

Pre-emptif uygulanan intravenöz, spinal ve epidural morfinin erken postoperatif analjezi ve stres yanıt üzerine etkileri

Effects of pre-emptive intravenous, spinal and epidural morphine on early postoperative analgesia and stress response

Hakan Ayvaz, Cevdet Düger*, Filiz Bulut, Sinan Gürsoy, Kenan Kaygusuz, Ahmet Cemil İsbir, İclal Özdemir Kol, Bilge Gürelik, Caner Mimaroglu

Anesteziyoloji Kliniği (Dr. H. Ayvaz), Kastamonu Özel Anadolu Hastanesi, TR-37200 Kastamonu, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. C. Düger, Dr. F. Bulut, Prof. Dr. S. Gürsoy, Doç. Dr. K. Kaygusuz, Yrd. Doç. Dr. A. C. İsbir, Doç. Dr. İ. Ö. Kol, Prof. Dr. C. Mimaroglu), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas, Anesteziyoloji Kliniği (Dr. B. Gürelik), Sivas Numune Hastanesi, TR-58040 Sivas

Özet

Bu çalışmada, preemptif uygulanan iv, spinal ve epidural morfinin erken postoperatif dönemdeki analjezik tüketimi ve stres yanıt üzerine etkilerini belirlemek amaçlandı. Alt batin operasyonu uygulanacak ASA I-II grubuna giren 60 hasta rasgele üç gruba ayrıldı. Grup I'e induksiyondan 5 dk. önce 5 mg iv morfin, Grup II'ye induksiyondan 5 dk önce 0,5 mg intratekal morfin, Grup III'e induksiyondan 30dk önce 5mg epidural morfin uygulandı. Anestezi induksiyonu 0,1 µg kg⁻¹ fentanil ve 4-7 mg kg⁻¹ tiopental sodyum ile sağlandı. Kas gevşemesi ise 0,1mg/kg vekuronyum ile sağlandı. İdamede %1-2 sevofluran ve %50 N₂O kullanıldı. Pre ve postoperatif dönemde hastaların hemodinamik parametreleri ve postoperatif dönemde hemodinamik parametreler, VAS (Visual Analog Ağrı Skala) değerleri, ilk analjezik ihtiyaç zamanları ve total analjezik tüketimi kaydedildi. Ayrıca stres yanıtı değerlendirmek için preoperatif dönemde ilaçlar uygulanmadan önce, peroperatif 30'uncu dakika ve postoperatif 2'nci saatte olmak üzere üç kan örneği alındı. Çalışmamızda VAS değerleri açısından postoperatif tüm zamanlarda iv grup ile spinal grup ve iv grup ile epidural grup arasındaki farklılık anlamlı (P<0.05). İlk analjezik ihtiyaç zamanı ve total analjezik tüketimi açısından iv grup ile spinal grup ve iv grup ile epidural grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu (P<0.05). Prolaktin ve ACTH değerleri açısından perop. 30 dk. ve postop. 2'nci saatte iv grup ile spinal grup ve iv grup ile epidural grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu (P<0.05). Kortizol, glukoz ve insülin değerleri açısından postop; 2'nci saatte iv grup ile spinal grup ve iv grup ile epidural grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu (P<0.05). Sonuç olarak preemptif uygulanan spinal ve epidural morfinin postoperatif ağrıyı gidermede ve stres yanıtı baskılamada iv gruba göre etkili oldukları tesbit edildi.

Anahtar sözcükler: Preemptif analjezi, morfin, spinal analjezi, epidural analjezi, iv analjezi, stres yanıt

Abstract

In this study, it was aimed to determine the effects of preemptive intravenous, spinal and epidural morphine on analgesic consumption, and stress response in the early postoperative period. Sixty ASA I-II patients who were undergoing lower abdominal surgery were randomly divided into three groups. Group I patients were administered 5 mg iv morphine 5 minutes before induction, Group II patients were administered 0.5 mg of intrathecal morphine 5 minutes before induction, Group III patients were administered 5 mg epidural morphine 30 min before induction of anesthesia. Induction of anesthesia, was performed with 0.1 mg kg⁻¹ fentanyl and 4-7 mg kg⁻¹ thiopental sodium. For muscle relaxation 0.1 mg kg⁻¹ vecuronium were given. Anaesthesia was maintained with 1-2% sevoflurane and 50% N₂O. Pre and postoperative hemodynamic parameters, VAS (Visual Analog Pain Scale) scores, time to first analgesic requirement, total analgesic consumption were recorded. In addition, to evaluate the stress response blood samples were taken three times before the administration of preoperative medications, preoperative 30th minute, and postoperative and 2nd hour. In our study, postoperative VAS scores between groups was

significantly different at all times for the iv group and the spinal group and iv group and epidural group ($P<0.05$). In terms of time to first analgesic requirement, total analgesic consumption of group iv and iv with a group of spinal epidural group and the difference between groups was significant ($P<0.05$). Operative in terms of prolactin and ACTH between groups was significantly different at all times for the iv group and the spinal group and iv group and epidural group ($P<0.05$). Cortisol, glucose, and insulin levels postoperatively for 2. hour intravenous group and the spinal epidural group and iv group and the difference between groups was significant ($P<0.05$). As a result of preemptive spinal and epidural morphine in relieving postoperative pain and suppress the stress response was found to be effective in group iv.

Keywords: Preemptive analgesia, morphine, spinal analgesia, epidural analgesia, intravenous analgesia, stress response

Geliş tarihi/Received: 27 Mart 2013; **Kabul tarihi/Accepted:** 11 Temmuz 2013

***İletişim adresi:**

Dr. Cevdet Düger, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. E-posta: cevdedduger@gmail.com

Giriş

Ağrının patofizyolojisinde, periferik ve santral yolların öneminin anlaşılması sonucu preemptif analjezi kavramı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Preemptif analjezi; cerrahiden önce başlayan, hem cerrahi sırasında hemde postoperatif dönemin başlangıcında insizyonel ve inflamatuvar hasarın neden olduğu santral duyarlılaşmanın gelişmesini önleyen tedavi olarak tanımlanmaktadır. Preemptif analjezi ağrıdan korunmak ve ağrılı uyarandan önce oluşacak ağrıyı azaltmak amacıyla uygulanan yöntemlerin tümünü kapsar, yani polimodal bir yaklaşımdır [1-3].

Cerrahi girişimlerde, insizyon bölgesinden kalkan nosiseptif afferent uyarıların medulla spinalis arka boynuzunda ve santral sinir sisteminde (SSS) değerlendirilmesi sonucu postoperatif ağrı meydana gelir [4]. Preemptive analjezi, nosiseptif afferent ağrı yollarının periferik ve SSS'de bloke edilmesiyle santral sentisizasyon ve postoperatif ağrı oluşumunu engellemeyi amaçlar [5, 6]. Ayrıca nosiseptif afferent uyarılar, doku hasarının derecesine paralel olarak cerrahi stres yanıt oluşumunda da rol alırlar [7]. Bu nedenle preemptif analjezi ile cerrahi stres yanıtında azaltılıp, önlenebileceği bildirilmektedir [8]

Opioidler preemptif analjezide ve cerrahi stres yanıtın kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır [9, 10]. Bu amaçla değişik opioidler iv, spinal ve epidural olarak kullanılmıştır [11-13]. Opioidlerin rejonel yolla verilmesiyle minimal santral etki yanında etkin analjezi oluşturdukları gösterilmiştir [14]. Morfin solunum depresyonu ve kaşıntı gibi bir takım yan etkilere sahip olmasına karşın preemptif ve postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [15, 16].

Vücut homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyaranlara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar genel olarak stres yanıtları olarak adlandırılır. Bu yanıtlar büyük travmalarda, cerrahi sırasında, sepsiste, açlıkta ortaya çıkabilmektedir. Strese karşı yanıtlar yaşamı sürdürmeye yönelik olarak enerji depolarının mobilizasyonu, hipermetabolizma, kalp ve dolaşım sisteminin aktivasyonu, vital organlara giden kan miktarının artması şeklinde görülmektedir. Ancak bu yanıtlar anestezi ve cerrahi girişim sırasında enerji tüketimini ve myokardın işini artırarak zararlı olabilirler. Bu nedenle kontrol edilmeleri postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltabilir [17-19].

Bu çalışmada, genel anestezi altında elektif alt batin cerrahisi uygulanacak hastalarda preemptif olarak iv, spinal ve epidural yoldan uygulanan morfinin erken postoperatif ağrı, analjezik gereksinimi ve stres cevaba karşı etkileri ile yan etkilerin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma, yerel etik kurul izni (Karar no: 2004-6/7) ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

ASA I-II risk grubu, alt batin cerrahisi planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Hepatik, renal, kardiovasküler, alerjik, metabolik, endokrin bozukluğu ve malignensi şüphesi olan ve steroid tedavisi alan, kronik analjezik kullanan ve son 24 saat içinde analjezik alan hastalar, işlemi kabul etmeyen, koagülasyon bozukluğu olan, kopere olamayan, mental ve psikiyatrik bozukluğu olan, laminektomi ameliyatı geçirmiş olan, vertebral kolon anatomisi bozuk olan, kronik ve şiddetli baş ağrısı olan, sırt ağrıları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca operasyon sırasında hemodinamiyi bozacak kanaması olanlar ve operasyonu 1 saatten kısa veya 3 saatten uzun süren vakalar da çalışma dışı bırakıldılar.

Hastaların operasyondan 1 gün önce ziyaretleri yapılarak çalışma hakkında bilgilendirilip izinleri alındı. Hastaların hiç birine premedikasyon uygulanmadı.

Operasyon salonuna ilk vaka olarak alınan hastalara, standart anestezi monitorizasyonu sonrasında idame sıvısına (%0,9 NaCl) başlandı. Bazal kan örneğinin alınmasını takiben (1'inci örnek) hastalar rastgele 3 eşit gruba ayrıldı.

indüksiyonundan önce 1'inci gruba (n=20) 5 mg iv morfin (morphine HCl 0,01g, Galen), 2'nci gruba (n=20) 0,5 mg intratekal morfin ve 3'üncü gruba da (n=20) 5 mg epidural morfin uygulandı.

Anestezi indüksiyonundan önce 1'inci gruba 5mg morfin hidroklorür 10mL serum fizyolojik (SF) içerisinde 5 dk. süre içerisinde iv yoldan uygulandı; 2'nci ve 3'üncü grup hastalar yan pozisyona getirildi. 2'nci grup hastalar yan pozisyona getirildi. Asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak L3-4 veya L4-5 vertebra aralığından 22 G spinal iğne (EXELINT, CE 0123, USA) ile intratekal aralığa girildi. BOS geldiği gözlemlendikten sonra 0,5mg morfin hidroklorür 2mL SF içinde enjekte edildi. Asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak %2'lik 1 mL prilokain (Citanest %2 20 mg mL⁻¹, Astra Zeneca) ile cilt, cilt altı infiltrasyonu yapıldı. L2-3 veya L3-4 seviyesinden 18G Tuohy iğnesi (SIMS portex, CE 0473, UK) ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralık tanımlandı. Test dozu olarak 2 mL %2'lik prilokain ve 1 mL 1/10000'lik adrenalın solüsyonu uygulandı. İğnenin intratekal alanda olmadığı anlaşıldıktan sonra 10 mL SF içerisinde 5 mg morfin hidroklorür epidural alana uygulandı.

Anestezi indüksiyonu 1 µg kg⁻¹ fentanyl (Fentanyl, Abbott North Chicago, USA) ve 4-7 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum (Pental Sodyum, İE Ulugay, İstanbul) ile yapıldı. Kas gevşemesi 0,1mg kg⁻¹ vekuronyum (Norcuron, Organon-Teknica, Holland) ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben anestezi idamesinde %1,5-2 sevofluran (Sevorane, Abbott North Chicago, USA) ve oksijen içinde %50 N₂O kullanıldı. Kan basıncının bazal değerlere göre değişikliği, ışık refleksi, göz yaşarması, sekresyon artışı, yutkunma ve hareketliliğe göre anestezi derinliği sevofluran konsantrasyonu artırılarak ya da azaltılarak ayarlandı. Operasyon sırasında hiçbir hastaya ek analjezik uygulanmadı. Kas gevşemesi gereken durumlarda iv 2 mg vekuronyum yapıldı.

Hastaların KAH, SAB, DAB, OAB, solunum sayısı ve SpO₂ takipleri bazal , indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve operasyon boyunca 5 dakika aralıklarla kaydedildi. Operasyon öncesi, operasyon sırası ve operasyon sonrasındaki tüm kan basıncı ölçümleri aynı koldan yapıldı. Hastaların operasyon boyunca solunum sayıları 12-14 arasında, end-tidal CO₂ (EtCO₂) değerleri ise 35-45 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı.

Hastaların strese endokrin ve metabolik yanıtlarını değerlendirmek için diğer venöz kan örnekleri insizyondan 30 dk sonra (2. örnek) ve postoperatif 2'nci saatte (3'üncü örnek) alındı. ACTH için soğuk zincire uyularak 0-4°C'de ve EDTA-potasyum-etilen daimin tetra asetatlı tüplerde transfer edildi. Santrifüj edilen kanların plazmaları ölçüm yapılana kadar -80°C'de saklandılar. Düzeylerinin tesbiti glukoz için glukoz oksidaz yöntemi (ILAB 900/1800), kortizol için radyoimmünassay yöntemi (DSL kiti), prolaktin için

Abbot-Exymn enzim immunassay yöntemi, insülin için radyoimmunassay yöntemi (Biosource kiti), ACTH için ise radyoimmunassay yöntemi (Cisbio kiti) kullanıldı.

Hastaların KAH, OAB, SpO₂ değerleri ve görsel ağrı skorları (VAS) postoperatif 15'inci ve 30'uncu dakikalar ve 1., 2., 4., 6., 12., ve 24. saatlerde kaydedildi. Postoperatif analjezide meperidin (Aldolan, Liba, İstanbul) kullanıldı. Hastaların ilk analjezik istek zamanı, postoperatif 24 saatte tüketilen analjezik miktarları ve gelişen yan etkiler kaydedildi. Operasyon sırasında veya sonrasında kan basıncı bazal değerlere göre %20'den fazla azaldığında hipotansiyon olarak kabul edildi ve ilk olarak sıvı replasmanı yapılması, cevap alınamazsa 10mg efedrin yapılması planlandı. Kalp atım hızının 40 atım.dk-1 altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi ve 0,5 mg iv atropin ile tedavi edilmesi planlandı. Bulantı-kusma olması halinde metoklopramid hidroklorür ile tedavi edilmesi planlandı.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (ver=10.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Tukey testi ve Khi-kare testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda ortalama±standart hata, kişi sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiştir. P<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın içerdiği üç gruptaki bireylerin demografik verileri (yaş, boy, ağırlık ve ASA) ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık anlamsızdı (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik verileri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Yaş (yıl)	41,45±11,56	42,40±12,67	46,65±11,10	P>0.05
Boy (cm)	160,75±5,59	161,60±5,25	159,45±3,01	P>0.05
Ağırlık (kg)	69,55±17,94	67,90±12,11	69,60±12,91	P>0.05
ASA I/II (n)	11/9	10/10	9/11	P>0.05
Operasyon süresi	77,55±37,94	85,90±22,11	81,60±22,96	P>0.05

Gruplar OAB, KAH ve SPO₂ yönünden karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur.

Her üç gruptaki bireyler postoperatif dönemde ölçülen VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında VAS değerlerinin Grup I de en yüksek ve Grup II de en düşük olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 2). İlk analjezik ihtiyacı zamanları Grup I de en düşük ve Grup II de en yüksek olarak bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 3). Grup I'deki bireylerin 6'sına 50 mg, 14'üne 100 mg meperidin uygulandı. Grup II'deki bireylerin 6'sına 50 mg, birine 100 mg meperidin uygulandı. Grup II'deki bireylerden 13'üne ilk 24 saatte ek analjezik uygulanmadı. Grup III'deki bireylerin 12'sine 50 mg, 2'sine 100mg meperidin uygulandı. Grup III'deki bireylerden 6'sına ilk 24 saatte ek analjezik uygulanmadı.

Tablo 2. VAS ortalama değerlerinin değişik zamanlarda gruplara göre dağılımı (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Postop 15dk	5,50±1,14	2,95±0,99	3,50±,46	P<0.05
Postop 30dk	5,85±1,30	2,80±0,95	3,50±1,39	P<0.05
Postop 1.saat	7,10±1,25	2,25±0,78	3,20±1,19	P<0.05
Postop 2.saat	5,75±1,40	2,00±0,56	2,65±1,04	P<0.05
Postop 4.saat	5,10±1,16	1,90±0,55	2,35±0,98	P<0.05
Postop 6.saat	6,60±1,63	1,70±0,57	2,10±0,78	P<0.05
Postop 12.saat	5,10±1,20	1,70±0,57	2,05±0,75	P<0.05
Postop 24.saat	4,50±1,23	1,65±0,58	2,00±0,72	P<0.05
	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

Tablo 3. Gruplara göre ilk analjezik ihtiyaçları (saat) (Ort±SH), gruplara göre 24 saatte tüketilen toplam meperidin miktarları (mg).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
İlk analjezik ihtiyacı zamanı	0,87±0,22	21,40±6,25	15,65±7,10
Toplam meperidin tüketimi	1700	400	800

Kortizol, glukoz ve insülin değerleri yönünden karşılaştırma yapıldığında postoperatif 2'nci saat kortizol değerleri arasında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4, 5, 6). ACTH ve prolaktin değerleri karşılaştırıldığında tüm zamanlarda gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($P<0,05$) (Tablo 7, 8).

Solunum depresyonu hiçbir hastada görülmezken, 1'inci grupta toplam 20, 2'nci grupta toplam 25 ve 3'üncü grupta toplam 17 yan etki tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 4. Gruplara göre değişik zamanlarda saptanan kortizol değerleri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Bazal	15,41±4,50	18,56±6,29	16,42±9,29	KW=5,06P>0,05
İns'dan 30dk sonra	19,47±6,25	23,42±6,54	22,09±9,79	KW=2,53P>0,05
Postop 2.saat	29,88±7,21	24,42±6,85	20,30±10,64	KW=16,80P<0,05
	F=54,65 P<0,05	F=10,70 P<0,05	F=5,82 P<0,05	

Tablo 5. Gruplara göre değişik zamanlarda saptanan glukoz değerleri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Bazal	87,10±7,95	92,60±9,68	95,15±13,36	KW=4,81 P>0,05
İns'dan 30dk sonra	127,35±15,14	133,70±27,23	133,25±15,23	KW=0,89 P>0,05
Postop 2.saat	132,90±28,43	109,80±8,76	110,80±14,72	KW=14,88 P<0,05
	F=29,14 P<0,05	F=34,42 P<0,05	F=16,47 P<0,05	

Tablo 6. Gruplara göre değişik zamanlarda saptanan insülin değerleri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Bazal	13,59±8,18	11,77±3,71	13,35±4,14	KW=5,33 P>0,05
İns'dan 30dk sonra	10,43±6,96	12,59±2,48	9,24±3,29	KW=0,42 P>0,05
Postop 2.saat	17,21±10,72	10,80±6,74	11,80±4,46	KW=9,21 P<0,05
	F=4,38 P<0,05	F=0,15 P>0,05	F=13,36 P<0,05	

Tablo 7. Gruplara göre değişik zamanlarda saptanan ACTH değerleri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Bazal	57,90±31,16	31,35±12,47	30,58±8,81	KW=9,18 P<0,05
İns'dan 30dk sonra	269,72±74,43	167,05±71,41	164,17±60,34	KW=23,81 P<0,05
Postop 2.saat	347,95±255,77	102,66±73,40	112,34±55,12	KW=26,67 P<0,05
	F=20,50 P<0,05	F=26,49 P<0,05	F=49,67 P<0,05	

Tablo 8. Gruplara göre değişik zamanlarda saptanan prolaktin değerleri (Ort±SH).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	
Bazal	33,80±18,96	17,29±11,34	10,71±5,66	KW=19,27 P<0,05
İns'dan 30dk sonra	181,73±36,08	190,60±10,76	159,44±26,49	KW=15,08 P<0,05
Postop 2.saat	113,17±24,87	104,95±21,12	97,69±28,31	KW=6,95 P<0,05
	F=180,42 P<0,05	F=109,73 P<0,05	F=121,97 P<0,05	

Tablo 9. Gruplara göre yan etkiler.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Hipotansiyon	2	2	0
Bradikardi	0	0	0
Kaşıntı	5	8	3
Bulantı-Kusma	18	10	11
Titreme	3	2	0
İdrar retansiyonu	2	3	3
Solunum depresyonu	0	0	0
Toplam	20	25	17

Tartışma

Postoperatif dönemde ağrıyı yok edebilmek hala önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Postoperatif dönemde sağlanacak iyi bir analjezi sadece komplikasyonları azaltmakla kalmayıp, hızlı iyileşmede sağlamaktadır. Postoperatif ağrıyı önleyebilmek için girişim dönemleri; preanestezi, peroperatif ve postoperatif dönemlerdir.

Aida ve ark. [19] preinsizyonel ve postinsizyonel grupları veya preinsizyonel ve cilt kapatım sonrası gruplarını karşılaştırmışlar, cilt insizyonunda nosisepsiyonun santral sensitizasyon üzerine kuvvetli bir etkisi olduğunu kabul etmişlerdir ve preemptif analjezi için en doğru zamanın nosisepsiyonun santral sensitizasyonu başlatmadan önce yani preinsizyonel dönem olduğunu belirtmişlerdir.

Analjezi amacıyla opioid uygulaması son yıllarda giderek yaygınlaşmıştır [14, 16]. Bunun nedeni opioid reseptörleri hakkındaki bilgilerin artması ve rejyonel yolla verilmesiyle minimal santral etki yanında etkin analjezi oluşturmalarıdır [14]. Preemptif analjezi de amaçlardan biri postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanını uzatmak ve total analjezik tüketim miktarını azaltmaktır [20]. Opioidlerin hipotalamik ve hipofizer sekresyonları baskıladığı bildirilmiştir [18]. Morfin postoperatif analjezi amacıyla preemptif olarak yaygın kullanılan fenantren türevi bir analjeziktir. Bu çalışmada ağrılı uyaran başlamadan önce yani preanestezi döneminde preemptif olarak spinal, epidural ve iv morfinin postoperatif analjezi üzerine etkileri araştırıldı.

Sistemik ve epidural opioidler postoperatif analjezi sağlamak ve/veya stres yanıtı önlemek amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, epidural ve intratekal uygulamalarında antinösetif etkilerinin daha fazla olduğu ve aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek iv dozlara gereksinim olduğu bildirilmektedir [21]. Ünlügenç ve ark. [22]'nin abdominal cerrahi geçirecek 90 hasta üzerinde yaptıkları prospektif, randomize, çift-kör, kontrollü çalışmada anestezi induksiyonu öncesi iv yoldan 0,1 mg kg⁻¹ morfin, 1 mg kg⁻¹ tramadol, ve 2 mL serum fizyolojik uygulamışlar. Sonuçta preemptif uygulanan tramadol ve morfinin postoperatif ağrıda etkili olduğunu tesbit etmişlerdir. Richmond ve ark. [23] total abdominal histerektomi yapılacak hastalarda preoperatif ve postoperatif verilen morfinin etkilerini karşılaştırmışlar. Postoperatif morfin tüketimi induksiyonda iv morfin uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. Yara yeri etrafındaki ağrı her iki preoperatif grupta postoperatif gruba göre daha düşük bulunmuş. Bu çalışmadan farklı olarak Richmond ve ark. [23]'nin kullandığı iv morfin dozu 10 mg'dır. Aida ve ark. [24] epidural morfin ile uygulanan preemptif analjezinin altı farklı cerrahi girişimdeki etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında; uygulamanın cerrahi girişimin büyüklüğüne bakılmaksızın alt ekstremitte ve meme cerrahisinde etkili iken laparatomilerde (gastrektomi, histerektomi, herniorafi ve apendektomi) etkili olmadığını bildirmişlerdir. Farklı olarak bu çalışmada alt batın cerrahilerinde uygulanan epidural analjezi etkili bulunmuştur. Bunun yanında herniorafilerde preemptif analjezinin etkinliğini gösteren farklı analjezik ve yöntemlerin uygulandığı yayın da mevcuttur [25]. Kundra ve ark. [16] lumbal laminektomilerde preemptif epidural morfinin etkinliğini araştırmışlar; 1'inci gruba cerrahiden 60dk. önce epidural yoldan 3mg morfin, cerrahi sonunda epidural salin uygulanmış; 2'nci gruba cerrahiden 60dk. önce epidural yoldan

salin, cerrahi sonunda epidural yoldan 3mg morfin uygulanmış. Preemptif grupta ek analjezik ihtiyacı ve postoperatif morfin tüketimini kontrol grubuna göre düşük bulunmuşlardır. Kundra ve ark. [16]'nın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Techanivate ve ark. [26] lumbal laminektomi sonrası spinal morfinin postoperatif analjezik etkinliğini değerlendirmişler. Bir gruba 0,3mg morfin (0,3 mL), diğer gruba 0,3 mL salin yara kapanmadan önce intratekal yoldan enjekte etmişlerdir. Preemptif uygulanan spinal morfinin postoperatif analjezide etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Cerrahiye karşı oluşan sistemik endokrin ve metabolik yanıtın derecesinin cerrahi insizyonun büyüklüğü, eşlik eden ağrı ve uygulanan anestezi yöntemi ile ilgili olduğu iddia edilmektedir. Anestezi tekniği ve yaralanmanın büyüklüğü de stres yanıtı etkilemektedir [27]. Anestezi ve cerrahi stresin yol açtığı stres yanıtların baskılanması organizmanın homeostazisi açısından büyük önem taşımaktadır. Stres yanıtlar cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır. Cerrahi stres tarafından indüklenen metabolik ve hormonal değişikliklerin bloke edilmesinin postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacağı ve daha erken derlenme sağlayacağı gösterilmiştir [28]. Cerrahi alandan kalkan uyarı sonucu hemodinamik değişikliklerin yanı sıra artmış hipotalamohipofizer aktivite ile birlikte plazma, ACTH, TSH, GH, FSH, LH ve prolaktin artmaktadır. Artmış hipotalamik aktiviteye yüksek sempatoadrenal aktivite eşlik etmekte; bütün bu süreçlerin sonucunda plazma kortizol, tiroksin, epinefrin, glukagon, norepinefrin düzeyleri artmakta, insülin düzeyleri düşmekte, hiperglisemi, negatif nitrojen balansı ve katabolizma ortaya çıkmaktadır [29].

Yaralanma bir çok ağrı verici maddenin (histamin, seretonin, prostaglandinler, lökotrienler, kininler v.s.) salınması ile sonuçlanır, bunlar ise afferent sinir sinyali artırır. Bu afferent liflerle (küçük miyelinli A delta ve myelinsiz C) nosiseptif sinyaller santral sinir sistemine transfer edilirler. Bu liflerin tamamen blokajının cerrahi stres yanıtı baskılayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek seviye epidural veya spinal anestezi ile yüksek doz opioid analjezisinin stres yanıtı baskılamada başarılı oldukları gösterilmiştir [30].

Bu çalışmada cerrahiye stres yanıtı değerlendirmek için glukoz, insülin, kortizol, prolaktin ve ACTH'nin kan seviyelerine preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemler olmak üzere üç zaman diliminde değerlendirildi. Elde edilen glukoz, insülin, kortizol, prolaktin ve ACTH değerlerine göre epidural ve spinal yoldan uygulanan morfinin stres yanıtı azaltmada iv morfin uygulamasına göre daha etkili olduğu tespit edildi. Ancak stres yanıtlar her üç grupta da yeterince baskılanmamıştır. Hastalara genel anestezi tekniği uygulanmasına ve preemptif amaçlı analjezik uygulanmasına rağmen stres yanıtın tam baskılanamamasının sebebinin uygulanan cerrahi prosedüre ve yaralanmanın büyüklüğüne bağlı olduğu düşünüldü. Bu çalışmanın sonuçları ile benzer olarak Grossi ve ark. [31] insizyonun küçük olmasının daha az ağrıya sebep olarak stres cevabında daha fazla azalttığını tesbit etmişlerdir.

Desborough ve ark. [32] kardiak cerrahide morfin ve diğer opioidlerin cerrahi stres üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yüksek doz (4 mg kg^{-1}) morfinin kardiopulmoner bypassa kadar growth hormon salınımını blokladığı ve kortizol salınımını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu dozun etkisi santral sinir sistemi çıkışı suprese etmesine bağlıdır. Aynı çalışmada $50-100 \mu\text{g kg}^{-1}$ Fentanil, $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ sufentanil ve $1-4 \text{ mg kg}^{-1}$ dozlarında alfentanil kardiopulmoner bypassa kadar hipofiz hormon sekresyonlarını engellediği gösterilmiştir. Fakat bu yüksek dozların kaçınılmaz sonucu solunum depresyonudur ki bu mekanik ventilasyon desteği gerektirecek kadar derin olabilir. Farklı olarak bu çalışmada iv morfin uygulaması stres yanıtı engellemede spinal ve epidural yola göre etkisiz kalmıştır. Ancak Desborough ve ark. [32]'nin yaptığı çalışmada kullanılan opioid dozları bu çalışmada kullanılanlara göre oldukça yüksektir. Lacoumenta ve ark. [33] $15 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil uygulanmasının glukoz ve kortizol inhibisyonu için yeterli olmadığını tesbit etmişlerdir. Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi yüksek doz opioid uygulanmasının stres cevabı yeterince baskıladığı, düşük dozların ise yetersiz kaldığı görülmektedir.

Kılıçkan ve ark. [34]'ları preemptif etkinliğin cerrahi stres yanıt ve postoperatif analjezi üzerine etkilerini tesbit etmek için iv morfin kullanılmışlar. Sonuçta induksiyonda uygulanan morfinin postoperatif analjezik tüketimini azalttığını ancak cerrahi stres yanıtı baskılamakta bu dozda yetersiz kaldığını tesbit etmişlerdir. Benzer olarak bu çalışmada da iv morfin stres yanıtı baskılamada yetersiz bulunmuştur. Nosiseptif yollar cerrahi stres yanıtın aktivasyonundan kısmen sorumlu olup, somatosensöryel ve sempatik afferent liflerinde rolü vardır. Bu nedenle analjezik dozdaki opiyoidler stres yanıtı kısmen azaltabilirler. Yani iv opiyoidlerin cerrahi stres yanıtı baskılayabilmesi için analjezik dozlarından çok daha yüksek dozlarına gereksinim olduğu anlaşılmaktadır. Kılıçkan ve ark. [35] bir başka çalışmada preemptif olarak morfin kullanmışlar, bu çalışmada önceki çalışmadan farklı olarak ilacın yapım zamanını değil yöntem karşılaştırarak cerrahi stres yanıtı üzerine etkilerini araştırmışlardır. iv morfin uygulanan grupta postoperatif analjezik tüketiminin daha az olmasına rağmen cerrahi stres yanıtın epidural grubunda daha iyi baskılandığını bulmuşlardır. Kılıçkan ve ark.[34]'nın çalışmasıyla benzer olarak bu çalışmada da stres yanıtı epidural grupta iv gruba göre daha iyi baskılanmıştır. Ancak farklı olarak postoperatif analjezik tüketimi en fazla iv grupta olmuştur. Bu durum bu çalışmada olduğu gibi bir çok çalışmanın bulgularıyla çelişmektedir. Çünkü cerrahi stres yanıtı önlendiğinde iyi bir postop. analjezi de sağlanırken, iyi bir postop. analjeziye rağmen stres yanıtın engellenemediğini bildiren yayınlar çoğunluktadır [1].

Gottschalk ve ark. [3] radikal prostatektomi ameliyatlarında cerrahi insizyondan önce ve cilt kapatılmadan hemen önce epidural bupivakain ve epidural fentanil uyguladıkları 4 grubu karşılaştırdıkları bir çalışmada plazma kortizol değerlerini preemptif olarak uygulanan gruplarda daha düşük olarak bulmuşlardır. Enquist ve ark. [36] Cerrahiye epidural analjezinin etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada, genel anestezi ile kombine olsun yada olmasın, nöral afferent iletiyi bloke eden epidural anestezinin, cerrahiye kortizol cevabının baskılanmasına yol açtığını göstermişlerdir [37].

Sonuç olarak bu çalışmada preemptif uygulanan spinal ve epidural morfinin postoperatif ağrıyı gidermede iv morfine göre daha etkili olduğu ve bunlardan da spinal morfinin epidural morfinine göre daha iyi postoperatif analjezi sağladığı, stres yanıtı baskılamada da spinal ve epidural morfinin iv morfine üstün olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

1. Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.
2. Katz J, McCartney CJ. Current status of preemptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-41.
3. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *American Family Physician* 2001; 63: 1979-84.
4. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
5. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
6. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
7. Dahl JB, Erichsen CJ, Fuglsang-Frederiksen A, Kehlet H. Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers. *Br J Anesth* 1992; 69: 117-21.
8. Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM, Bukhave K, Kehlet H. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992; 127: 325-31.
9. Bent JM, Paterson JL, Mashiter K, Hall GM. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. *Anaesthesia* 1978; 39: 19-23.

10. Collis R, Brandner B, Bromley LM, Woolf CJ. Is there any clinical advantage of increasing the pre-emptive dose of morphine or combining pre-incisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth* 1995; 74: 396-9.
11. Niv D, Wolman I, Yashar T, Varrassi G, Rudick V, Geller E. Epidural morphine pretreatment for postepidiotomy pain. *Clin J Pain* 1994; 10: 319-23.
12. Wilson RJ, Leith S, Jackson IJ, Hunter D. Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-3.
13. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Zotou M, Papoulia D. Preemptive opioid analgesia does not influence pain after abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1995; 42: 109-13.
14. Rawal N, Arnér S, Gustafsson LL, Allvin R. Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. A nationwide follow-up survey. *Br J Anaesth* 1987; 59: 791-9.
15. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-13.
16. Kundra P, Gurnani A, Bhattacharya A. Preemptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy. *Anesth Analg* 1997; 85: 135-8.
17. Kayhan Z. Klinik Anestezi. II. Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul. 1997; 373: 544-7.
18. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
19. Sarantopoulos CD, Fassoulaki A. When is preemptive analgesia truly preemptive? *Anesthesiology* 2001; 95: 565-7.
20. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-3.
21. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
22. Ünlügenç H, Özalevli M, Güneş Y, Güler T, Işık G. Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 209-13.
23. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empted postoperative pain. *Lancet* 1993; 10: 73-5.
24. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-6.
25. Buggedo GJ, Cárcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Muñoz HR. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anaesth* 1990; 15: 130-3.
26. Techanivate A, Kiatgungwanglia P, Yingsakmongkol W. Spinal morphine for post-operative analgesia after lumbar laminectomy with fusion. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 262-9.
27. Özdilmaç İ, Altıntaş F, Salihoğlu Z, Demiroglu Ş, Aydın S, Uzun H. Alt batin cerrahisinde genel anestezi ile epidural-genel anestezi uygulamasının stres yanıt etkileri. *Anestezi dergisi* 2003; 11: 195-200.
28. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.
29. Miller RD. *Anesthesia*. Churchill, Livingstone 2000; 2323-43; 2192-6.
30. Kurşun S, Çelebi H, Bozkırlı F, Elbek Ş. Midazolam-alfentanil ile TİVA ve halotan ile inhalasyon anesteziinin stresle oluşan endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27: 164-70.

31. Grossi EA, Zakow PK, Ribakove G, Kallenbach K, Ursomanno P, Gradek CE, Baumann FG, Colvin SB, Galloway AC Comparison of post-operative pain, stress response, and quality of life in port access vs. standard sternotomy coronary bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16; S39-42.
32. Desborough JP, Hall GM. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia. *Clin Anaesthesiol* 1989; 3; 317-34.
33. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the beta-endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59; 713-20.
34. Kılıçkan L, Toker K. The effect of preemptive intravenous morphine on postoperative analgesia and surgical stress response. *Panminerva Med* 2001; 43; 171-5.
35. Kılıçkan L, Toker K. The effects of preemptive intravenous versus preemptive epidural morphine on postoperative analgesia and surgical stress response after orthopaedic procedures. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66; 649-55.
36. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 231: 330-5.
37. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, Rosenfeld B, Miller CF, Hanley DF, Beattie C, Traystman RJ, Rogers MC. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *JAMA* 1989; 261: 3577-81.