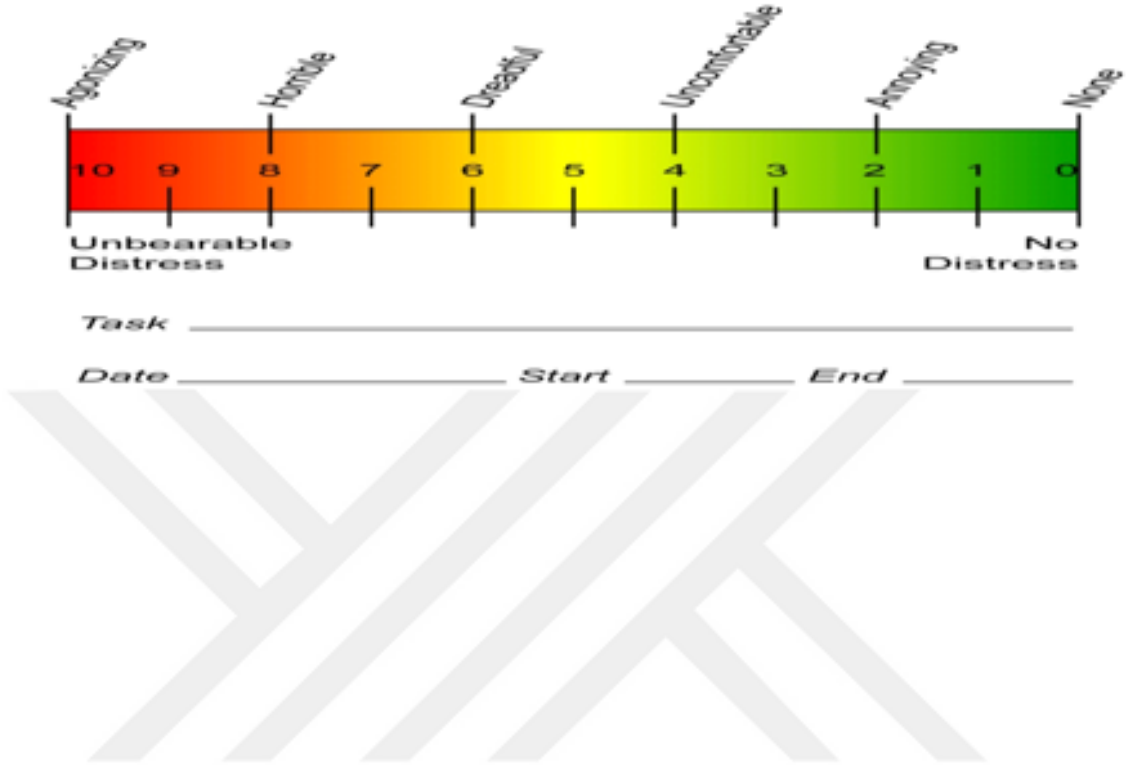
EK.1: Hasta Memnuniyeti Değerlendirme Skoru

Hasta Memnuniyeti Skoru	
1	Hiç memnun değil
2	Çok az memnun
3	Orta memnun
4	Memnun
5	Çok memnun

EK.2: Visuel Analog Skala

0: hiç ağrı yok

10: dayanılmaz derecede ağrı var



ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Cansu AKIN

Doğum yeri ve tarihi: Denizli/18.04.1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durum: bekar

İletişim adresi ve telefonu: cansuakin.iu@gmail.com / 0 (535) 864 05 64

Yabancı dil: İngilizce

II. Eğitimi

Denizli Er-Bakır Fen Lisesi (2002-2006)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2006-2012)

Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği (2013-2018)

III. Mesleki deneyimi

2013-2018 Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Asistan Dr.