

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DİZ PROTEZİ OLGULARINDA HASTA KONTROLLÜ EPİDURAL ANALJEZİ
İLE LEVOBUPİVAKAİN VE LEVOBUPİVAKAİNE FENTANİL İLAVESİNİN
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE STRES YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA GÜMÜŞ

BOLU-2008

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DİZ PROTEZİ OLGULARINDA HASTA KONTROLLÜ EPİDURAL ANALJEZİ
İLE LEVOBUPİVAKAİN VE LEVOBUPİVAKAİNE FENTANİL İLAVESİNİN
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE STRES YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. KAZIM KARAASLAN

BOLU-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, her konuda desteğini ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç Dr. Kazım Karaaslan ve Anesteziyoloji AD Başkanımız Doç. Dr. Hasan Koçoğlu'na;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım bilgi, tecrübelerini paylaşan Yrd. Doç Dr. Nebahat Gülcü'ye,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Yrd. Doç Dr. Aynur Özensoy'a, tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerimize, ameliyathane ve yoğun bakım hemşireleri ve personelimize;

Tez hazırlama sürecinde bilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Akçahan Gepdiremen'e, Yrd. Doç. Dr. Kutay Özturan'a, Ortopedi asistanı ve servis hemşirelerine, Yrd. Doç. Dr. Erdinç Serin'e ve Biyokimya ekibine, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı arkadaşım Yük.Müh. Neslim Hancılar'a,

Rotasyonum süresince desteğini sürekli hissettiğim Gazi Üniversitesi Anesteziyoloji AD Başkanı Prof. Dr. Kadir Kaya, Algoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Avni Babacan ve algoloji ekibine,

Tıp mesleğine başladığım andan itibaren yanımda olan, desteğine, bilgisine her zaman başvurduğum Uzm.Dr. Hüseyin Nazlıkul ve hayatıma kattığı açılımlar için Uzm. Dr. Tahir Özakkaş'a,

Her zaman desteklerini, sevgilerini, ilgilerini esirgemeyen annem Nermin Gümüş'e, babam Ömer Gümüş'e, kardeşlerim Ebru Gümüş, Aylin Gümüş- Bahadır Radavuş ve Alara'ma, biricik dostlarıma ve sevgili nişanım, hayat arkadaşım Mustafa Kemal Bayazıt'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Esra Gümüş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı tanımı	3
2.2. Ağrının terminolojisi	3
2.3. Ağrının sınıflandırılması	4
1. Süresine göre:	4
2.4. Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi	5
2.4.1. Birinci sıra nöronlar	7
2.4.2. İkinci sıra nöronlar	8
2.4.2.1. Çıkan yollar	8
2.4.2.1.1. Spinotalamik traktus	8
2.4.2.1.2. Alternatif ağrı yolları	9
2.4.3. Üçüncü sıra nöronlar	9
2.5. Nosisepsiyonun fizyolojisi	10
2.5.1 Nosiseptörler	10
2.5.2. Ağrının kimyasal mediatörleri	11
2.5.3. Ağrının iletimi	11
2.6. Patofizyolojik ağrı süreçleri	12
2.7. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri	13
2.7.1. Objektif (Tip 1) ölçümler	14
2.7.2. Subjektif (Tip 2) ölçümler	14
2.7.2.1. Tek boyutlu yöntemler	14
2.7.2.2. Çok boyutlu yöntemler	15
2.8. Postoperatif ağrı	16

<i>2.8.1. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler</i>	<i>17</i>
<i>2.8.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler</i>	<i>17</i>
<i>2.8.2.1. Solunum sistemi.....</i>	<i>17</i>
<i>2.8.2.2. Kardiyovasküler sistem.....</i>	<i>17</i>
<i>2.8.2.3. Gastrointestinal sistem</i>	<i>18</i>
<i>2.8.2.4. Ürogenital sistem.....</i>	<i>18</i>
<i>2.8.2.5. Psikolojik yanıtlar</i>	<i>18</i>
<i>2.8.2.6. Cerrahiye stres yanıt.....</i>	<i>18</i>
<i>2.8.2.6.1. İnflamatuvar yanıtlar.....</i>	<i>18</i>
<i>2.8.2.6.2 Metabolik yanıtlar</i>	<i>20</i>
<i>2.8.2.6.3. Endokrin yanıtlar</i>	<i>20</i>
<i>2.8.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri.....</i>	<i>23</i>
<i>2.8.3.1. Hasta kontrollü analjezi (HKA)</i>	<i>24</i>
<i>2.8.3.1.1. HKA cihazının çalışma mekanizması ve programlanması</i>	<i>25</i>
<i>2.8.3.1.2. Epidural HKA(HKEA)</i>	<i>27</i>
<i>2.8.4. Postperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi</i>	<i>27</i>
<i>2.8.4.1. Opioid analjezikler</i>	<i>27</i>
<i>2.8.4.1.1. Opioidlerin etki mekanizması</i>	<i>28</i>
<i>2.8.4.1.1.1. Fentanil.....</i>	<i>30</i>
<i>2.8.4.1.1.1.1. Fentanilin farmakokinetiği.....</i>	<i>30</i>
<i>2.8.4.1.1.1.2. Fentanilin farmakodinamiği.....</i>	<i>31</i>
<i>2.8.4.1.1.1.3. Fentanilin yan etkileri</i>	<i>32</i>
<i>2.8.4.2. Non-opioid analjezikler</i>	<i>32</i>
<i>2.8.4.3. Lokal anestezipler.....</i>	<i>33</i>
<i>2.8.4.3.1. Lokal anesteziplerin tanımı</i>	<i>33</i>
<i>2.8.4.3.2. Lokal anesteziplerin etki mekanizması</i>	<i>33</i>
<i>2.8.4.3.3. Lokal anesteziplerin fizikokimyasal özellikleri</i>	<i>34</i>
<i>2.8.4.3.4. Lokal anesteziplerin farmakokinetiği</i>	<i>35</i>
<i>2.8.4.3.5. Lokal anesteziplerin farmakodinamiği.....</i>	<i>36</i>
<i>2.8.4.3.6. Lokal anesteziplerin sistemik etkileri.....</i>	<i>37</i>
<i>2.8.4.3.7. Levobupivakain</i>	<i>39</i>
<i>2.8.4.3.7.1. Levobupivakinin farmakokinetiği.....</i>	<i>40</i>
<i>2.8.4.3.7.2. Levobupivakinin yan etkileri</i>	<i>40</i>
<i>2.8.4.4. Adjuvan analjezikler.....</i>	<i>41</i>

2.8.4.5. Lokal anestejik ve opioidlerin Epidural kullanımı.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	63
6. KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH:** Adreno kortikotropik hormon
- ATP:** Adenozin trifosfat
- AVP:** Arginin vasopresin
- ASA:** Amerikan Anestezistler Birliği Risk Sınıflaması
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- BUN:** *Blood urea nitrogene* (Kan üre nitrojeni)
- CGRP:** *Calcitonine gene-related peptide* (kalsitonin gen ilişkili peptid)
- DKG:** Dorsal kök gangliyonu
- GABA:** Gama-aminobutirik asit
- Gng:** Ganglion
- GM-CSF:** Granülosit/makrofaj koloni- stimüle edici faktör
- Grup F:** Fentanil+Levobupivakain verilen grup
- Grup L:** Levobupivakain verilen grup
- HKA:** Hasta kontrollü analjezi
- HKEA:** Hasta kontrollü epidural analjezi
- HPA:** Hipotalamik-pitüiter-adrenal
- IASP:** *International Association for the study of Pain* (Uluslararası ağrı araştırmaları derneği)
- IFN- γ :** İnterferon - γ
- IL:** İnterlökin
- İM:** İntramuskuler
- İV:** İntravenöz
- İV HKA:** İntravenöz hasta kontrollü analjezi
- KAH:** Kalp atım hızı
- MAO:** Mono Amin Oksidaz
- MAPS:** *Multidimensional affect and pain survey* (çok boyutlu affekt ve ağrı incelemesi)
- MPQ:** *Mc Gill pain questioner* (Mc Gill ağrı anketi)
- NMDA:** N-Metil-D-Aspartat
- NRS:** *Numeric rank scale* (Numerik rank skalası)

- NSAİİ:** Non steroidal anti-inflamatuar ilaç
- OAB:** Ortalama arteriyel basınç
- PABA:** para-aminobenzoik asit
- PCA:** *Patient controlled analgesia* (Hasta kontrollü analjezi)
- PID:** *Pain intensity difference* (ağrı şiddeti farkı)
- PRL:** Prolaktin
- RSS:** *Ramsay sedation scale* (Ramsay Sedasyon Skalası)
- SBP:** *Systolic Blood Pressure* (Sistolik Kan Basıncı)
- SF-MPQ:** *Short form- Mc Gill Pain Questioner*
- SS:** Solunum sayısı
- TNF- α :** Tümör nekrozis faktör α , kaşektin
- VAS:** *Visual analog scale* (Vizüel Analog Skala)
- VASİ:** İstirahatteki vizüel analog skala
- VASH:** Hareketteki visüel analog skala
- VIP:** Vazoaktif intestinal peptid
- WDR:** *Wide dynamic range* (Geniş dinamik aralık)

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ağrı yolları.....	6
Şekil 2.2. Fentanilin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 2.3. Levobupivakainin kimyasal yapısı.....	39
Şekil 3.1. Hasta kontrollü analjezi cihazı.....	45
Şekil 3.2. Vizüel analog skala	47
Şekil 4.1. Grupların ortalama arteriyel basınçlarının zamanla değişim grafiği	50
Şekil 4.2. Grupların ortalama kalp atım hızlarının zamanla değişim grafiği.....	52
Şekil 4.3. Gruplara ait ortalama VAS değerleri	55
Şekil 4.5. Olguların hareket ile ortalama VAS değerleri	57
Şekil 4.6. Olguların hareket durumundaki maksimum VAS değerlerinin gruplara göre değişimleri	57
Şekil 4.7. ACTH için gruplar arası zamanla değişim grafiği.....	61
Şekil 4.8. Kortizol için gruplar arası zamanla değişim grafiği	61
Şekil 4.9. Prolaktin için gruplar arası zamanla değişim grafiği	62

TABLOLAR

Tablo 2.1. Başlıca opioid reseptörleri (*Endojen opioidler).....	29
Tablo 4.1. Gruplara ait demografik veriler, ASA sınıflaması, eğitim düzeyi değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS)	48
Tablo 4.2. Hastalara ait preoperatif ve postoperatif biyokimyasal değerlerinin farklarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.3. Gruplara ait OAB değerleri (mmHg) (ort±SS)	50
Tablo 4.4. Gruplara ait KAH değerleri (atım/dk) (ort±SS)	51
Tablo 4.5. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı	53
Tablo 4.6. Gruplara ait istirahat VAS değerleri (ort±SS).....	54
Tablo 4.7. Gruplara ait hareketle oluşan VAS değerleri (ort±SS)	56
Tablo 4.8. Olguların gruplarına göre istirahat ve hareketle oluşan maksimum VAS değerlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 4.9. Gruplara ait Bromage skoru değerleri.....	58
Tablo 4.10. Gruplara ait HKEA cihaz verileri	59
Tablo 4.11. Gruplara ait ACTH, Kortizol ve Prolaktin değerleri (ort±SS)	60

ÖZET

Esra GÜMÜŞ, Diz Protezi Olgularında Hasta Kontrollü Epidural Analjezi ile Levobupivakain ve Levobupivakaine Fentanil İlavesinin Postoperatif Analjezi ve Stres Yanıt Üzerine Etkisi, Anesteziyoloji AD Uzmanlık Tezi, Bolu, 2008.

Diz protezi ameliyatları en ağırlı ortopedik uygulamalardan birisi olup cerrahi sonrası hasta mobilizasyonunun ve rehabilitasyonunun hızlandırılması ve stress yanıtın baskılanabilmesi için postoperatif dönemde yeterli ve uygun analjezi sağlanması çok önemlidir. Postoperatif dönemde ağrı tedavisi için kullanılan en etkili yöntemlerden birisi hasta kontrollü epidural analjezidir (HKEA). Levobupivakain de (L) bu yöntemle uygulanabilen ve bir opioid olan fentanil (F) ile kombine edilebilen bir lokal anesteziktir. Bu çalışmada kombine spinal epidural anestezi yöntemiyle total diz protezi replasmanı yapılan 50-75 yaş arası ASA I-II risk grubundaki 40 olgu rasgele iki gruba ayrılarak postoperatif dönemde bir gruba HKEA yöntemi ile % 0.125 L (Grup L), diğerine ise % 0.125 L/4 mcg/mL F (Grup F) kombinasyonu verildi. Olgularda operasyon sonrası noninvazif ortalama arteriyel basınçlar (OAB), kalp atım hızları (KAH), solunum sayıları (SS), istirahat ve hareketteki ağrı vizüel analog skala (VASİ ve VASH) ile Bromage skorları, biyokimyasal değerleri, verilen analjezik miktarı ve yan etkiler ile kandaki adreno kortikotropik (ACTH), kortizol ve prolaktin (PRL) düzeyleri karşılaştırılmış olup gruplar arasında OAB, KAH, SS, Bromage skorları, kullanılan analjezik miktarı ve yan etkiler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). İstirahat ve hareketteki VAS ağrı skorları değerlendirildiğinde, post-operatif 4. saatteki Grup L VASİ ve VASH değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.030$, $p=0.049$). Her iki grupta ACTH, kortizol ve PRL hormon seviyelerinin cerrahi sonrası arttığı ve sonrasında düştüğü, fakat Grup F'deki düşüşlerin Grup L'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p<0.05$)

Sonuç olarak diz protezi ameliyatları sonrasındaki postoperatif ağrı tedavisinde Levobupivakain ile Fentanil'in birlikte kullanılmasının sadece Levobupivakain'ne göre daha etkin analjezi sağladığı ve cerrahiye stres yanıtı önemli ölçüde azalttığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif analjezi, Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA), Levobupivakain, Fentanil, Cerrahiye stres yanıt (AİBU BAP Proje No: 2008.08.02.280)

ABSTRACT

Esra GÜMÜŞ, Comparison of Levobupivacaine and Levobupivacaine plus Fentanyl for Postoperative Analgesia and Hormonal Response with Patient Controlled Epidural Analgesia After Total Knee Replacement, Anesthesiology Dept., Bolu, 2008.

Total-knee replacement is one of the most painful orthopedic procedures, and it is very important to provide sufficient and convenient analgesia to enhance the patient mobility and rehabilitation, and to reduce stress response to surgery during the postoperative period. Patient-controlled epidural analgesia (PCEA) is one of the most effective methods for the treatment of the post-operative pain. Levobupivacaine (*L*) is a local anesthetic which can be administered using the PCEA, and can be combined with fentanyl (*F*). In this prospective study, 40 ASA physical status I-II patients aged 50-75 yr who were scheduled to undergo total-knee replacement with combined spinal epidural anesthesia were enrolled, and randomly divided into two groups to receive *L* 0.125% (Group L) and *L* 0.125% / *F* 4 mcg/mL (Group F) for postoperative PCEA. After surgery, mean arterial pressures (MAP), heart rates (HR), respiratory rates (RR), pain scores at rest and movement with visual analog scale (VASR and VASM), Bromage scores biochemical test results, amount of received analgesics, side effects and the level of adrenocorticotrophic (ACTH), cortisol and prolactine in blood were compared between groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of MAP, HR, RR, Bromage scores, amount of received analgesics and side effects ($p>0.05$). Four hours after surgery, VAS pain score for Group L was significantly higher both at rest and movement ($p=0.030$, $p=0.049$) respectively. For both groups, it was noticed that the level of ACTH, cortisol and prolactine were increased after surgery and decreased, but the decreasing in Group F was statistically significant compared with Group L.

It was concluded that the use of Levobupivacaine, in combination with fentanyl is much better than levobupivacaine alone for the pain relief after the total-knee replacement and for the suppression of stress response to surgery.

Keywords: Post-operative analgesia, patient-controlled epidural analgesia (PCEA), levobupivacaine, fentanyl, stress response to surgery (AİBU BAP Project No: 2008.08.02.280)

1. GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmanın neden olduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtların tetiklemesi sonucu başlayan, doku iyileşmesi ile azalan, akut, nosiseptif bir ağrı şeklidir (1-3). Cerrahi sonrası akut ağrının uygun şekilde tedavi edilememesi durumunda, ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler ağrının kronikleşmesine sebep olabilecek periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini de başlatabilmektedir (4-6). Bu durum postoperatif mortalite ve morbidite ile yakından ilgili olup hastanede kalma süresini ve tedavi masraflarını da artırmaktadır (4,7-11). En ağrılı cerrahi yöntemlerden biri olarak bilinen diz protezi ameliyatlarında da postoperatif dönemde yaşanan ağrı; hastanın konforunu önemli ölçüde bozmakta, mobilizasyon ve rehabilitasyonunun da gecikmesine neden olmaktadır (13-15). Bu nedenle bu olgularda yeterli ve uygun analjezi sağlanması stresin azalması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması açısından oldukça önemlidir (16-17).

Bu zamana kadar ortopedik cerrahi olgularında postoperatif ağrı kontrolü için pek çok ilaç, çok farklı yöntemlerle uygulanmıştır. Analjezi için seçilen ilaçlar hastanın durumuna ve ağrı düzeyine bağlı olarak oral (18-21), intravenöz (iv) (22-26), intramusküler (im) (27-28) yollarla uygulanabildiği gibi, infiltrasyon (29), spinal (26), epidural (13, 30-34) ve kombine spino-epidural (35) yöntemlerle de uygulanabilmektedir. Hasta kontrollü analjezi (HKA) ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı, ihtiyacına göre analjezik ilaçların spinal, epidural, intravenöz, oral, subkutanöz, transdermal, intranazal, transbukkal, sublingual ve rektal olarak uygulanabildiği bir yöntemdir (28, 30, 32, 33, 35-37). HKA'nın epidural yoldan uygulanması (hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA)) sonucunda kullanılan ilacın beyin omurilik sıvısı (BOS) da sabit bir düzeyde olması ile uzun süreli analjezi ve hasta memnuniyeti sağlanmakta, yan etki insidansı da azaltılmaktadır (26, 30, 35) .

Kombine spinal epidural uygulama ile hem intraoperatif anestezi, hem de postoperatif analjezi sağlanmaktadır. Bu yöntem sırasında lokal anesteziklerin tek başına veya adjuvan bir ajanla birlikte kullanımı oldukça yaygın bir seçimdir. Lokal anesteziklerden klinik pratikte, son dönemde bupivakainin S enantiomeri olup onunla eşit potense sahip olmasına rağmen daha az kardiyotoksiste yapan levobupivakain

yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (38). Lokal anesteziye opioidler (morfin, fentanil, sufentanil vb.), ketamin, α_2 agonistleri (klonidin, deksmedetomidin vb.) ve neostigmin gibi adjuvan ajanlar eklendiğinde doz artırımı olmadan analjezik etki süresinin uzadığı ve yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir (4).

Cerrahiye stress yanıt; doku hasarıyla uyarılan nöroendokrin, immunolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile oluşan inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtlardır (39, 40.) Stres cevabın şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlı olup, major cerrahi girişimler sonrasında postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddetli endokrin bir yanıt ortaya çıkabilmektedir. Strese bağlı nöroendokrin değişiklikler hipotalamik –pitüiter-adrenal (HPA) aksın aktive olmasına yol açarak; ACTH, kortizol ve prolaktin gibi stres hormonlarının salınımını uyarmaktadır (41, 42). Spinal ve epidural anestezi uygulamalarının cerrahiye stres yanıtın neden olduğu endokrin ve metabolik değişiklikleri inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Perioperatif dönemdeki analjezinin postoperatif dönemde de sağlanmasıyla cerrahi kaynaklı HPA aktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir (44-46).

Bu çalışmada postoperatif dönemde şiddetli düzeyde ağrısı olacağı düşünülen elektif diz protezi yapılacak olgularda postoperatif ağrı tedavisi için HKEA ile verilen levobupivakain ve levobupivakaine fentanil ilavesinin analjezik etkinliği, yan etkilerin görülme sıklığı ve stres yanıtı etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı tanımı

Ağrı terimi, latince ceza, intikam ve işkence anlamındaki “*poena*” kelimesinden gelmektedir. Sözlük anlamı olarak; yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu ortaya çıkan, farklı eşiklere sahip ve bireyi rahatsız edici nitelikte olan histir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)’na göre ağrının tanımı: Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşaga gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir (47). Merskey’e göre ağrı tanımı her zaman öznel ve her bireyin hayatının erken dönemlerindeki yaralanmalarla edindiğı deneyimlere bağılı olarak değışmektedir (47). Ağrı aynı zamanda her zaman hoşaga gitmeyen bir duyum olduğı için emosyonel bir deneyimdir. Birçok insan doku hasarı veya başka herhangi bir patofizyolojik neden bulunmaksızın ağrıdan yakınabilir. Hastalar eğer yaşadıkları deneyimi ağrı olarak tanımlarlarsa bu ağrı olarak kabul edilmelidir (48). Bu tanımlamalardan da anlaşılabildeğı gibi ağrının fizyolojik yönü olduğı gibi duygusal ve psikolojik komponentleri de bulunmaktadır. Ağrıya yanıt kişiler arasında, hatta aynı kişide değışik zamanlarda büyük oranda değışiklik gösterebilir.

2.2. Ağrının terminolojisi

IASP, 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır (47). Bu terimler ve karşılıkları aşağıda belirtilmiştir;

Nosiseptör: Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı uyarıya karşı duyarlı spesifik reseptör.

Noksiyus: Doku hasarı oluşturan stimölus.

Ağrı eşiğı: Kişide ağrıya neden olan en küçük stimölusun şiddeti.

Ağrı tolerans seviyesi: Kişinin tolere etmeye hazır olduğı, ağrıya neden olan en büyük stimölus.

Allodini: Ağrılı olmayan (noksiyus olmayan) bir uyarı ile oluşaa ağrı.

Analjezi: Ağrılı (noksiyus) uyarana karşın ağrının yokluğı.

Anestezi Dolorosa: Anestetik bölge veya alanda oluşaa ağrı.

Parestezi: Anormal duyu.

Hiperalezi: Ağrılı (noksiyus) stimölusa karşı duyarlılığın, cevabın artması.

Hiperestezi: Uyarıya karşı duyarlılığın artması.

Hiperpati: Hiperalezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom.

Hipoalezi: Ağrılı stimölusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması.

Hipoestezi: Stimölasyona karşı duyarlılığın azalması.

Nöralji: Bir sinir boyunca yayılan ağrı.

Nörit (is) : Sinir enflamasyonu.

Nöropati: Bir sinirdeki patolojik değışiklik veya fonksiyonundaki bozukluk.

2.3. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı sınıflandırması kolay olmamakla beraber tedavisi de ya çok zor ya da imkansızdır. Bu nedenle ağrının hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı ve tedavisinin kolaylaştırılması amacıyla ağrı kendi içinde temel olarak dört alt gruba ayrılabilir (49).

1. Süresine göre:

- Akut Ağrı
- Kronik Ağrı

2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:

- Nosiseptif ağrı (somatik, viseral)
- Nöropatik ağrı (santral, periferik)
- Psikojenik ağrı

3. Etyolojisine göre:

- Kanser ağrısı
- Postherpatik nevralji vb.

4. Lokalizasyonuna göre:

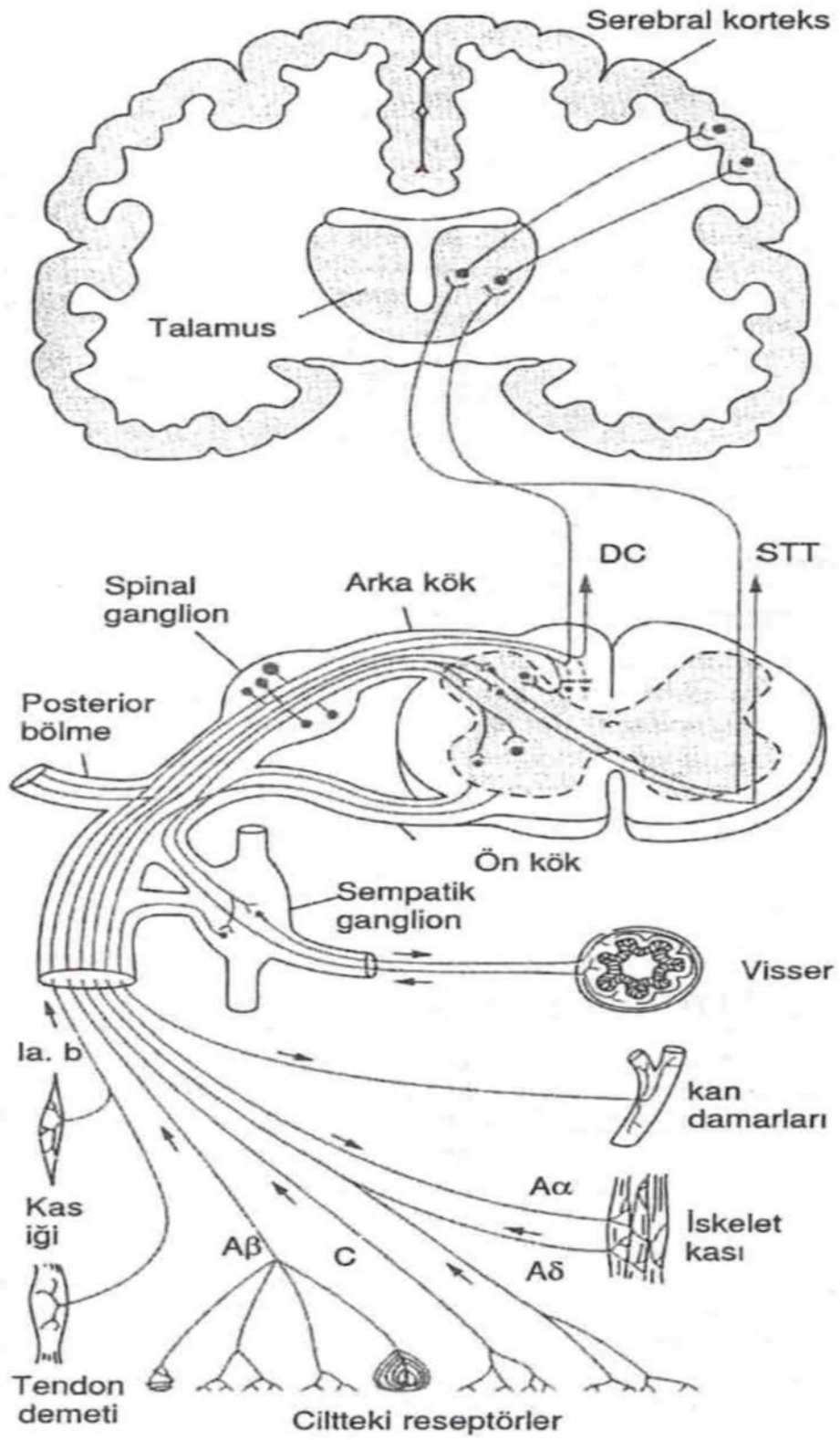
- Baş ağrısı
- Yüz ağrısı
- Sırt ağrısı vb.

Ağrı, fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik ağrı, yüksek eşik değerli, iyi lokalize edilebilen, geçici ve uyarı-yanıt ilişkisinin bulunduğu, koruyucu bir sistem oluşturmaya yönelik bir ağrıdır. Patolojik ağrı ise, duyarlılıktaki artış ile normalde ağrı oluşturmayacak şiddetteki uyarı ile ağrının oluşmasıdır. Patolojik ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile karakterizedir ki cerrahi sırasında oluşan ağrı bu şekildedir. Nöropatik ağrı ise sinir sisteminde hasar ile birlikte (50).

2.4. Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi

Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla beraber, birbiriyle ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır. “Nosisepsiyon” terimi nosi’den (Latince zarar ve yaralanma) gelmekte olup, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nositör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur, fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Noksiyus uyarı olmadan da hastalar ağrı deneyimi yaşayabilir. Bu nedenle ağrı klinik olarak; nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla major rol oynadığı kronik ağrı olarak da sınıflandırılabilir (50-52).

Ağrılı uyaran, periferden serebral kortekse birinci, ikinci ve üçüncü nöronlar aracılığıyla iletilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ağrı yolları

2.4.1. Birinci sıra nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdesi her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında (DKG) lokalizedir. Tek bir uzantısı olan bu unipolar nöronların aksonu, ikiye ayrılarak ‘psödounipolar nöron’ olarak tanımlanır. Uzantılarından biri dentrit diğeri akson halini alarak, birbirlerinin doğrudan devamı şeklinde, bir ucu ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzuna uzanırken, diğeri ucu inerve ettiği periferik dokulara uzanarak nöronların periferik uçlarındaki ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Birinci sıra nöronlarının çoğu aksonlarının proksimal ucunu spinal korda her bir servikal, torasik, lumbal ve sakral seviyede dorsal (duyusal) spinal kök aracılığı ile gönderirler. Bazı myelinsiz afferent (C) liflerinin spinal korda ventral sinir kökü (motor) yoluyla girdikleri gösterilmiştir. Bu durum bazı hastaların dorsal sinir kökü transeksiyonu (rizotomi) sonrasında ağrı duymaya devam ettiklerini ve ventral kök sinir stimülasyonundan sonra da ağrı oluştuğunu bildiren raporları izah etmektedir. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı da bu şekilde olmaktadır (52-56).

Baş bölgesinden kaynaklanan ağrı lifleri, trigeminal (V), fasiyal (VII), glossofaringeal (IX) ve vagal (X) sinirler ile taşınır. Bu sinirlerin birinci sıra afferent nöronlarının hücre gövdeleri sinirlerin duyu ganglionlarında (Gng) bulunmaktadır; Gasser Gng.nu trigeminal sinir, Genikulat Gng. fasiyal sinir, Superior ve Periostal Gng.lar glossofaringeal sinir, Juguler Gng. (somatik) ve Gng. Nodozum (viseral) ise vagal sinir ile taşınan duyusal nöronların hücre gövdelerini bulundurlar. Bu gangliyonlardaki birinci sıra nöronlarının proksimal aksonal uzantıları bu kranial sinirlerin aracılığı ile beyin sapı nukleuslarına ulaşır ve burada beyin sapı nukleuslarında, ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yaparlar (52).

Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, ‘lissauer traktusu’nda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı veya aşağı yönde seyrederek. İnternöronlar, sempatik nöronlar ve medulla spinalisin ventral boynuz nöronları aracılığıyla ikinci sıra nöronlarla iletişim kurarlarken aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarla sinaps yaparak sempatik refleks, anterior boynuzdaki motor nöronları sinaps yaparak da motor refleks neden olurlar (52-57).

2.4.2. İkinci sıra nöronlar

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya WDR (*wide dynamic range*) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. Aδ, Aβ, C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Dorsal boynuzda bulunan nöronlar ayrıca 3 grupta incelenebilir:

- 1) Projeksiyon nöronları
- 2) Lokal eksitator ara nöronlar
- 3) İnhibitör ara nöronlar

Eksitator nöronlar, ağrılı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronlarında oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler, inhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar (51, 58, 59).

Rexed (60) spinal kordun gri cevherini 10 laminaya ayırmıştır. Dorsal boynuzu oluşturan ilk altı lamina, tüm afferent nöral aktivitenin alınıp asendan ve desendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun yapıldığı asıl bölgesidir. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir. Aδ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda "substansia jelatinoza" adı da verilir. Kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğuna inanılmaktadır. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal inputları alırken, Lamina V noksiyus ve noksiyus olmayan uyarılarla birlikte viseral ve somatik ağrı afferentlerini de alır. Viseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da Aβ liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII, intermediolateral kolon olarak isimlendirilir ve preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini içerir. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz motor nöronlarını içerir. Lamina X santral kanala yakındır ve Aδ, Aβ liflerinden uyarı alır.

2.4.2.1. Çıkan yollar

2.4.2.1.1. Spinotalamik traktus

Primer afferent nöron, dorsal boynuzda öncelikli olarak Rexed laminalarından I ve V 'de bulunan ikinci sıra nöronu ile sinaps yapar ve bu nöron aksonları çıkış

yerlerinin yakınından, (anterior komissurda) karşıya geçerek spinal kordun kontralateral tarafında esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus, lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak ikiye ayrılır. Neospinotalamik yol talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir ve ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Paleospinotalamik yol ise ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletirken davranışsal durumla etkilenir (52, 53).

2.4.2.1.2. Alternatif ağrı yolları

Bazı hastaların kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam etmesi, spinal kordun dorsal kısmında da ağrıyı algılayan yolların olması gerektiğinin göstergesidir (61). En önemli major alternatif ağrı yolağı olan spinoservikal traktus; ‘dorsolateral funiculus’ da bulunur. Lateral servikal nukleusa çapraz yapmadan çıkar ve kontralateral talamusta sonlanır. Spinoretiküler traktus; ağrının algılanması ve ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumlu olup (62) ağrı modülasyonuna ait kontrol sistemindeki hücrelerde sonlanmaktadır. Spinohipotalamik ve Spinotelensefalik traktuslar ise talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur. Spinomezensefalik yol; dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları, anterolateral sistem içinde spinoretiküler yola çok yakın olarak yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri maddeye yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılar, hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile de projeksiyonları vardır. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronların varlığı nedeniyle çok önemlidir. Antinosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar (52, 53, 57, 59, 63, 64).

2.4.3. Üçüncü sıra nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir. Ağrının algılanması ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duyuşsal alanlara, parietal korteksin postsantral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissurun superior duvarına

(somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nukleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duyuşal kortekse projeksiyon yaparken, talamusun intralaminar ve medial nukleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumludur (3, 52, 53, 60, 65).

2.5. Nosisepsiyonun fizyolojisi

2.5.1 Nosiseptörler

Primer afferent nöronların inerve ettikleri periferik dokulara uzanan distal uçlarındaki serbest sinir uçlarıdır. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin sonlandığı yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddeti deşarj hızlarına göre belirlenir. En yoğun deride olmak üzere nosiseptörler, eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

I) Mekanik ve kimyasal hasarı algılamalarına göre;

a) Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Myelinli A δ lifleri olup, iğne batması, sıkıştırma gibi akut, keskin, batıcı ve lokalize, hızlı ağrıyı iletir. İleti hızı 5 – 30 m/ sn dir.

b) Polimodal nosiseptörler: Myelinsiz ince A β ve C lifleridir. Kronik diffüz, yanıcı, donuk, yavaş ağrıyı, ileti hızı 0.5-2 m/sn olacak şekilde iletirler. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42 °C ve <18 °C) ve alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

c) Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler

II) Yerleşim yerlerine göre: Primer afferent nöronlar dokulara spinal somatik, sempatik veya parasempatik sinirler boyunca seyrederek ulaşırlar.

a)Somatik Nosiseptörler

- Yüzeyel Nosiseptörler: Cilt, subkutanöz dokular ve muköz membranlarda bulunur. İyi lokalizedir ve keskin, batma, oyulma veya yanma hissine neden olurlar.
- Derin Somatik Nosiseptörler: Kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerde bulunur. Kunt ve iyi lokalize edilemeyen ağrıya neden olurlar. Noksiyus uyarılara kutanöz nosiseptörlerden daha az duyarlılardır.

b) Viseral Nositseptörler: İç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir

Nosisepsiyonun ağrı olarak algılanması sırasında, doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi gerekmektedir. Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir (9, 65, 66).

2.5.2. Ağrının kimyasal mediatörleri

Ağrıyı ileten afferent nöronlara pek çok nöropeptitler ve eksitatör aminoasitler nörotransmitter olarak aracılık ederler. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve ekzojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, kalsitonin gen-ilişkili peptit (CGRP), bazı prostoglandinler, adenozin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir. Dorsal boynuzda ağrı sinyallerinin iletiminde başlıca iki tip nörotransmitter görev almaktadır: Glutamat ve nöropeptitler. Glutamat; A-delta terminal uçlarından salgılanır ve dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Nöropeptidler ise C liflerinin eksitasyonu ile meydana gelip projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyona yol açarlar (51, 58, 59). Substans P, hem perifer hem de dorsal boynuzda birinci sıra nöronlar tarafından sentezlenir. Nositseptörleri sensitize ederken, mast hücrelerinden histamin ve plateletlerden serotonin degranülasyonuna neden olan potent bir vasodilatatör ve lökositler için kemotaktan bir nörotransmitterdir (9, 52).

2.5.3. Ağrının iletimi

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir (67):

a) Transdüksiyon (dönüşüm): Bu aşama enerji dönüşümünün gerçekleştiği aşamadır. Periferde sinirlerin duyuşal uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

b. Transmisyon (iletim): Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin duysal sinirler boyunca omuriliğe ve daha üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletim miyelinli delta A ve miyelinsiz C lifleri ile sağlanır.

c. Modülasyon: Başlıca spinal kord seviyesinde gerçekleşen, çeşitli nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifiye edilmesidir.

d. Persepsiyon (algılama): Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır (51, 52, 68, 69).

2.6. Patofizyolojik ağrı süreçleri

Normalde ağrı, bilinci yerinde olan kişide impulsların beyine miyelinli (A δ) ve/veya miyelinsiz (C) nosiseptif sinir lifleriyle iletilmesiyle oluşur. Bu afferent liflerin duysal uçları fizyolojik koşullarda yalnızca güçlü ve zararlı uyarılarla aktive olurlar ve beyin bunlarla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar. Ağrı sistemini etkili bir duysal sinyal aygıtı haline getiren, periferdeki afferent uçların yüksek eşiği ile bunların bağları arasındaki dengedir. Ağrı, yoğun uyarılar altında sağlıklı nosiseptif afferent liflerin aktivitesinden kaynaklandığında ‘normal’ nosiseptif sayılır (67).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır.

a) Periferik sensitizasyon: Doku travması, infeksiyon vb. durumlar, nosiseptör uçlarının aşırı duyarlı hale gelmesine neden olur. Sonuçta zayıf, önceden zararlı olmayan uyarılar nosiseptörleri aktive ederek ağrıya neden olurlar. Periferik sensitizasyona bağlı hassasiyetin bradikinin, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörler ile indüklendiği, ısı artışı, lokal doku ödemi ve noksiyus uyarı duyarlılığı şeklindeki inflamasyon belirtilerinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar tedavi kimyasal mediatörleri uzaklaştırmayı amaçlar. Bunu yapmanın yolları steroid ve nonstereoidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ’ler) kullanarak sentezlerini bloke etmek ve etkilerini azaltmaktır.

b. Patofizyolojik ağrı: Aşırı uyarılabilir hale gelen duysal nöronların yolakları üzerindeki anormal bölgelerde ektopik olarak deşarj olmalarıyla da oluşabilir. Ektopik ateşlenmenin görüldüğü en önemli bölgeler sinir hasarı olan bölge ve hasarla

ilişkili DKG dur. Bu periferik nöropatide gözlenir. Nöropatik ağrılar klinikte en zor tedavi edilen ağrılardır.

c. Amplifikasyon artışı: Omurilikte ve beyindeki devrelerde meydana gelir. Bu tip bir amplifikasyon, inflamasyonlu periferik nosiseptörlerdeki periferik duyarlılaşma ile uyumlu olarak merkezi duyarlılaşma (santral sensitizasyon) olarak adlandırılmıştır. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrıda artış olur. Merkezi duyarlılaşmanın zararlı inputla başlatılan bu biçimi N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ile ilgilidir ve NMDA antagonistleri ile kontrol altına alınabilir. Merkezi duyarlılaşma, kaynağı ne olursa olsun ağrılı inputlarla oluştuğundan hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda rol oynar (49).

“Kapı Kontrol Teorisi”, Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ile buradan üst merkezlere geçişini açıklayan ve bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir(67). Bu teoriye göre, periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla, eksitator ara nöronlar aktive olurken, inhibitör ara nöronlar inhibe olmaktadır. Aynı zamanda geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronlar aktive olarak projeksiyon nöronlarını inhibe eder ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurur (67).

2.7. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri

Hastanın optimal tedavisi için ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesi bir gerekliliktir. Ağrı değerlendirmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, ilgili semptomlar ve duygusal etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmişse de henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Kullanılan ölçüm yöntemleri genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (3, 70-73).

2.7.1. Objektif (Tip 1) ölçümler

Tip 1 ölçümler üç ana grupta toplanabilir.

a) Fizyolojik yöntemler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

b) Nörofarmakolojik yöntemler

Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

c) Nörolojik yöntemler

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

2.7.2. Subjektif (Tip 2) ölçümler

2.7.2.1. Tek boyutlu yöntemler

Bu yöntemler yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde ve ağrının tedavi ile değişen kalitesinin olduğunu öngören yöntemlerdi. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır. Bu sebeple bu ölçümlerin güvenilirliğini artırabilmek için değişik skalalar kullanılmaktadır.

a) Sayısal derecelendirme skalası (Numeric Rating Scale-NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesindeki en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastaların ağrı şiddetlerinin sayısal değerlere dönüştürüldüğü skalalardır. Hasta ağrısının şiddetini; yok (0) veya olabilecek en şiddetli ağrı (100) gibi bir skalada belirtilebileceği gibi 0-10 arasındaki bir skalada da ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolayca anlaşılabilirdiği gibi, hem yazılı hem de sözlü olarak uygulanabilir (70).

b) Kategori derecelendirme skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddetteki ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı

kelimeden oluşmaktadır. Hastanın durumunu en iyi ifade edebildiği kelimeyi işaretlediği yöntemler olup çok çeşitlidir. Tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler sıralanır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da bulunmaktadır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir. Avantajı ise hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir (70, 72, 74, 75).

c) Vizüel Analog Skala (VAS): Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm lik bir çizgi üzerinde hastadan ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması istenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliğinde olmasıdır. Ancak postoperatif dönemde uyuklu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlar da kullanılmaktadır. Belli bir zamandaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılmasıyla PID (ağrı şiddeti farkı) elde edilirken ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile de SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için de kolaylık sağlamaktadır (11, 76).

2.7.2.2. Çok boyutlu yöntemler

Bu yöntemler ile ağrının şiddetinin yanı sıra niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı ve eşlik eden sorunlar gibi özellikleri de sorgulanmaktadır.

a) Mc Gill Ağrı anketi (*Mc Gill Pain Questioner-MPQ*): Ağrı sorgulaması için en çok kullanılandır. Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir yöntemdir. Ağrının duyuşal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden 20 takım sorudaki

tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir.

b) MPQ' nun kısa formu (SF-MPQ): Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, rol (fiziksel), akıl sağlığı, rol (duygusal), sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir.

c) MAPS anketi: 101 soruluk bu anket hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

d) Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri: Daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösteren psikometrik yaklaşımla ağrıyı ölçen bir metottur.

e) Ağrı günlüğü: Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranış modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir (70, 72, 74, 75).

2.8. Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut, nosiseptif tip bir ağrıdır. Postoperatif ağrı genellikle 24-72. saatlerde daha ağır olmakla birlikte günler hatta haftalar boyunca sürebilmektedir (77). Cerrahi girişim, lokal doku hasarı sonucu, aljezik maddeler olan prostaglandinler, histamin, serotonin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin, P maddesi salınımı ve nosiseptörlerce dönüştürülen ve A delta ve C sinir lifleri ile sinir sisteminde iletilen noksiyus uyarının oluşmasına neden olur. Spinal kord kompleks modülasyon ile iletim devam eder. Bazı uyarılar anteriyor ve anterolateral boynuzlara geçerek iskelet kas tonusunda artış, kas spazmı ile oksijen tüketiminde ve laktik asit artışına neden olan segmental refleks yanıtları meydana getirir. Diğer uyarılar üst merkezlere spinotalamik ve spinoretiküler yollarla iletilirken suprasegmental ve kortikal cevaplar oluştururlar. Suprasegmental refleks yanıt ile artmış sempatik sistem aktivasyonu sonucu taşikardi, atım hacminde artış, kardiyak iş ve oksijen tüketiminde artış, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalması görülürken, hipotalamik stimülasyon, metabolizma ve oksijen tüketiminde artışa sebep olur. Kortikal refleks yanıt ile de anksiyete, huzursuzluk, davranışsal yanıtlar ve emosyonel stresler oluşur (2, 69).

2.8.1. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler (2, 69, 70, 72)

- a) Cerrahinin tipi, yeri ve süresi
- b) Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı
- c) Preoperatif dönemde hastanın fizyolojik, farmakolojik ve psikolojik olarak hazırlanması
- d) Preoperatif dönemde cerrahiye ağırlı yanıtın önlenmesi için verilen tedaviler
- e) Peroperatif dönemde uygulanan anestezi yöntemleri
- f) Postoperatif komplikasyonların varlığı
- g) Postoperatif bakımın kalitesi

2.8.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler

2.8.2.1. Solunum sistemi

Özellikle üst batin ve toraks operasyonlarından sonra meydana gelen pulmoner değişiklikler sonucu; tidal volüm, vital kapasite, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu 1. saniye ekspiratuar volümde azalma meydana gelir. Refleks mekanizmalar ile ekspirasyon sırasında artmış abdominal kas tonusu ve azalmış diyafram tonus sonucunda da pulmoner kompliyansda azalma, hipoksemi, hiperkarbi, atelettazi meydana gelebilir (2, 69).

2.8.2.2. Kardiyovasküler sistem

Ağrı sempatik nöron uyarısıyla artmış katekolamin yanıtına neden olur ve plazma katekolamin yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak taşikardi ve sistemik vasküler dirençte, kalp yükünde ve miyokardın oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Tüm bu etkiler özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde artmış miyokard iskemisi ve infarktüs riskini beraberinde getirir. Ayrıca ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması sonucu artmış venöz staz ve trombosit agregasyonu derin ven trombozu riskini artırır (2, 69).

2.8.2.3. Gastrointestinal sistem

Postoperatif dönemde iç organlar ve somatik yapılardan kaynaklanan noziseptif impulsların uyarılması, sempatik tonus artışı ile gastrointestinal sistem düz kas tonusunda azalma ve sfinkter tonusunda artma sonucu ileus, bulantı ve kusma meydana gelebilir (78).

2.8.2.4. Ürogenital sistem

Sempatik aktivite artışına bağlı mesane düz kaslarında meydana gelen refleks inhibisyon, üretra ve mesanede motilite azalmasına yol açarak üriner retansiyon ve idrar yolları infeksiyonuna neden olabilir. Postoperatif epidural analjezinin birçok abdominal cerrahi girişim sonrasında idrar fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandırdığı gösterilmiştir (78).

2.8.2.5. Psikolojik yanıtlar

Ağrı hastada endişe, korku ve gerginlik yaratır. Geceleri uykusuzluk eşlik edebilir. Postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu ve daha önceki ağrı duyumları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır.

2.8.2.6. Cerrahiye stres yanıt

Cerrahiye stres yanıt, doku hasarıyla uyarılan nöroendokrin, immunolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile oluşur. Cerrahiye stres yanıt, travma ve infeksiyona karşı çeşitli yanıtlar oluşturan fizyolojik değişiklikler ve adaptasyon mekanizmaları ile (konağın) hastanın normal fonksiyonlarına dönmesini sağlayan bir süreç olarak tanımlanabilir. Bu yanıtlar; inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtlardır (39, 40).

2.8.2.6.1. İnflamatuvar yanıtlar

Cerrahi travmaya inflamatuvar yanıtlar: Sitokinler/lökositler, endotel hücre mediatörleri, hücre içi mediatörler ve diğer inflamatuvar mediatörler aracılığı ile meydana gelir.

I) Sitokinler/İnterlökinler: Lokal olarak travmatize dokudaki çeşitli hücrelerden, sistemik olarak da immünoisitler tarafından sentez ve sekrete edilen protein ya da lipit yapıdaki mikromoleküller olan ‘sitokinler’; endokrin, parakrin ve otokrin olarak hücreler arası iletişimi sağlayan sekonder mesajcılardır. Endotelyal hücreleri ve beyaz hücreleri uyaran sitokinler, yara iyileşmesinin ve infeksiyonlara karşı immün cevabın da vazgeçilmez unsurlarındandır (79). ‘İnterlökin’ (IL); lökositler arası iletişimi sağlayan bir grup sitokin için kullanılan tanımlamadır. İnterlökinler hücreyel aktivasyona cevap olarak salınan polipeptid yapıda moleküllerdir. Etkilerini özgün hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkartıp, immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve ömrünü etkilerler (79-81). Karşılıklı etkileşimlerinden dolayı fonksiyonları ve neden oldukları cevap tam olarak anlaşılammakla birlikte, konakçı cevabında esas belirleyici olan yaklaşık 30 kadar sitokin izole edilmiştir: Sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu artıran sitokinler proinflatuar sitokinler [Tümör nekrosis faktör- α (TNF- α , kaşektin), IL-1, IL-2, IL6, IL8, IL12, interferon $-\gamma$ (IFN- γ), granüosit/makrofaj koloni- stimüle edici faktör (GM-CSF)] olarak tanımlanırken, azaltan sitokinler de antiinflatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olarak tanımlanmaktadır.

Özellikle; IL-1 ve TNF- α açığa çıkmasıyla; ateş, nöropeptid salınımı, endotelyal hücre aktivasyonu, artmış adhezyon molekülü salınımı, nötrofil salınımı, hipotansiyon, miyokardiyal supresyon ve katabolik durum meydana gelir (80, 81).

II) Endotel hücre mediatörleri: Endotel kaynaklı nitrik oksit veya ‘releasing ‘ faktör (EDNO veya EDRF), prostasiklin (PGI_2), endotelin (ET), trombosit aktive edici faktör (PAF), atriyal natriüretik peptidler(ANP) .

III) Hücre içi mediatörler: ‘Heat- shock’ proteinleri (HSP), reaktif oksijen metabolitleri (ROM)

IV) Diğer inflamatuvar mediatörler: Eikosanoidler: [Prostaglandinler (PG), tromboksanlar, lökotrieneler (LT), hidroksieikozatetraenoik(HETE) asitler ve lipoksinler (Lx)], kallikrein- kinin sistemi, serotonin, histamin vb. (79)

2.8.2.6.2 Metabolik yanıtlar

Travma sonrası görülen metabolik değişiklikler ‘ebb’ fazı ve ‘flow’ fazı olarak iki bölümde incelenir. Ebb fazı travmadan sonraki ilk birkaç saat içinde görülen azalmış enerji harcanması ve idrarla nitrojen kaybı ile karakterize olan sıklıkla azalmış dolaşan kan hacmine bağlı hemodinamik dengesizliğin görüldüğü dönemdir. Flow fazının katabolik olan erken dönem ve anabolik olan geç dönemi vardır. Flow fazının doku perfüzyonunun yeniden sağlanmasından sonra görülen erken dönemi; metabolik değişikliklerin şekli, kapsamı, yaralanma veya enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak görülen, negatif nitrojen dengesi, hiperglisemi ve ısı artışı ile karakterize hipermetabolik dönemdir (79).

- I) Doku proteinlerinden amino asit salınımında artış
- II) Akut faz proteinleri salınımında artış
- III) Hepatik glukoneogenezin artması sonucu hiperglisemi
- IV) Yağ metabolizması üzerinde lipoliziste ve oksidasyonda artış
- V) Sodyum ve su retansiyonu ; potasyum ekskresyonunda artış.

Hiperglisemi, stres yanıtının karakteristik bir elemanıdır ve glukozun plazmadan hasarlı dokuya geçişi için gerekli olan konsantrasyon gradienti sağlar. Glukoz hücre içinde anaerobik glikoliz yoluyla laktata kadar metabolize edilerek, kan ve oksijen akımının bozulduğu dokuya enerji sağlarken doku proteinleri de glukoneogenetik öncülleri sağlamak üzere katabolize edilmektedir (82, 83).

2.8.2.6.3. Endokrin yanıtlar

Ağrıya asıl nöroendokrin yanıt hipotalamik-hipofizer-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimler sonucu oluşur. Hasarlanan bölgeden kaynaklanan uyarıların afferent sinir uçlar yolu ile ağrı yolları ile korteks ve hipotalamusu uyarması sonucu katekolamin ve kortizol, ACTH, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenosin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin II gibi katabolik hormonların artışı ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) azalmasına neden olur. Bu değişiklikler sonucu da sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatta artış ve ilerleyen dönemde negatif azot dengesi gelişir (84,85). Stres cevabın şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlı olup, major cerrahi girişimler sonrasında postoperatif

morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddette endokrin bir yanıt ortaya çıkabilmektedir. Strese bağlı nöroendokrin değişikliklerin, artmış kortizol ve prolaktin serum düzeyleri ile immun cevabı baskıladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (41, 42). Spinal ve epidural anestezi uygulamalarının cerrahiye stres yanıtının neden olduğu endokrin ve metabolik değişiklikleri inhibe ettiği gösterilmiştir (43).

- **ACTH**

Ağrı, korku, cerrahi stres, endişe, duygusal uyarılar, proinflatuvar sitokinler ve arginin- vazopressin (AVP) hipotalamustaki paraventriküler nükleusu uyarak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımını başlatır. CRH, hipotalamohipofizer portal dolaşımdan ön hipofize gelerek ACTH salınımını uyarır. Cerrahi stresi bulunmayan sağlıklı insanlarda ACTH salınımı, gün içindeki fizyolojik uyarılar ile düzenlenir. Tüm hipofizer hormonlar gibi sirkadian ritme sahiptir. ACTH günboyunca düzensiz patlamalar halinde salınır ve plazma kortizolü, bu patlamalara yanıt olarak artma ve azalma eğilimindedir. İnsanda patlamalar, sabah erken saatlerinde daha sıktır ve kortizolün günlük yapımının % 75'i sabah saat 4 ile 10 arasında gerçekleşir, saat 08:00' de pik yapar. Doku hasarının hemen tamamı CRH ve ACTH salınımını artırır (86, 89).

- **Kortizol**

Adrenal korteksin zona fasikülatasından salgılanan steroid yapıda katabolik bir hormondur. Salınımını hipofizden salgılanan ACTH düzenler. Plazmada transkordine bağlanarak taşınır. Kortizol, metabolizmanın önemli uyarıcılarından biridir. Kortizol elektrolit, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek fizyolojik değişimlere karşı organizmayı koruyan hormondur. Glukagon ve epinefrinin etkilerini potansiyalize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde kas ve yağ dokularında insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Kortizolün yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınıminin baskılanmasıdır (88, 90). Ayrıca ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini de güçlendirir.

Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi de bağışıklık sistemini baskılamasıdır. Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (79, 90, 92).

Kandaki kortizol düzeyi diurnal bir ritm gösterir ve en yüksek değerine sabah saatlerinde ulaşır. Cerrahi, ACTH ve kortizolün en potent aktivatörlerinden biridir ve cerrahinin başlamasıyla her iki hormonun salgılanmasında artış meydana gelir (93). Kortizol düzeyi cerrahi uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Bu özellik nedeniyle cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden birisi de serumda kortizol ölçümüdür. Cerrahi travma sonrası ilk altı saatte bu ritm değişebilir fakat tamamen ortadan kalkmaz. Kortizol düzeyi cerrahi veya travma sonrası ilk yarım saatte artmaya başlar, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve yirmi dört saatten sonra normale döner (94). Bununla birlikte, kısmen ön beyin yapıları üzerinden ve kısmen de beyin sapının retiküler formasyonu üzerinden CRH salınımını arttırarak, stresin derecesine göre uyarı yaparak kortizol salınımını on katına çıkarabilirler (95).

Stres cevap sırasında glikoz üretimi travmanın şiddeti ile paralel bir artış gösterir. Stres ve travma sonrası sirkülasyondaki epinefrin ve glukagon miktarının artışına bağlı olarak hepatik glikoz salınımı artar. Karaciğere gelen afferent adrenerjik sinir uyarıları afferent otonomik yanıtın bir parçası olup, glikoneogenezi ve kan şekeri seviyesini arttırırken insülin sekresyonunu azaltır. Artmış plazma adrenalin–glukagon ve kortizol seviyesi insülin rezistansı yaratır (94).

Cerrahi sırasında troid hormonlarından T4 düzeyi normal kalırken, T3 düzeyi düşer. Cerrahi uyarı ile GH salınımı artış gösterse de kısa sürede normale döner. Travmaya karşı gelişen metabolik yanıt, erken dönemde kişilerin yaşamını sürdürmesini amaçlasa da uzun sürmesi, aminoasitler, yağ asitleri, vitamin ve mineralleri tüketerek organizmaya zararlı sonuçlar verebilir. Postoperatif ağrının giderilmesiyle hastanın subjektif olarak rahatlaması yanında, ağrının sistemler üzerindeki olumsuz etkilerinin giderilmesiyle de iyileşmenin ve morbiditenin azaltılması sağlanmaktadır (64, 96).

- **Prolaktin**

PRL, salınımı hipotalamus kontrolünde olan hipofizer laktojenik hormondur. Hipotalamus, lüteinize edici hormon serbestleştirici hormon veya gonadotropin serbestleştirici hormon ve dopamin aktivitesi ile ön hipofizden prolaktin salınımını baskılar. CRH, tiotropin salgılatıcı hormon, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ile salınımı stimüle edilir (79). PRL geri-denetim, 'feed-back' devresi ile kendi salınımını da kontrol eder (93). Stres ile artan ACTH ile de PRL düzeylerinde artış meydana gelir. Travmayı takiben PRL düzeyinin erişkinlerde arttığı, çocuklar da ise azaldığı gösterilmiştir. Kadınlarda travma veya major cerrahi girişimleri takiben görülen amenorenin sebebi de hiperprolaktinemidir (79). Diğer hipofiz hormonları gibi PRL salınımı da kısa dönemler halinde gerçekleşir ve en düşük değeri gün ortasında ve en yüksek değerleri de derin uykuya geçişten hemen sonra olacak şekilde, gün içinde oldukça değişkendir (93). PRL, laktasyonun başlaması ve sürmesini kontrol eden ana hormondur. Bağışıklık sistemini etkiler (40, 41) ve immünüostimülatör özellikleri vardır. PRL'nin kimyasal olarak inhibe edildiği deneklerde enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı, lenfosit proliferasyonunun azaldığı, IL-2 yapımının ve reseptör duyarlılığının, IFN- γ yapımının azaldığı ve makrofaj disfonksiyonu meydana geldiği gösterilmiştir. Dışarıdan verilen PRL'nin bu etkileri tersine döndürdüğü görülmüştür. PRL, ayrıca T- lenfositleri tarafından sentezlendiği ve salındığına ve salgılanan PRL'nin otokrin ve parakrin tipte fonksiyonuna dair ipuçları günden güne artmaktadır (79). PRL ayrıca ozmolalite ve derialtı yağ dokusu metabolizması, karbonhidrat metabolizması, kalsiyum ve D vitamini metabolizması, fetusun akciğer gelişimi ve streroidogenez gibi çeşitli metabolik olayların kontrolü için de önemlidir (93).

2.8.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri

Ağrı kontrolü çeşitli yöntemlerle analjezik ilaçların kullanımını ya da farmakolojik olmayan mekanik, elektriksel, psikolojik argümanların kullanımını kapsar. Ağrının tipi ve derecesi, hastanın ağrıyı algılaması ve altta yatan medikal, sosyal, emosyonel ve çevresel faktörlere göre bu yöntemlerden optimal

kombinasyonlar oluşturulur. Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir (9, 61):

- a) Analjeziklerin sistemik uygulamaları (intramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal)
- b) Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
- c) Periferik sinir blokları
- d) Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
- e) Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)
- f) Hasta Kontrollü Analjezi
- g) Bu yöntemlerin kombinasyonu

2.8.3.1. Hasta kontrollü analjezi (HKA)

HKA yöntemi, hastalara, hekim tarafından önceden belirlenen sınırlarda tüketilecek ve uygulanabilecek toplam analjezik ajan miktarını belirleme şansı tanıyan, hastanın ihtiyacına göre kendi kendine ilaç uygulayabildiği analjezik ilaçların çeşitli yollardan hemen ve gereken miktarlarda verilebilmesini sağlayan etkin bir analjezi yöntemidir (8, 97).

Bu yöntem ilk kez 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesiyle tanımlanmıştır. Roe, 1960'lı yıllarda opioidlerin iv uygulamalarının, geleneksel tedavi yöntemlerinin üzerinde bir etkiye sahip olduğunu göstermiş, Philip Schzer ise analjezinin hasta tarafından kontrol edilebildiği bir uygulama sisteminin gerekli olduğunu düşünerek ilk HKA sistemini geliştirmiştir. 1970' li yıllarda Keeri-Szanto opioidlerin intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanılarak tam analjezi sağladığını bildirilmiştir. Günümüze kadar teknolojinin de etkisiyle kullanımı daha da kolay cihazlara dönüştürülmüş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (35).

Allerji hikayesi, ilaç bağımlılığı hikayesi, mental ya da fiziki nedenler ile cihazı kullanamayacak hastalar, psikiyatrik hastalar, deneyimsiz sağlık personeli, hastanın reddetmesi HKA kullanımının kontraendike olduğu durumlardır.

HKA'nın ağrı tedavisinde tercih edilmesinin en önemli sebeplerinden biri, postoperatif dönemde ana etken olan anksiyete ve stresi azaltıp daha etkin bir ağrı kontrolü sağlayarak hastanın konforunu artırmasıdır. Buna ilave olarak im opioid uygulamalarına kıyasla plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanması daha az dozda ilaç ile ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlaması, ilaç etki süresini kısaltması ve personel kaynaklı gecikmeleri önemli ölçüde ortadan kaldırması diğer avantajlarıdır. Bu gibi elverişli özelliklerinin yanı sıra HKA cihazlarının pahalı olması, cihaz kullanımı ve hasta takibi için deneyimli personele ihtiyaç duyulması dezavantajları olarak ifade edilmektedir. HKA uygulamaları sırasında programa ait komplikasyonlar (bolus dozunun çok yüksek ya da düşük ayarlanması, kilitli kalma süresinin çok yüksek ya da kısa olması, ilaç konsantrasyonunda yanlış ayarlama, bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar, klempli setlerde set klempinin az ya da çok açılması, enjektör ya da kartuşlu cihazlarda yerleşim hataları, pompa kilidinin yanlış ayarlanması, alarmlara karşı kayıtsız kalınması), hastaya ait hatalar (uygulamanın iyi anlaşılabilmesi, hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması) ve mekanik sorunlar (bolus dozunun verilememesi, rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması, alarm sisteminde bozukluk, aletin kendiliğinden kilitlenmesi, intravenöz kanülün tıkanması, sette kıvrılma ya da ayrılma oluşması, pilin bitmesi) yaşanabilmektedir.

Bu yöntem postoperatif ağrının tedavisinde iv, epidural, subkutan, intranasal, rektal ve insizyonel olarak uygulanabilmektedir (35).

2.8.3.1.1. HKA cihazının çalışma mekanizması ve programlanması

HKA cihazının programlamasında temel bazı kavramlar vardır (35):

- **Yükleme dozu**

Cihaz kullanılmaya başlanıldığında hastanın ağrı şiddetinin azaltılması için ilk uygulanan analjezik ilaç miktarıdır. Yüklem dozunun ayarlanması hastanın ağrısının azaltılması açısından büyük önem arz etmekte olup hastanın şuuru ve ağrının şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu” (MEAK) olarak ifade edilmekte olup, gereksinim duyulan opioid dozu, MEAK değeri ile opioid dağılım hacminin çarpımına eşittir. MEAK değerlerinin kişiler arasında da farklılık gösterebileceği göz

önünde bulundurularak, hesaplanan yükleme dozlarının iki, üç eşit parça halinde 6-10 dakika aralıklarla hastaya verilerek etkin yükleme dozunun optimize edilmesi gerekmektedir.

- **Bolus Doz**

Bolus doz aynı zamanda HKA dozu ya da idame dozu olarak da ifade edilebilmektedir. HKA cihazları hastanın rahatlıkla uygulama yapabileceği bir düğmeye sahip olup, basıldığında belirli aralıklarla bolus dozu verebilmektedirler. Her bolus uygulaması sırasında duyulan sinyal sesi hastanın anksiyetesinin azalmasında etkili olurken aynı zamanda etkin bir ağrı kontrolü sağlar. Az miktarda ve sıklıkla uygulanan bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyindeki konsantrasyonunun stabil olmasını sağlamak ve aşırı dozdan kaynaklanabilecek sedatif etkileri azaltmaktır. Bu doğrultuda yapılan başarılı ve başarısız istek sayılarının bolusa oranları (demand/delivery ratio) gereksinim duyulan analjezik miktarı, ağrı düzeyi, HKA'yı anlayabilme düzeyi ve anksiyete hakkında bilgi verir.

- **Kilitli kalma süresi**

Bir çeşit emniyet önlemi olarak tanımlanabilir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar ikinci bir doz alımını engeller. Bu sürenin tayini için, kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı ve analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi göz önünde bulundurulur. Böylelikle doz aşımı ve buna bağlı oluşabilecek yan etkiler engellenmiş olur.

- **Limitler**

HKA uygulamalarında emniyeti sağlamak için bulunurlar. Bir veya dört saatlik doz sınırlaması yapılabilir.

- **Bazal infüzyon**

HKA'nın sabit hızla verilen infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. HKA cihazlarında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon ile beraber bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Uygulamalar sadece bolus doz,

bolus + basal infüzyon, sadece basal infüzyon olarak da ayarlanabilir. Uygulama yolları; intravenöz, intramüsküler, subkutan, rektal, epidural ve intratekal şeklindedir.

2.8.3.1.2. Epidural HKA (HKEA)

İlk kez 1988 yılında Gambling ve arkadaşları tarafından bupivakain kullanılarak yapılmış olan HKEA uygulaması ile tekniğin güvenilir ve emniyetli olduğu ve aşırı sensoryal blok yapmadığı gösterilmiştir. Hastanın ağrı düzeyine göre opioid dozunun titre edilebilmesi, yöntemin optimal analjezi sağlaması yönündeki avantajlarındandır. İnfüzyon ve HKA tekniği rostral yayılım riskini azaltarak daha sabit bir BOS düzeyi sağlar ve yan etki insidansı azalır. Dezavantajları ise sabit hızlı infüzyonun neden olabileceği akut tolerans, aşırı opioid ihtiyacı ve opioid dozuna bağlı oluşabilecek solunum depresyonu, bulantı kusma, sedasyon, kaşıntı, idrar retansiyonu, barsak motilitesinde azalma, hipotansiyon ve konfüzyon gibi yan etkilerdir (35). Epidural uygulamada opioidlere ait yan etkilerden kaşıntı ve idrar retansiyonu diğer ajanlara göre daha sık görülürken, solunum depresyonu olasılığı çok düşüktür (98).

2.8.4. Postperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi

Postoperatif ağrı tedavisinde öncelikle opioid analjezikler, opioid olmayan analjezikler, rejyonel bloklarda kullanılan lokal anestezi ajanlar ve adjuvan analjezikler kullanılmaktadır (2).

2.8.4.1. Opioid analjezikler

Opioidler; ‘opium’, afyon bitkisinden (papaver somniferum) üretilmişlerdir. Opioid terimi; opioid reseptörüne bağlanan ve agonist etki ortaya çıkaran, doğal veya sentetik tüm maddeleri kapsar. Bu gruptaki ilaçlar hemen hemen aynı özelliklere sahip farklı etken madde ihtiva eden ilaçlardır. Kanseri ağrısı başta olmak üzere birçok akut ağrı sendromu olan hasta orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (10, 73, 99-103). Günümüzde 20’yi aşkın opioid farklı amaçlar için tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bunlardan morfin ve kodein gibileri doğal yollarla, diamorfin ve buprenorfin gibileri yarı sentetik yollarla ve

metadon ve meperidin gibileri de sentetik olarak elde edilmektedirler. Opioidler tanımlanmalarına kolaylık getirmek amacıyla reseptörlerine etkileri açısından dört alt sınıfa ayrılırlar (102);

1. Agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon ve oksikodon)
2. Agonist-Antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin ve dezosin)
3. Kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson)
4. Antagonist (nalokson)

Fakat uygulamada kolaylık sağlanması amacıyla güçlü ve zayıf opioidler olarak da iki başlığa ayrılabilir. Kodein, hidrokodon, dekstropoksifen, tramadol zayıf opioidlere, morfin, meperidin, fentanil, metadon ve hidromorfon da güçlü opioidlere örnek olarak verilebilir (101). Anestezide sıklıkla morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil ve remifentanil opioidleri kullanılmaktadır.

2.8.4.1.1. Opioidlerin etki mekanizması

Opioidlerin etki mekanizması, glukoprotein yapısındaki reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. Opioid reseptörleri μ (mü), κ (kapa), δ (delta), σ (sigma), ϵ (epsilon) reseptörleridir. (Tablo 2.1). Bu özel reseptörler vücut içinde, santral sinir sisteminin birçok yerinde (beyin sapı, talamus, nuc. amigdala, arka hipofiz ve medulla spinalis substantia gelatinosa'sında) yoğun biçimde bulunmakla birlikte akciğerlerde, kardiyovasküler sistemde, gastrointestinal sistemde, mesanede ve periferde de bulunabilmektedirler. Opioidin reseptöre bağlanması durumunda indirgeyici veya uyarıcı bir yanıt ortaya çıkabilir. Yanıt iyon kanalının şeklinde oluşabilecek bir değişikle ya da adenilat siklaz gibi diğer bir haberciyle gerçekleşir. Opioidlerin farmakodinamik özellikleri bağlanılan reseptör ve bağlanma afinitesi ile reseptörün aktivasyonu ve cevabıyla doğrudan ilişkilidir (101, 104, 105).

Reseptör aktivasyonu ağırlı uyaranın merkezi sinir sistemine iletimini engeller. Ayrıca dolaylı yoldan, inen inhibitör yolu aracılığı ile zararlı uyarıların modülasyonu da analjezi sağlayabilirler.

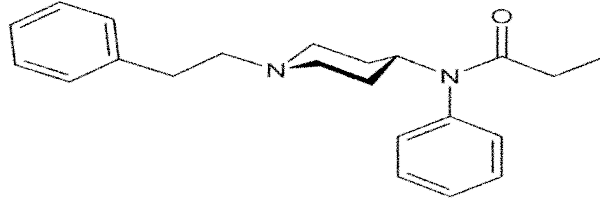
Tablo 2.1. Başlıca Opioid Reseptörleri (*Endojen opioidler)

Reseptör	Agonistler	Klinik etki
Mü (μ)	Morfin, Met-enkefalin* Beta-endorfin*, Fentanil	Supraspinal ve spinal analjezi(μ₁) Solunum depresyonu(μ₂) Fiziksel bağımlılık, Kas rijiditesi, Myosis, Öfori, Öğrenme, Bellek
Kappa (κ)	Morfin, Nalbufin, Butorfanol, Dinorfin*, Oksikodon	Spinal analjezi, Sedasyon, Disfori, Diürez, Miyosis
Delta (δ)	Leu-enkefalin* Beta-endorfin*	Analjezi Davranışsal bağımlılık Epileptojenik
Sigma (σ)	Pentazosin Nalorfin	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu
Epsilon (ε)	Beta- endorfin	Hormonal etki

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1- Tolerans | 10- Fiziksel bağımlılık |
| 2- Psikolojik bağımlılık | 11- Solunum depresyonu |
| 3- Konstipasyon | 12- Bulantı, kusma |
| 4- Sedasyon | 13- Konfüzyon |
| 5- Disfori | 14- Miyoklonus |
| 6- İdrar retansiyonu | 15- Pruritis |
| 7- Hipotansiyon | 16- Nöroendokrin sistem üzerindeki etkiler |
| 8- Oddi sfinkteri tonusunun artması | 17- Pulmoner ödem |
| 9- Öksürük refleksinin baskılanması | 18- Kserostomi |

2.8.4.1.1.1. Fentanil



Şekil 2.2. Fentanilin Kimyasal Yapısı

4- anilopiperidin serisine ait sentetik bir opioid olan fentanil (Şekil 2.2) 1950’li ve 1960’lı yıllarda Janssen Pharmaceutica tarafından sentezlenmiştir. Morfin ve meperidin ile karşılaştırıldığında daha etkin ve güçlü bir analjezik aktiviteye sahip olmasının yanında daha az yan etkileri olan bir opioiddir (106, 107). Lipid çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan, membrandan hızla geçerek merkezi sinir sistemine giriş yapabilir. Geçiş hızının morfinden 133 kat fazla olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Dolayısıyla etki başlangıç süresi kısadır (108). Ayrıca yapılan hayvan deneyleri sonucunda morfinden 100 ile 300 kat daha güçlü bir opioid olduğu ifade edilmiştir (109-111). Bu gibi özelliklerinden dolayı fentanil anestezi ve analjezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmış ve pekçok bilimsel araştırmada yer almıştır. Kilinikte fentanil ilk olarak nöroleptanaljezi bileşeni olarak droperidol ve haloperidol ile birlikte kullanılmaya başlanmış ve ilerleyen yıllarda intraoperatif analjezik olarak kullanımı yaygınlaşmıştır (112). Daha sonra kardiyovasküler stabiliteyi bozmaması sebebiyle intraoperatif ajan olarak kullanım popülaritesi artmıştır (113, 114). Fentanil yüksek lipid çözünürlüğü, hızlı ve etkili dağılımı nedeniyle etkin bir opioid olup intramusküler, intravenöz (bolus enjeksiyon, infüzyon, HKA, nöroaksiyal blok (epidural, intraketal), transdermal, transmukozal ve solutma gibi değişik yollarla hastaya uygulanabilmektedir.

2.8.4.1.1.1.1. Fentanilin farmakokinetiği

Intravenöz bolustan hemen sonra fentanil plazmadan vasküler dokulara (kalp, akciğer, beyin) hızla yayılmaya başlar. İlacın %80’i plazmadan 5 dakikadan az bir sürede (115), %98.6’sı da 1 saat içinde ayrılır (116). Buna ilave olarak, vasküler dokulardan kas ve yağlara doğru eliminasyonu da hızla gerçekleşmektedir (117).

Fakat kas ve yağ dokularından uzaklaşma süresi, başlangıçtaki yayılım hızına oranla oldukça düşüktür. Bunun sebebi de yüksek lipid çözünürlüğü ve yüksek kütleye sahip olması olarak açıklanabilir (118). Ancak adipoz dokuda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum Fentanilin yarı ömrünün $7,9 \pm 3,2$ saat olmasına sebeptir. Yine aynı özellik plasenta bariyerini de hızla geçmesini sağlar. Fentanil büyük oranda karaciğerde inaktif olan norfentanil, hidroksi-propionil-fentanil ve hidroksipropionil-norfentanil gibi metabolitlerine dönüşür (119).

2.8.4.1.1.2. Fentanilin farmakodinamiği

Pekçok çalışma analjezinin ve en belirgin yan etki olan solunum depresyonunun fentanil konsantrasyonuyla ilgili olduğunu söylese de aslında asıl önemli olan etki bölgelerindeki yani; beyin ve spinal korddaki opioid reseptörlerindeki fentanil konsantrasyonudur. Plasma konsantrasyonuyla bu bölgelerdeki konsantrasyonlar değişik değerlere sahiptir. Yapılan çalışmalarda belli bir standart kullanılmadığından veya farklı hasta grupları üzerinde uygulamalar yapıldığından kesin bir etki-konsantrasyon skalası oluşmamıştır (120, 121). Genel anlamda 0.6-3.0 ng/ml dozajda intravenöz uygulanan fentanilin etkin bir analjezik etki göstereceği ifade edilmiştir (120, 122-126).

Loper ve ark.(127) tarafından yapılan çalışmada 0.6-3.0 ng/ml konsantrasyon aralığında iv olarak uygulanan fentanilin etkin postoperatif analjezi sağladığı ifade edilmektedir. Fakat ağrı kontrolünün dinlenme durumunda, etkin hareket ve öksürmede değiştiği saptanmış olup konsantrasyon artırımının bunu düzenleyebileceği öngörülmüştür. Yapılan çalışmalar neticesinde fentanil konsantrasyonu ile solunum depresyonu arasında yakın ilişki olduğu ortaya konmuştur. Solunum depresyonunun yaşla, yapılan operasyonla, farmakodinamik yanıtlarla değişebilirliğinin olmasına karşın, genel anlamda plazma fentanil konsantrasyonunun 2 ng/ml'yi aşması durumunda klinik olarak solunum depresyonu gözlenebilmektedir (122, 128).

2.8.4.1.1.1.3. Fentanilin yan etkileri

Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5-2 ng/ml konsantrasyonda iyi bir postoperatif analjezi sağlar (129). Klinik olarak kardiyovasküler depresyon yapmaması, 1978 yılından beri kardiyak anestezide oldukça yoğun bir şekilde kullanılmasına olanak tanımıştır. Fentanil analjezik (2 -10 mg/kg) ve anestetik (30 -100 mg/kg) dozlarda, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur (130). Çünkü fentanil histamin salınımına neden olmaz. Miyokard kontraktilitesinde ya çok az, ya da hiç bir değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner kama basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Hipotansiyon çok enderdir ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi nedeniyle oluşur. Atropin veya glikopirolat ile premedikasyon veya efedrin ya da panküronyum ile bradikardinin antagonize edilmesi sonucu hipotansiyon önlenabilir (131-134).

2.8.4.2. Non-opioid analjezikler

Opiooid analjezikler dışında kalan analjezikler, bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşmesi nedeniyle ‘nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar’ (NSAİİ) olarak tanımlanmaktadır. Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri vardır. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri güçlü analjezik olan ancak antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı oluşturmadıklarından, ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar. Ancak bu grup ilaçların büyük çoğunluğu grup etkisi olarak gastrointestinal yan etkilere neden olabilmektedir. Genellikle hafif ve orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için kullanılmaktadırlar.

- 1) Salisilatalar; aspirin, sodyum salisilat, salisilik asid, mesalazin
- 2) Para-aminofenol türevleri; parasetamol, asetaminofen,
- 3) Pirazolon türevleri; aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon ve oksifenbutazon

- 4) Profenler (Fenilpropionik Asid Türevleri); ibuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asid,
- 5) Fenilasetik asid türevleri; diklofenak sodyum, nabumeton
- 6) İndolasetik asid türevleri; indometazin, tolmetin, ketoralak trometamol, sulindak
- 7) Fenamik asid türevleri; mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat, tolfenamik asid
- 8) Oksikamlar ve diğer ilaçlar; piroksikam, tenoksikam, prokuazon, azapropazon, metotrimoprazin
- 9) COX-2 İnhibitörleri; etodolak, metoksikam, nimesulid (135, 136)

2.8.4.3. Lokal anestezi

2.8.4.3.1. Lokal anestezi tanımı

LA'lar, uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir liflerinde, nöronlarda ve uyarılabilir dokularda depolarizasyonu ve yayılımını engelleyerek, geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yolaçan maddelerdir (137,138). LA'lar, uyarılabilir dokuların voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek uyarıların santral sinir sistemine ulaşımını engelleyen ve geri dönüşümlü bölgesel anestezi uygulamalarında kullanılan, kimyasal olarak birbirine benzer ajanlar grubudur. Değişik yollarla uygulamaları yapılabildiği gibi özel sinir bloklarında uygulandıklarında analjezik olarak da etki gösterebilen etken maddelerdir. Uygulandıkları bölgeyle sınırlı bir etki gösterirler ve sinir lifleri üzerinde herhangi bir hasara neden olmazlar (139, 140).

2.8.4.3.2. Lokal anestezi etki mekanizması

LA'ların temel etki yerleri hücre membranları olup sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. İlk olarak elektriksel uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar, iletim yavaşlar ve sonunda tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, anestezi meydana gelmiş olur. Ancak LA'lar sinir lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (137, 141, 142). LA'ların membranı nasıl stabilize ettikleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan mekanizma Na^+ reseptörleri ile voltaj kapılı Na^+

kanalları üzerinde etkileridir. Bu kanallar; biri geniş α ünitesi, ikisi daha küçük β_1 ve β_2 olmak üzere üç alt üniteden oluşur. α alt ünitesi de dört (I-IV) homolog yerleşim gösterir. Bunların yerleşimindeki değişiklikler kanalın açılmasına yani depolarizasyona neden olur. Çoğu LA α -alt ünitesine bağlanır ve ardışık kanal aktivasyonunu önleyen ve geçici büyük Na^+ akışı ile ilişkili membran depolarizasyonunu engelleyen voltaj-kapılı Na^+ kanallarını hücre içinden bloke eder. Her tip sinir lifi LA'lerden etkilenir ancak bu etkilenim eşit düzeyde olmaz. Bu etki; ince liflerde kalın liflere göre, myelinsiz liflerde de myelinlere göre daha çabuk ve daha düşük ilaç konsantrasyonunda görülür. Myelinli sinirlerde ($A\alpha$, $A\beta$, $A\tau$, $A\delta$, B) myelin LA'nın sinir lifine ulaşımını güçleştirdiğinden, anestezi daha yüksek konsantrasyon ve uzun sürede sağlanır. Myelinsiz lifler (C) öncelikle etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç en son etkilenir. Otonom lifler (ince, myelinli B ve myelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenlerden olup, o bölgede vazodilatasyon, kaslarda öncelikle tonus azalmasıyla gevşeme, daha sonra paralizi gelişmektedir.

2.8.4.3.3. Lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri

LA ilaçlar, aminoester ya da aminoamid türevleridir. LA'lar, ester veya amid bağıyla birbirinden ayrılan bir lipofilik bir de hidrofilik grup içeren moleküllerdir. Genellikle lipofilik grup bir benzen halkasıdır. Hidrofilik grup olarak sekonder veya tersiyer amin içererek fizyolojik pH'da pozitif yüklü zayıf baz özelliği kazanırlar (140).

LA'lar, ara zinciri oluşturan ester ya da amid bağına göre iki grupta incelenirler :

- Ester grubu LA'lar: Prokain, Proparakain, Tetrakain, Klorprokain, Kokain, Benzokain, Diklonin

- Amid grubu LA'lar: Lidokain, Etidokain, Mepivakain, Levobupivakain, Bupivakain, Prilokain, Artikain.

Her iki gruptaki LA'lar arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve allerji oluşturma potansiyeli bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Ester bağı esterazlarla hidrolize uğrar. Metabolizma sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa allerjik reaksiyon yapabilir. Amid grubundaki LA'lardaki amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar diğer gruba göre daha stabil olup allerjik reaksiyonlar daha nadir görülmektedir. Günümüzde kullanılan bütün LA'lar en az bir amin fonksiyon taşırlar ve zayıf baz yapısındadırlar. Bir proton (H^+) alarak tersiyer

amin tuzlarını oluştururlar ve bu sayede sudaki çözünürlükleri artmış olur. İyonizasyon dereceleri ilacın pKa'sı ve ortamın pH'sıyla doğrudan ilgilidir. Bu ilaçlar genellikle periferik sinirde eksitasyon ve iletim mekanizmasını inhibe ederler. Sistemik olarak verilmeleri durumunda, merkezi sinir sisteminde impuls iletimlerini ve kalbin elektriksel ileti sistemini etkileyebilirler (139, 140).

2.8.4.3.4. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği

Absorbsiyon

Müköz membranların çoğunun LA penetrasyonu için zayıf bir bariyer olması hızlı bir etki başlama süresine neden olur. Diğer yandan, sağlam deriden geçilmeleri için için yüksek bir su çözünürlüğü, analjezi oluşturabilmeleri için de yüksek bir lipid çözünür LA bazın varlığı gerekmektedir. LA'ların sistemik emilimi aşağıdaki faktörlerden etkilenmektedir:

- Enjeksiyonun yeri: Sistemik emilimin hızı, enjeksiyonun yapıldığı bölgenin kanlanması ile orantılıdır: İntravenöz > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakiyal plexus > siyatik > subkutanöz.
- Vazokonstriktör kullanımı: Epinefrin, daha az olarak da fenilefrin veya norepinefrin uygulandıkları alanda vazokonstriksiyona neden olarak LA emilimini azaltırlar. Emilimin azalması nöronal alımı, analjezinin etkisini artırır, etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Epinefrin α_2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile da analjeziyi artırabilir ve uzatabilir.
- Solüsyonun pH'sı, yağda erirliği absorpsiyonunu etkiler (140).

Dağılım

- Doku perfüzyonu; kanlanması fazla olan organlar (beyin, akciğer, böbrek, kalp) başlangıçtaki hızlı alımdan (α fazı) sorumludur, bunu daha az kanlanan dokulara (kaslar ve barsak) daha yavaş dağılım (β fazı) izler.
- Doku/kan partiyon katsayısı: LA'lar plasmada α_1 glikoprotein ve albumine bağlanır. Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma anesteziğin kanda kalmasını sağlarken, yağdaki çözünürlüğün yüksek olması dokuya alınımını kolaylaştırır. LA'ların bağlandığı proteinler kanser, kronik ağrı, travma,

enflamasyon, üremi, ameliyat ve infarktüs sonrası dönemde artarken, yenidoğanda erişkine göre daha düşüktür. LA'lar kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aşarken midede absorbe olmazlar.

- Doku kitlesi: Doku kitlesinin büyük olmasından dolayı kas dokusu LA'lar için önemli bir rezervuar oluşturur.

Metabolizma ve atılım

- Ester tip LA'lar plazma ve eritrositler içindeki pseudokolinesteraz veya butirilkolinesteraz ile metabolize edilirler. Prokain ve benzokain metabolizması sonucu allerjik reaksiyonlara neden olabilen PABA açığa çıkar. Serebrospinal sıvıda esteraz enzimleri olmadığından, LA etkilerinin sonlanması bunların dolaşım sistemine alınmasına bağlıdır
- Amid tip LA'lar ise karaciğerdeki p-450 mikrozomal enzimlerince N-dealkalizasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilirler.

2.8.4.3.5. Lokal anesteziklerin farmakodinamiği

Anestezik etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan LA'ların etkinliğini belirleyen en önemli özellik, yağda erirliği olup moleküldeki total karbon atomlarının sayısının fazlalaşması ile artar. LA'ların etkinliğini ölçmede kullanılan göreceli etkinlik kavramı C_m 'dir. Bir sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu olan C_m ; sinir lifinin çapı, ortamın pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu, sinir uyarı hızından etkilenir. Sinir lifinin kalınlığı ile C_m büyüklüğü doğru orantılıdır.

Etki süresi

LA madde Na^+ kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlandığından, plazma ve membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği, periferik damar tonusu üzerindeki etkileri LA'ların etki sürelerini belirleyen faktörlerdir. Kokain, prokain, klorprokain zayıf güçte ve kısa etkili; lidokain, mepivakain, prilokain, artikain orta etkinlikte ve orta etki süreli; ametokain, etidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain ise güçlü ve uzun etkili LA'dır.

Etki hızı

İn vitro olarak en önemli etken ilacın pKa' sı iken, in vivo olarak ilacın sinir dokusu dışındaki dokulara infüzyon hızı ve yoğunluğu önemli etkenlerdir. Daha az yağda çözünen ajanların etkileri genellikle daha hızlı başlar. Fizyolojik pH'ya yakın pKa değerleri olan LA'lar, sinir hücresi membranını geçebilen daha yüksek bir non-iyonize baz konsantrasyonuna ve genellikle daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olacaktır.

Diferansiyel blok

Bir LA ilacın sensoryal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Diferansiyel duyusal blokaj, motor fonksiyonlar korunarak anestezi sağlayan bir blok olup, lokal anestezik seçiminde aranan bir özellik olabilir. Ne yazık ki, sadece bupivakain ve ropivakain duyusal sinirlere biraz selektivite gösterir. Etidokain ise sensoryal blokla birlikte derin bir motor paraliziye neden olur. Sinirlerdeki internodal aralığın farklı olması da bu etkinin ortaya çıkmasında etkilidir. Bir sinirin belli uzunluktaki kısmı lokal anesteziklerle temas ettiğinde bütün lifleri bloke olurken, daha kısa bir kısmı temas ettiğinde internodal aralığı uzun olan A α lifleri etkilenmezken, aralığın kısa olduğu A δ lifleri bloke olmaktadır (137-140).

2.8.4.3.6. Lokal anesteziklerin sistemik etkileri

Kardiyovasküler sistem

LA'lar myokardın kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltır, anormal veya hasarlı myokard liflerinde otomatizmayı deprese ederek aritmiyi önlerler. İlacın niteliği ve mevcut damar tonusuna göre, damar düz kaslarına direkt etki ile vazodilatasyon yaparlar. Sadece kokain vazokonstriksiyon yapar. Santral bloklarda sempatik blokaj ile hipotansiyona, vazomotor merkezin uyarılmasıyla da kardiyak output da artışa, doz aşımında ise depresyon ve hipotansiyona neden olurlar.

Santral sinir sistemi

Kan-beyin bariyerini kolayca aştıkları için beyin, dolaşımdaki LA düzeyinin yükselmesine çok duyarlıdır. Doz aşımının ilk semptomları; ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bulanık görmedir.

İnhibitör yolların selektif blokajı sonucu huzursuzluk, ajitasyon, sinirlilik ve paranoya görülebilir. Santral sinir sisteminin depresyonu ile konuşma bozukluğu, uyuklama, şuur bulanıklığı gelişir. Tonik klonik nöbetlerin öncesinde kas seyirmeleri görülebilir ve genellikle solunum arresti takip eder. Ayrıca medüller depresyon sonucu konvülsiyon, bilinç kaybı, apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişebilir (137, 140).

Solunum sistemi

LA'ların medüller solunum merkezini deprese etmeleri sonucu veya frenik ve interkostal sinirlerin paralizisiyle apne gelişebilir. LA'lar bronş düz kasını gevşetirler.

İmmünolojik

LA'lara karşı gerçek hipersensitivite reaksiyonu nadiren karşımıza çıkar. Nötrofil aktivasyonunda lizofosfatidik asitin etkisini inhibe ederek cerrahiye inflamatuvar yanıtın azalmasında etkili olabilirler.

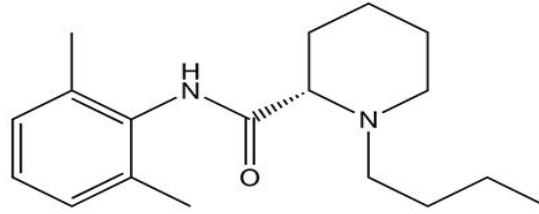
Kas iskelet sistemi

İskelet kasma direkt enjekte edildiklerinde miyofibrillerin hiperkontraksiyon, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerleyen miyotoksisiteye neden olabilmektedir.

Hematolojik

Lidokain trombozu engelleyip, trombositlerin agregasyonunu azaltarak koagülasyonu azaltır.

2.8.4.3.7. Levobupivacaine



Şekil 2.3. Levobupivakainin Kimyasal Yapısı

Levobupivakain (Şekil 2.3) aminoamid türevi LA'ların bir üyesidir. Bupivakainin kardiyotoksik etkisinden R(+) enantiomerinin sorumlu olduğu düşünülerek 1999'da bupivakainin saf S(-) enantiomeri olan Levobupivakain geliştirilmiştir. Aynı dozlardaki bupivakain ile anestezik ve analjezik özellikleri büyük oranda benzer bulunmuştur (31, 38). Bupivakain uzun etkili bir anestezik olduğundan bölgesel ve obstetrik anestezide 30 yılı aşan bir süredir kullanılmaktadır. Bu ilaç iyi bir motor ve duyu ayrımı gösterir ve etki süresinin uzatılması ve sistemik emiliminin azaltılması için epinefrin'e ihtiyaç duymaz (143). Analjezi sağlamak için lidokain gibi doz artımına veya tekrarına gereksinimi olmaz. Bu gibi özelliklerinin yanı sıra en önemli dezavantajı kardiyak toksisite olmasıdır (144-146). Levobupivakain de diğer lokal anestezikler gibi voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederler ve sodyum iyonlarının girişini azaltır. Böylece membran depolarizasyon hızını azaltırlar ve aksiyon potansiyelinin iletimini bloke ederler (147).

Değişik anestezik tekniklerde etki başlangıç süresi 15 dakika civarında saptanmıştır (38). Erişkinlerde yapılan epidural levobupivakain uygulamalarında sensoriyal blok süresinin 200 mg'a yakın dozlarda 9 saate kadar sürdüğü gösterilmiştir (38). Yine levobupivakainin erişkinlerde intratekal 15 mg uygulandığında 6,5 saate kadar sensoryal blok sağladığı gösterilmiştir (38).

2.8.4.3.7.1. Levobupivakainin farmakokinetiği

Levobupivakain eşdeğer dozlarının iv infüzyonundan sonra, ortalama klirensi, dağılım hacmi ve terminal yarı ömrü diğer aminoamid türevi lokal anesteziyelere benzerdir. Fakat koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada dextrobupivakain ile levobupivakainin farmakodinamiği karşılaştırılmış ve bazı enantiomerlerin seçici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir (148, 149).

Levobupivakainin ayrışma zaman sabiti 2 saniye civarındadır ve bu da lidokaininkinden 10 kat yavaş olduğunu göstermektedir. Lidokainin Na^+ reseptörlerindeki farmakodinamiği “hızlı-içeri-hızlı-dışarı” olmasına karşın levobupivakainin ki “hızlı-içeri-yavaş-dışarı”dır (150). Bu da Na^+ kanalları üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda levobupivakainin daha kardiyak depresan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada ise bupivakainin potasyum kanallarını bloke etmede levobupivakainden 7 kat daha güçlü olduğu ifade edilmiştir (151).

Benzer dozlarda bupivakaine göre daha az kardiyotoksositeye sahip olan levobupivakain kanda yüksek konsantrasyonda bulunması durumunda kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite ve periferik vasküler değişimlere sebebiyet verebilir. Aşırı konsantrasyonlar kalp iletimini ve eksitabilitesini baskılayarak atriyoventriküler bloklara, ventriküler aritmilere ve hatta ölüme neden olabilir.

Levobupivakainin sistemik emilimden sonra merkezi sinir sisteminin uyarılmasına veya depresyona ya da her ikisine birden neden olabilir. Merkezi sinir sistemindeki uyarılma sonucu huzursuzluk, ürperme, tremor ve konvülziyonlar hatta koma ve kardiyo-respiratuar arrest gelişebilir (38).

2.8.4.3.7.2. Levobupivakainin yan etkileri

Levobupivakain ile reaksiyonlar diğer amid yapılı anesteziyelere gibidir. Faz II/III çalışmalarda levobupivakain uygulanan bütün hastaların % 5’inden fazlasında meydana gelen yan etkiler; hipotansiyon, bulantı, kusma, postoperatif ağrı, ateş, anemi, kaşıntı, konstipasyon, baş dönmesi, fetal distres’dir. Asteni, ödem, postural hipotansiyon, hipokinezi, istemsiz kas kontraksiyonu, generalize spazm, tremor, senkop, aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arrest, ileus, bilirubin yükselmesi, konfüzyon, apne, bronkospazm, dispne, pulmoner ödem, solunum yetmezliği,

terlemede artış, deri renginde değişme gibi yan etkilerin insidansı ise %1 den azdır (38).

2.8.4.4. Adjuvan analjezikler

Primer endikasyonları ağrı tedavisi olmadığı halde, kullanılan analjezik ilaçların etkilerini potansiyelize eden ve yan etkilerini azaltan ilaçlardır.

Klonidin; inen yollarda ve arka boynuzdaki α_2 adrenerjik reseptörlere agonistik etkisi ile nosiseptif nöron iletimini bloke eder. Na^+ kanal inhibisyonu ile K^+ kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonuna neden olur, uyarılabilirliği azaltarak lokal anestezi etki ile analjeziyi artırır. Oral, parenteral, epidural, intratekal, periferik sinir blokları ve intraartiküler analjezide adjuvan olarak kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde tek başına yeterli analjezi oluşturamaz.

Ketamin; glutamat ve aspartat gibi eksitatuar nörotransmitterlerin reseptörü olan NMDA reseptörlerini antagonize ederek depolarizasyonları azaltıp, eksitator iletimi bloke eder. Epidural, spinal ve kaudal uygulamalarda blok ve postoperatif analjezi kalite ve süresi artmaktadır.

Magnezyum; voltaj bağımlı iyon kanallarını bloke eden non-kompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Magnezyum sülfatın (MgSO_4) iv kullanımıyla intraoperatif hipnotik ve analjezik ihtiyacın azaldığı, nöromusküler bloğun uzadığı ve postoperatif analjezik ihtiyacın azaldığı gösterilmiştir. İntratekal ve epidural kullanımı ile spinal kordta bulunan NMDA reseptörlerini etkileyerek anestezi süresini uzattığı, postoperatif analjezik ihtiyacı azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (152).

Neostigmin; kolinesteraz inhibisyonu ile arka boynuzdaki muskarinik reseptörlerde asetil kolin birikimine neden olmakta ve LA' lar ile oluşan aksonal iletim bloğunu artırabilmektedir.

Gabapentin; gama-aminobutirik asit (GABA) analogu olup nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde endikedir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak eksitator nörotransmitter salınımını ve santral sensitizasyonu inhibe ederek spinal kordtaki glutaminerjik iletimi ve P maddesinin salınımını baskılar (100).

2.8.4.5. Lokal anestezi ve opioidlerin Epidural kullanımı

Epidural aralığa verilen ilaçlar afferent uyarıları ve spinal kordun bu uyarıları işleyişini bloke eder veya module ederler. Epidural aralık dura ve membranların bütünlüğünün korunması sebebiyle intratekal aralığa göre daha avantajlıdır. BOS kaçağına bağlı baş ağrısı görülmez ve menenjit riski daha azdır. Epidural aralığın dezavantajları damardan zengin oluşu ve yağ dokusu içermesidir. Bu durum, uygulanan ilacın ekstradural yağ dokusu tarafından alınması ya da epidural venlerce absorbe edilmesi sonucu nöral blokaj için kalan ilaç miktarının azalmasına neden olur. Subaraknoid boşluğa göre yabancı cisimlere karşı daha çok reaksiyon vererek epidural kataterler çevresinde günler yada haftalar içinde fibröz bir dokunun oluşması da istenmeyen diğer bir etkidir. Sürekli epidural infüzyonda, aralıklı infüzyona göre bu etki daha az görülebilir.

LA' lar epidural ve subaraknoid uygulamalarında, duramaterden geçerek spinal kökler, mikst spinal sinirler ve anesteziğin yağda eriyebilirliğine bağlı olarak spinal kord yüzeyinin 1 mm veya daha derininde reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Epidural ve subaraknoid enjeksiyonlarda LA' lar spinal kord ve spinal köklerdeki lipidler tarafından emilinceye ya da bu bölgedeki kan damarları tarafından uzaklaştırılıncaya kadar etkilerini sürdürmeye devam ederler.

Opioidler substantia gelatinosa'daki reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Epidural aralığa verilen opioidin bir kısmı BOS'a ve omuriliğe ulaşır. İlacın yağda erirliği ve molekül ağırlığına bağlı olarak bir kısmı kan dolaşımına absorbe edilirken bir kısmı epidural aralıktaki yağ dokusuna bağlanır. Yağda eriyebilen opioidler epidural boşluktaki vasküler yapılara daha çabuk geçer. Düşük molekül ağırlıklı ilaçlar, duramaterden daha kolay geçer. Duradan geçen ilacın yağda eriyebilirliği düşük olduğu oranda BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşırken, kalış süresi de o oranda uzun olur ve rostral olarak yayılabilir. LA' lar ve opioidler, yağda eriyebilirlik ve molekül ağırlığı bakımından benzer olduklarından etki yerlerine hemen aynı zamanda ulaşırlar. Vasküler emilim ve komşu yağ dokusu tarafından bağlanma sonucu oluşan kayıplar da benzerdir.

LA ve opioid kombinasyonları postoperatif ağrı için geniş çapta kullanılmaktadır. Bu analjezinin avantajı, minimal motor blok sağlarken minimal hipotansiyon görülmesidir. Sinerjinin mekanizması tam olarak ortaya konamamış

olsa da LA afferent inputu azaltarak opioid doz yanıt eğrisini sağa kaydırıyor olabilir. Klinik gözlemler, kombine ilaç infüzyonunun selektif blokaj oluşturup, duyuşal ve motor fonksiyonları bozmadan ağrı liflerini bloke ettiğini göstermektedir(38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra (Etik kurul no:2007/400-88) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Ortopedi ameliyathanesinde kombine spinal-epidural anestezi yöntemiyle total diz protezi planlanan 50-75 yaş arası ASA I-II risk grubunda, vücut ağırlığı 60-90 kg arası olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara operasyondan bir gün önce saat 24:00'dan sonra katı veya sıvı gıda almamaları gerektiği bildirildi. Hastaların operasyon öncesi fizik muayenesi yapıldı, vital bulguları, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzimleri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, açlık kan şekeri, bilirubin değerleri, akciğer grafisi, hepatit ve HIV biyogöstergeleri kontrol edildi.

Çalışmada kullanılan ilaçlara karşı bilinen alerjisi olanlar, solunum rezervi düşük hastalar (amfizem, kifoskolyoz), bronşiyal astım, karaciğer fonksiyon bozukluğu, konvülsif hastalıklar, hipovolemi, kanama bozukluğu, Mono Amin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanımı olan hastalar, son altı ay içinde peptik ülser veya kanama hikayesi olanlar, bilinen ya da şüphe edilen serebrovasküler kanaması olanlar ve kooperasyon sağlanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygun olan hastalar yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Ameliyat masasına alınan tüm hastaların EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), non-invaziv kan basıncı (TA) monitorizasyonu yapıldı. 18 G intraket ile damar yolu açılıp 10 ml/kg % 0.09 NaCl infüzyonu verildikten sonra hastanın ilk kayıtları alındı. Bu sırada hastalar bilgisayarda hazırlanmış rasgele numara listesine göre, çalışmaya giriş sıralarına uygun olarak kapalı zarf usulü ile iki ayrı gruba ayrıldı (Grup L ve Grup F). Hastalara oturur pozisyonda aseptik şartlar sağlanarak uygun intervertebral aralıktan (L3-L4 veya L4- L5) 20 mg %2 Prilokain (Citanest®, AstraZeneca, İstanbul) ile cilt, ciltaltı infiltrasyon anestezi uygulandıktan sonra kombine spinal epidural katater seti (Combifix®; Egemen, İzmir, Türkiye) içindeki 18 G Touhy iğnesiyle direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralık saptandı. Tuohy iğnesinin içinden 27 G spinal iğne geçirilerek dura ponksiyonu yapıp BOS gelişi görüldükten sonra 3 cc % 0,5 Levobupivakain(Chirocaine®, Abbot, Norveç)

enjekte edildi. Spinal iğne çıkarıldıktan sonra Tuohy iğnesinin epidural aralıkta olduğu tekrar kontrol edildi ve Tuohy iğnesinin içinden epidural kateter yerleştirildi. Kateterde BOS veya kan gelmediği saptandıktan sonra 3 ml %2 lidokain + 5 µgr/mL Epinefrin ile test dozu verilerek, kataterin spinal aralıkta veya epidural vende olmadığı saptandıktan sonra katater 3-5 cm içeride kalacak şekilde cilde tespit edildi. Sensoryal blok seviyesi pin prick testi ile motor blok ise Bromage yöntemi ile kontrol edildikten sonra operasyona başlandı. Operasyon bitiminde, son cilt sütürünün atıldığı sırada; HKA cihazı (Baxter AP II, Baxter, Germany: *Flow Rate Accuracy: +/- 10%, Basal Rate: 0.1 – 9.9 ml/hr, Continuous Rate: 0.1 – 19.9 ml/hr, PCA Dose, Bolus, and Priming Rate: 90 ml/hr PCA Dose Volume Selections: 0.0 – 9.9 ml*) (Şekil 3.1) kullanılarak epidural yolla bir gruba levobupivakain infüzyonu, diğer gruba levobupivakain + fentanil infüzyonu başlandı.

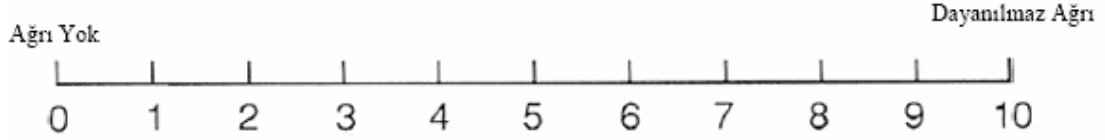
Grup L (n=20): HKEA yöntemi ile % 0.125 Levobupivakain infüzyonu ,10 mL yükleme dozu, 5 mL /saat infüzyon, 5 mL bolus, 10 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 40 mL olacak şekilde ayarlandı.

Grup F (n=20): HKEA yöntemi ile % 0.125 Levobupivakain+ Fentanil 4 mcg/mL infüzyonu, 10 mL yükleme dozu, 5 mL /saat infüzyon, 5 mL bolus, 10 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 40 mL olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 3.1. Hasta kontrollü analjezi cihazı

Hastaların operasyon bitimi(T_0), yükleme dozu verildiği an (T_1) ve sonrasındaki 5. (T_2), 10. (T_3), 30. (T_4), 60. (T_5) dk, 2. (T_6), 4. (T_7), 6. (T_8), 12. (T_9) ve 24. (T_{10}) saatlerdeki ; istirahat ve hareketle duydukları ağrıları vizüel analog skala (VAS) (Şekil 3.2) ile motor blok düzeyi Bromage skorları (0- Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir, 1- Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz, 2- Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir, 3- Ayak eklemi veya baş parmağını oynatamaz, tam paralizi) ile sedasyon derecesi Ramsay Sedasyon Skalası (1- Sinirli, ajite ve/veya huzursuz 2- Koopere, oriyente sakin, 3- Sadece emirlere uyuyor, 4-Uyuyor, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen yanıt veriyor, 5- Uyuyor, glabellaya vurma veya yüksek sese yavaş yanıt veren hasta, 6- Bu uyarılara yanıt vermiyor) ile, ilaçlara bağlı oluşabilecek bulantı ve/veya kusma Numerik Rank Skalası (0- Bulantı yok, kusma yok, 1- Bulantı var, kusma yok, 2- Bir kez kusma, 3- İki veya daha fazla sayıda kusma) ile değerlendirilirken aynı takip dönemlerinde arteriyel kan basınçları, kalp atım hızları, solunum sayıları kaydedildi. Hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, kaşıntı, idrar retansiyonu, baş ağrısı gelişmesi durumunda kaydedildi. Opioidlere bağlı gelişebilecek olan hemodinamik değişiklik olarak kan basınçları ölçümlerinde, arteriyel basınçta %20 den fazla düşüşü hipotansiyon olarak değerlendirilerek sıvı replasmanı uygulandı. Yetersiz olduğu durumlarda iv 5-10 mg efedrin yapıldı. Kalp hızı 40 atım/dk altına düştüğünde 0.5 mg atropin yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. Solunum sayısı 10/dk altında, $SpO_2 < \%90$ ise solunum depresyonu olarak kabul edildi. Sözlü uyarı, O_2 tedavisi, iv Nalokson tedavisine rağmen gerekirse maske ile solunum desteği sağlandı. Postoperatif 4. saatte idrara çıkamayan ve glob vesikale şikayeti tarif edenler idrar retansiyonlu olgular olarak kabul edilip gerektiğinde sonda ile tedavi edildi. Bulantı kusma durumunda iv metoklopramid HCl (Metpamid® 10 mg ampul, Sifar, İstanbul) verildi. HKEA yöntemine rağmen ağrı kontrol edilemezse (VAS 6 ve üzerinde ise) im Diklofenak sodyum (Dikloron® 75 mg ampul, Deva, Türkiye) tedaviye eklendi.



Şekil 3.2. Vizüel analog skala

Operasyon sabahında saat 08:00'de (t_0), HKEA başlangıcında (t_1) ve bitiminde (t_3), postoperatif 1. (t_2) ve 2. günde (t_4) saat 08:00 de olmak üzere toplam 5 kez kan örnekleri alındı. Kan örnekleri ACTH çalışması için EDTA'lı tüplere, Kortizol ve PRL çalışması için de kuru jelli tüplere alınarak bekletilmeden santrifüje edildi ve $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanıp, çalışma sonunda toplu olarak 'Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer (Bio-Rad, UK) cihazında, ACTH- ELİZA, Kortizol-ELİZA ve Prolaktin ELİZA kitleri (DRG®, Diagnostics, DRG International, USA) ile çalışıldı. Rutin hasta takibinde olan preoperatif ve postoperatif biyokimya ve hemogram sonuçları (Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), BUN, kreatinin (Cre), sedimantasyon (Sedim) ve C-reaktif protein (CRP) ile hemoglobin (Hgb), hemotokrit (Htc), lökosit (Lök), trombosit (Plt) incelendi.

Tüm olguların HKA cihazı bilgileri (total ilaç dozu, bolus isteği, bolus verilen miktarı) kaydedildi. Postoperatif 24. saatte epidural kataterleri çıkartıldı.

HKEA yöntemi ile verilen analjeziklere bağlı kontrol altına alınamayan hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, konvulsiyon gibi yan etkilerin oluşması veya hastanın kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak istemesi durumunda, çalışmaya son verildi. Tüm olguların teknik hakkında değerlendirmeleri 'Bir sonraki olası ameliyatımda; HKA yöntemini tercih etmezdim veya HKA yöntemini tercih ve tavsiye ederdim' olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin değerlendirilmesinde Minitab 15 Statistical Software (Minitab Inc.,PA,USA) kullanıldı; $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında, ANOVA (*analysis of variance*) istatistik programı, oranları karşılaştırmak için 2 Oran testi kullanıldı. Birbirine bağlı örneklerde ortalama farkların karşılaştırılması için çiftli t-test (*paired t-test*) kullanıldı. Medyan değerleri karşılaştırılması için mood's medyan test kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri, ASA sınıflamaları ve eğitim düzeylerinin dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir. Yapılan analizlerde (ANOVA, 2 oran testi) gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farkların olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) .

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik veriler, ASA sınıflaması, eğitim düzeyi değerlerinin gruplara göre dağılımı [(ort $\pm$ SS), (sayı,(%))]

	Grup L (n=20)	Grup F (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	68,76±6,45	65,92±11,89	0,412
Boy (cm)	165,53±10,05	160,58±11,37	0,227
Kilo (kg)	75,00±10,69	77,58±10,37	0,522
Operasyon süresi	1,72±0,36	1,71±0,27	0,963
ASA			
I	8 (%40)	7 (%35)	
II	12 (%60)	13 (%65)	
Cinsiyet			
Kadın	15 (%76)	12 (%62)	0,305
Erkek	5 (%24)	8 (%38)	
Eğitim Durumu			
okuryazar	4 (%20)	5 (%25)	
ilk	8 (%40)	6 (%30)	
orta	4 (%20)	4 (%20)	
lise	3 (%15)	4 (%20)	
üniversite	1 (%5)	1 (%5)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ASA: Amerikan anesteziyologlar birliği risk sınıflaması

Olguların preoperatif ve postoperatif dönemdeki biyokimyasal değerleri ve değişimleri Tablo 4.2’de verilmiş olup her hastanın kendi değerlerindeki farkların karşılaştırılması sonucunda her iki grupta postoperatif dönemde hemoglobin, hemotokrit, lökosit ve ALT değerlerinde azalma, Sedimantasyon ve CRP değerlerinde artış olduğu görüldü ($p<0,05$) .

Tablo 4.2. Hastaların ait preoperatif ve postoperatif biyokimyasal değerlerinin farklarının karşılaştırılması

	Grup L		Grup F	
	Fark	P değeri	Fark	P değeri
Hb (g/dl)	2,70	0,000	2,55	0,001
Htc (%)	8,21	0,000	6,85	0,002
Lök (K/uL)	2,70	0,001	1,85	0,029
Sedim (mm)	-66,50	0,000	-54,00	0,004
CRP (mg/L)	-85,60	0,005	-128,90	0,022
AST (U/L)	-0,10	0,952	1,00	0,580
ALT (U/L)	3,30	0,031	4,67	0,462
BUN(mg/dL)	-5,30	0,441	-9,20	0,102
Cre (mg/dL)	-0,06	0,388	-0,04	0,244
Glu (mg/dl)	-15,33	0,097	-42,00	0,102

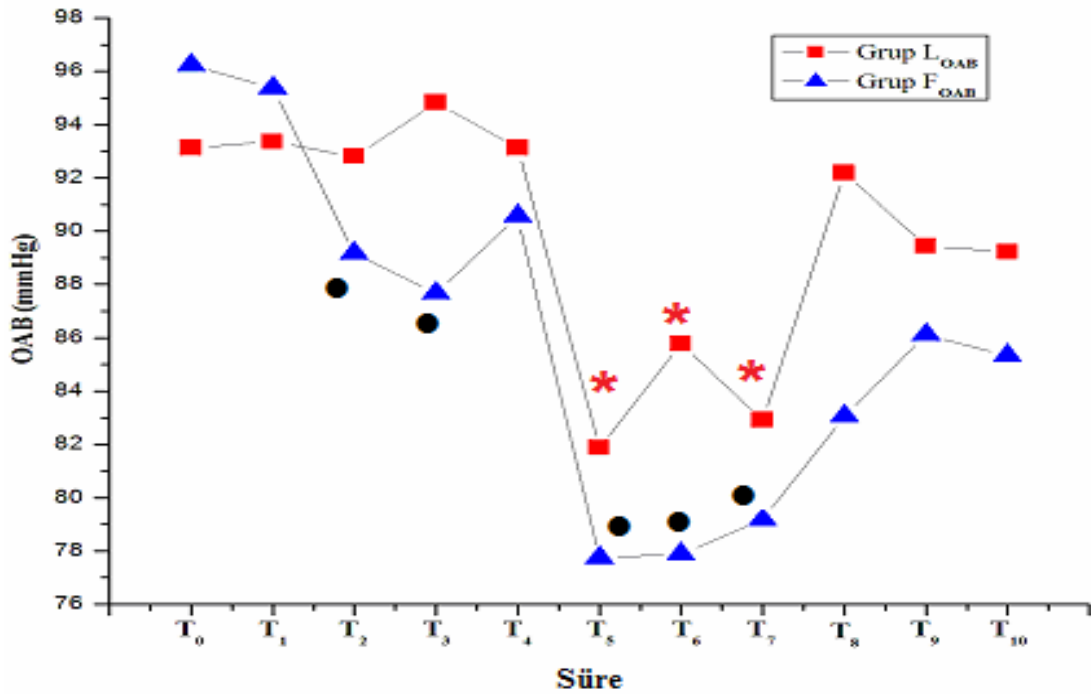
Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit, Lök: Lökosit, Sedim: Sedimentasyon, CRP: C-raktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz (AST), BUN: kan üre azotu, Cre: Kreatinin, Glu: Glukoz

Olguların ortalama arteriyel basınçları (OAB) Tablo 4.3'te ve OAB'nın zamanla değişim grafiği Şekil 4.1'de gösterilmiş olup OAB değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$) Fakat F grubundaki T_3 ve T_4 zamanlarındaki OAB düşüşünün L grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1). Grup içi değerlendirmede T_0 ile kıyaslandığında OAB değerleri Grup L'de T_5 , T_6 , T_7 Grup F'de de T_2 , T_3 , T_5 , T_6 ve T_7 anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) .

Tablo 4.3. Gruplara ait OAB değerleri (mmHg) (ort $\pm$ SS)

Süre	Grup L (n=20)	Grup F (n=20)	P değeri
T ₀	93,13 $\pm$ 14,36	96,23 $\pm$ 18,98	0,639
T ₁	93,36 $\pm$ 12,99	95,37 $\pm$ 12,72	0,710
T ₂	92,8 $\pm$ 12,99	89,17 $\pm$ 11,92 *	0,586
T ₃	94,83 $\pm$ 15,72	87,67 $\pm$ 15,29 *	0,315
T ₄	93,13 $\pm$ 10,62	90,56 $\pm$ 13,37	0,621
T ₅	81,87 $\pm$ 18,21 *	77,75 $\pm$ 18,18 *	0,558
T ₆	85,78 $\pm$ 12,11 *	77,88 $\pm$ 14,55 *	0,144
T ₇	82,92 $\pm$ 14,90*	79,17 $\pm$ 12,40 *	0,486
T ₈	92,19 $\pm$ 14,94	83,06 $\pm$ 9,79	0,078
T ₉	89,44 $\pm$ 7,17	86,11 $\pm$ 9,62	0,312
T ₁₀	89,23 $\pm$ 9,73	85,33 $\pm$ 9,96	0,357

SS: Standart sapma; OAB: ortalama arteriyel basınç; T₀: Bazal, T₁: Yükleme dozu, T₂: 5.dak, T₃: 10.dak, T₄: 30.dak, T₅: 60.dak, T₆: 2.saat, T₇: 4.saat, T₈: 6.saat, T₉: 12.saat, T₁₀: 24.saat; *: Grup L için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)



Şekil 4.1. Grupların ortalama arteriyel basınçlarının zamanla değişim grafiği

*: Grup L için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)

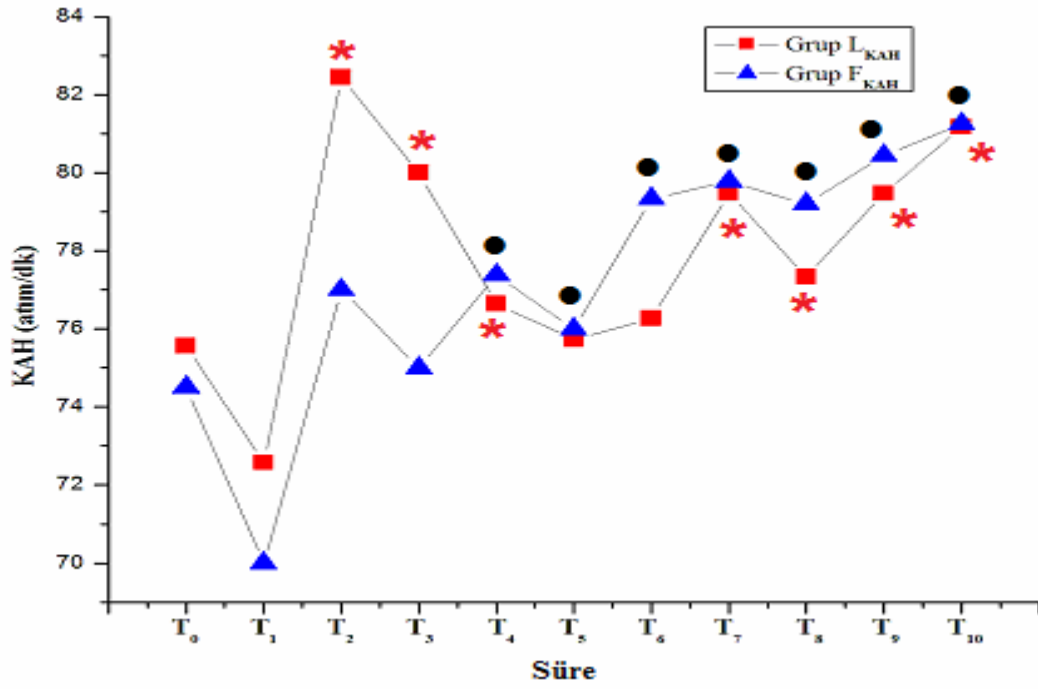
Grupların kalp atım hızları Tablo 4.4'te ve KAH'nın zamanla değişim grafiği Şekil 4.2'de gösterilmiş olup gruplar arasında KAH değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$) Her iki grupta da yükleme dozuyla (T_1) kalp atım hızlarında azalma, T_2 'de artış gözlemlendi. Grup içi KAH T_0 ile kıyaslandığında; Grup L' de $T_2, T_3, T_4, T_7, T_8, T_9$ ve T_{10} değerleri, Grup F' de $T_4, T_5, T_6, T_7, T_8, T_9$ ve T_{10} değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) .

Tablo 4.4. Gruplara ait KAH değerleri (atım/dk) (ort $\pm$ SS)

Süre	Grup L (n=20)	Grup F (n=20)	P değeri
T_0	75,56 $\pm$ 15,46	74,5 $\pm$ 10,38	0,850
T_1	72,57 $\pm$ 12,53	70,00 $\pm$ 11,55	0,626
T_2	82,44 $\pm$ 18,60 *	77,00 $\pm$ 7,67	0,513
T_3	80,00 $\pm$ 18,87 *	75,00 $\pm$ 9,90	0,492
T_4	76,64 $\pm$ 9,18 *	77,38 $\pm$ 6,25 •	0,844
T_5	75,73 $\pm$ 7,92	76,00 $\pm$ 7,54 •	0,932
T_6	76,27 $\pm$ 8,78	79,33 $\pm$ 7,62 •	0,395
T_7	79,47 $\pm$ 7,07 *	79,78 $\pm$ 4,52 •	0,907
T_8	77,33 $\pm$ 8,02 *	79,20 $\pm$ 4,34 •	0,509
T_9	79,47 $\pm$ 9,12 *	80,44 $\pm$ 4,56 •	0,768
T_{10}	81,17 $\pm$ 8,02 *	81,25 $\pm$ 7,55 •	0,982

SS: Standart sapma; KAH: Kalp atım hızı; T_0 : Bazal, T_1 : Yükleme dozu, T_2 : 5.dak, T_3 : 10.dak, T_4 : 30.dak, T_5 : 60.dak, T_6 : 2.saat, T_7 : 4.saat, T_8 : 6.saat, T_9 : 12.saat, T_{10} : 24.saat; *: Grup L için T_0 ile kıyaslandığında ($p<0.05$);

•: Grup F için T_0 ile kıyaslandığında ($p<0.05$)



Şekil 4.2. Grupların ortalama kalp atım hızlarının zamanla değişim grafiği

*: Grup L için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)

Tablo 4.5’de olgularda gözlenen ilaca bağımlı yan etkiler verilmekte olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber başlıca yan etkiler her iki grupta bulantı-kusma, hipotansiyon, sedasyon derecelerinde farklılık ve idrar retansiyonu olarak belirlendi ve olguların tamamında HKA memnuniyetinin yüksek olduğu gözlemlendi. Ek analjezik gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.5. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı[sayı, (%)]

Yan Etki	Grup L (n=20)			Grup F (n=20)		
NRS 0/1/2/3	16/2/2/0			14/4/1/1		
RSS 1/2/3/4/5/6	Baz.-60dk	60dk-12s	12s-24s	Baz.-60dk	60dk-12s	12s-24s
	0/20/0/0/0/0	4/16/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0
Kaşıntı	0 (%0)			0 (%0)		
Hipotansiyon	3 (%15)			1 (%5)		
Hipertansiyon	0 (%0)			0 (%0)		
Aritmi	0 (%0)			0 (%0)		
İdrar retansiyonu	0 (%0)			1 (%5)		
Baş ağrısı	1 (%5)			0 (%0)		
Solunum depresyonu	0 (%0)			0 (%0)		
Ek analjezi	5 (%25)			2 (%10)		
HKA tercihi	20 (%100)			20 (%100)		
Hasta memnuniyeti	20 (%100)			20 (%100)		

NRS: Numerik rank skalası; RSS: Ramsay sedasyon skalası; HKA: Hasta kontrollü analjezi

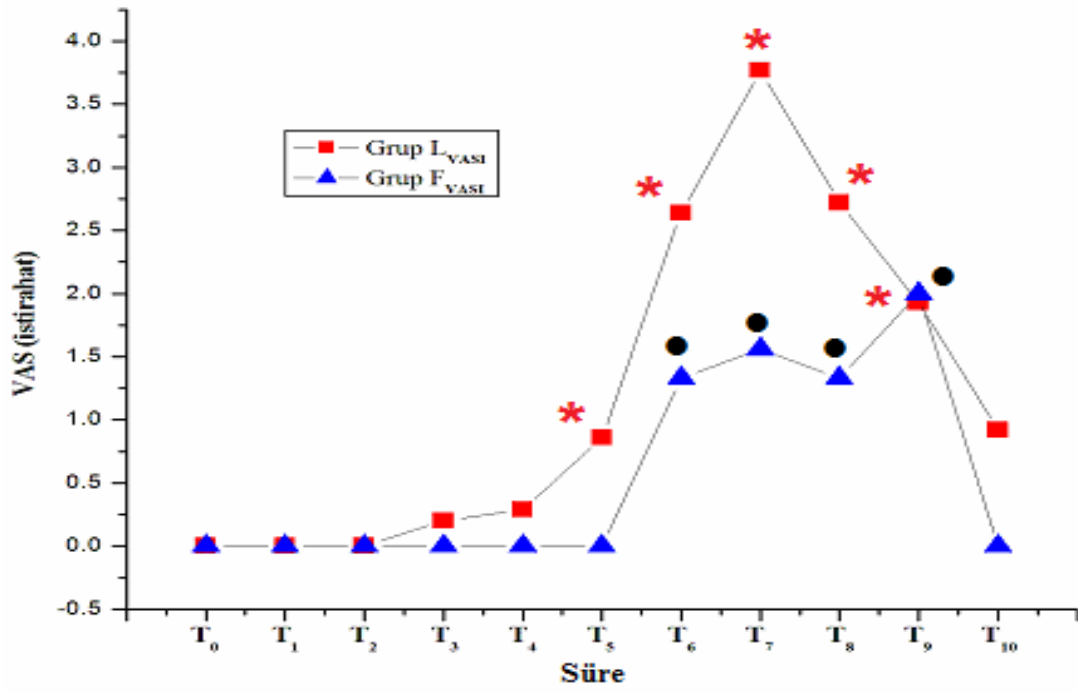
Olgulara ait istirahatteki VAS değerleri Tablo 4.6’te, VAS istirahat değerlerinin zamanla değişim grafiği Şekil 4.3’te ve maksimum VAS değerlerinin (VAS_{max}) gruplara göre değişimleri Şekil 4.4’te gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece T₇ VAS değeri Grup L’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

L grubundaki istirahatte belirtilen VAS (medyan=4) değerleri, F grubundakilere (medyan=0) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Şekil 4.4) ($p<0.05$) .

Tablo 4.6. Gruplara ait istirahat VAS değerleri (ort $\pm$ SS)

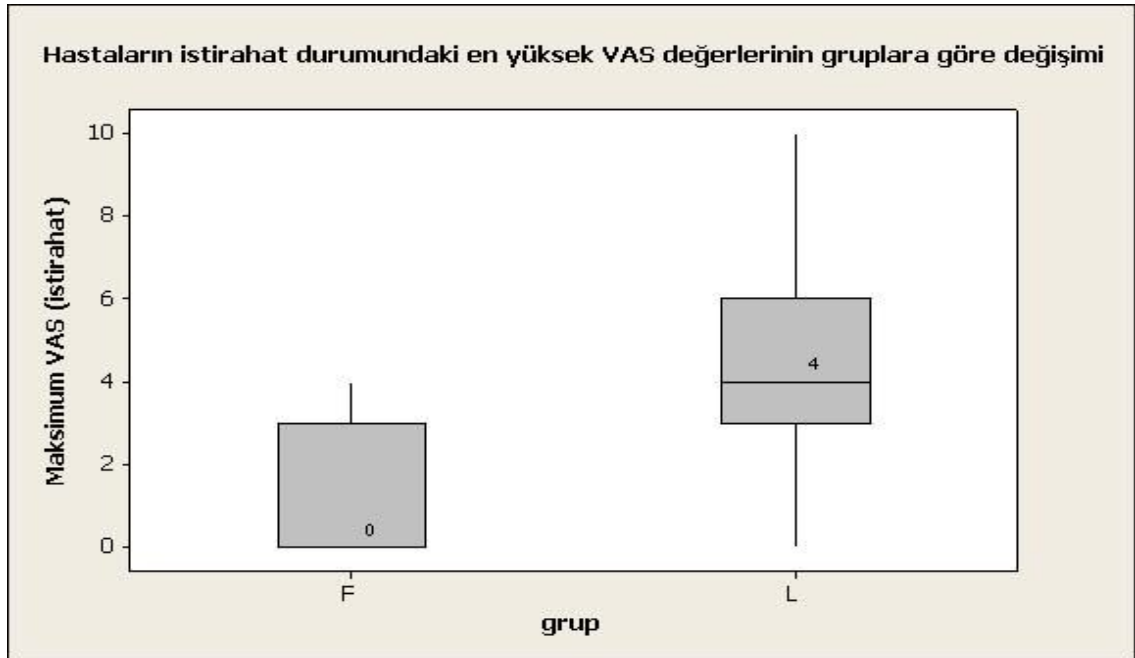
Süre	Grup L (n=20)	Grup F (n=20)	P değeri
T₀	0,00	0,00	-
T₁	0,00	0,00	-
T₂	0,00	0,00	-
T₃	0,20 $\pm$ 0,63	0,00	-
T₄	0,29 $\pm$ 0,73	0,00	0,372
T₅	0,86 $\pm$ 1,70 *	0,00	0,116
T₆	2,64 $\pm$ 2,27 *	1,33 $\pm$ 1,73 •	0,311
T₇	3,77 $\pm$ 2,09 *	1,56 $\pm$ 2,01 •	0,030
T₈	2,72 $\pm$ 2,89 *	1,33 $\pm$ 2,06 •	0,809
T₉	1,93 $\pm$ 2,24 *	2,00 $\pm$ 3,55 •	0,375
T₁₀	0,92 $\pm$ 1,55	0,00	0,081

SS: Standart sapma; VAS: Vizuel analog skalası; T₀: Bazal, T₁: Yükleme dozu, T₂: 5.dak, T₃: 10.dak, T₄: 30.dak, T₅: 60.dak, T₆: 2.saat, T₇: 4.saat, T₈: 6.saat, T₉: 12.saat, T₁₀: 24.saat; *: Grup L için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); •: Grup F için T₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)



Şekil 4.3. Gruplara ait ortalama VAS değerleri

*: Grup L için T₀ ile kıyaslandığında ($p < 0.05$); •: Grup F için T₀ ile kıyaslandığında ($p < 0.05$)



Şekil 4.4. Olguların istirahatteki VAS_{max} değerlerinin gruplara göre değişimleri

Olguların belirli zaman aralığında hareket halindeki VAS değerleri Tablo 4.7’de, VAS hareket durumu değerlerinin zamanla değişim grafiği Şekil 4.5’de ve hareket halindeki maksimum VAS değerlerinin gruplara göre değişimleri Şekil 4.6’da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece T_7 değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,05$). T_7 değerleri açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında Grup L değeri, Grup F’den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. L grubundaki hareketle belirtilen VAS (medyan=4) değerleri, F grubundakilere (medyan=0) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Şekil 4.6). Fakat gruplar arasında istirahatte ya da hareketteki VAS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Grup içi T_0 bazal değerleri ile kıyaslandığında her iki grupta da T_6 , T_7 , T_8 ve T_9 değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Gruplara ait hareketle oluşan VAS değerleri (ort $\pm$ SS)

Süre	Grup L (n=20)	Grup F (n=20)	P değeri
T_0	0,00	0,00	-
T_1	0,00	0,00	-
T_2	0,00	0,00	-
T_3	0,20 $\pm$ 0,63	0,00	-
T_4	0,36 $\pm$ 0,75	0,00	0,259
T_5	0,93 $\pm$ 1,69 *	0,00	0,070
T_6	2,64 $\pm$ 2,27 *	1,56 $\pm$ 1,67 •	0,311
T_7	3,71 $\pm$ 2,49 *	1,78 $\pm$ 1,92 •	0,049
T_8	2,71 $\pm$ 2,89 *	1,33 $\pm$ 2,06 •	0,809
T_9	1,93 $\pm$ 2,24 *	2,00 $\pm$ 3,55 •	0,375
T_{10}	0,92 $\pm$ 1,55	0,25 $\pm$ 0,71	0,340

SS: Standart sapma; VAS: Vizuel analog skalası; T_0 : Bazal, T_1 : Yükleme dozu, T_2 : 5.dak, T_3 : 10.dak, T_4 : 30.dak, T_5 : 60.dak, T_6 : 2.saat, T_7 : 4.saat, T_8 : 6.saat, T_9 : 12.saat, T_{10} : 24.saat; *: Grup L için T_0 ile kıyaslandığında ($p<0,05$); •: Grup F için T_0 ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

Tablo 4.8’de gruplar arası olguların istirahatle ve hareketle belirtilen maksimum VAS değerleri verilmiştir. VAS_{max} değerlerinin medyanları mood's medyan test ile karşılaştırılmış olup L grubundaki istirahat ve hareketle belirtilen VAS_{max} değerleri, F grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 4.8. Olguların gruplarına göre istirahat ve hareketle oluşan maksimum VAS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup L (Medyan)	Grup F (Medyan)	P değeri
VAS_{max}	4	0	0,004
VAS_{max}	4	0	0,004

Gruplar arası Bromage skorları (Tablo 4.9) aynı zamanlarda değişim göstermekte ve gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p<0,05$) .

Tablo 4.9. Gruplara ait Bromage değerleri

	Grup L	Grup F	P değeri
Bromage 2	2. saat	2. saat	0,728
Bromage 1	4. saat	4. saat	0,744
Bromage 0	6. saat	6. saat	0,916

Gruplara ait HKA verileri Tablo 4.10’da belirtilmiş olup yapılan bolus istek ve bolus verilen değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Verilen toplam ilaç miktarının birbirine yakın olduğu gözlemlendi($p<0,05$) .

Tablo 4.10. Gruplara ait HKEA cihaz verileri

	Grup L (miktar±SS)	Grup F (miktar±SS)	P değeri
Total ilaç (mL)	204,32±39,15	198,95±30,87	0,713
HKEA bolus ihtiyaç	26,25±16,53	19,78±14,75	0,365
HKEA bolus verilen	18,86±11,11	14,64±9,85	0,332

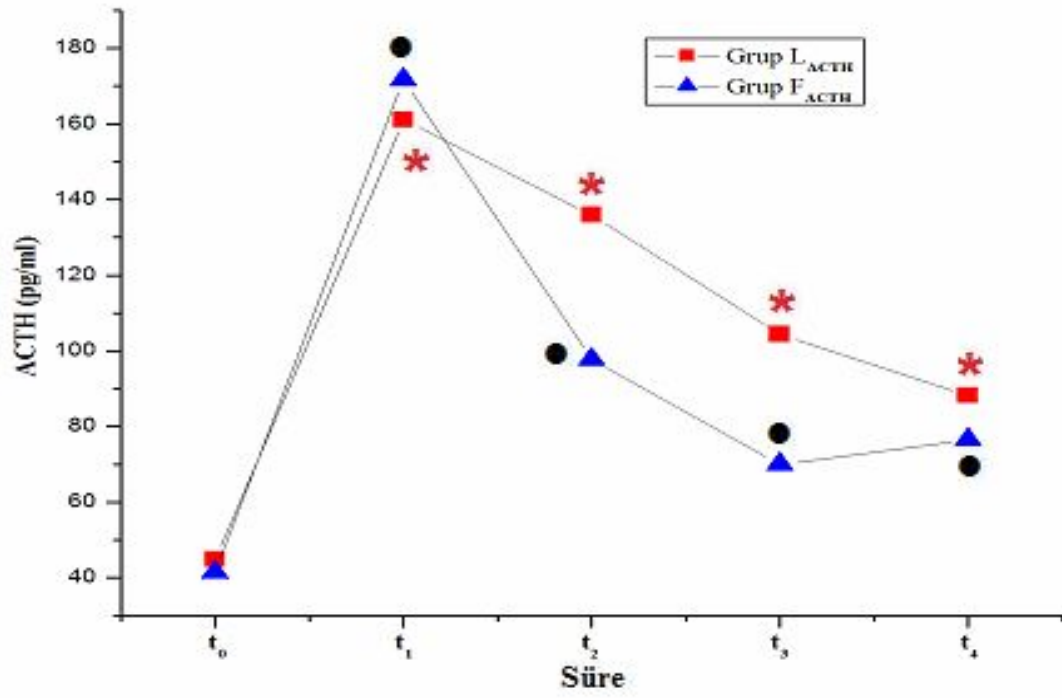
SS: Standart sapma

Grupların belirlenen zaman dilimlerindeki ACTH, kortizol ve prolaktin hormonu değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.11’de verilmiştir. Grup içi t_0 ile yapılan karşılaştırmalarda her iki grupta her üç hormon için t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$) . Gruplar arası yapılan karşılaştırmada t_0 ve t_1 hormon değerlerinde her üç hormon için de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). Fakat tüm hormon değerlerinin Grup L ile kıyaslandığında Grup F’de t_2 , t_3 ve t_4 ’te istatistiksel anlamda düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) . Hormonların zamanla değişimleri Sekil 4.7, Sekil 4.8 ve Sekil 4.9’da verilmiş olup her iki grupta da t_2 , t_3 ve t_4 değerleri t_1 hormon değeriyle karşılaştırıldığında azalma göstererek bazal değere yaklaştığı, bu azalmanın grafikteki eğimler dikkate alındığında F grubunda daha hızlı olduğu gözlemlendi. Ayrıca tüm hormon seviyelerinin her iki grupta da 48 saat sonunda hala preoperatif değerlerden yüksek olduğu kaydedildi.

Tablo 4.11. Gruplara ait ACTH, Kortizol ve Prolaktin değerleri (ort $\pm$ SS)

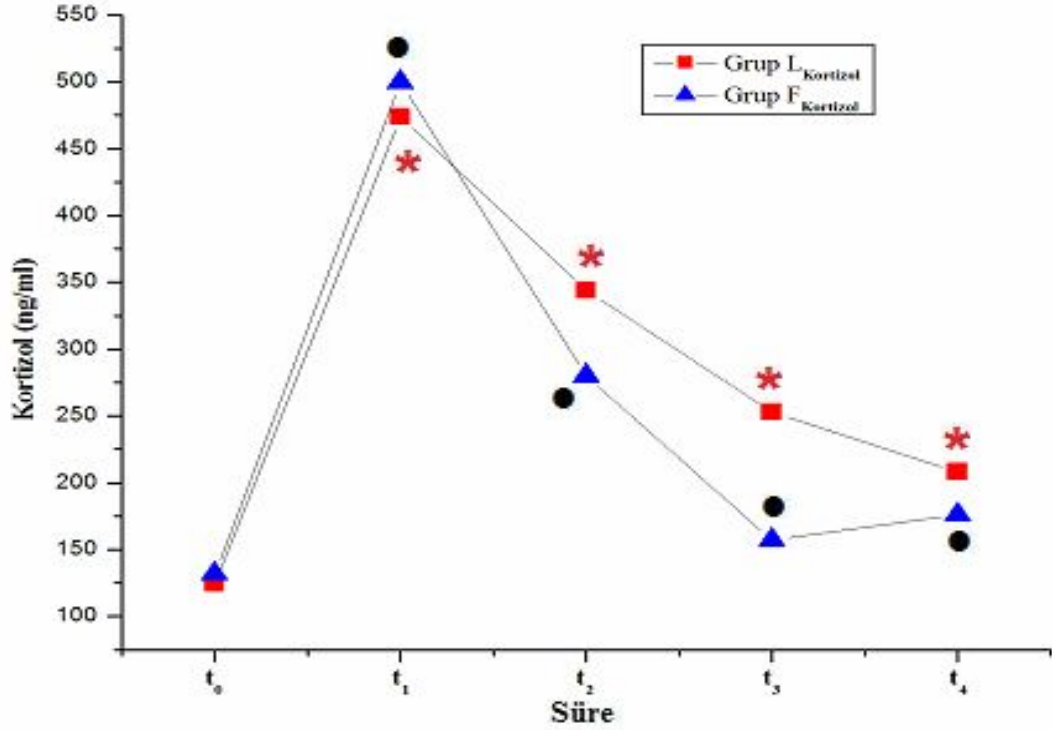
	Süre	Grup L	Grup F	P değeri
ACTH (pg/ml) n=20	t₀	44.907 $\pm$ 8.05	41.439 $\pm$ 7.31	0.162
	t₁	161.072 $\pm$ 23.94 *	171.655 $\pm$ 20.85 •	0.144
	t₂	135.878 $\pm$ 8.84 *	97.721 $\pm$ 10.81 •	0.000
	t₃	104.350 $\pm$ 10.26 *	69.960 $\pm$ 8.12 •	0.000
	t₄	88.192 $\pm$ 6.77 *	76.499 $\pm$ 9.11 •	0.000
KORTIZOL (ng/ml) n=20	t₀	124.578 $\pm$ 14.60	131.761 $\pm$ 15.70	0.142
	t₁	473.962 $\pm$ 59.44 *	499.868 $\pm$ 85.87 •	0.274
	t₂	343.647 $\pm$ 29.01 *	279.912 $\pm$ 18.75 •	0.000
	t₃	253.048 $\pm$ 33.26 *	157.137 $\pm$ 19.69 •	0.000
	t₄	208.204 $\pm$ 22.62 *	175.927 $\pm$ 21.04 •	0.000
PROLAKTİN (ng/ml) n=20	t₀	16.421 $\pm$ 4.43	14.367 $\pm$ 3.95	0.130
	t₁	58.560 $\pm$ 7.44 *	62.727 $\pm$ 5.81 •	0.056
	t₂	34.520 $\pm$ 4.40 *	25.641 $\pm$ 3.11 •	0.000
	t₃	27.074 $\pm$ 3.63 *	24.334 $\pm$ 3.33 •	0.017
	t₄	25.047 $\pm$ 4.82 *	21.601 $\pm$ 3.71 •	0.015

SS: Standart sapma; t₀: pre-operatif, t₁: post-operatif, t₂: 24. saat, t₃: ilac bitimi, t₄: 48. saat



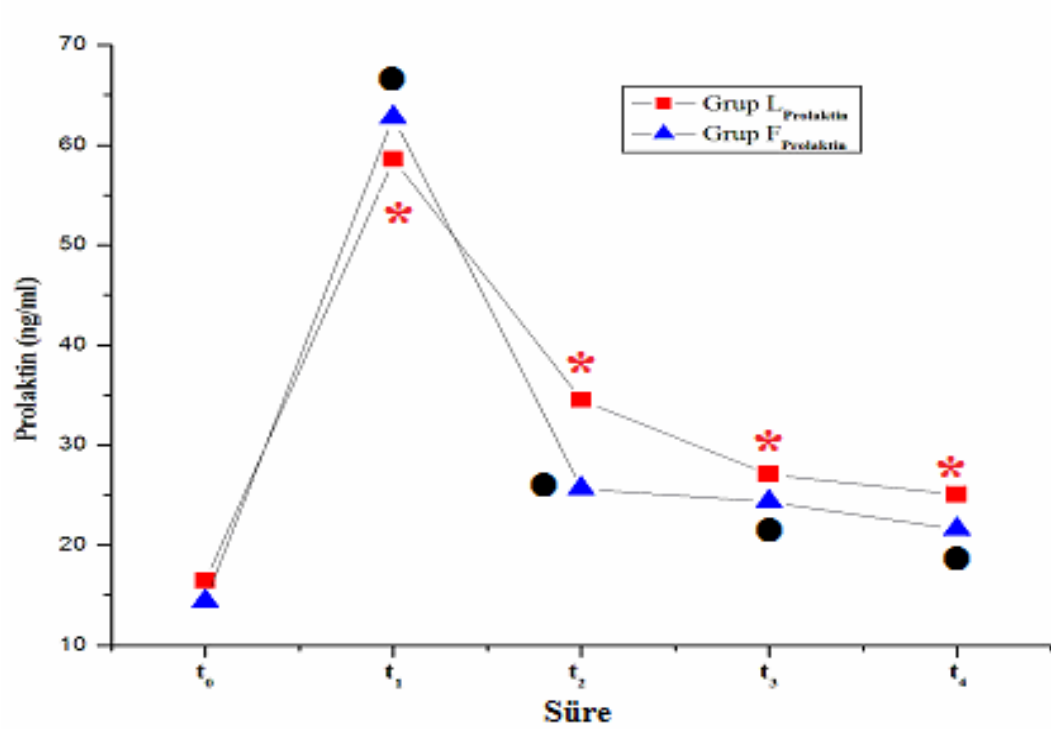
Şekil 4.7. ACTH için gruplar arası zamanla değişim grafiği

*: Grup L için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)



Şekil 4.8. Kortizol için gruplar arası zamanla değişim grafiği

*: Grup L için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)



Şekil 4.9. Prolaktin için gruplar arası zamanla değişim grafiği

*: Grup L için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05); *: Grup F için t₀ ile kıyaslandığında (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Operasyon esnasında oluşan doku hasarından kaynaklanan akut ağrı, gerek sistemlerde yaptığı fizyopatolojik değişimler, gerekse hasta konforunu olumsuz olarak etkilemesinden dolayı tedavi edilmesi gereken bir olgudur. Bu sebepten, postoperatif analjezi günden güne önem kazanarak üzerinde durulması gereken bir konu olarak ortaya çıkmaktadır (153-156).

Postoperatif ağrı tedavisi için günümüzde pek çok yöntem kullanılmaktadır ve bunların en önemlilerinden birisi de hasta kontrollü analjezi olarak bilinmektedir. Farklı yollar ile (epidural, intravenöz, subkutanöz vb.) uygulanabilen bu yöntemin plazma ilaç konsantrasyonunu azaltarak oluşabilecek yan etkileri sınırlandırması, hasta anksiyetesini azaltması, personel ve zaman tasarrufu sağlaması gibi pek çok avantajının olduğu yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir (157-162).

Gerek HKA yönteminin elverişli özelliklerinden, gerekse lokal anestezi ilaçların bir opioidle birlikte kullanıldığında daha etkin analjezi sağlayabileceği öngörüsüyle yapılmış birçok çalışma literatürde mevcuttur (163, 164). Bu zamana kadar total diz ve kalça protezi uygulamaları sonrasındaki postoperatif ağrı tedavisini konu alan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında postoperatif ağrı tedavisi için sadece lokal anestezi tercih edilmiş olup, bir kısmında da lokal anestezi ile bir opioidle birlikte kullanılmıştır (165-169). Yapmış olduğumuz literatür araştırmasında, bugüne kadar levobupivakain ile levobupivakain+fentanil ikilisinin total diz protezi sonrası postoperatif ağrı tedavisi için kullanılmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda postoperatif dönemde orta-şiddetli ağrı şikayetleri olacağı öngörülen diz protezi uygulanan hastalarda epidural yolla levobupivakain ve levobupivakain+fentanil kombinasyonunun HKA yöntemi ile uygulanmasını karşılaştırdık. Her iki grupta da elde edilen sonuçların benzer çalışmalarla paralellikler gösterdiğini saptadık (165-174).

Hastaların biyokimyasal değerlerinin detaylı olarak karşılaştırılması sonucu; her iki gruptaki hastaların postoperatif dönemde Hb, Htc, Lökosit ALT değerlerindeki kısmi azalmaların postoperatif sıvı tedavisine bağlı hemodilüsyon kaynaklı, sedim ve CRP değerlerindeki hafif yükselmenin ise cerrahi strese bağlı olağan bir artış olduğu kanıtlanmıştır.

Postoperatif dönemde olgularda, yetersiz sıvı replasmanı, postoperatif kan kaybı, epidural yol ile uygulanan ilaçların sempatik blokaj yapması sonrası oluşturdukları vazodilatasyon ve kullanılan analjeziklerin sistemik emilimleri sonucu OAB’ da düşme (hipotansiyon) beklenen bir durumdur. Çalışmamızda peroperatif dönemde grupların hemodinamik parametrelerini ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂) yakından takip edildi. Grup L ve Grup F’deki OAB’lerde her iki grupta da bazal değerle karşılaştırıldığında bir düşüş olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi. OAB düşüşlerinin Grup F’de daha fazla olduğu gözlemlendi. Gruplar genelinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen hipotansiyon gözlemlenen 4 hastaya (3 hasta Grup L; 1 hasta Grup F) sıvı replasmanı (10 ml/kg) ve yetersiz olduğu durumlarda iv 5-10 mg efedrin yapıldı. KAH açısından her iki grupta da bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı yükselmelerin olduğu ancak gruplar arasında bu değişimlerin anlamlı fark yaratmadığı tespit edildi. Her iki grubunda KAH değerlerinin yükleme dozunu takiben düştüğü ve 5. dakikadan sonra yeniden arttığı gözlemlendi. OAB’ daki düşüşler hipotansiyon olarak değerlendirilecek boyutta azalmalar değildi. Cashman ve ark. (175) yapmış olduğu çalışmada belirtilikleri gibi, hipotansiyon sistolik kan basıncının (SBP) bazal değerden en az %20 düşük olması olarak tanımlanır eğer bu düşüş gözlenmezse hipotansiyondan söz edilmesi klinik açıdan doğru değildir. Bizim çalışmamızda da OAB ve KAH değerleri hiçbir ölçüm aralığında bazal değere göre % 20’ den fazla bir düşüş göstermedi. Çalışmamızdaki bu sonuca benzer veriler Sezer ve ark. (176) tarafından yapılan bir çalışmada bir gruba epidural yolla bupivakain+fentanil diğer gruba da kombine spinal epidural yolla bupivakain+fentanil verilmiş olup gruplar arasında OAB ve KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiminin olmadığı, sadece iki olguda bazal değerinin %20 sinden fazla bir düşüş olduğu ifade edilmiştir.

Kopacz ve ark. (31) yaptığı çalışmada ise ortopedi ameliyatları sonrasında HKEA yöntemiyle tek başına levobupivakain veya fentanil ya da levobupivakain+fentanil kombinasyonlarını karşılaştırmış, sonuçta levobupivakain+fentanil verilen olgularda OAB ve KAH’ ın daha fazla düşme

eğiliminde olduğunu ancak OAB düşüşlerinin hipotansiyon olarak değerlendirilecek boyutta olmadığını belirtmişlerdir.

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise epidural yolla verilen levobupivakain ile rasemik bupivakainin OAB ve KAH değişimleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (178).

Çalışmamızda hastalara uygulanan ilaç tedavisine yönelik ortaya çıkabilecek muhtemel aritmi, kaşıntı, idrar retansiyonu, baş ağrısı, solunum depresyonu gibi yan etkiler yakından takip edilirken, sedasyon dereceleri, bulantı-kusma olması ve hasta memnuniyeti değerlendirilip kaydedildi. Yan etkilerin görülmesi durumunda uygun medikal tedaviler uygulandı. Bulantı ve kusma problemi yaşayan 10 hastaya (4 olgu Grup L; 6 olgu Grup F) iv Metoklopramid HCl verildi ve HKEA' ya rağmen ilave analjezi ihtiyacı olan (VAS >6) 7 olgu (5 olgu Grup L; 2 olgu Grup F) Diklofenak sodyum 75mg im yapıldı. Bu sonuçlara göre Grup F' de, Grup L' ye kıyasla daha fazla bulantı kusma probleminin yaşandığı, fakat Grup L'de ise Grup F'ye oranla daha fazla ilave analjezi ihtiyacının duyulduğu tespit edildi. Grup F' de olguların %30'unda gözlemlenen bulantı kusma problemi opioide bağlı oluşan bir yan etki olarak değerlendirildi. Bulantı-kusma aynı zamanda Grup L'de olguların %20'sinde gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Grup L'de olguların %25'i, Grup F'de ise olguların %10'u ilave analjeziye ihtiyaç duydu. Bu yüzdelere baz alındığında, lokal anestezinin bir opioid ile kombine edilmesi durumunda daha etkin analjezi sağlandığını tespit ettik.

Olguların sedasyon dereceleri RSS kullanılarak tespit edildi ve Grup L' de bazal durum ile 1. saat arasında tüm olgular sakin iken 1. ve 12. saat aralığında 4 olgu (%20) sinirli, ajite ve/veya huzursuz olarak nitelendirildi. Bu durumun 24 saat sonunda normale döndüğü gözlemlendi. Grup F' de ise bazal durum ile 24 saat arasında yapılan değerlendirmede olgularda herhangi bir ajitasyon, sinirlilik ve/veya huzursuzluk hali not edilmedi ve bütün hastalar sakin olarak değerlendirildi. Bu da fentanil alan hastaların opioidin bir etkisi olarak (179) daha iyi sedatize olduklarını gösterdi.

Her iki grubun motor blok düzeyi 'Bromage skorları' ile belirlendi. Sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arası Bromage skorları arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup her iki grupta da 2. saatte Bromage 2, 4. saatte Bromage 1 ve 6.

saatten sonra Bromage 0 olarak tespit edildi. Postoperatif 2. saate uzanan yüksek Bromage değerlerinin spinal blok için kullanılan %5 Levobupivakain'nin uzamış etkisinden kaynaklandığını, HKEA için kullanılan düşük doz %0.125 Levobupivakain beklendiği gibi motor blok oluşturmadığını ve fentanil ilavesi ile bu durumun değişmediği kanaatine vardık.

Çalışmamızda her iki grupta da hipotansiyon, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu ve aritmi gibi yan etkilere sık rastlanmamış olup, ortaya çıkan düşük oranlardaki yan etkilerin diğer yapılan yayınlarda da ifade edildiği üzere kullanılan opioide bağlı olarak geliştiği ve hasta memnuniyetin üst düzeyde olduğu gözlemlendi. Bertini ve ark. komple kalça nakli operasyonu geçirmiş hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise 25'er kişilik iki gruptan birisine HKEA yöntemiyle %0.125 bupivakain + morfin (4 mcg/mL) diğerine ise IV HKA yöntemiyle ketorolak 0.9 mg + morfin 0.3 mg verilmiş, HKEA kullanılan 1 olguda ve IV HKA kullanılan 3 olguda sedasyon gözlenmiştir. Aynı çalışmada HKEA kullanan olgulardan birisinde kaşıntı yan etkisine rastlanırken diğer grupta bu durum gözlenmemiş olup, her iki grupta hiçbir olguda solunum depresyonuna rastlanmadığı rapor edilmiştir (165) .

Sezer ve ark. (176) tarafından bupivakain+fentanil kullanılarak yapılan bir çalışmada gözlemlenen en önemli yan etkinin ilacın kombine spinal epidural yolla verildiğindeki ortaya çıkan kaşıntı olduğu ifade edilmiştir.

Silvasti ve ark. (180) yapmış olduğu bir çalışmada ise komple diz atroplasti operasyonu sonrasında HKEA ve epidural yolla uygulanan bupivakain+fentanil tedavisi esnasında olgularda bulantı-kusma gözlemlendiği, motor blok değerlerinin Bromage 1'e eşit olduğu fakat hasta memnuniyetinin çok iyi olduğu ifade edilmiştir.

Ishiyama ve ark. (181) karın bölgesi operasyonu geçirmiş yaşlı hastalar üzerinde sadece HKEA fentanil vererek yapmış oldukları çalışmada, olguların büyük çoğunluğunun kaşıntıdan şikayetçi oldukları ve bulantı sorunu yaşadıkları fakat herhangi bir solunum depresyonuna ve hipotansiyona rastlanmadığı belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalarda lokal anesteziklerin ve opioidlerin sinerjik etkiye sahip oldukları ve birlikte epidural katater kullanılarak uygulandıklarında daha etkin analjezi sağlayabildikleri ifade edilmekte olup düşük dozlarda kullanarak analjezik etkinin sağlanabileceği ve yan etkilerin azaltılabileceği belirtilmektedir (182-185).

Bu zamana kadar levobupivakain (31, 38, 186, 187), bupivakain(13, 38, 184) ve ropivakain (13) gibi lokal anesteziklerin HKEA yöntemiyle uygulanabilirliğini ve fentanil (13, 31, 38), sufentanil (187) ve morfin (188) gibi opioidlerle birlikte kullanıldığında etkinliğinin arttığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Lokal analjeziklerin etkilerini potansiyalize eden, etki kalitesini ve süresini artıran, yan etkilerini azaltan adjuvan analjezikler de, ketamin (189) klonidin (190), magnezyum (191), neostigmin (192), gabapentin (100) gibi kullanılmıştır.

Urbanek ve ark. (193) yapmış olduğu çalışmada da levobupivakainin epidural, kaudal, spinal anesteziye, periferik sinir bloklarında, pediatrik ve dental anesteziye kullanılabileceği, epidural yolla kullanıldığında fentanil, morfin, sufentanil, klonidin ile spinal kullanımda da fentanil ve sufentanil ile karışımlarının uygulanabileceği ifade edilmiştir. Yapılan deneylerle levobupivakainin bupivakaine ve ropivakaine eşdeğer olabileceği ve daha az kardiyotoksik olduğu belirtilmiş olup ağrı tedavisi için levobupivakain önerilmiştir (194, 195).

Kopacz ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada, ortopedi operasyonu geçirmiş üç hasta grubundan birine HKEA uygulanarak %0.125 levobupivakain, diğerine 4 mcg/mL fentanil, diğerine ise %0.125 levobupivakain+ 4 mcg/mL fentanil karışımı verildiğinde en iyi analjezinin %0.125 levobupivakain+ 4 mcg/mL fentanil karışımını alan grupta sağlandığı rapor edilmiştir (31). Pitimona-aree'nin komple diz protezi olgularında yapmış olduğu çalışmada ise HKEA ile bir gruba %0.0625 bupivakain + 3mcg/mL fentanil diğerine ise %0.15 ropivakain verilmiş ve grupların istirahat ve hareket hallerindeki ortalama VAS değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiş olmasına rağmen bupivakain+fentanilin, tek başına ropivakaine göre daha etkili ağrı tedavisi sağladığı ancak çeşitli yan etkilerinin olabileceği ifade edilmiştir.

Foster ve ark. (38) yapmış olduğu çalışmada ise postoperatif ağrı tedavisinde levobupivakainin bupivakaine eşdeğer bir lokal anestezi olduğu ve özellikle fentanil, morfin ve klonidin gibi ajanlar ile kombine edildiğinde daha etkin olduğu ifade edilirken aynı zamanda levobupivakainin bupivakaine göre daha az toksik olduğu da ileri sürülmüştür

Casati ve arkadaşları da (196) ortopedi operasyonu geçirmiş üç hasta grubuna postoperatif ağrı tedavisi için %0.125 levobupivakain, %0.125 bupivakain

ve %0.2 ropivakain vermişler, sonuçta levobupivakainin bupivakain ve ropivakaine eşdeğer analjezi sağlayabileceğini ifade etmişlerdir.

Murdoch ve grubunun yapmış olduğu çalışmada ise komple kalça ya da diz nakli operasyonu geçirmiş hastalara postoperatif ağrı tedavisi amacıyla üç farklı dozda (%0.0625; %0.125; %0.25) epidural yolla uygulanan levobupivakainden %0.25 dozda alan grubun daha etkin ve uzun bir analjezi hissettiği ifade edilmiş olup, %0.125 alan gruba %0.25 alan grubun maksimum motor bloklarında göze çarpan bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (197).

Dernedde ve arkadaşlarının (198) alt karın bölgesi operasyonu geçiren hasta gruplarına postoperatif ağrı tedavisi için farklı dozlarda levobupivakain (1.5 mg/mL; 5 mg/mL; 7.5 mg/mL) vererek yapmış oldukları çalışmada, 1.5 mg/mL dozunun diğerleriyle aynı analjezik etkinliğe sahip olduğu aynı zamanda diğerlerinden daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir.

Silvasti ve grubunun (180) yapmış olduğu çalışmada ise komple diz atroplastisi operasyonu geçiren hastalara HKEA ve sürekli epidural yolla bupivakain+fentanil verildiği, sonuç olarak her iki grubun da ağrı skorlarının birbirine yakın olduğu fakat uygulanabilirlik ve güvenilirlik açısından HKEA'nin daha üstün bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

Weinbroum'un (199) yapmış olduğu çalışmada ise postoperatif dönemde ortopedik onkolojik hasta gruplarının birine HKEA yöntemiyle 3.2 mg ropivakain + 8 mcg/doz fentanil, diğer gruba da iv HKA yöntemiyle 2 mg/doz morfin vermiş olup HKEA ile verilen postoperatif ropivakain+fentanilin ağrı tedavisinde iv morfinden daha etkili olduğunu bildirmiştir.

Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarda gösterildiği gibi, bupivakain ve ropivakaine eşdeğer özellikler gösterdiği ve daha az kardiyotoksik olup epidural yolla rahatlıkla uygulanabilirliği ve fentanil ile kombine edildiğinde daha etkin bir analjezi sağlayıp epidural infuzyonu yapılabilirdiği için levobupivakaini tercih ettik. Bu doğrultuda çalışmamızda HKEA yöntemiyle operasyon sonrasında gruplardan birisine 24 saat boyunca sadece %0.125 levobupivakain, diğerine ise %0.125 levobupivakain+4 mcg/mL Fentanil ile birlikte kullanıldığında postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğinin araştırmayı amaçladık. Sonuçlar levobupivakain ve fentanili aynı anda alan Grup F'de VAS değerlerinin daha düşük olduğunu gösterdi.

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada L grubunun medyan değeri 4'e eşit olurken F grubunun medyan değeri 0 olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların olduğu gözlemlendi. Grup L' deki istirahat ve hareketle belirlenen VAS değerleri Grup F ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, grup içi değerlendirmede istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Gruplar arası total ilaç miktarları, HKEA bolus istenen ve HKEA bolus verilenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Operasyon öncesinde hastaların HKA, aletin kullanımı ve ilaçların yan etkileri hususunda bilinçlendirilmiş olmasına rağmen hastaların hemen hemen aynı sayıda istekte bulundukları saptandı. Bununda temel sebebinin hastaların ağrıyı hissetmeden "nasılsa ağrıyacaktır" mantığıyla bilinçsiz istek yapmalarından kaynaklanmış olabileceği varsayıldı. Sonuç olarak aynı istek sayısına ulaşılmasına ve aynı miktarlarda ilaç almalarına karşın Grup F olgularının VAS değerlerinin düşük olarak gözlemlenmesi, bu alanda yapılan diğer çalışmalar gibi levobupivakain+fentanil (lokal anestezi+opioide) karışımının ağrı tedavisinde tek başına verilen levobupivakaine göre daha etkin olduğu kanaatine vardık.

Diğer yapılmış çalışmalarda (200-202) ifade edildiği üzere, lokal anestezi ajanların ağrı tedavisinde bir opioide birlikte kullanıldığında daha etkili olduğu ancak opioide bağlı yan etkilerin oluşabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna biz de verilerimizle ulaştık.

Postoperatif dönemde lokal anestezi ve opioide kullanılarak yapılan ağrı tedavisi hastanın iyileşme sürecini ve konforunu artırmasının yanı sıra cerrahiye bağlı olarak ortaya çıkan hormonal değişimlerinde düzenlenmesine büyük oranda katkı sağlar. Cerrahiye stres yanıt, hipotalamik- pitüiter- adrenal (HPA) aksın aktivasyonu ile hipotalamik kortikotrop relazing hormonun (CRH) salınımı sonucu artmış ACTH ve kortizol düzeylerine bağlı sempatik sinir sisteminin aktive olması ile karakterizedir (203, 204). Cerrahi stres yanıt pek çok hormonal değişiklik de meydana getirerek katekolamin ve glukagon gibi katabolik hormonların artışı yanı sıra Arginin vasopresin (AVP), PRL, büyüme hormonu ve β -endorfin artışına da sebep olur (203, 205, 206). Genel anlamda yanıtın seviyesi ve süresi vücutta oluşan cerrahiye bağlı doku hasarıyla orantılı olarak değişmektedir.

Çalışmamızda levobupivakain ve levobupivakainin fentanil ile birlikte kullanılmasının, cerrahi stres yanıtı cevap olarak salgılanan hormonlar üzerine olan etkisinin araştırılması da amaçlanmış olup bunun için cerrahiye yanıt olarak arttığı bilinen ACTH, kortizol ve prolaktin hormonlarının operasyon öncesi ve cerrahiye takip eden ilk iki gün sabah ki bazal seviyeleri, analjezik başlangıcı ve bitimindeki seviyeleri çalışıldı. Elde edilen verilere göre cerrahi ile birlikte her üç hormonun seviyesinin hızla arttığı ve operasyon bitimiyle düşme trendine girip t_0 değerlerine yaklaştığı tespit edildi. Bu düşüşün levobupivakain+fentanil verilmiş olan F grubunda daha anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Bu da postoperatif dönemde verilen opioidin cerrahi stres yanıtı üzerine olumlu bir etkisi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları teyid eden pek çok çalışmada da belirtildiği gibi etkili perioperatif ağrı kontrolü cerrahi stres yanıtının uyardığı HPA aktivasyonunu azaltmaktadır. Anestezik ilaçların hormonsal stres yanıtı üzerinde etkisinin olduğu ifade edilmiş olup, özellikle opioidlerin hipotalamik ve pitüiter hormon salgılanmasını önemli ölçüde baskıladığı belirtilmiştir (45, 46) .

Yardeni ve ark. (207), alt karın bölgesi operasyonu geçiren 92 olguyu 3 gruba ayırmış ve postoperatif dönemde gruplardan birisine 50-75 mg petidin im, diğer gruba iv HKA kullanılarak yükleme dozu olarak 3-4 mg morfin sonrasında 1 mg bolus morfin, üçüncü gruba ise HKEA kullanılarak 3mL %0.1 bupivakain + 2mcg/mL fentanil vermişlerdir. Operasyon öncesi ve sonrasındaki 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinde kortizol ve prolaktin hormon seviyesi kontrol edilmiş olup HKEA grubu hastalarının kortizol seviyelerinin sırasıyla 24.4 ve 18.6 mcg/dl olduğu gözlemlenmiş ve bu seviyelerin im (31.9; 21.9) ve iv (28.5; 22.3) yolla morfin alan gruplarınkinden düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde prolaktin seviyeleri kontrol edildiğinde yine HKEA grubunun 24. ve 48. saatlerdeki hormon seviyelerinin sırasıyla 20.7 ve 15.7 g/mL olduğu ve bununda iv HKA grubuna göre (24.9; 17.1 g/mL) düşük olduğu ifade edilmiştir. Fakat yapılan çalışmada operasyon sonrası yükseldiği kabul edilen hormon seviyeleri hakkında bir bilgi verilmemiştir.

Mac Donald ve grubunun (208) yapmış olduğu çalışmada terapötik dozlarda morfin verilmesinin insanların HPA'sı üzerinde baskılayıcı bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yani morfinin ACTH salınımını baskıladığı buna paralel olarak da kortizol salınımının baskılandığı ifade edilmiştir.

Desborough ve arkadaşlarının (209) yaptığı çalışmada ise kardiyak cerrahi ameliyatlarında verilen morfinin (4 mg/kg), büyüme hormonu salgılanmasını bloklayıp, kortizol salınımını inhibe ettiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada fentanil (50-100 mcg/kg), sufentanil (20 mcg/kg) ve alfentanilin (1.4mg/kg) pituitar hormonların salgılanmasını baskıladığı rapor edilmiştir. Alt Karın bölgesi ameliyatlarında operasyon başında verilen 50 mcg/kg fentanilin büyüme hormonu, kortizol ve glisemik değişimleri baskılayacağı ifade edilmiş olup (210) aynı doz 60 dakika sonunda verildiğinde endokrin yanıt üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı belirtilmiştir (211). Yapılan diğer bir çalışmada ise 15 mcg/kg fentanilin alt karın bölgesi operasyonlarında kortizol ve glukoz yanıtlarını inhibe etmeye yeterli olacağı rapor edilmiştir (212). Fakat üst karın bölgesi ameliyatlarında opioidlerin stres yanıtı önlemede yetersiz oldukları gözlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda, komple diz protezi operasyonu geçiren olgularda, postoperatif ağrı tedavisinde, epidural HKA yöntemi ile verilen levobupivakain+fentanil kombinasyonunun postoperatif analjezi için uygun bir karışım olabileceğini, tek başına levobupivakain kullanımına göre daha fazla analjezik etkinliğe sahip olduğu tespit ettik. Hormonal stres yanıtın levobupivakain+fentanil alan olgularda tek başına levobupivakain kullanılanlara göre zamana bağımlı olarak azalan doğrultuda daha hızlı değiştiği gözlemlenmiştir ve bu da lokal anestezikler ve opioidler kullanılarak yapılan bölgesel anestezi ve analjezi ile cerrahi stres yanıtın önemli ölçüde azaltılabileceğini ifade etmektedir.

Sonuçta lokal anesteziklerle opioidlerin kombine edilerek kullanıldığı bölgesel anestezi ve analjezi ile cerrahi stres yanıtın önemli ölçüde azaltılabileceği kanaatine vardık.

6. KAYNAKLAR

- 1) Kayhan Z. Klinik Anestezi. Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, Mayıs 2004: 643-658.
- 2) Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi, In: Erdine S,ed. Ağrı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2007:150-167.
- 3) Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. In:Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus, 2005:123-129.
- 4) Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone, 2006: 13-31.
- 5) Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. Br J Anaesth 2005; 95:43-51.
- 6) Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87: 88-98.
- 7) Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity: Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002; 16: 549-63.
- 8) Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2000:124-142.
- 9) Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. Miller's Anaesthesia. 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2729-2762.
- 10) Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 145-150.
- 11) Werner MU, S  holm L, Rotb  ll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome. Anesth Analg 2002; 95: 1361-1372.
- 12) Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg. 1997; 85: 808-812.
- 13) Pitimana-Aree S, Visalyaputra S, Komoltri C, et al. An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total-knee replacement procedure: A double-blinded randomized study. Reg Anesth Pain Med. 2005; 30: 446-451.
- 14) Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, et al. Early administration of oral morphine to orthopedic patients after surgery. J Opioid Manag. 2006; 2: 88-92.
- 15) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik anesteziyoloji ,   ev ed. Tulunay M, Cuhruk H, İstanbul: G  ne   Tıp Kitapevleri 2008: 848-860.

- 16) Bonica JJ. Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: Suppl 85: 1-16.
- 17) Kehlet H. Pain relief and modification of the stress response. In: Cousins MJ, Phillips GD (Eds.). *Acute Pain Management*. London: Churchill Livingstone 1986.
- 18) Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, et al. Early administration of oral morphine to orthopaedic patients after surgery. *J Opioid Manag.* 2006; 2: 88-92.
- 19) Reuben SS, Connelly NR, Maciolek H. Postoperative analgesia with controlled-release oxycodone for outpatient anterior cruciate ligament surgery. *Anesth Analg.* 1999; 1286-1291.
- 20) Reuben SS, Sklar J. Pain management in patients who undergo outpatient arthroscopic surgery of the knee. *J Bone Joint Surg.* 2000; 82-A: 1754-1764.
- 21) Cheville A, Chen A, Oster G, et al. A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2001; 83-A: 572-576.
- 22) Hartrick CT, Bourne MH, Gargiulo K, et al. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: A comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 546-554.
- 23) Striebel HW, Scheitza W, Phillippi W, et al. Quantifying oral analgesic consumption using a novel method and comparison with patient-controlled intravenous analgesic consumption. *Anesth Analg.* 1998; 86: 1051-1053.
- 24) Krenzischek D, Wilson L. Introduction to the ASPAN pain and comfort clinical practice guideline. *J Perianesth Nurs.* 2003; 18: 228-231.
- 25) Pasero C. Fentanyl for acute pain management. *J Perianesth Nurs.* 2005; 20: 279-284.
- 26) Pasero C, Portenoy RK, McCaffery M. Opioid analgesics. In: *Pain: Clinical Manual*, 2nd ed. St Louis: Mosby; 1999: 161-299.
- 27) Bourke M, Hayes A, Doyle M, et al. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2000; 90: 427-430.
- 28) Chang AM, Ip WY, Cheung TH. Patient-controlled analgesia versus conventional intramuscular injection: A cost effectiveness analysis. *J Adv Nurs.* 2004; 46: 531-541.

- 29) Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery - A case study of 325 patients. *Acta orthopaedica* 2008; 79: 174-183.
- 30) Chang KY, Dai CY, Ger LP, et al. Determinants of patient-controlled epidural analgesia requirements. *Clin J Pain*. 2006; 22: 751-756.
- 31) Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 µg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopaedic surgery. *Anesth Analg*. 1999; 89: 1497-1503.
- 32) Pasero C. Improving postoperative outcomes with epidural analgesia. *J Perianesth Nurs*. 2005; 20: 51-55.
- 33) Pasero C, McCaffery M. Extended-release epidural morphine: DepoDur. *J PeriAnesth Nurs*. 2005; 20: 345-350.
- 34) Rawal N, Holmstrom B. The combined spinal-epidural technique. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17: 347-64.
- 35) Yücel A, Hasta Kontrollü analjezi ed. Erdine S. Nobel tıp kitapevi 3. baskı; 2007: 188-197.
- 36) Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient-controlled analgesia: Meta-analysis of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*. 1995; 5: 182-183.
- 37) Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2005; 101: A44-61.
- 38) Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 551-79.
- 39) Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-8.
- 40) Sepsis, abnormal metabolik control and multiple organ failure syndrome. In Siegel JH (ed): *Trauma: Emergency Surgery and Critical Care*, New York, Churchill Livingstone. 1987: 411.
- 41) Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune –mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62.
- 42) Beilin B, Shavit Y, Trabekın E, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 822-7.
- 43) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia, epidural and spinal anesthesia*, chapter 25, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006: 710-711.
- 44) Akural EI, Salomaki TE, Tekay AH, Bloigu AH, Alahuhta SM. Pre-emptive effect of epidural sufentanil in abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2002; 88: 803-8.

- 45) Friedrich M, Rixecker D, Friedrich G. Evaluation of stressrelated hormones after surgery. Clin Exp Obstet Gynecol 1999; 26: 71-5.
- 46) Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, Alevisou V, Lagos G, Karatzas G. Epidural analgesia attenuates the systemic stres response to upper abdominal surgery: a randomized trial. Int Surg 2000; 85: 353-7.
- 47) Merskey H, IASP Subcommittee on Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. Pain 1979; 6: 249-252.
- 48) Wall PD, Melzack R: Textbook of Pain. Türkçe Baskı. Erdine S. (Çeviri Editörü). Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 1-9.
- 49) Erdine S: Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:19-26.
- 50) Jones SL: Anatomy of pain. In: Woolf CJ, Chong M: Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
- 51) Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM: Acut pain mechanisms and management. Mosby year book, Boston, 1992: 8-28.
- 52) Morgan GE, Mikhail MS: Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay), Ağrı Tedavisi Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008: 359-411.
- 53) Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-20.
- 54) Tunç E. Anatomi. 2.Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık,2001: 270-302.
- 55) Felten D. Josefowicz R. Netter's Atlas of Human Neuroscience, New Jersey, İcon Learning systems, 2004: 4-21.
- 56) Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. 3.Baskı, Adana: Nobel Kitapçılık, 2000: 1-19.
- 57) Raja SN, Meyer RA, Ringkmap M, Campell JN. Peripheral neural mechanisms of nocicepcion. In: Wall P, Melzac R.(eds), Textbook of Pain. 4th edition, Hongkong , Churchill Livigstone 1999: 11-57.
- 58) Erdine S. Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. İstanbul, Emre matbaacılık, 1993: 25-48.
- 59) Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Türkiye, Alemdar Ofset, 2000: 20-90.
- 60) Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. PNAS 2001; 98: 11845-11846.
- 61) Barash PG, Cullen BF, Stoeltng RK. Clinical Anesthesia, Chronic pain management, chapter 56, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1441-1472.

- 62) Willis WD. The origin and destination of pathways involved in pain transmission . In. Melzack R, Wall PD (eds) : Textbook of Pain. New York Churchill Livingstone, 1984: 88.
- 63) Ferrante FM, Vade Boncuer RT. Postoperative Pain Management 2nd Ed. Churchill Livingstone Baltimore, 1993: 17-209.
- 64) Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
- 65) Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000: 111-120.
- 66) Loeser JD. The current issues in pain management. In: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME, eds, Current Diagnosis & Treatment of Pain. USA: McGraw-Hill Companies. 2006: 1-10.
- 67) Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. In: Erdine S. Ed. Ağrı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007: 37- 49.
- 68) Collins VJ (ed.) Mechanisms of pain and control. In: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia 1993: 1317-49.
- 69) Ready LB: Acute postoperative pain. In: Anesthesia. Miller RD, (ed.) Churchill Livingstone, London, 1994: 2327-44.
- 70) Önal A: Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed.) İstanbul, Nobel mat, 2004: 21-29.
- 71) Paige D, Cioffi AM: Pain assesment and measurement. In: Acut pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed.). Mosby Year Book, Boston, 1992: 70-77.
- 72) Türkoglu M: Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı Tedavisi. Yegül İ., (ed.) İzmir, Yapım mat, 1993: 19-27.
- 73) Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. BMJ 2003; 326: 635-639.
- 74) Bonica JJ. Postoperative pain. In: The management of pain. Lea and Febiger, Philadelphia, 1990; 461-80.
- 75) Katz J, Melzack R: Measurement of pain. Surg Clin North Am 1999; 79: 231-52.
- 76) Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology 2003; 42: 40-52.
- 77) Howard, R; Carter, B; Curry, J, et al, Postoperative pain, Pediatric Anesthesia, 2008; 18 (Suppl. 1): 36–63.

- 78) Miller, Editoryal. Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkileri. Rejyonel anestezi bülteni. Ekim 1992: sayı 2.
- 79) Schwartz, Cerrahinin İlkeleri, Geçim İE(çev. ed.). 1. Baskı, Ankara : Antıp, 2004: 3-53.
- 80) Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology, *Physiol Rev* 1990; 70: 427.
- 81) Barash PG. Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*, Lippincott Williams& Wilkins, USA, 2006: 1300.
- 82) Torkut N., Çelebi H., Özkurt M., Cerrahiye endokrin ve metabolik yanıtın baskılanmasında çeşitli anestetik yöntemlerin rolü. *Türk Anestezi ve Rean. Cem. Mec.* 1991;18: 202.
- 83) Traynor C., Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery . *Anaesthetic implications. Br. J. Anaesth.* 1981; 53: 153.
- 84) Cepeda MS, Carr DB: The stres response and regional anesthesia. In Brown DL(ed): *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 108.
- 85) Ready LB: Acute Perioperative Pain, In Miller RD (ed): *Anesthesia* 5th edition, 2000;2: 2324.
- 86) Ganong W. Çeviri ed: *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Nobel tıp kitapevleri* 20. baskı, 2002: 344-368.
- 87) Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury.In:*Principles of surgery &Schwartz SI, Shires GT, Daly JM,Fischer JE, Gallovay AC (eds) Mgraw-Hill New York, 7th ed, 1999: 3-51.*
- 88) Bessey PQ, Walters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg.*, 1984; 200: 264.
- 89) Oh TE. Endocrine disorders. In: Oh TE. *Intensive care manuel*. 4nd edition. Oxford: A division of reed educational and Professional publishing Ltd; 1997: 565-614.
- 90) Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Şahinoğlu AH. *Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003; 2(25): 305-33.
- 91) Naygren J, Thorell A, Jacobsson H, et al.: Preoperative Gastric Emptying Effects of Anxiety and Oral Carbonhydrate Administration, *Annals of Sugery*, 1995; 222: 728-734.
- 92) Carpenter A, Plum B. *Cecil essentials of medicine*, Diabetic disorders. 4 nd edition. London. WB Saunders company, 2000: 533-545.

- 93) Burtis CA, Ashwood E. Klinik Kimyada Temel İlkeler (çev ed: Aslan Diler), Ankara, Palme Yayıncılık, 2005: 822-838.
- 94) Weissman C. The Metabolic Response To Stress: An Overview and Update Anesthesiology 1990; 73: 308-27.
- 95) Scott DA. Britt- Marie Emanuelsson Patricia HM, Russel JC, Carin J. Pharmacokinetics and Efficacy of Long –Term Epidural Ropivacaine Infusion for Postoperative Analgesia. Anesth Analg 1997; 85: 1322.
- 96) Kehlet H. Postoperative Pain Relieve 7 th International Symposium Pain Clinic. İstanbul, 1996: 193-194.
- 97) Göğüş Y. Hasta kontrollü analjezi yöntemi. Ağrı, 2003; 15(1): 12-17.
- 98) Yegül İ. Ağrıda multidisipliner yaklaşımlar II. Erdine S (ed). Postoperatif analjezi ilkeleri, İstanbul, 1993: 80-81.
- 99) Sweneeney C, Bruera E. Opioids. İn: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingston. 2006: 377-397.
- 100) Erdine S. Opioid analjezikler. İn: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000: 494-510.
- 101) Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Opioid Analjezikler 11. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. 2005: 796-815.
- 102) Rasor J, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. JAOA 2005; 105: 2-7.
- 103) Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. JAOA 2002; 102: 15-20.
- 104) Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. The AAPS Journal 2005; 7: 587-591.
- 105) Kayhan Z. Ağrı Fizyolojisi, Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, Mayıs 2004: 922-936
- 106) Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl-A review. Clin Anaesthesiol 1983; 1: 97-122.
- 107) Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. J Pain Symptom Manage 1992; 7:3-7.
- 108) Hug CC Jr. Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesics, Opioids in Anesthesia. 1st edition. Edited by Estafanous FG. Stoneham, UK, Butterworth, 1984: 50-69.
- 109) Beckett AH, Casey AF. Synthetic analgesics, stereochemical considerations. J Pharm Pharmacol 1954; 6: 986-1001.
- 110) Cookson RF, Towse GDW. The search for new analgesics. Clin Res Rev 1981; 1:219-30

- 111) Beckett AH. Analgesics and their antagonists: Some steric considerations. Part I. The dissociation constants of some tertiary amines and synthetic analgesics, the conformations of methadone-type compounds. *J Pharm Pharmacol* 1956; 8: 848.
- 112) Nilsson E. Origins and rationale of neurolept-analgesia. *Anesthesiology* 1963; 24: 267-8.
- 113) Lunn JK, Stanley TH, Webster LR, Eisele J, Woodward A: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg* 1979; 58: 390-5.
- 114) Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol response to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. *Anesthesiology* 1980; 53: 250-3.
- 115) Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG. Intravenous drug delivery systems, Anesthesia. 4th edition. Edited by Miller RD. New York, Churchill Livingstone, 1994: 389-416.
- 116) McClain DA, Hug CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 106-14.
- 117) Hug CC, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology* 1981; 55: 369-75.
- 118) Coda BA: Opioids, Clinical Anesthesia. 3rd edition. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: 329-58.
- 119) Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 422-6.
- 120) Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 329-37.
- 121) Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: A preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53: 460-6.
- 122) Hill HF, Chapman CR, Saeger L, Bjurstrom R, Walter MH, Kippes M. Steady-state infusions of opioids in humans: II. Concentration-effect relationships and therapeutic margins. *Pain* 1990; 43: 68-79.
- 123) Andrews CJH, Sinclair M, Prys-Roberts C, Dye A. Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanil. *Br J Anaesth* 1983; 55: 211-216.

- 124) Duthie DJR, McLaren AD, Nimmo WS. Pharmacokinetics and fentanyl during constant rate i.v. infusion for the relief of pain after surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 950-6.
- 125) Hackl W, Fitzal S, Lackner F, Weindlmayr-Goettel M. Vergleich von Fentanyl und Tramadol zur Schmerzbehandlung mittels on-demand-analgesic-Computer in der fruhen postoperativen Phase. *Anaesthesist* 1986; 35: 665-71.
- 126) Ellis DJ, Millar WL, Reisner LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 72: 981-6.
- 127) Loper KA, Ready B, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, Badner N. Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 72-5.
- 128) Negre I, Gueneron JP, Ecofey C, Penon C, Gross JB, Levron JC, Samii K: Ventilatory response to carbon dioxide after intramuscular and epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1987; 66: 707-10.
- 129) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Opioidler, Erdemli Ö. [www.http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/iv_cag/opioid.htm](http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/iv_cag/opioid.htm). 24.08.08.
- 130) Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Narkotik Analjezik uygulaması, <http://med.fatih.edu.tr/?rahatsızlıklar,32>, 24.08.08.
- 131) Esener Z. Klinik anestezi, İntravenöz anestezikler, Logos yayıncılık tic.A.Ş. 1991: 99-122
- 132) Erdine S. Sinir blokları . İstanbul: Emre matbaacılık 1993.
- 133) Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Opioid Analgesics 3 th Ed.Volüm II, Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 1105-1126
- 134) Sover RB, Phelps RW. Opioid and Nonopioid Analgesics. In: Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: 1996: 319-356.
- 135) Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In Erdine S (ed). Ağrı. İstanbul 2002: 118-511.
- 136) Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. NSAIİ, 11. Baskı, Hacettepe Taş, 2005: 837-870.
- 137) Kayhan Z: Lokal Anestezi. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 2004: 503-23.
- 138) Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Collins VJ (ed.) Lea and Febiger Philadelphia 1993: 1232-81 .

- 139) Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM: Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des; Review*; 2005; 11: 2671-86.
- 140) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Local Anesthetics: Clinical Anaesthesiology*, USA, 3rd edition. 2002: 233-242.
- 141) Koltka AK, Özyalçın NS: *Lokal Anestetikler Önal A(ed): Algoloji. Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul, 2004: 99-108.
- 142) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Lokal anestetikler*, *Klinik Anesteziyoloji Çev. M.Tulunay. Güneş Tıp Kitapevleri*, 4. baskı. Ankara 2008: 263-275.
- 143) Reynolds F, Taylor G. Plasma concentrations of bupivacaine during continuous epidural analgesia in labour: the effect of adrenaline. *British Journal of Anaesthesia* 1971; 43: 436-40.
- 144) Covino BG & Vassallo HG. In: *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*. New York: Grune and Stratton, 1976.
- 145) Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7.
- 146) Feldman HS. Toxicity of local anesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ, eds. *Anesthetic Toxicity* New York: Raven Press Ltd, 1994.
- 147) Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.
- 148) Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90: 1698-703.
- 149) Rutten AJ, Mather LE, McLean CF. Cardiovascular effects and regional clearances of i.v. bupivacaine in sheep: enantiomeric analysis. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 247-56.
- 150) Arlock P. Actions of three local anaesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels (V_{max}). *Pharmacological Toxicology* 1988; 63: 96-104.
- 151) Valenzuela C, Delpon E & Tamkun MM, et al. Stereoselective block of a human cardiac postassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophysical Journal* 1995; 69: 418-27.
- 152) Arcioni R, Palmisani S, Tigano S, et al., Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in

- patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 482–489.
- 153) Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-591.
 - 154) Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-423.
 - 155) Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, et al., Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2006; 31: 1-42.
 - 156) Bonnet F, Marret E, Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 52-58.
 - 157) Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2005; 20: 255-267.
 - 158) Zucker TP, Flesche CW, Gerding U, Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998; 75: 305-312.
 - 159) Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 202-209.
 - 160) Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
 - 161) Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003348.
 - 162) Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66: 2321-2337.
 - 163) Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998; 88: 688–95.
 - 164) Mann C, Pouzeratte Y, Eledjam JJ. Postoperative patient controlled analgesia in the elderly: risks and benefits of epidural versus intravenous administration. *Drugs and Aging*. 2003; 20: 337–45.
 - 165) Bertini L, Tagariello V, Molino FM, Posteraro CM, Mancini S, Rossignoli L. Patient-controlled postoperative analgesia in orthopedic surgery: epidural PCA versus intravenous PCA. *Minerva Anestesiologica* 1995; 61(7-8): 319–328.

- 166) Hendolin H, Nuutinen L, Kokki H, Tuomisto L. Does morphine premedication influence the pain and consumption of postoperative analgesics after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40(1): 81–85.
- 167) Klasen JA, Opitz SA, Melzer C, Thiel A, Hempelmann G. Intraarticular, epidural, and intravenous analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999; 43(10): 1021–1026.
- 168) Hommeril JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72(4): 383–387.
- 169) Sharrock NE, Urquhart BL, Ganz S, Williams-Russo PG. Epidural infusions of bupivacaine and fentanyl do not improve rehabilitation following one-stage bilateral total knee arthroplasty. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1994; 23(6): 3–9.
- 170) Weller R, Rosenblum M, Conard P, Gross JB. Comparison of epidural and patient-controlled intravenous morphine following joint replacement surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1991; 38(5): 582–586.
- 171) Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia* 1998; 87(1): 88–92.
- 172) Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91(1): 8–15.
- 173) Moiniche S, Hjørtso NC, Hansen BL, et al. The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(4): 328–335.
- 174) Wulf H, Biscoping J, Beland B, Bachmann-Mennenga B, Motsch J. Ropivacaine epidural anesthesia and analgesia versus general anesthesia and intravenous patient-controlled analgesia with morphine in the perioperative management of hip replacement. Ropivacaine Hip Replacement Multicenter Study Group. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 89(1): 111–116.
- 175) Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004; 93: 212–23.

- 176) Sezer OA, Gunaydin B. Efficacy of patient-controlled epidural analgesia after initiation with epidural or combined spinal-epidural analgesia, *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2007; 16: 226–230.
- 177) Lerman J, Nolan J, Eyres R, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Levobupivacaine with and without Fentanyl after Continuous Epidural Infusion in Children, *Anesthesiology* 2003; 99:1166–74.
- 178) Derossi R, Miguel GLS, Frazzi' lio FO, Nunes DB, Kassab TA. L-Bupivacaine 0.5% vs. racemic 0.5% bupivacaine for caudal epidural analgesia in horses, *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2005; 28: 293–297.
- 179) Howard, R; Carter, B; Curry, J, et al. Analgesia Review, *Pediatric Anesthesia* 2008; 18 (1): 64–78.
- 180) Silvasti M, Pitkanen M. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 471-476.
- 181) Ishiyama T, Iijima T, Sugawara T, et al., The use of patient-controlled epidural fentanyl in elderly patients. *Anaesthesia.* 2007; 62: 1246–1250.
- 182) McQuay H. J., Post-operative analgesia. *BaillieÁ re's Clinical Anaesthesiology.* 1999; 13: 3: 465-476.
- 183) McQuay H. Epidural analgesics. In Wall P & Melzack R (eds) *Textbook of Pain*, London: Churchill Livingstone, 1994; 1025-1034.
- 184) Lee A, Simpson D, Whitfield A & Scott D. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of bupivacaine and diamorphine. *British Journal of Anaesthesia* 1988; 60: 845-850.
- 185) Lee A, McKeown D, Brockway M et al. Comparison of extradural and intravenous diamorphine as a supplement to extradural bupivacaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 447-450.
- 186) Casati A; Ostroff R; Casimiro C, et al. 72-hour epidural infusion of 0.125% levobupivacaine following total knee replacement: a prospective, randomized, controlled, multicenter evaluation. *Acta Biomed* 2008; 79: 28-35.
- 187) Xiang-cai R; Li-xin X; Shou-zhang S; Jian S; Xiao-qing X, Effects of epidural clonidine pretreatment in epidural patient-controlled analgesia using sufentanil combined with levobupivacaine. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 583-6.
- 188) Mercadante S; Villari P; Casuccio A, et al. A randomized-controlled study of intrathecal versus epidural thoracic analgesia in patients undergoing abdominal cancer surgery. *J Clin Monit Comput* 2008; 22: 293-8.

- 189) Locatelli BG; Frawley G; Spotti A, et al. Analgesic effectiveness of caudal levobupivacaine and ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 701-706.
- 190) Campbell, A; McCormick, M; McKinlay, K, et al. Epidural vs. lumbar plexus infusions following total knee arthroplasty: randomized controlled trial *European journal of anaesthesiology* 2008; 25: 502-507.
- 191) Arcioni R; Palmisani S; Tigano, S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51: 482-489.
- 192) Schug, SA; Saunders, D; Kurowski, I, et al. Neuraxial drug administration - A review of treatment options for anaesthesia and analgesia *CNS DRUGS* 2006; 20: 917-933.
- 193) Urbanek B., Kapral S., Le vo bupiva cain in der Regionalanästhesie. *Anaesthesist* 2006 ; 55: 296–313.
- 194) Huang Y, Pryor M, Mather L, Veering B. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth. Analg* 1998; 86:797-804.
- 195) Gristwood R, Bardsley H, Baker H, Dickens J. Reduced carditoxicity of S(-)-bupivacaine compared with racemic bupivacaine (marcaine):new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3:1209-1212.
- 196) Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, Fraschini G, Torri G, Intraoperative Epidural Anesthesia and Postoperative Analgesia with Levobupivacaine for Major Orthopedic Surgery: A Double-Blind, Randomized Comparison of Racemic Bupivacaine and Ropivacaine. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2003; 15: 126 –131.
- 197) Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA, et al. The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. *Anaesthesia and Analgesia* 2002; 94: 438-444.
- 198) Darnedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts J. Comparison of different concentrations of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia, *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 884-890.
- 199) Weinbroum AA. Superiority of postoperative epidural over intravenous patient-controlled analgesia in orthopedic oncologic patients, *Surgery* 2005; 138: 5.

- 200) Lui S, Moore J, Luo A, Trautman WJ, Carpenter RL. Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 727-733.
- 201) Kampe S, Weigand C, Kaufmann J, Klimek M, König DP, Lynch J. Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanyl after total hip replacement. *Anesth Analg* 1999; 89: 395-398.
- 202) Scott D, Blake D, Buckland M, et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 microgram/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 857-864.
- 203) Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
- 204) Desborough JP, Hall GM. Endocrine response to surgery. In: Kaufman L. *Anaesthesia Review*, Vol. 10. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 131-48.
- 205) DeKeyser FG, Leker RR, Weidenfeld J. Activation of the adrenocortical axis by surgical stress: involvement of central norepinephrine and interleukin-1. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7: 182-8.
- 206) Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia e effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 199-206.
- 207) Yardeni IZ, Shavit Y, Bessler H, Mayburd E, Grinevich G, Beilin B. Comparison of several postoperative pain management techniques on endocrine response to surgery. *International Journal of Surgery* 2006; 1: 5.
- 208) MacDonald RK, Evans FT, Weise VK, et al. Effect of morphine and nalorphine on plasmahydrocortisone levels in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 125: 241-7.
- 209) Desbrough JP, Hall GM. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia. *Clin Anaesthesiol* 1989; 3: 317-34.
- 210) Hall GM, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zadeh J. Substrate mobilization during surgery. A comparison with halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1978; 33: 924-30.
- 211) Bent JM, Paterson JL, Mashiter K, Hall GM. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response surgery. *Anaesthesia* 1978; 39: 19-23.
- 212) Lacoumenta S, Yeao TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the beta endorphin, ACTH and glycoregulatory hormonal responses to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 713-20.