

AMELİYAT SONU AĞRI KONTROLÜNDE STRESSİN BASKILANMASI

Asuman Uysale*

Oya Özatamer**

Mehmet Oral***

Ünase Büyükköçak***

Mustafa Bayar***

Stresse yol açan faktörlerin başında cerrahi, anestezi, ağrı, açlık egzersiz, anksiyete, hipoglisemi, hemoraji, hipovolemi, travma aşırı sıcak ve soğuk gelmektedir. Stressin vücutta birtakım mekanizmaları harekete geçirerek nöroendokrin ve metabolik değişikliklere yol açtığı kabul edilmektedir. Vücut stresse karşı yanıt olarak glükoz, katekolaminler, kortizol ve prolaktini belirgin olarak oluşturur. Postoperatif dönemde ağrıya bağlı olarak oluşan bu yanıtların İV ve epidural yolla uygulanan çeşitli opioidler ve analjeziklerle önlenebileceği veya hafifletilebileceği gösterilmiştir.

Postoperatif ağrıya bağlı olarak artan kortizol ve kan şekerinin baskılanmasında spinal ve epidural analjeziye ait çeşitli çalışmalar mevcuttur. Epidural analjezinin cerrahi girişim sahasından kalkan afferent nöral impulsları bloke ettiği ve bu alanda özellikle morfin ve diamorfinin etkili olduğu bildirilmektedir (19,21). Son yıllarda ise bu konuda fentanil sufentanil ve alfentanilin etkili olduğu savunulmaktadır (3,5,6,9,13,23).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesinde yatarak çeşitli nedenlerden dolayı laparotomi geçiren toplam 20 hastada, ameliyat sonrası ağrıyı gidermek için epidural aralığa fentanil ve ketamin enjekte edilerek yapıldı. Hastaların % 50'si kadın, % 50'si erkek olup, en

* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yard. Doç. Dr.

** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Prof. Dr.

*** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

genci 25 .en yaşlısı 77 yaşında ve yaş ortalaması 43.7 idi. Preoperatif dönemdeki açlık kan şekeri (AKŞ) ve serum kortizol düzeyleri normal olan hastalar çalışmanın kapsamına alındı.

Operasyonun bitiminde girişimin türüne göre L1 - L2 veya T11 - T12 aralığından 18 nolu epidural katater usulüne uygun olarak yerleştirildi. Hastaların tam olarak bilinci yerine geldikten sonra, visuel analog ağrı skalasına (VAS : 0 = ağrı yok, 100 mm = ağrı çok şiddetli) göre hastaların ağrıları değerlendirilip, hafif ağrısı olanlar dışındaki hastalar çalışma kapsamına alındı. Ayrıca kan şekeri ve serum kortizol düzeyleri ölçülmek üzere kan örnekleri alındı. Bu arada hastaların sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedildi. 1. grup hastalara ağrının şiddetli olduğu devrede 2 ml (0.1 mg) fentanil 10 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılarak epidural kataterden verildi. 11 grup hastalara ise yine ağrının şiddetli olduğu devrede 15 mg ketamin 10 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılarak kateterden verildi. Her iki hasta grubunda analjezinin yerleşme zamanı ve analjezi süresi kaydedildi. Analjezi yerleştiginde yeniden kan şekeri ve serum kortizol düzeylerini saptamak üzere kan örnekleri alındı. Tüm hastalarda epidural fentanil ve ketamin uygulanmasından sonra 5 dakika aralıklarla sistolik kan basıncı ve kalp hızları ölçüldü. Kaşıntı, kusma, bulantı, üriner retansiyon, sedasyon gibi yan etkiler açısından hastalar yakın takibe alındı.

Kortizol analizleri için 5 ml venöz kan örneği alınmış ve bu örnekler santrifüj edilip, analiz yapılana kadar -20°C de dondurulup saklanmış. Bizim laboratuvarımıza göre kortizol için normal değerler 7 - 25 mikrogram/ml, AKŞ 70 - 120 mg/dl dir. Bu çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde eşleştirilmiş student's t testi kullanılmış ve p,0,05 den küçük değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastalarımızın yaş, cins, operasyon tipi gibi klinik özellikleri Tablo I de gösterilmiştir. İki grup arasında klinik özellikler bakımından önemli bir farklılık yoktur.

Tablo I : Hastaların klinik özellikleri.
(ort \pm SH)

Gruplar	Sayı	Cins	Yaş*	Operasyon tipi
I. grup (F)	10	5E, 5K	43.4 \pm 2.01	Üst ve alt abdominal cerrahi
II. grup (K)	10	5E, 5K	43.7 \pm 2.85	Üst ve alt abdominal cerrahi

* Değerler \pm standart hata olarak verilmiştir.

Materyal ve metotta VAS 100 mm lik horizontal bir çizgi üzerinde değerlendirildi. (0 = ağrı yok, 100 = dayanılmaz, şiddetli ağrı). (Tablo II).

Tablo II : Gruplarda VAS'da meydana gelen değişiklikler
(ort \pm SH)

Zaman	n=hasta Sayısı	I. grup (fentanil)	II. grup (ketamin)
Ağrı başladığında	10	67.4 \pm 4.39	66.7 \pm 3.91
Analjezik verildikten			
20 dk sonra	10	16.6 \pm 4.40	26.2 \pm 4.31
240 dk sonra	10	37.6 \pm 8.69	51.6 \pm 10.69

Her iki grup ilaçların etkilerinin başlama süreleri arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık görülmezken (p, 0.05'den büyük), analjezi süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p, 0.05'den küçük). (Tablo III).

Tablo III : Fentanil ve Ketaminin analjezik etkisinin yerleşme zamanı (dk) ve analjezi süresi (dk)
(ort \pm SH)

Gruplar	Analjezinin Yerleşme Zamanı (dk)	Analjezi Süresi (dk)
I. grup (F)	22.5 \pm 7.9	348 \pm 16.2
II. grup (K)	26 \pm 4	174 \pm 43.8

Tablo IV'de sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri, tablo V'de AKŞ ve serum kortizol düzeyleri gösterilmiştir. Fentanil ve ketamin, AKŞ ve kortizol düzeyinde istatistiksel olarak önemli düşmelere neden olmuştur. (p, 0.05 den küçük) Tablo IV ve V de görüldüğü gibi tüm evrelerde gruplar arasında kan basıncı, kalp hızı, AKŞ ve kortizol düzeyleri yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (p, 0.05 den büyük).

Tablo IV : Gruplardaki sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri
(ort \pm SH)

Gruplar	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Kalp Hızı (atım/dk)	
	Ağrılı Dönem	Ağrısız Dönem	Ağrılı Dönem	Ağrısız Dönem
I. Grup (F)	123.5 \pm 17	118 \pm 14.18	99.4 \pm 16.8	93.2 \pm 13.8
II. Grup (K)	134 \pm 26.3	126.5 \pm 22.8	89.2 \pm 10.1	88.8 \pm 10.6

Tablo V : Grupların AKŞ ve serum kortizol düzeyleri
(ort \pm SH)

Gruplar	Operasyon Öncesi	Ağrılı Dönem	Ağrısız Dönem	t	p
I. grup (F)	AKŞ		192.6 \pm 84.2	5.19	0.001'den küçük
	(mg/dl) 89.2 \pm 10.3	225 \pm 89.3			
	Kortizol		24.67 \pm 7	3.20	0.05'den küçük
	(μ gr/ml) 20.5 \pm 9.7	34.2 \pm 10.9			
II. grup (K)	AKŞ		248.8 \pm 84.2	5.45	0.001'den küçük
	(mg/dl) 88 \pm 11	292.8 \pm 95.9			
	Kortizol		22 \pm 6.5	3.01	0.05'den küçük
	(μ gr/ml) 16.5 \pm 4.7	29 \pm 8.8			

TARTIŞMA

Hipofiz ve hipotalamus stresse karşı yanıtların oluşmasında aktif olarak rol oynamaktadır. Ön hipofizde ACTH, adrenal korteksten glukokortikoidler, adrenal medulladan adrenalin ve sempatik sinirlerden noradrenalin salgılanmaktadır. Vücudun stresse karşı yanıt olarak oluşturduğu maddelerden en belirgin olanları glukoz, katekolaminler, kortizol ve prolaktindir (4,7).

Kortizolün çeşitli etkileri mevcuttur .Beyinde eksitabiliteyi artırarak, kas proteininden aminoasit mobilizasyonuna yol açmakta, plazmadan karaciğere aminoasit alınımını stimüle ederek negatif nitrojen dengesine neden olmaktadır. Pruvatın glikojene dönüşümünü uyarak glikojen sentezini arttırmakta, heriki etki ile kan şekeri yükselmektedir.

Çalışmamızda abdominal cerrahi girişimlerin sonunda oluşan ağrıyı VAS'a göre saptayarak, bu ağrıların giderilmesi ve stresin baskılanması için epidural yolla uygulanan fentanil ve ketaminin AKŞ ve serum kortizol düzeyleri ile ne yönde etkileştiklerini saptamaya çalıştık. Fentanil ve ketamin verilmeden önceki ağrılı dönemlerdeki ortalama değerlerde, ilaçlar verildikten 20 dakika sonra belirgin derecede düşme gözlenmiştir. Ağrıdaki hafifleme dolayısıyla ilaçların etkinliği, istatikselsel olarak da doğrulanmıştır. (p, 0.05 den küçük). Fentanil verildikten ortalama 4 saat sonra ağrıda şiddetlenme gözlenmiştir. Ketamin verilen vakalarda bu süre daha kısa olup ortalama 2.9 ± 0.73 dır.

Rutter ve arkadaşları (22) epidural yolla pethidin, fentanil ve morfon vererek yaptıkları çift kör çalışmada, analjezinin başlaması ve süresi yönünden benzer sonuçlar bulmuşlardır. Çalışmada 0.1 mg fentanil ile tatminkar analjezi saptanmıştır. Epidural aralığa verilen fentanil sitratın lipolitik narkotik olmasından dolayı etkisinin hemen başlamasına karşılık, analjezi süresinin morfine göre kısa sürmesi (ortalama 3.5 - 4 saat) sıklıkla sürekli enfüzyon halinde kullanılmasını gerektirmektedir (6).

Bizim heriki gruptaki hastalarımızda, ağrılı dönemlerdeki sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerlerinde önemli bir fark gözlenmezken, ağrısız dönemlerde bu değerlerde belirgin bir düşme görülmektedir (p, 0.05'den küçük) Her iki hasta grubu arasında istatikselsel açıdan önemli bir farklılık yoktur.

Çalışmamızdaki hiçbir hastada solunum depresyonu, kusma, bulantı ve kaşıntı olmayıp, sensoryal ve motor kayıp gözlenmemiştir. Rutter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da sonuçlar bu doğrultudadır (22). Kaşıntı, kusma, bulantı, idrar retansiyonu, sedasyonun uzaması gibi yan etkileri özellikle morfin olmak üzere fentanil ve alfentanilin infüzyon halinde uygulandığı vakalarda gözlenmiştir (1, 2,6).

Narkotik analjezikler doğumda ve cerrahi hastalarda postoperatif devrede etkili bir analjezi sağlamalarına rağmen bütün bu yan etkilerinden dolayı kullanımları sınırlıdır (16,18,20). Son yıllarda önce hayvan deneylerinde, daha sonra ise insanlarda epidural veya intratekal yoldan ketamin uygulanarak analjezi sağlanması, çeşitli araştırmalara konu olmuştur.

Moh ve arkadaşları (17) ketaminin sağladığı ortalama ağrı süresini 3.1 ± 1.5 saat olarak belirtirken, Kenjiro ve arkadaşları (14) epidural ketamin ve morfinin postoperatif analjezik etkisini karşılaştırmışlar, ketaminin morfine üstün bir seçim olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da epidural ketamin ile sağlanan analjezi süresi (ortalama 2.9 ± 0.7 saat) epidural yolla verilen fentanilden üstün bulunmamıştır.

Postoperatif devrede çeşitli faktörlerin etkisiyle, özellikle cerrahi müdahale tipi, anestezi ve ağrıya bağlı olarak glukoz, katekolaminler, kortizol ve prolaktin düzeylerinde anlamlı artışlar beklenmektedir. Farklı cerrahi müdahale tipleri değişik stress uyarmaktadır. George ve arkadaşları genel anestezi altında kortizol, kan şekeri, prolaktin, glukokortikoid düzeyinde induksiyonla başlayan artışlar olduğunu, özellikle kortizol düzeyindeki artışların büyük cerrahi girişimler ile maksimal düzeye ulaştığını göstermişlerdir. 1 mg/kg morfin abdominal cerrahi sırasında salgılanan kortizolü baskılandığı halde 2 mg/kg morfin kardiyopulmoner by-pass'da salgılanan kortizolü baskılayamamaktadır (12). Açık kalp cerrahisinde ancak yüksek doz opioidler ile (morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil) endokrin ve metabolik yanıt inhibe edilebilmektedir (3,15). Ayrıca by-pass bitiminde bu baskılanmanın sona erdiğini, şimdiye kadar yüksek doz opioid anestezisi ile postoperatif morbiditede yararlı etkiler gözlenmediğini yüksek doz opioid anestezisi ile histerektomi geçiren hastalarda stressiz bir anestezi dönemi sağladığını, ancak bu etkinin de postoperatif yaklaşık 1-3 saat sonra sona erdiğini göstermişlerdir.

Abdominal cerrahi sırasındaki kortizol yükselmesinin baskılandırılmasına dair çalışmalar mevcuttur (12). Epidural analjezinin cerrahi girişim sahasında kalkan afferent nöral impulsları bloke ettiği, bu konuda özellikle morfinin etkili olduğu kanıtlanmıştır (19,21).

Genel anesteziye tek doz epidural blok ilavesinin, genel anesteziye kıyasla kortizolü daha az yükselttiği, sürekli epidural blokajın ise bu yükselmeyi tamamen önlediği gösterilmiştir (11). Epidural, spinal analjezi, İV narkotik analjezikler cerrahi anestezi stressini önlemede en etkili yöntemlerdir (8,10). Kortizol yükselmesi indüksiyonda başlar. Ayrıca postoperatif dönemde, cerrahi insizyona bağlı ağrı, kortizol düzeyinin yükselmesine yol açar. Çalışmamızda her iki grupta, fentanil ve ketamin ile epidural analjezi sağlanmadan önceki yüksek olan kortizol ve kan şekeri değerlerinde, analjeziden sonra anlamlı bir düşme kaydedilmiştir (p, 0.05'den küçük). Değerlerde düşme görülmesine ve ilaçların etkili bir analjezi sağlamasına karşılık, endokrin ve metabolik yanıtı tam olarak baskılamadığı, ancak hastalara analjezik etki süresine, stressiz bir dönem geçirttikleri açıktır.

Wasnick ve arkadaşları (24) tarafından yapılan çalışmada, torakotomi geçiren hastalarda bir grup epidural yolla opioid (fentanil 0.1 mg) verilmiş, diğer gruba ise bubivacain ile interkostal blok yapılmıştır. Her iki grupta da yeterli analjezi oluşturulmuş olmasına rağmen, hormonal stress yanıtlarında önemli fark olmamıştır. Opioidlerin torakotomi geçirenlerde stress yanıtlarını değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Prolaktin düzeyinde ise düşmeye ait deliller mevcuttur. Bütün bu sonuçlar, farklı cerrahi müdahale tipinin farklı endokrin ve metabolik yanıt oluşturması ile açıklanabilir.

Analjezik etkisinin hemen başlaması, analjezi süresinin yeterli olması, stress hormonlarını tam olmasada baskılayabilmesi, kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olumsuz etkisi olmaması nedeniyle, epidural yolla verilen fetanil sitrat bu konuda etkili bulunmuştur. Ancak adrenokortikal ve hiperglisemik cevapların yüksek doz opioidler ile önlenmesi solunum depresyonu ve diğer yan etkilerinin görülmesine yol açabilmektedir. Analjezi süresi daha kısa olmasına, stres hormonları daha az etkiliyebilmesine rağmen, yan etkilerinin olmaması nedeniyle, hastalara stressiz bir operasyon sonu dönem geçirtten ketamin hidroklorid bu konuda bizim bir alternatif olabilir.

ÖZET

Yirmi olguda abdominal cerrahi girişimlerden sonra oluşan ağrı, visuel analog skalaya (VAS) göre saptandı. Birinci gruba (n = 10) epidural yoldan 0.1 mg fentanil sitrat, ikinci gruba ise yine epidural

yoldan 15 mg ketamin hidroklorid verildi. Her iki grupta fentanil ve analjezi süreleri arasında anlamlı fark bulundu. (p, 0.05'den küçük).

Ağrılı dönemde fentanil ve ketamin verilmeden önce ortalama sistolik kan basıncı, kalp hızı, AKŞ ve kortizol düzeylerinde yükselme gözlemlendi. İlaçlar kullanıldıktan sonra epidural fentanil verilen grupta daha fazla olmak üzere bütün bu parametrelerde belirgin bir düşme gözlemlendi. (p, 0.05'den küçük).

Sonuç olarak kullandığımız ilaçların etkili bir analjezi sağlamalarına karşılık, endokrin ve metabolik yanıtı kısmen baskıladıkları, analjezi süresince hastalara stressiz bir dönem geçirttikleri görülmektedir. Ancak uyguladığımız kateter aracılığı ile bu sürenin, gerekli görülen vakalarda uzatılması mümkündür.

SUMMARY

The pain that was formed after the abdominal surgical operations was evaluated according to VAS (Visuel analog scala) in 20 patients. In the first group (n = 10) fentanyl citrate was given by using epidural method and again by using the same method. Ketamine hydrochloride was given to second group. While there was no significant difference between beginning of the effects of fentanyl and ketamine in both of the groups, a meaningful difference was observed between the analgesic periods.

In the painful period, an augmentation was observed in the levels of glucose and cortisol, systolic blood pressure and heart rate. After the drugs were used, a diminution was observed significantly, in all those parameters, especially in the group that was given fentanyl that diminution was more than the other.

As the result, It was shown that while the drugs which we used provided an effective analgesia, they suppressed the endocrine and metabolic response partially and produced a non stress period during analgesia. If it was necessary we could prolong this period with epidural catheter.

KAYNAKLAR

1. Arcario T Vartikor J Johnson MD : Effect of diluent volume on analgesia produced by epidural fentanyl. *Anesthesiology* A 44 : 67, 1987.
2. Auwera DV Verborgh C Cawn F : Analgesic and cardiorespiratory effects of epidural sufentanil and morphine in humans. *Anesth. Analg.* 66 : 999-1003, 1987.
3. Bent JM Peterson JC Mashiter K : Effects of high dose fentanyl anesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. *Anaesthesia.* 39 : 19-23, 1984.
4. Buckingham JC : Hypotalamo-pituitary responses to trauma. *Bri. Med. Bulletin.* 11 : 203, 1985.
5. Clark NJ Meuleman T Liu WS : Comparison of sufentanyl-N₂O and fentanyl-N₂O in patients without cardiac disease undergoing general surgery. *Anesthesiology.* 66 : 130-5, 1987.
6. Chrubasik J Wüst H Schulte-Mönting J : Analgesic potency of post-operative epidural fentanyl and alfentanil. *Anaesthesiology.* 236 : 67, 1987.
7. Delitala Tomasi Viridis : Prolactin, growth hormone and thyrotropin, thyroid hormone secretion during stress states in man. *Balliere's LLI End and Met.* 1 : 391-414, 1987.
8. Downing R Davis I : Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglysemic responses to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 58 : 858-61, 1986.
9. Editoriyal : Fentanyl and the metabolic response to surgery. *Br. J. Anaesth.* 58 : 561-2, 1980.
10. Eugene PA Halter JB : Effect of spinal anaesthesia on adrenergic tone neuro-endocrine responses to surgical stress in humans. *Anest.* 55 : 120-6, 1981.
11. Gordon FH Scott DB Robb Rwt. : Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade. *Br. Med. J.* 1 : 581-3, 1973.
12. George JM Reler EC : Morphine anaesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *J. Clin End and Met.* : 736-41, 1974.
13. Klinedt C Giesecke K : High low dose fentanyl anesthesia. Circulatory and plazma catecholamine responses during cholecystectomy. *Br. J. Anaesth.* 59 : 184-8, 1987.
14. Konjiro M Koh S : Epidural ketamine does not produce analgesia. *Anesthesiology.* 68 : 120-6, 1988.
15. Moller IW Krantz T Wandall E : Effect of alfentanil anaesthesia on the adrenocortical and hyperglisemic response to abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 57 : 591-4, 1985.

16. Malinow M Mokriski BL Wakefield ML : Anesthetic choice affects postcesarean epidural fentanyl analgesia. *Anesth. Analg.* 67 : 51-5266, 1988.
17. Moh MS Chan CH Chung SK Lee Ty Lipmann M : Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine. *Anest. Analg.* 66 : 51-5191, 1987.
18. Naulty S Datta S Osthcimer G : Epidural fentanyl for postcesarean delivery pain management. *Anesthesiology* 63 : 694-698, 1985.
19. Normandak JP Schmulian C Paterson JC : Epidural diamorphine and the metabolic response to upper abdominal surgery. *Anaesthesia* 40 : 748-53, 1985.
20. Negre I Gueneron JP Ecoffey C : Ventilatory response to carbondioxide after intramuscular and epidural fentanyl. *Anest. Analg.* 66 : 707-10, 1987.
21. Rutberg H Hakanson E : Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 56 : 233-7, 1984.
22. Rutter DV Skewes DG Morgan M : Extradural opioids for postoperative analgesia. *Br. J. Anaesth.* 53 : 915-20, 1981.
23. Sebel PS Bovill JG : Opioid analgesics in cardiac anesthesia, Kaplan J.A., ed. *Cardiac Anaesthesia* Orlando. Grue and Stratton Company. : PP : 70-94, 1987.
24. Wasnich J Hurford W Gelb C : Epidural opioid analgesia does not alter the neuroendocrine response to thoracotomy. *Anest. Analg.* 70 : 51-5450, 1990.