

Genel Anestezi ile Birlikte Uygulanan Epidural Levobupivakain+Morfin ve Levobupivakain+Fentanil Anestezi ve Analjezinin Karşılaştırılması

Mustafa Metin Akkaya*, Ülkü Aygen Türkmen**, Aysel Altan***, Sevgi Kesici****,
Döndü Genç Moralar**, Zekeriya Ervatan**, Uğur Kesici*****

*Eyüp Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, **S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ***Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ****Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, *****Akçaabat Haçkallı Baba Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, majör altı batın cerrahisi uygulanan hastalarda genel anestezi ile birlikte uygulanan epidural levobupivakain eklenen fentanil ve morfinin, peroperatif ve postoperatif hemodinamik yanıtlarla, blok özellikleri ve postoperatif ağrı (Hasta kontrollü Epidural Analjezi yöntemiyle) üzerine etkileri ile yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya katılan hastalar kapalı zarf usulü ile randomize edilerek Grup F (n=33, levobupivakain+ fentanil grubu) ve Grup M (n=33, levobupivakain+morfin grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalara L3-4 veya L4-5 aralığından epidural kateter yerleştirildikten sonra, Grup F'deki hastalara % 0.5 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil karışımından, Grup M'deki hastalara da % 0.5 levobupivakain + 0.1 mg mL⁻¹ morfin karışımından 0.1 mL kg⁻¹ yüklem dozu olarak verildi. Duyusal bloğun T10'a ulaşma süresi kaydedildi. Duyusal blok düzeyi T6 dermatomuna ulaştığında, hastalar propofol, cisatracurium ve fentanil indüksiyonu ile uyutuldu. Hava yolu açıklığı Proseal LMA ile sağlandı. İntraoperatif dönemde epidural katetere hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile Grup F'deki hastalara % 0.25 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil karışımı 5 mL sa⁻¹, Grup M'deki hastalara % 0.25 levobupivakain 5 mL sa⁻¹ ve morfin 0.1 mg sa⁻¹ dozunda sürekli infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif dönemde, Grup F'deki hastalara % 0.125 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil karışımı, Grup M'deki hastalara ise % 0.125 levobupivakain + 0.1 mg mL⁻¹ morfin karışımı bazal infüzyon olmaksızın 5 mL bolus ve 20 dakika kilit süresi ile hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) yoluyla uygulandı. Çalışmada hastaların duysusal, sempatik ve motor blok düzeyleri genel anestezi indüksiyonundan önce sırasıyla pinprick testi, sıcak-soğuk testi ve Bromage skalası kullanılarak değerlendirildi. Peroperatif hemodinamik parametreler kaydedildi. Postoperatif Visual Analog Skalası (VAS) değerleri (dinlenirken, otururken, öksürürken), duysusal ve motor blok dereceleri, epidural bolus sayıları ve yan etkiler kaydedilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Duyusal bloğun T10'a ulaşma zamanları karşılaştırıldığında Grup M'de (17.67±4.14 dakika) Grup F'den (14.9±5.98 dakika) daha uzun bulundu (p=0.037). Grup F'nin Grup M'ye göre sempatik blok ve duysusal blok düzeyleri 5. ve 15. dakikada anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, 30. dakikada Grup F'de sempatik blok düzeyi Grup M'ye göre düşük saptandı. Postoperatif duysusal blok düzeylerinde 6. saat dışında fark yoktu. Grup M'nin postoperatif 6. saat duysusal blok düzeyi Grup F'den yüksekti (p=0.002). Grup M'nin Grup F'ye göre Ortalama Arter Basıncı (OAB) düzeyleri epidural sonrası 30. dakika (p=0.021), genel anestezi indüksiyon öncesi (p=0.014) ve indüksiyon sonrası 0. dakika (p=0.011) ve operasyon ortası (1. saat) (p=0.036) anlamlı düzeyde yüksekti. Grup M'nin 30. dakika VAS oturma skoru (p=0.027) ile 24. saat VAS dinlenme skoru Grup F'den (p=0.027) anlamlı yüksekti. Grup F'nin 6. saat (13.18±4.06) ve 12. saat (20.82±7.48) epidural bolus sayısı, Grup M'den (10.73±4.03; 17.12±7.01) anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.017; p=0.042). Grup M'de ki olgularda bulantı ve kusıntı görülme oranı (% 84.8; % 63.6) Grup F'den (% 42.4; % 9.1) yüksekti (p=0.001).

Sonuç: Majör altı batın cerrahisinde genel anesteziye eklenen, epidural levobupivakain-fentanil ve levobupivakain-morfin anestezi ve postoperatif HKEA ile; her iki kombinasyonun da yeterli analjezi sağladığı ve hemodinamik etkilerinin benzer olduğu, ancak, fentanil ile daha hızlı etki başlangıcı, morfin ile postoperatif erken dönemde daha iyi analjezi sağlanmasıyla birlikte yan etkiler açısından fentanilin daha avantajlı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: altı batın cerrahisi, genel anestezi, epidural anestezi, hasta kontrollü epidural analjezi, fentanil, morfin

SUMMARY

The Comparison of General Anesthesia Combined with Epidural Levobupivacaine+Morphine and Levobupivacaine+Fentanyl Anesthesia and Analgesia

Objective: In this study, the aim was to compare the effects of epidural fentanyl and morphine on postoperative pain as well as their hemodynamic responses and complications in patients who are planned to undergo major lower abdominal surgery with general anesthesia. These two different opioids are added to epidural levobupivacaine and administered together with general anesthesia.

Material and Methods: The study patients were randomly divided into two groups as Group F (Levobupivacaine + Fentanyl) and Group M (Levobupivacaine + Morphine). After the catheter was introduced at the L3-4 or L4-5 epidural space, 0.5 % Levobupivacaine + 2 µg mL⁻¹ Fentanyl mixture was administered to the patients in Group F and 0.5 % Levobupivacaine + 0.1 mg mL⁻¹ Morphine mixture was administered to the patients in Group M. Loading dose was 0.1 cc kg⁻¹ and it was administered through the catheter. When sensorial block reached to T6 dermatome, the patients were anaesthetized through propofol, cisatracurium and fentanyl induction. Airway management was provided by ProSeal LMA. In the perioperative period, using continuous infusions through an epidural catheter connected to the PCA device, 0.25 % Levobupivacaine + 2 µg mL⁻¹ Fentanyl 5 mL h⁻¹ was administered to Group F patients. Group M patients were given 0.25 % Levobupivacaine 5 mL h⁻¹ and, morphine 0.1 mg h⁻¹. In the postoperative period, 0.125 % Levobupivacaine + 2 µg mL⁻¹ Fentanyl mixture was administered to Group F patients while Group M patients were given 0.125 % Levobupivacaine + 0.1 mg mL⁻¹ Morphine mixture with 20 min. lock-out time and 5 mL bolus through the PCEA without basal infusion. Before the general anesthesia induction, sensorial, sympathetic and motor blockage levels of the study patients was assessed by pinprick test, hot-cold temperature testing and, Bromage Scale respectively. Perioperative hemodynamic parameters were recorded. Postoperative, Visual Analog Scale (VAS) values, sensorial and motor blockage levels, total drug consumption and adverse effects were recorded and compared.

Results: Time to arrive T10 of sensory block is compared, it was found between Group M (17.67±4.14 min.) was longer than Group F (14.9±5.98 min.) (p=0.037). According to Group M; Levels of Group F's sensory block and sympathetic block, it was high determined in 5th and 15th min. significantly, according to Group M; level of Group F's sensory block was determined is low. There is no significant differences in levels of sensory block. Group M's 6th hours post-operative level of sensory block is higher than Group F. (p=0.002). After epidural 30th min. (p=0.021), before induction of general anesthesia (p=0.014), after induction 0th min. (p=0.011) and the perioperative period (p=0.036) mean arterial pressure levels in Group M compared with Group F is significantly higher. When recumbency VAS score of Group M in 24th hours was higher than Group F (0.63±0.78; 0.45±1.44; p=0.027), there is no differences in 30th min., 2th-6thth 2th hours. Sitting VAS score of Group M is clearly higher than Group F in 30th. min. (p=0.027). Group F's the number of epidural bolus which 6hrs (13.18±4.06) and 12. saat (20.82±7.48), is clearly higher than Group M (10.73±4.03; 17.12±7.01) (p=0.017; p=0.042). The incidence of nausea and pruritus in patients with Group M (84.8 %; 63.6 %) is higher than Group F (42.4 %; 9.1 %) (p=0.001).

Conclusion: Epidural Levobupivacaine-Fentanyl and Levobupivacaine-Morphine anesthesia added to general anesthesia in major lower abdominal surgery and postoperative PCEA both provided similar analgesic and hemodynamic effects. Nevertheless, less adverse effects and more rapid initiation of anesthesia were observed with fentanyl while morphine provides better analgesia in the postoperative early phase.

Key words: lower abdominal surgery, general anesthesia, epidural anesthesia, patient controlled epidural analgesia, fentanyl, morphine

Alındığı Tarih: 17.04.2013

Kabul Tarihi: 20.05.2014

Yazma adresi: Uzm. Dr. Mustafa Metin Akkaya, Moda Cad. Ağabey Sok. Emniyet Apt. 2/5, Kadıköy-34710-İstanbul

e-posta: m.metinakkaya@gmail.com

GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi olgularda morbiditeyi etkileyen en önemli sorunlardandır. Ağrı nedeniyle hastanın immobilizasyonu; tromboembolik olaylarda artışa, katekolamin salınımının artmasına bağlı olarak kardiyovasküler yan etkilerin oluşmasına, metabolik ve nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişikliklere yol açtığı gibi, akciğer infeksiyonları ve atelettaziye de neden olabilir ⁽¹⁻³⁾.

İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliği, her hastaya uygulanabilecek analjezik standart dozu saptamayı güçleştirmektedir. Bu nedenle postoperatif ağrıyı gidermek için analjezik tedaviyi bireyselleştirmek kaçınılmazdır ⁽⁴⁾. Hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA), hastanın sağlık personeline bağımlılığını azaltması, minimal efektif dozun daha kolay ve kişi bazında saptanabilmesi gibi bazı yararlar sağlayabilmektedir.

Hasta kontrollü analjezi (HKA) sistemleri, steril olarak hazırlanan analjezik solüsyonunun devamlı verilebileceği, dozların kesin değişmeyen ve tekrarlanabilen özellikte olabileceği, standart kalibrasyonda ve kolay programlanan makinalar olarak tarif edilmiştir ⁽⁵⁾. Periferik bir damar yolundan uygulanabildiği gibi, epidural olarak da uygulanabilir. Yükleme dozu, hastanın ağrısını hızlı ve etkili şekilde azaltan ilk analjezik miktardır. Bolus doz hastanın kendisine belli aralıklarla verebileceği ilaç dozudur. Sık aralıklı ve küçük miktarlarda verilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın sedasyon yapmadan emniyetle kan düzeyi oluşturarak etki yapmasıdır. Kilitli kalma süresi hastanın devam eden isteklerine HKA cihazının yanıt vermediği dönemdir. Daha önceden alınan ilacın etkisi ortaya çıkana kadar yeni ilaç dozunun verilmesi engellenmektedir. Böylece emniyetli bir aralık oluşturulmuş olur. Bazal infüzyonun temel amaçlarından biri ise hastanın ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi oluşturmasıdır ancak bazal infüzyonun analjezideki yeri hala tartışma konusudur.

Anestezik ve analjezik etkileri büyük ölçüde bupivakaine benzeyen, ancak kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi toksisitesi riski daha düşük olan levobupivakainin günümüzde epidural analjezide sık olarak uygulandığını görmekteyiz ⁽⁶⁾. Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha fazla oluşu, ortaya çı-

kan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve santral sinir sistemi (SSS) toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır.

Epidural opioidlere eklenen çok düşük konsantrasyondaki lokal anestezikler, opioidle additif ve sinerjik etki göstermekte, daha hızlı, daha etkili ve daha uzun süreli bir analjezi sağlayabilmektedir. Opioidler substantia gelatinosa'daki opioid reseptörleri aracılığıyla nosisepsiyonu engellemekte, lokal anestezik ajanlar ise sinir kökleri ve dorsal kök gangliyonlarında impuls iletimini bloke ederek analjezi oluşturmaktadır ⁽⁷⁾. Anestezi pratiğinde opioid olarak uzun etki süresi nedeniyle morfin sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak solunum depresyonu, bulantı-kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkileri tek ajan olarak kullanımını sınırlamaktadır. Lipidde çözünürlük intraspinal opioidler açısından özellikle önem taşır, etkilerinin başlaması ve süresi, difüzyon ve yan etkilerde belirleyicidir. Morfinin difüzyon indeksi 1, meperidinin 14, fentanilin ise 160'tır. Difüzyon indeksi yükseldikçe SSS'de etkinin ortaya çıkması ve sona ermesi de o oranda hızlı olur ⁽⁸⁾.

Kombine genel-epidural anestezinin intraoperatif ventilasyon, oksijenizasyon ve postoperatif pulmoner komplikasyonlar ve derlenme kriterleri üzerine olumlu etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ^(9,10). Yine cerrahi nedeniyle derin ven trombozu profilaksisi yapılamayan, venöz tromboembolizm için yüksek risk taşıyan kişilerde kombine genel-epidural anestezinin tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir ⁽¹¹⁾.

Cerrahi uyarı öncesi uygulanan epidural anestezi ile stres yanıt önlenabilir ve mediyatör düzeyleri preoperatif değerlerde tutulabilir ⁽¹²⁾.

Bu çalışmada, majör abdominal cerrahide, cerrahi öncesi başlanan, cerrahi boyunca ve cerrahi sonrası (postoperatif HKEA cihazı ile) devam eden, epidural olarak uygulanan levobupivakaine fentanil veya morfin ilavesinin analjezik ve anestezik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Peroperatif hemodinamik değişimler, sempatik, duyuşal ve motor blok oluşumundaki değişiklikler ve yan etki insidansındaki farklılıklar değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Randomizasyon yöntemi kullanılarak hastanemiz Genel Cerrahi ve Kadın Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, yaşları 18-85 arasında değişen, majör alt batin cerrahisi uygulanması planlanan, operasyon süresi 6 saati geçmesi öngörülmeyen, ASA I-II grubu toplam 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan preoperatif değerlendirme sonrası yapılacak işlem hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onamları alındı.

Önceden bilinen lokal anestezi madde duyarlılığı olanlarla, rejyonal anestezi uygulamasına kontrendikasyon teşkil edebilecek durumu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Duyusal blok düzeyi yeterli seviyeye ulaşmayan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Hastalar operasyon masasına alınıp, elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı, periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu yapılarak, 0.02 mg kg⁻¹ midazolam iv yolla premedikasyon amaçlı uygulandı.

Hastaya lateral dekübit veya oturur halde uygun pozisyon verildikten sonra antiseptik solüsyon ile cilt temizliği yapıldı. L3-L4 / L4-L5 aralığı hizasından cilt, cilt altına % 2'lik 2 mL lidokain verilerek infiltrasyon anestezi oluşturuldu. Epidural mesafeye median yaklaşım ve direnç kaybı yöntemi kullanılarak 18 G toughy iğnesi ile ulaşıldı. Kateter sefalik yönde ilerletilerek 4-5 cm epidural aralıkta kalacak şekilde tespit edildi. Epidural kateterin yerleştirilmesinden sonra aspirasyonda ve kateter, iğne giriş seviyesinin altında iken kan ve BOS gelmediği gözlemlendi. Test dozu olarak 2 mL % 2 lidokain ve 1 mL 1/200.000 adrenalin karışımı verildi. Test dozu uygulaması negatif olarak sonuçlandıktan sonra (spinal blok ve taşikardi olmadığının gözlenmesi) rastgele zarf usulü ile iki gruba ayrılan hastalardan Grup F'e (n=33) % 0.5 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil, Grup M'e (n=33) ise % 0.5 levobupivakain + 0.1 mg mL⁻¹ morfin karışımından 0.1 mL kg⁻¹ başlangıç dozu olarak verildi.

Sempatik, duyuşal ve motor blok düzeyleri uygulama sonrası 5., 15., ve 30. dk.'larda kaydedildi. Sempatik blok seviyesi tespiti için sıcak-soğuk testi, duyuşal blok seviyesi tespiti için pinprick testi kullanıldı. Mo-

tor blok düzeyi Bromage Skalası ile değerlendirildi (0=Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebiliyor, 1=Yalnızca dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz, 2=Dizini fleksiyona getiremez, yalnızca ayağını oynatabilir, 3=Ayak eklemine ve baş parmağını oynatamaz, tam paralizi vardır). Ayrıca duyuşal bloğun T10 ve T6'ya ulaşma süreleri kaydedildi. Duyusal blok T6 dermatom seviyesine ulaştığında hastalara anestezi indüksiyonu için kirpik refleksi kaybolana kadar 2-2.5 mg kg⁻¹ propofol, 50 µg fentanil, 0.1 mg kg⁻¹ cisatrakuryum ile genel anestezi indüksiyonundan sonra hava yolu açıklığının devamı için Proseal LMA yerleştirilip idamede % 50 O₂ + % 50 N₂O içinde % 4-6 desfluran kullanıldı. İntraoperatif anestezi idamesinde nondepolarizan kas gevşetici kullanımı hastanın ihtiyacına göre belirlendi. Ameliyat sonunda hastaların larengal refleksi tam olarak döndüğünde LMA çıkarıldı.

İntraoperatif dönemde; Grup F'deki hastalara % 0.25 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil karışımından 0.1 mL kg⁻¹ sa⁻¹ dozunda sürekli infüzyon, Grup M'deki hastalara % 0.25 levobupivakain 0,1 mL kg⁻¹ sa⁻¹ + morfin 0,1 mg sa⁻¹ anestezi indüksiyonunu takiben cerrahi insizyonun yapılmasıyla başlanarak HKA cihazı ile epidural yoldan sürekli infüzyon şeklinde verildi.

Postoperatif dönemde; Grup F'deki hastalara % 0.125 levobupivakain + 2 µg mL⁻¹ fentanil karışımı; Grup M'deki hastalara % 0.125 levobupivakain + 0.1 mg mL⁻¹ morfin karışımı; bazal infüzyon olmaksızın 5 mL bolus, 20 dk. kilitli kalma süresi ayarlanarak HKEA cihazı ile uygulandı. HKEA için CADD-Legacy® PCA (Smiths Medical, MD. Inc. St. Paul, Minnesota 55112 USA) cihazı kullanıldı.

Epidural kateterden ilaç uygulamasından önce ve uygulama sonrası 30. dk.'da, intraoperatif olarak indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, operasyon ortası (1. saat) ve operasyon sonu ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri kaydedildi. Kan basıncında bazal değere göre % 30 azalma hipotansiyon, KAH'da bazal değere göre % 20 azalma bradikardi olarak değerlendirilerek, efedrin ve atropin yapılması planlandı. Operasyonun bitiminde, anestezinin sonlandırılmasını takiben LMA çıkarıldı ve modifiye Aldrete Derlenme Skoru 9 ve üzerinde olan

hastalar derlenme odasına alındı.

Postoperatif ağrı takibi "Vizual Analog Skalası" (VAS) kullanılarak yapıldı. Hastadan; VAS cetveli üzerinde çizginin sol tarafı ağrı olmaması (0 puan), sağ tarafı dayanılmaz ağrı olmasını gösteren (10 puan) 10 puanlı ağrı şiddetinin derecesini göstermesi istendi. VAS dinlenirken, otururken ve öksürmekle 30. dk., 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde değerlendirilerek kaydedildi. Aynı zaman dilimlerinde HKEA cihazı ile verilen epidural bolus sayısı, yan etkiler (bulantı-kusma, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi ve apne (solunum sayısının 6 dk^{-1} altına düşmesi) mevcudiyeti, motor ve duyuşsal blok seviyeleri değerlendirilerek kaydedildi.

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilirken NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

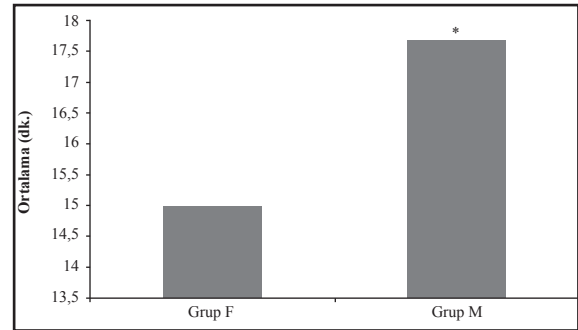
Çalışma 01.03.2010-01.07.2010 tarihleri arasında 54'ü (% 81.8) kadın ve 12'si (% 18.2) erkek olmak üzere toplam 66 olgu üzerinde yapıldı. Olguların yaşları 32 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 52.59 ± 12.22 idi.

Olgular demografik özellikleri açısından (yaş, vücut ağırlığı, boy, operasyon süresi ve cinsiyet) karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışma dışı bırakılan olgu olmadı.

Epidural uygulama sonrası duyuşsal bloğun yükselme hızına bakıldığında; Grup M'nin T10'a ulaşma zamanları, Grup F'den istatistiksel olarak anlamlı dü-

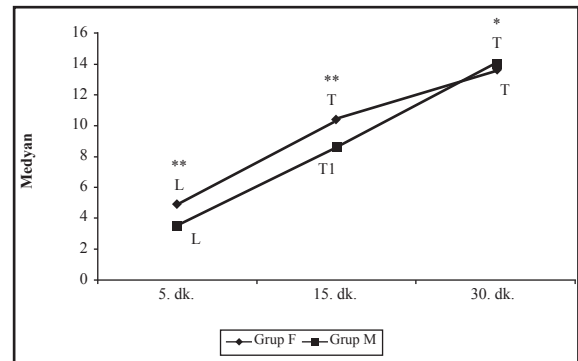
zeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Epidural uygulama sonrası 5. ve 15. dk. sempatik ve duyuşsal blok düzeyleri, Grup F'de Grup M'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p < 0.01$) (Şekil 2, Şekil 3). Her iki grupta, grup içi karşılaştırmalarda, 5. dk. sempatik blok düzeyine göre 15. dk. ve 30. dk. sempatik ve duyuşsal blok dü-



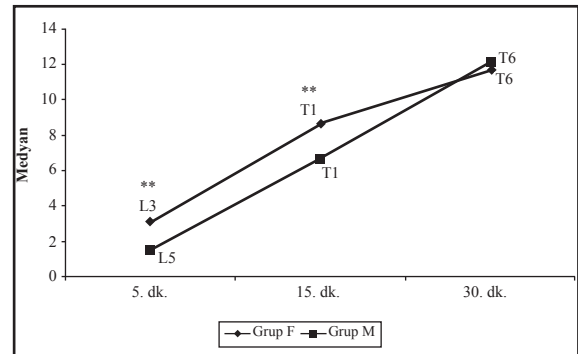
* $p < 0.05$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 1. Duyuşsal bloğun T₁₀'a ulaşma zamanı.



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 2. Sempatik blok dağılımı.

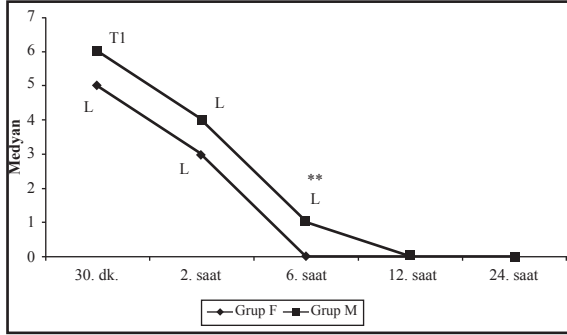


** $p < 0.01$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 3. Duyuşsal blok dağılımı.

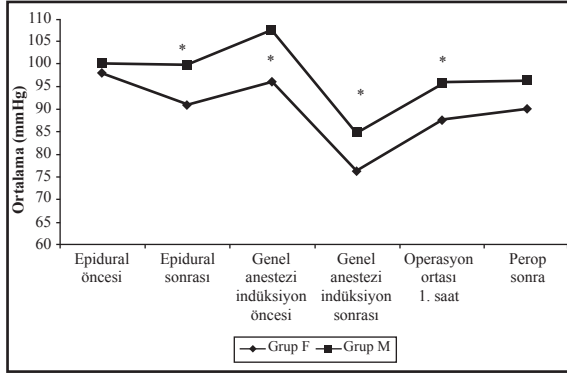
zeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 2, Şekil 3).

Postoperatif duyuşsal blok düzeylerinde 6. saat dışında fark yoktu. Grup M'nin postoperatif 6. saat duyuşsal blok düzeyi Grup F'den yüksekti ($p=0.002$) (Şekil 4).



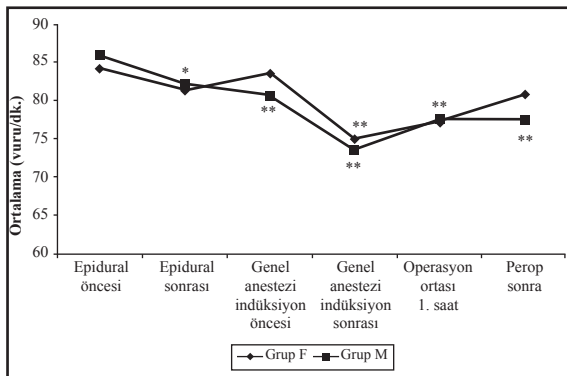
** $p<0.01$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 4. Postoperatif duyuşsal blok dağılımı.



** $p<0.05$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 5. OAB dağılımları.



** $p<0.05$, ** $p<0.01$; Grup F ve Grup M kendi içlerinde karşılaştırıldığında

Şekil 6. KAH dağılımı.

Her iki grupta da hiçbir olguda postoperatif motor blok gözlenmedi.

Grup M'nin OAB düzeyi epidural anestezi sonrası, genel anestezi induksiyon öncesi, genel anestezi induksiyon sonrası ve intraoperatif dönemde Grup F'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 5).

Grup F'de; grup içi değerlendirildiğinde epidural öncesi OAB düzeyine göre epidural sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Epidural öncesi OAB düzeyine göre genel anestezi induksiyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$). Epidural öncesine göre peroperatif ve operasyon sonu değerlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 5).

Grup M'de; grup içi değerlendirildiğinde ise, OAB epidural öncesine göre genel anestezi induksiyon öncesinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Epidural öncesi OAB düzeyine göre genel anestezi induksiyon sonrasında görülen düşüş ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 5).

Epidural öncesi, epidural sonrası, genel anestezi induksiyon öncesi, genel anestezi induksiyon sonrası, peroperatif ve operasyon sonu kalp atım hızı ortalamalarına göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Grup F'de; grup içi karşılaştırıldığında epidural öncesi KAH'ında genel anestezi induksiyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$). Grup M'de grup içi karşılaştırıldığında ise; epidural öncesi KAH ortalamasına göre epidural sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iken ($p<0.05$); epidural öncesine göre genel anestezi induksiyon öncesi, genel anestezi induksiyon sonrası, intraoperatif ve operasyon sonunda görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 6).

Grup M'nin 30. dk. VAS oturma skoru ile 24. saat VAS dinlenme skoru Grup F'den anlamlı yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 1, Tablo 2).

VAS dinlenme skorunun grup içi karşıştırmalarının

da; Grup F'de; 30. dk. VAS dinlenme skoruna göre 2. saatte görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$); 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 1). Grup M'de ise; 30. dk. VAS dinlenme skoruna göre 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 1).

VAS oturma skorunun grup içi karşılaştırmalarında; Grup F'de; 30. dk. VAS oturma skoruna göre 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$); 30. dk.'ya göre 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 2). Grup M'de ise; 30. dk VAS oturma skoruna göre 2. saat, 6. saat, 12. saat

Tablo 1. VAS dinlenme skoru değerlendirilmesi.

VAS Dinlenme	Grup F Ort±SS (Medyan)	Grup M Ort±SS (Medyan)	*p
30. dk.	3,06±1,69 (3)	3,63±1,49 (4)	0,139
2. saat	2,48±1,75 (2)	2,15±1,06 (2)	0,672
6. saat	1,45±1,60 (1)	1,54±1,37 (1)	0,568
12. saat	0,75±1,80 (0)	0,91±1,01 (1)	0,121
24. saat	0,45±1,44 (0)	0,63±0,78 (1)	0,027*
30. dk-2. saat **p	0,012*	0,001**	
30. dk-6. saat **p	0,001**	0,001**	
30. dk-12. saat **p	0,001**	0,001**	
30. dk-24. saat **p	0,001**	0,001**	

*Mann Whitney U test, **Wilcoxon Sign test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Tablo 2. VAS oturma skoru değerlendirilmesi.

VAS Oturma	Grup F Ort±SS (Medyan)	Grup M Ort±SS (Medyan)	*p
30. dk.	4,15±2,16 (4)	5,12±2,10 (5)	0,027*
2. saat	3,73±2,25 (4)	3,70±1,42 (4)	0,649
6. saat	2,73±1,99 (2)	2,51±1,23 (3)	0,921
12. saat	1,82±1,83 (2)	1,76±1,22 (2)	0,756
24. saat	1,36±1,74 (1)	1,36±1,17 (1)	0,639
30. dk-2. saat **p	0,060	0,001**	
30. dk-6. saat **p	0,001**	0,001**	
30. dk-12. saat **p	0,001**	0,001**	
30. dk-24. saat **p	0,001**	0,001**	

*Mann Whitney U test, **Wilcoxon Sign test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Tablo 3. Peroperatif Hipotansiyon Sıklığı Değerlendirilmesi.

VAS Oturma	Grup F n (%)	Grup M n (%)	p
Epidural öncesi OAB	<% 30 11 (% 33,3)	6 (% 18,2)	0,260
	>% 30 22 (% 66,7)	27 (% 81,8)	

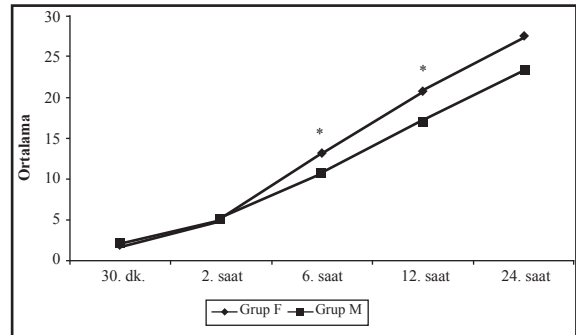
Yates Continuity Correction Test, $p>0.0$

ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 2).

VAS öksürme skorları açısından gruplar arasında (30. dk., 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat) anlamlı fark yoktu ($p<0.05$).

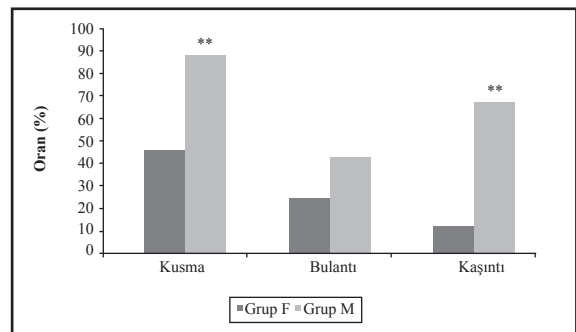
Bu çalışmada Grup F'de 6.saat (Grup F 13.18±4.06 - Grup M 10.73±4.03; $p=0.017$) ve 12. saat epidural bolus sayısı (Grup F 20.82±7.48 - Grup M 17.12±7.0; $p=0.042$), Grup M'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ancak 24. saatte yapılan toplam epidural bolus sayıları arasında (Grup F: 27,51±9,28 - Grup M: 23,42±9,67) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,084$) (Şekil 7).

Grup F'de 11 hastada (% 33.3), Grup M'de ise 6 hastada (% 18.18) peroperatif dönemde hipotansiyon gözlemlendi. Peroperatif hipotansiyon sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bunların tamamı peroperatif sıvı tedavisinin düzenlenmesi ile normal değerlere



* $p<0.05$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 7. Grupların epidural bolus sayıları.



** $p<0.01$; gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 8. Yan etki dağılımları.

döndü. HKEA tekniğinin kullanıldığı postoperatif dönemde ise hipotansiyona rastlanmadı (Tablo 3).

Her iki grupta 30. dk. solunum sayısı ortalamasına göre 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$). Ancak, her iki grupta da hiçbir olguda solunum depresyonu veya apne gözlenmedi, satürasyon % 94'un altına düşmedi.

Grup M'deki olgularda bulantı ve kaşıntı görülme oranı, Grup F'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p<0.01$). Kusma oranlarına göre ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 8).

TARTIŞMA

Genel anestezi ile kombine edilmiş epidural anestezinin, intraoperatif stres yanıt ve hemodinami üzerine yararlı etkileri ile preemptif etkinliği sonucu postoperatif ağrıyı azaltıcı etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁷⁾. Kombine genel-epidural anestezi uygulanan hastalarda yalnızca genel anestezi uygulanan hastalara göre daha az intraoperatif kanama, daha iyi perfüzyon ve daha az kan transfüzyonu ihtiyacı, opioid analjeziklerin dozlarında azalma, lokal ve genel anesteziğin yan etkilerinde azalma, daha yoğun ve daha iyi analjezi, hastaların toplam fonksiyonel özelliklerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁻²²⁾.

HKEA postoperatif ağrı tedavisinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır⁽²³⁾. Liu ve ark.⁽²⁴⁾ yaptıkları çalışmada hasta kontrollü epidural analjezinin, infüzyon ve bolus tekniklerine oranla daha iyi analjezi, daha iyi hasta memnuniyeti ve ek ilaç ihtiyacında azalma sağladığını göstermişlerdir. Epidural devamlı infüzyonla karşılaştırıldığında, HKEA uygulamalarında lokal anestezi ve opioid gereksinimlerinin % 50'ye varan oranda azaldığı gösterilmiştir^(24,25).

Kopacz DJ ve ark.'nın⁽²⁶⁾ alt abdominal cerrahide epidural % 0.75 levobupivakain ve % 0.75 bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmada; duyuşsal blok seviyesi her iki ilaçta da benzer bulunmuş olup, 15. dk.'da T10 seviyesine, 30. dk.'da ise maksimum duyuşsal blok seviyesine ulaşıldığı gösterilmiştir.

Epidural bölgeye verilen opioidler, sempatik ve motor

blok oluşturmadan analjezik etki sağlarlar. Epidural lokal anestezi ise tek başlarına kullanılabilirler gibi klinikte genellikle opioidlerle kombine edilerek iki grubun sinerjistik etkisinden ve doz da azaltıldığından daha az yan etki gelişmemesi avantajından yararlanılır.

Kopacz DJ ve ark.'nın⁽²⁷⁾ epidural fentanil ($4 \mu\text{g ml}^{-1}$) ve levobupivakain (0.125 %)’i tek başına ve birlikte kullanarak yaptıkları çalışmada; levobupivakain + fentanil ve levobupivakain gruplarında duyuşsal blok düzeyi, 12., 18. ve 24. saatlerde fentanil grubuna göre büyük ölçüde anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. 24. saatte yalnızca fentanil alan hasta grubunda rezidüel duyuşsal blok olmadığını, oysa levobupivakain alan diğer iki gruptaki hastalarda duyuşsal bloğun devam etmekte olduğunu tespit etmişlerdir. Levobupivakain grubu ve levobupivakain + fentanil grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak duyuşsal blok için yeterli en düşük levobupivakain konsantrasyonunun 0.125 % olduğunu ve 0.125 % levobupivakain+ $4 \mu\text{g ml}^{-1}$ fentanil kombinasyonunun bu ajanların tek başlarına uygulanmasından daha iyi postoperatif analjezi sağladığını söylemişlerdir.

Opioidlerin fiziki özellikleri farmakolojik aktiviteleri açısından büyük önem taşımaktadır. Bir opioidin SSS'deki etkisinin ortaya çıkması ve sona ermesi o opioidin “difüzyon indeksi” yani lipid çözünürlüğü ile ilgili olduğundan difüzyon indeksi büyük olan fentanilin etkisinin daha hızlı başlaması beklenen bir sonuçtur⁽²⁸⁾. En çok kullanılan opioidlerden lipofilik özelliği fazla olan fentanilin etkisi 5-10 dk.'da, lipofilik özelliği az olan morfinin etkisi ise 30-45 dk.'da başlamaktadır.

Çalışmamızda, preoperatif dönemde epidural kateterden verilen başlangıç dozları sonrasında her iki grupta da duyuşsal blok seviyesi 30. dk.'da T6'ya ulaştı. Grup M'de, Grup F'ye göre; T10 seviyesine ulaşma zamanı anlamlı olarak uzundu ($p=0.037$), T6'ya ulaşma zamanı ise daha uzun olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.061$). Duyusal ve sempatik blok düzeyleri Grup F'de 5. ve 15. dk.'da, Grup M'den istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Postoperatif takiplerde iki grup arasında yalnızca 6. saatte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup, Grup M'nin ortala-

ma duyuşal blok düzeyi Grup F'ye göre daha yüksek tespit edildi ($p=0.002$). Grup F'de etki başlangıcının daha hızlı, duyuşal ve sempatik blok düzeylerinin daha yüksek olmasının, fentanilin lipid çözünürlüğünün daha fazla olmasıyla bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz.

Operasyon sonrası erken mobilizasyon ve ambulasyon ile postoperatif derlenme daha kısa sürede sağlanmaktadır. Bu nedenle motor bloktan kaçınmak gerekmektedir⁽²⁹⁾. Epidural lokal anestetik ve opioid kombinasyonu uygulanan obstetrik hastalarında analjezik etkinliğin daha erken başladığı, daha uzun süre devam ettiği ve motor bloğun daha az olduğu gösterilmiştir^(30,31). Bu çalışmada da her iki grupta hiçbir hastada motor blok gözlenmemiştir.

Çalışmamızda OAB karşılaştırıldığında; epidural öncesi OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p>0.05$), epidural sonrası, genel anestezi (GA) induksiyonu öncesi, GA induksiyonu sonrası ve intraoperatif OAB düzeyleri fentanil kullanılan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Bu durum fentanilin etki başlangıcının morfinden daha hızlı olmasına ve belki de lipofilik özelliğinden dolayı erkenden sistemik dolaşıma katılmasına bağlanabilir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olsa da ölçülen tüm değerler klinik olarak normal sınırlardaydı.

Saito Y ve ark.⁽³²⁾, postoperatif ağrıda sürekli epidural morfin + bupivakain ve fentanil + bupivakain infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında hipotansiyon insidansını morfin + bupivakain grubunda anlamlı yüksek olarak bildirmişlerdir. Torda ve ark.⁽³³⁾, abdominal cerrahi sonrası ağrı tedavisinde ekstradural fentanil, bupivakain ve iki farklı bupivakain fentanil karışımını karşılaştırdıkları çalışmada, bupivakainin yalnız başına kullanıldığında fentanile veya fentanil bupivakain karışımına göre daha çok hipotansiyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, GA induksiyonu sonrası ve operasyon ortası (Peroperatif 1. saat) ve sonu değerler dikkate alındığında; Grup F'de 11 hastada (% 33.3), Grup M'de ise 6 hastada (% 18.18) hipotansiyon gözlemlendi. Bunların tamamı peroperatif sıvı tedavisinin düzenlenmesi ile normal değerlere döndü.

Abdominal cerrahi sonrası epidural analjezi yöntem-

lerinin ağrı tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır⁽³⁴⁾. Opioidlerin lokal anestetiklerle kombine kullanımı her bir ajanın dozunda azalmaya, minimal yan etki oluşumuna ve etki başlangıç süresinin kısılmasına neden olmaktadır⁽³⁵⁾. Kopacz ve ark.⁽²⁷⁾ majör ortopedik cerrahi uygulanacak olgularda postoperatif analjezi yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında bir gruba levobupivakain, diğer gruba da levobupivakain ve fentanil uygulayarak, kombine ilaç uygulanan grubun analjezik ihtiyacını daha az ve VAS skorunu daha düşük bulmuşlardır.

Saito Y. ve ark.⁽³²⁾, postoperatif ağrıda sürekli epidural morfin+bupivakain ve fentanil+bupivakain infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, morfin + bupivakain grubunda % 74 hastada, fentanil+bupivakain grubunda % 76 hastada ek analjezik gereksinimi olmamış, her iki grup arasında ağrı değerlendirmesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada; hastaların HKEA altında postoperatif 30. dk., 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat'lerde dinlenirken, oturmakla ve öksürmekle VAS skorları değerlendirildi. Grup M'nin 24. saat VAS dinlenme skoru (0.63 ± 0.78) (1), Grup F'den (0.45 ± 1.44) (0), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.027$). Grup M'nin 30. dk.'da VAS oturma skoru (5.12 ± 2.10) (5), Grup F'den (4.15 ± 2.16) (4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.027$). Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark yoktu. 30. dk. VAS oturma skorlarındaki fentanil lehine bulunan sonuçlar muhtemelen etki başlangıç süresinin kısa olmasından kaynaklanmaktadır. 24. saatteki her iki grubun da ortalama VAS dinlenme değerleri istatistiksel olarak anlamlılık gösterse de klinik olarak çok düşüktü.

Gürkan Y. ve ark.⁽³⁶⁾, hasta kontrollü epidural analjezide bupivakain-fentanil ile bupivakain-morfini karşılaştırdıkları çalışmada postoperatif analjezik tüketimini fentanil grubunda (78 ml) morfin grubundan (47 ml) daha fazla ($p<0.05$) bulmuşlardır. Bu çalışmada da; Grup F'de 6. ve 12. saat epidural bolus sayısı Grup M'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$), ancak 24. saatte toplam epidural bolus sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Valairucha S ve ark.⁽³⁷⁾'nin, torakotomi ve üst abdominal cerrahi sonrası torakal HKEA'de bupivakain + fentanil ve bupivakain + morfin ile yaptıkları çalış-

mada median bulantı/kusma skorları 18. ve 24. saatte bupivakain + morfin grubunda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Saito Y. ve ark. (32), postoperatif ağrıda sürekli epidural morfin+bupivakain ve fentanil+bupivakain infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında kaşıntı insidansını morfin+bupivakain grubunda anlamlı yüksek olarak bildirmişlerdir. Kaetsu H. ve ark. (38), üst abdominal cerrahide sürekli epidural fentanil ve morfin infüzyonunu karşılaştırdıkları 190 hastalık çalışmalarında kaşıntı insidansını fentanil grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada da bulantı insidansı Grup F'de % 42.4, Grup M'de ise % 84.8 olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$). Benzer olarak kaşıntı insidansı da Grup F'de % 9.1, Grup M'de ise % 63.6 idi. Bu sonuç da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.01$). Kusma insidansı ise Grup F'de (% 21.2) Grup M'den (% 39.4) az olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.108$).

SONUÇ

Majör abdominal cerrahide genel anesteziye eklenen ve preoperatif olarak başlanan eşdeğer dozda epidural levobupivakain + fentanil ve levobupivakain + morfin anestezisi ve postoperatif HKEA uygulamasında; her ikikombinasyonun da yeterli analjezi sağladığı ve hemodinamik etkilerinin benzer olduğu, ancak, fentanil ile daha hızlı etki başlangıcı, daha yüksek duyuşal ve sempatik blok gözlenirken, morfin ile postoperatif erken dönemde daha iyi analjezi sağlanmasıyla birlikte yan etkiler açısından fentanilin daha avantajlı olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Yegül İ. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi 2. Baskı, İzmir Yapım matbaacılık 1993: 249-254.
2. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi: Yegül İ. Ed. Ağrı ve Tedavisi, 2. Baskı, İzmir Yapım matbaacılık 1993: 1-17.
3. Collins VJ. Principles of Anesthesiology, Philadelphia: Lea Febiger, 1993, 1307-1349.
4. Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone inc., 2000: 1549-1585.
5. Yücel A. Hasta kontrollü Analjezi. Ufuk Matbaacılık, İstanbul 1997, 31-52.
6. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Mi-nerva Anesthesiol* 2001; 67: 20-23.
7. Ready LB. Acute Perioperative Pain. Anesthesia, Miller RD, Fifth edition, Churchill Livingstone, USA (Philadelphia, Pennsylvania) 2000, 2323-2350.
8. Yücel A, Postoperatif Analjezi. Mavimer Matbaacılık, İstanbul 2004, 39-54.
9. Hong JY, Lee SJ, Rha KH, Roh GU, Kwon SY, Kil HK. Effects of thoracic epidural analgesia combined with general anesthesia on intraoperative ventilation/oxygenation and postoperative pulmonary complications in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2009; 23(11): 1843-1849. <http://dx.doi.org/10.1089/end.2009.0059>
10. Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, Schweitzer SA, Allen NB. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics. *Reg Anesth* 1997; 22(5): 435-441. [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-7339\(97\)80030-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-7339(97)80030-2)
11. Delis KT, Knaggs AL, Mason P, Macleod KG. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia alone on the venous hemodynamics of the lower limb. A randomized study. *Thromb Haemost* 2004; 92(5): 1003-1011.
12. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147(7): 1273-1278. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370070087013>
13. Mizutani A, Hattori S, Yoshitake S, Kitano T, Noguchi T. Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1998; 49: 133-139.
14. Subramaniam B, Pawar DK, Kashyap L. Pre-emptive analgesia with epidural morphine or morphine and bupivacaine. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 392-398.
15. Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Combined anaesthesia procedures. *Anaesthesist* 1999; 48: 359-372. <http://dx.doi.org/10.1007/s001010050714>
16. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OH, Farschtschian M, Naji P. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 299-305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb04920.x>
17. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375 %) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008; 106(5): 1562-1565. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e31816d1976>
18. Ladjevic N, Likic-Ladjevic I, Dzamic Z, Acimovic M, Dragicevic D, Durutovic O. Combined general and epidural anaesthesia versus general anaesthesia for radical cystectomy. *Acta Chir Iugosl* 2007; 54(4): 89-91. <http://dx.doi.org/10.2298/ACI0704089L>
19. Ozyuvaci E, Altan A, Karadeniz T, Topsakal M, Besisik A, Yucel M. General anesthesia versus epidural and general anesthesia in radical cystectomy. *Urol Int* 2005; 74(1): 62-67. <http://dx.doi.org/10.1159/000082712>
20. Malenković V, Zorić S, Randelović T. Advantage of combined spinal, epidural and general anesthesia in comparison to general anesthesia in abdominal surgery. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(5-6): 232-237. <http://dx.doi.org/10.2298/SARH0306232M>
21. Arakawa M, Amemiya N, Nagai K, Kato S, Goto F. Effects of epidural analgesia combined with general

- anesthesia on hemodynamics during neck surgery. *Masui* 1993; 42(10): 1464-1469.
22. Tikuisis R, Miliauskas P, Samalavicius NE, Zurauskas A, Sruogis A. Epidural and general anesthesia versus general anesthesia in radical prostatectomy. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45(10): 772-777.
 23. Hodgson PS, Liu SS. A comparison of ropivacaine with fentanyl to bupivacaine with fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 2001; 92: 1024-1028.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200104000-00041>
 24. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998; 88: 688-695.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199803000-00020>
 25. Boudreault D, Brasseur L, Samii K, Lemoing J. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural infusion or patient controlled epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1991; 73: 132-137.
<http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199108000-00005>
 26. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A Comparison of Epidural Levobupivacaine 0.075 % with Racemic Bupivacaine for Lower Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-648.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200003000-00026>
 27. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125 %, fentanyl 4 mcg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1497-1503.
 28. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Inc: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk CD, (eds): Bonica's Management of Pain. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2001; 1682-1709.
 29. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
 30. Kleinman W. Regional anesthesia and pain management. In: Morgan GE Jr, S. Mikhail MS, Murray MJ (eds.). *Clinical Anesthesiology*, 3rd ed., United States of America, The McGraw-Hill Companies, Inc 2002: 253-82.
 31. Mourisse J, Hasenbos MAWM, Gielen MJM, et al. Epidural bupivacaine, sufentanil ot the combination for postthorocotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 70-74.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1992.tb03425.x>
 32. Saito Y, Uchida H, Kaneko M, Nakatani T, Kosaka Y. Comparison of continuous epidural infusion of morphine/bupivacaine with fentanyl/bupivacaine for postoperative pain relief. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38(4): 398-401.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb03915.x>
 33. Torda AT, Hann P, Mills G, De Leon G, Penman D. Comparison of extradural fentanyl, bupivacain and two fentanyl-bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *BJA* 1995; 74: 35-40.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/74.1.35>
 34. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-765.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199510000-00015>
 35. Melzack R, Wall P. *Handbook of Pain Management*. Churchill Livingstone 2006; 397-413.
 36. Gürkan Y, Canatay H, Baykara N, Solak M, Tokar K. Hasta kontrollü epidural analjezide bupivakain-fentanil ile bupivakain-morfinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2005; 17(2): 40-43.
 37. Valairucha S, Maboovanon P, Napachoti T, Sirivanasandha B, Suraseranuvongse S. Cost-effectiveness of thoracic patient-controlled epidural analgesia using bupivacaine with fentanyl vs bupivacaine with morphine after thoracotomy and upper abdominal surgery. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(7): 921-927.
 38. Kaetsu H, Chigusa S, Sakaue M. Comparison of continuous epidural fentanyl and morphine for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *Masui* 1992; 41(7): 1101-1108.