



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ PROTEZİNDE POSTOPERATİF
UYGULANAN FEMORAL SİNİR BLOĞUNDA
LEVOBUPİVAKAİNE EKLENEN DEKSMEDETOMİDİN
VE DEKSAMETAZONUN POSTOPERATİF ANALJEZİ
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEMA TOKMAK

KAYSERİ – 2013



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ PROTEZİNDE POSTOPERATİF

UYGULANAN FEMORAL SİNİR BLOĞUNDA

LEVOBUPİVAKAİNE EKLENEN DEKSMEDETOMİDİN

VE DEKSAMETAZONUN POSTOPERATİF ANALJEZİ

KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEMA TOKMAK

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. GÜLEN GÜLER

KAYSERİ – 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL–GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POSTOPERATİF AĞRI	3
2.1.1. Postoperatif ağrının mekanizmaları	3
2.1.2. Postoperatif ağrının patofizyolojisi	5
2.1.3. Postoperatif ağrının sistemler üzerine olumsuz etkileri	6
2.1.4. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi	7
2.1.5. Postoperatif ağrı tedavisine yaklaşım	7
2.2. TOTAL DİZ PROTEZİ	9
2.2.1. Diz eklemine anatomi yapısı	9
2.2.2. Diz eklemine innervasyonu	9
2.2.3. Total diz protezinde postoperatif ağrı	11
2.3. FEMORAL SINIR BLOĞU	12
2.3.1. Femoral sinir anatomisi	12
2.3.2. Femoral sinir bloğu yaklaşımları	13
2.3.3. Femoral sinir bloğunun kontrendikasyonları ve komplikasyonları	13
2.4. OPİOİD ANALJEZİKLER	15
2.5. LOKAL ANESTEZİKLER	17

2.5.1. Lokal anesteziyelerin farmakolojik �zellikleri	18
2.5.2. Lokal anesteziyelerin farmakokinetiği	18
2.5.3. Lokal anesteziyelerin farmakodinamiği	19
2.5.4. Lokal anesteziyelerin sistemik etkileri	20
2.5.5. Levobupivakain	21
2.6. ADJUVAN ANALJEZİKLER.....	24
2.6.1. Deksmetomidin	24
2.6.2. Deksametazon.....	31
3. MATERYAL ve METOD	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	63
TEZ ONAY SAYFASI.....	80

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
ASA	: Amerikan Society of Anesthesiologist
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Cm	: Minumum lokal anestezik konsantrasyon
cm	: Santimetre
CRP	: Serum Reaktan Protein
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
GH	: Growth Hormon
h	: Saat
HCl	: Hidroklorür
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	: International Association for the Study of Pain
i.m	: İntramüsküler
i.v	: İntravenöz
K+	: Potasyum
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram

L	: Litre
mA	: Miliamper
MAK	: Minumum Alveolar Konsantrasyon
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mRNA	: Mesenger Ribo Nükleik Asit
ms	: Milisaniye
N	: Nervus
Na ⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
ng	: Nanogram
NRS	: Numeric Rating Scale
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PABA	: Paraaminobenzoikasit
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
VAS	: Vizüel Analog Skala
Vd	: Dağılım hacmi
�g	: Mikrogram

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Opioid reseptörlerinin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri.....	17
Tablo 2. Modifiye Bromage Skalası.....	36
Tablo 3. Ramsey Sedasyon Skorlaması.....	38
Tablo 4. Memnuniyet derecesi.....	38
Tablo 5. Grupların demografik özellikleri, turnike ve cerrahi süreleri.....	39
Tablo 6. Gruplardaki SAB değerleri.....	40
Tablo 7. Gruplardaki DAB değerleri	42
Tablo 8. Gruplardaki OAB değerleri	44
Tablo 9. Gruplardaki KAH değerleri	46
Tablo 10. Grupların blok başlama, blok, ilk analjezik ihtiyaç, ilk mobilizasyon ve taburcu olma süreleri	48
Tablo 11. Gruplardaki istirahat VAS değerleri.....	49
Tablo 12. Gruplardaki hareket VAS değerleri.....	50
Tablo 13. Gruplardaki total morfin tüketimi.....	51
Tablo 14. Gruplardaki intraoperatif-FSB sonrası görülen yan etkiler, yöntemden memnuniyet dereceleri, Ramsey Sedasyon Skorları, zaman dilimlerine göre ek analjezik ihtiyaçları	52

ŞEKİL–GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Diz eklemının innervasyonu	10
Şekil 2. Alt ekstremite dermatomları	11
Şekil 3. Levobupivakainin moleküler yapısı.....	21
Şekil 4. Deksmetomidinin moleküler yapısı	24
Şekil 5. Deksametazonun moleküler yapısı	31
Grafik 1. Gruplardaki SAB değerleri	41
Grafik 2. Gruplardaki DAB değerleri	43
Grafik 3. Gruplardaki OAB değerleri	45
Grafik 4. Gruplardaki KAH değerleri	47
Grafik 5. Gruplardaki istirahat VAS değerleri	49
Grafik 6. Gruplardaki hareket VAS değerleri	50
Grafik 7. Gruplardaki total morfin tüketimi.....	51

**TOTAL DİZ PROTEZİNDE POSTOPERATİF UYGULANAN FEMORAL
SİNİR BLOĞUNDA LEVOBUPİVAKAİNE EKLENEN
DEKSMEDETOMİDİN VE DEKSAMETAZONUN POSTOPERATİF
ANALJEZİ KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Total diz protezi hastalarında postoperatif ağrı kontrolünde uygulanan femoral sinir bloğunda levobupivakaine eklenen deksmedetomidin ve deksametazonun blok kalitesine ve postoperatif analjezik tüketimine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya spinal anestezi altında elektif tek taraflı total diz protezi planlanan ASA (Amerikan Society of Anesthesiologist) I-II sınıfı, 50-80 yaş arası 60 hasta alındı. Spinal anesteziye bağlı motor blok düzeyi Bromage 1'e gerileyen hastalara sinir stimülatörü yardımı ile femoral siniri bloğu yapıldı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup K (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml % 0.9'luk NaCl, Grup DN (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml (1 µg/kg deksmedetomidin + % 0.9'luk NaCl), Grup DZ (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml (8 mg deksametazon + % 0.9'luk NaCl) uygulandı. Hastalara infüzyon ve yükleme dozu yapılmadan HKA cihazı ile i.v bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dk, 4 saatlik limit dozu 20 mg olacak şekilde morfin takıldı. Motor ve duyuşal blok başlama ve blok süreleri, ilk analjezik ihtiyaç süreleri, morfin tüketimleri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi süre ve turnike süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Duyuşal blok süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu (p<0.001). Motor blok süresi açısından gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmadı. Duyuşal blok başlama süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (p<0.001). Motor blok başlama süresi Grup DZ da kontrol grubuna göre daha kısa bulundu (p=0.003). İlk analjezik ihtiyaç süresi

her üç grupta da benzerdi. Total morfin tüketimi Grup DZ da 24. ve 48. saatteki takiplerde Grup DN ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Ek analjezik ihtiyacı sadece ilk 6 saatte Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.022$). İlk mobilizasyon süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p=0.012$).

Sonuç: Femoral sinir bloğunda levobupivakaine eklenen deksmedetomidin ve deksametazon, motor blok süresini uzatmadan duyuşal blok süresini anlamlı olarak uzatmış, analjezi kalitesini artırarak ilk mobilizasyon süresini kısaltmışlardır. Deksaşetazonun bunlara ek olarak postoperatif morfin tüketimini önemli ölçüde azaltması, daha ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle tercih edilebileceğı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Deksaşetomidin, deksametazon, levobupivakain, femoral sinir bloğı.

**THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE AND DEXAMETHASONE
ADDED TO LEVOBUPIVACAINE IN THE FEMORAL NERVE BLOCK
APPLIED TO POSTOPERATIVE ON QUALITY OF POSTOPERATIVE
ANALGESIA IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY**

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the effects of dexmedetomidine and dexamethasone added levobupivacaine in the femoral nerve block for postoperative pain control of the patients of total knee arthroplasty.

Material and method: 60 I-II class ASA (American Society of Anesthesiologist) patients between the ages of 50 – 80 planned to be operated for elective unilateral total knee arthroplasty under spinal anesthesia were included in the study. Femoral nerve block was applied to the patients whose motor block level decreased Bromage 1 due to spinal anesthesia via nerve simulator. Patients were divided into three groups at random. 15 ml levobupivacaine of 0,5 % + 15 ml NaCl of 0,9 % for Control Group (n=20), 15 ml levobupivacaine of 0.5 % + 15 ml (1 µg/kg dexmedetomidine + NaCl of 0.9 %) for DN Group (n=20), and 15 ml levobupivacaine of 0.5 % + 15 ml (8 mg dexamethasone + NaCl of 0.9 %) for DZ Group (n=20) was applied. Morphine was given to the patients as it was to be 1 mg of i.v bolus dose, 10 minutes of lock-out time, 20 mg of 4-hour limit dose with PCA device and without infusion and loading dose. The time of the initiation of sensory and motor block and block time, the time of the first need of analgesic, and morphine consumptions were recorded.

Results: There were no statistically significant difference between the groups in terms of demographic features, surgical time and tourniquet time. Sensory block time was longer in DN Group and DZ Group than in Control Group ($p<0.001$). No significant difference was found between the groups in terms of motor block time. Initiation of sensory block time was found significantly shorter in DN Group and DZ Group than in Control Group ($p=0.003$). The time of the first analgesic need was

similar in all groups. Total morphine consumption was found significantly lower in DZ Group than in DN Group and Control Group during the follow-up at 24th and 48th hours ($p<0,001$). Additional analgesic need was found significantly lower in DN Group and DZ Group than in Control Group only during the first 6 hours ($p=0.022$). The first mobilization time was found significantly shorter in DN Group and DZ Group than in Control Group ($p=0.012$).

Conclusion: Dexmedetomidine and dexamethasone added to levobupivacaine in the femoral nerve block extended the sensory block time significantly without extended the motor block time, shortened the time of first mobilization significantly by increasing the quality of analgesia. In addition, since dexamethasone decreased the postoperative morphine consumption significantly and it is cheaper and more available, we consider that it will be more preferable.

Key Words: Dexmedetomidine, dexamethasone, levobupivacaine, femoral nerve block.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total diz protezi sonrasında görülen postoperatif ağrı endokrin, metabolik ve inflamatuvar cevaplarla sonuçlanan önemli bir problemdir. Oral analjeziklerle etkin bir şekilde tedavisi oldukça zordur (1,2). Özellikle mobilizasyon sırasında nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve opioidler bu ağrının önlenmesinde yetersiz kalabilmekte, dozlar artırıldıkça istenmeyen etkiler de artmaktadır (3-5).

Yetersiz postoperatif ağrı kontrolü hastanın iyileşmesini olumsuz yönde etkiler, immobilizasyon süresini uzatarak istenmeyen pulmoner ve kardiyovasküler sorunlara neden olabilir, erken rehabilitasyonu engeller (2,4,5). İmmobilizasyon süresinin uzaması aynı zamanda adhezyonlara, kapsüller kontraktüre ve kas atrofisine yol açarak morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir (5).

Total diz protezi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde, i.v hasta kontrollü analjezi, epidural analjezi ve femoral sinir bloğu sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (3,5,6). Opioid ve/veya lokal anesteziyle yapılan epidural analjezinin, i.v opioidlerden daha iyi ağrı kontrolü sağladığı bilinmektedir (6,7). Fakat epidural analjezinin hipotansiyon, üriner retansiyon, kaşıntı, bilateral motor blok, katater çekilmesine bağlı hematoma ve kullanılan opioidlere bağlı solunum depresyonu, bulantı-kusma gibi istenmeyen etkileri vardır (8-10).

Total diz protezi sonrasında postoperatif ağrının yaklaşık 48-72 saat yoğun bir şekilde devam ettiği bilinmektedir (11). Tek sefer uygulanan femoral sinir bloğunun total diz protezi sonrası ilk 24 saat postoperatif ağrı kontrolünde oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (10,12,13). Devamlı femoral sinir bloğu ile epidural analjezi

kadar etkin ve uzun süren analjezi sağlanabilir. Ancak ek beceri, donanım, zaman ve postoperatif yönetim gerektiren devamlı femoral sinir bloğu, aynı zamanda katetere bağlı enfeksiyon ve sinir hasarı riski, devamlı verilen lokal anestezi ajanının sistemik birikimi ile toksisite gelişme potansiyeli ve kuadriseps kas güçsüzlüğüne bağlı postoperatif rehabilitasyon kısıtlanması gibi istenmeyen etkilere neden olabilir (3,5,14-17).

Lokal anestezi maddenin etki başlama süresini kısaltmak, bloğun yoğunluğunu artırmak, anestezi ve analjezi kalitesini arttırmak ve süresini uzatmak, kullanılan lokal anestezi miktarını azaltmak ve doza bağlı görülebilecek yan etkileri önleyebilmek amacıyla periferik sinir bloklarında çeşitli adjuvan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla opioidler, epinefrin, klonidin, deksmedetomidin, neostigmin, ketamin ve metilprednizolon, deksametazon gibi steroidler birçok deneysel ve klinik çalışmalarda lokal anesteziye eklenerek etkileri araştırılmıştır (18-22).

Deksametazon nöroaksiyel tekniklerde ve periferik sinir bloklarında lokal anesteziye eklendiğinde anestezi ve analjezi kalitesinin arttığı, blok süresinin uzadığı bildirilmiştir (22-25). Selektif bir α_2 reseptör agonisti olan deksmedetomidin de aynı şekilde kullanılmış ve benzer şekilde etki ettiği gözlenmiştir (21,26,27). Ancak deksametazon ile deksmedetomidinin postoperatif analjezi için periferik sinir bloğu uygulamalarında adjuvan ilaç olarak etkinlikleri karşılaştırılmamıştır ve femoral sinir bloğunda kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır.

Bu çalışma da tek taraflı total diz protezi operasyonu geçiren olgularda postoperatif ağrı kontrolü amacı ile uygulanan femoral sinir bloğu için levobupivakaine eklenen deksametazon ve deksmedetomidinin analjezi kalitesi, postoperatif analjezik tüketimi ve hasta konforuna olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POSTOPERATİF AĞRI

Ağrı kelime anlamını latince ceza, işkence ve intikam anlamına gelen ‘poena’ (pain)’ den almaktadır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Teşkilatı’ na (International Association for the Study of Pain, IASP) göre ağrı; vücudun herhangi bir bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel ve hoş olmayan bir duyu olarak tanımlanır (28,29).

Çok boyutlu bir deneyim olan ağrı süre (akut, kronik), nörofizyolojik mekanizma (nosiseptif, nöropatik, psikojenik), etiyoloji (kanser, postherpetik nevralji veya postoperatif ağrı) ve lokalizasyonuna göre (baş, yüz, sırt ağrısı) sınıflandırılabilir (30).

Postoperatif ağrı kutanöz, derin somatik ve viseral olmak üzere üç bileşeni bulunan cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile giderek azalan akut patolojik bir ağrıdır (31-33).

2.1.1. Postoperatif ağrının mekanizmaları

Travmatik veya noksiyus bir uyarın ile gelişen elektrokimyasal olaylar nosisepsiyon olarak tanımlanır. Ağrı nosisepsiyonun algılanması durumudur. Periferik

nosiseptörler ve hasarlı dokudan salınan mediyatörler, etkin rol oynayarak impulsların periferden kortekse kadar iletilmesini sağlarlar (34).

Ağrılı uyarın; uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü ‘transdüksiyon’, nosiseptörlerce algılanan bilginin sinirler boyunca üst merkeze taşındığı ‘transmisyon’, nosiseptif iletimin modifiye edildiği ‘modülasyon’ ve kişinin kendine özgü psikolojisi ile algının son halini aldığı ‘persepsiyon’ aşamaları ile üst merkeze iletilir (29,34).

Periferik nosiseptörler tüm deri, deri altı dokularda serbest sinir uçları şeklinde bulunur. Ağrının algılanmasında keskin ağrıları ileten kalın, miyelinli, hızlı iletimli A β lifleri ve yavaş iletimli, ince, miyelinli A δ lifleri ile yanıcı, inatçı ağrıları ileten miyelinsiz C lifleri rol oynar. Myelinsiz C lifleri impulsları çok yavaş iletir. Daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler (35).

Ağrılı uyarılar birinci, ikinci ve üçüncü sıra nöronlar aracılığıyla periferden serebral kortekse iletilir. Birinci sıra nöronların hücre gövdesi vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Primer afferent nöronların bir ucu inerve ettiği periferik dokulara uzanarak periferik nosiseptörleri oluşturur. Diğer ucu ise ikinci sıra nöronlar ile sinaps yapmak üzere spinal korda dorsal boynuzda doğru uzanır. İpsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde 1-3 segment yukarı yada aşağı doğru seyrettikten sonra ikinci sıra nöronlar ile birlikte antero-lateral boynuz sempatik nöronları ve anterior boynuz motor nöronları ile de sinaps yaparlar (34,36,37).

İkinci sıra nöronlar A δ , A β , C liflerinden noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar. Spinal kordun gri cevheri Rexed (38) tarafından 10 laminaya bölünmüştür ve dorsal boynuzu oluşturan ilk altı lamina primer afferent nöronlardan gelen noksiyusun modüle edildiği asıl alandır. İkinci sıra nöronlar spinal kordun kontralateral tarafına geçerek spinotalamik traktusu oluştururlar. Spinotalamik traktusun lateral kısmı (neospinotalamik yol) ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Medial kısmı (paleospinotalamik yol) ise ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletirken davranışsal durumlarla etkilenir (34,36).

Talamusta yer alan üçüncü sıra nöronlar, korteksin ağrıyı algılayıp lokalize eden somatik duyuşal alanlarına ileti gönderirler. Bu alanlar parietal korteksin postsantral girusu ile silvian fissurun superior duvarıdır. Ağrının algılanmasında bunlara ek olarak alternatif ağrı yolakları da bulunur (34,36,38).

Postoperatif ağrı doku hasarının olduğu bölgede periferik sinir iletimi (Aδ ve C lifleri) ile oluşur. Cerrahi insizyon alanında doku hasarı ile primer hiperaljezi oluşur. Komşu alanda ise periferik nosiseptörlerin duyarlılık artışına bağılı olarak sekonder hiperaljezi ve allodini görülebilir (33).

2.1.2. Postoperatif ağrının patofizyolojisi

Hastanın önceki hastalıkları ve geçirdiğı cerrahi müdahale sonucu olarak ortaya çıkan postoperatif ağrı, sempatoadrenerjik aktivitede artışa neden olarak birçok organ sisteminin çalışmasını olumsuz etkiler. Artan mortalite ve morbidite nedeniyle postoperatif ağrının önemsenmesi ve kontrol altına alınması önem taşır. Ağrıya bağılı gelişen cerrahiye stres yanıt; hipofiz hormonlarının salınmasıyla endokrin fonksiyonlarda değışiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablo oluşturur (39). Cerrahiye stres yanıt Cuthbertson tarafından 2 dönemde tanımlanır (40).

Erken Dönem (Ebb Fazı): İlk 24 saatlik dönemi kapsar ve bu aşamada; oksijen tüketimi azalır, vazokonstriksiyon gelişir, idrar çıkışı azalır, kardiyak output azalır yada artar, hipometabolik bir tablo gözlenir.

Geç Dönem (Flow Fazı): İlk 24 saatten sonraki dönemi (2-5 gün) kapsar ve kardiyak outputta artış, oksijen tüketiminde artış, bölgesel kan akımında artış, hipermetabolik bir tablo ile seyreder.

Postoperatif ağrının patofizyolojik sürecinde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağılı olarak birçok sistemde değışimler meydana gelir ve bu değışimler çeşitli komplikasyonlara yol açar. Cerrahinin tipi ve süresi bu durumda önem kazanır. Major cerrahi sonrası stres yanıt çok şiddetli gözlenirken, küçük cerrahi müdahalelerden sonra daha hafif tablo gözlenir.

2.1.3. Postoperatif ağrının sistemler üzerine olumsuz etkileri

Solunum sisteminde postoperatif ağrıya bağlı refleks kas spazmına bağlı olarak karın, toraks ve diyaframın kas hareketlerinde azalma, interkostal kaslarda tonusun artışıyla fonksiyonel rezidüel kapasite ve vital kapasitede düşme gözlenir. Akciğerde artmış ekstrasellüler sıvı ile ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur. Sonuç olarak hipoventilasyon, hipoksi, atelektazi ve pnömoni gelişimi kolaylaşır. Bu durum takipne ve taşikardi ile kompanse edilmeye çalışılır. Obezite ve ileri yaş durumunda bu tablo stres yanıtı daha da artırır (32,41).

Kardiyovasküler sistemde postoperatif ağrıya bağlı refleks sempatik aktivite sonucu taşikardi, genel olarak vasokonstriksiyon, periferik vasküler dirençte artma ve artmış kardiyak yüke bağlı miyokardın oksijen tüketiminde artma gözlenir. Tüm bunlara bağlı olarak aritmi, hipertansiyon ve enfarktüs riski artar. Miyokard enfarktüsü riski postoperatif erken dönemde, geç döneme oranla daha fazladır (41).

Postoperatif ağrının tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Major cerrahide fibrinolizde, Protein C seviyesinde azalma, platelet adhezyonunda ve plazma vizkozitesinde artma hiperkoagülasyona neden olarak tromboemboli riskini artırır (29). Buna ek olarak postoperatif ağrı erken mobilizasyonu önleyerek bu riski daha da artırır (32).

Cerrahi stresin neden olduğu sempatik hiperaktiviteyle postoperatif bulantı, kusma ve ileus tablosu görülür. Enteral beslenmede gelişen bu intolerans yara iyileşmesinde gecikmeye hatta septik komplikasyonlara neden olabilir.

Genitoüriner sistemde sempatik hiperaktiviteye yanıt olarak düz kas tonusunda azalma ve buna bağlı idrar retansiyonu gözlenir. Sonuç olarak idrar yolu enfeksiyonu riski artar. İmmün sistemde hücrel ve humoral kompartmanlar deprese olur. Granülositoz, kemotaksis ve monosit fonksiyonlarında azalma olur (29).

Cerrahi strese yanıt olarak katabolik hormonların seviyeleri artarken anabolik hormonların seviyelerinde düşüş gözlenir. Sempatik aktivasyonla kortizol, katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), growth hormon (GH), anjiotensin II, glukagon, aldesteron, renin seviyesi artar. Buna insülin ve testosteron düzeylerinde düşüş eşlik eder. Sodyum-su retansiyonu,

hiperglisemi, bozulmuş yağ metabolizması, keton cisimleri ve laktat artışı, negatif azot dengesi gelişmesiyle yara iyileşmesinde gecikme ve ağrının devamı yada şiddetlenmesi görülebilir (42).

2.1.4. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi

Subjektif bir deneyim olan ağrıyı değerlendirmek oldukça güçtür. Tedavi seçeneğine karar verme ve tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından önemlidir. Ağrıyı değerlendirmede objektif ve subjektif ölçümler kullanılır (43).

Objektif (Tip-I) ölçümlerde değerlendirme bir gözlemci tarafından yapılır. Hastanın vital bulguları, plazma hormon seviyeleri gibi değerlerin takip edilmesi esasına dayanır.

Subjektif (Tip-II) ölçümlerde ise değerlendirme hastanın kendisi tarafından yapılır. Ağrının şiddeti, ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti gibi subjektif parametrelerin değerlendirildiği değişik skalalar kullanılır. Yüz ifade skalası, sayısal derecelendirme skalası (Numeric Rating Scale-NRS) ve vizüel analog skala (VAS) sıklıkla kullanılır (43).

Vizüel Analog Skala (VAS); hastanın o andaki ağrısını 10 cm uzunluğunda yatay yada dikey bir çizginin üzerinde işaretleme istendiği skaladır. Çizginin bir ucu ağrının olmadığı, diğer ucu en şiddetli ağrının olduğu durumu ifade eder. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgiler verir. Ancak değerlendirme anlıktır ve ağrının sadece şiddet boyutunu değerlendirir.

Subjektif ölçümlerin çok boyutlu olarak değerlendirildiği yöntemlerde ağrının şiddetinin yanında niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı ve eşlik eden sorunlar gibi özellikleri de sorgulanır (43).

2.1.5. Postoperatif ağrı tedavisine yaklaşım

Postoperatif ağrının şiddeti ve süresi; hastanın fizyolojik ve psikolojik özelliğinden, cerrahinin yeri ve süresinden, cerrahi için uygulanan anestezi yönteminden, postoperatif bakım ve oluşabilecek komplikasyonlardan etkilenir (41,43).

Postoperatif ağrı tedavisine yaklaşımda hastanın fizyolojik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrının beklendiği süre, cerrahi girişimin niteliği, mevcut teknik olanaklar ve hasta için oluşabilecek riskler göz önüne alınır (44).

Postoperatif ağrı tedavisine yaklaşımlar (45):

A. Sistemik Yaklaşım

- Opioid analjezik uygulanması; subkutan, intravenöz, intramüsküler, oral, rektal, transmukozal, transdermal yollarla uygulanabilir.

Morfin, fentanil, tramadol, petidin opioid analjeziklere örnek olarak verilebilir.

- Non-opioid analjezik uygulaması; Parasetamol, Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, metamizol bu grup ilaçlardandır.

B. Rejyonel Yaklaşım

- Santral bloklar; epidural, spinal, kaudal
- Periferik bloklar; interkostal, interplevral, intraartiküler, interskalen, infraklaviküler, aksiler, femoral, siyatik, popliteal bloklar olarak sayılabilir.

Analjezik olarak üretilmedikleri halde bazı etkileri nedeni ile ağrı kontrolünde rol oynayan adjuvan ilaçlar da (ketamin, deksmedetomidin, gabapentin, pregabalin, deksametazon, ketamin, magnezyum, neostigmin, klonidin, v.b.) sistemik veya rejyonel tedavi yaklaşımlarında kullanılırlar (41).

Postoperatif ağrı tedavisinde asıl hedef en etkin analjeziyi en düşük doz ilaçla sağlamak ve güvenli analjeziyi idame ettirmektir. Daha güçlü analjezi ve daha az yan etki için etki mekanizması farklı iki tedavi yaklaşımının bir arada kullanılması ile dengeli (multimodal) analjezi sağlanır. Postoperatif ağrıda periferik sinir blok tekniklerinin opioid ve nonopioid analjeziklerle kombine edilmesi dengeli bir analjezi sağlamak için tercih edilebilir (41).

Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi, postoperatif ağrı tedavisinde sistemik ve rejyonel yaklaşımın her ikisinde de kullanılabilir. Çoğunlukla intravenöz olmakla

beraber epidural, intratekal veya periferik sinir kılıfı içine olan yaklaşımlarda uygulanabilen hasta konforunu artıran yardımcı bir yöntemdir (46).

2.2. TOTAL DİZ PROTEZİ

Diz ekleminde artrit nedeni ile bozulan eklem yüzeylerinin birbiri üzerinde hareketi önemli ölçüde kısıtlanmakta ve ağrıya neden olmaktadır. Dejenere olmuş eklem yüzeylerinin onarılmasında femur, tibia ve patellaya yapılan osteotomiler sonrası implant protez yerleştirilmesi total diz protezi olarak tarif edilebilir.

Total diz protezinde amaç ağrıyı gidermek, stabil ve fonksiyonel bir hareket genişliği sağlamak ve deformiteyi düzeltmektir. Total diz protezi medikal ve fizyoterapi gibi konservatif yaklaşıma cevap vermeyen ciddi olgulara uygulanmaktadır. Ağrı en önemli endikasyon belirleyicisidir. Romatoid artrit, osteoartrit, posttravmatik artrit, başarısız yüksek tibial osteotomi, patellofemoral osteoartrit, nonseptik artropatiler ve ileri derecede gonartroz olgularına total diz protezi uygulanmaktadır (47,48).

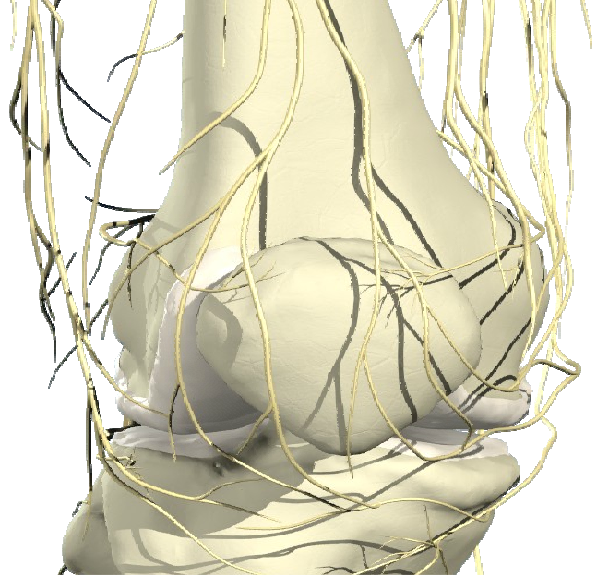
2.2.1. Diz ekleminin anatomik yapısı (49)

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemlerden biri olup, sinovyal, menteşe tipli, tek eksenli bir eklemdir. Femurun lateral ve medial kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine sahiptir. Diz eklemi ayrıca 30° fleksiyonda iken bir miktar rotasyonla abduksiyon ve adduksiyon hareketide yapabilir.

Diz eklemi stabilitesini iç ve dış yan bağlar, çapraz bağlar ve çevre kas dokusu ile sağlar. Kemik yapı, menisküsler ve bağlar statik bir stabilite sağlarken, çevre kaslar dinamik bir stabilite oluşturur.

2.2.2. Diz ekleminin innervasyonu (49,50)

Diz eklemi, n. femoralis, n. obturatorius, peroneal communis ve n. tibialis' ten gelen dallar tarafından innerve edilir (Şekil 1). Bu sinirler alt ekstremité innervasyonundan sorumlu olan lumbal ve sakral pleksusdan dallanmaktadırlar.



Şekil 1. Diz ekleminin innervasyonu

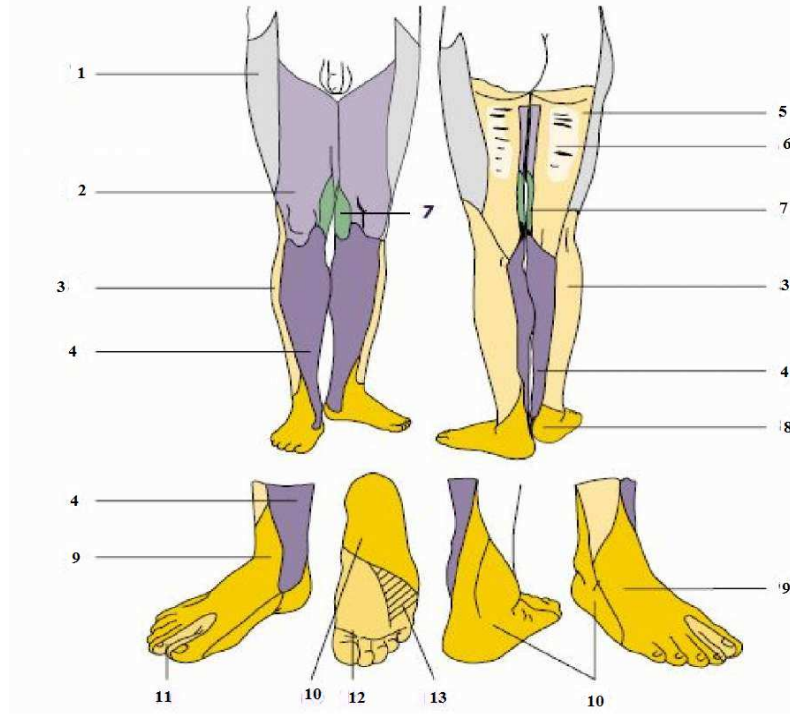
Lumbar pleksus; L₁-L₃ spinal sinirlerin anterior ramusları ile L₄ spinal sinirin anterior ramusunun önemli bir kısmının birleşmesi ile oluşmaktadır. T₁₂ (% 50) ve bazen de L₅ spinal sinir anterior ramuslarından katılmalar olabilmektedir. İliohipogastrik sinir (T₁₂-L₁), İlioinguinal sinir (L₁), Genitofemoral sinir (L₁, L₂), Lateral Femoral Kutanöz sinir (L₂, L₃), Femoral sinir (L₂-L₄) ve Obturator sinir (L₂-L₄) bu pleksustan kaynaklanmaktadır.

Sakral pleksus; lumbosakral trunkus ile S₁-S₄ spinal sinirlerin anterior ramuslarından oluşur. S₄ spinal sinir pleksusa kısmen katılmaktadır. Lumbosakral trunkus L₄ spinal sinir anterior ramusunun küçük bir kısmı ile L₅ spinal sinir anterior ramusunun birleşmesi ile oluşur. Peroneal communis ve tibial dallara ayrılan siyatik sinir bu pleksusun devamıdır.

N. tibialis siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal fossaya girer. Burada gastroknemius, soleus, plantaris ve popliteus kaslarına motor dal verir. Kutanöz dalı sural sinir gastroknemius yüzeyine aşağıya doğru ilerler.

Peroneal sinir ise siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal mesafede biceps femoris kasına yakın komşulukta ilerler. Fibula başının posteriorundan dolanarak distale uzanır. Peroneal sinirden çıkan bir dal biceps femoris kasının kısa başını, diğer dalı ise diz eklem kapsülünün posterior ve lateral kısımlarını innerve eder.

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| 1- Lateral femoral kutanöz sinir | 7- Obturator sinir |
| 2- Femoral sinir | 8- Tibial sinir |
| 3- Common peroneal sinir | 9- Superfisial peroneal sinir |
| 4- Safenöz sinir | 10- Sural sinir |
| 5- Siyatik sinir | 11- Derin peroneal sinir |
| 6- Posterior femoral kutanöz sinir | 12- Medial plantar sinir |
| | 13- Lateral plantar sinir |



Şekil 2. Alt ekstremitte dermatomları

Femoral sinirden köken alan safen sinir distalde dizin medialinde sartorius ve grasilis kaslarının arasından yüzeyelleşir. Safen sinirin infrapatellar dalı anteromedial kapsül, patellar tendon ve anteromedial cilt duyusunu alır.

Patellar pleksus patella ve patellar tendonun önünde yer alır. Uyluğun lateral, intermedia ve medial femoral kutanöz siniriyle, safen sinirin infrapatellar dalları arasındaki sayısız anastomoz ile oluşur.

2.2.3. Total diz protezinde postoperatif ağrı

Total diz protezi sırasında kuadriseps kası ile patella tendonunun kesilmesi, tibia ve femoral kemiklere osteotomi uygulanması, implant yerleştirilmesine bağlı kasların gerilmesi, spinal kordun sensitizasyonu, sempatik up-regülasyon ve kaslarda oluşan refleks spazm total diz protezi sonrasındaki duyulan şiddetli ağrının nedenleri arasındadır.

Yetersiz ve uygun olmayan postoperatif ağrının tedavisi mortalite ve morbiditeyi artırır. Total diz protezi sonrasında kontrol edilemeyen ağrı erken mobilizasyon ve fizik tedavi uygulamalarını önlemekte, bu da eklem rehabilitasyonunu ve iyileşmesini kısıtlayarak eklem hareket açıklığında azalma, eklemde uzun süren endüryasyon oluşumu, artrofibrozis ve kronik ağrı oluşumu gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Total diz protezi sonrası yeterli ve uygun postoperatif ağrı kontrolü bu sebeplerden dolayı önem kazanır (51).

Total diz protezi sonrası ağrı kontrolünde ideal yaklaşım arayışları devam etmekle birlikte şimdiye kadar birçok uygulama denenmiştir. Hasta kontrollü intravenöz analjezinin multimodal analjezi ile kombine kullanılması, opioid gereksinimini ve neden oldukları yan etki sıklığını azaltmakta etkili olur.

Periferik sinir bloğu uygulaması total diz protezi sonrası ağrı kontrolünde tercih edilen yöntemler arasındadır. Bu amaçla femoral sinir bloğu, siyatik sinir bloğu ile kombine edilebilir ya da tek başına uygulanabilir. Periferik sinir bloğunda kullanılan lokal anestezi ilaca eklenen adjuvan ajanlar, blok kalitesini artırır ve analjezik gereksinimini azaltırlar.

2.3. FEMORAL SİNİR BLOĞU

Femoral sinir bloğu komplikasyon riski düşük uygulaması kolay olan bir periferik sinir blok tipidir. Cerrahi anestezi ve postoperatif ağrı kontrolünde kullanılır. Total diz protezi sonrası ağrı kontrolünde sıklıkla uygulanan femoral sinir bloğu ayrıca uyluk ön yüzü ameliyatları, femur diz cerrahisi sonrasında analjezi amacıyla, artroskopik girişimlerde tek başına ve diğer alt ekstremitte blokları ile birleştirildiğinde diz altı cerrahide anestezi yöntemi olarak uygulanabilir (52).

2.3.1. Femoral sinir anotomisi

Femoral sinir lumbal pleksustan çıkan en büyük sinir olup psoas major ve iliak kas boyunca seyreder, inguinal ligamentin altından uyluğa girer. Inguinal ligamentin üzerinde, lateralde iliak fascia, medialde psoas fasiası ve ventralde transvers fascia tarafından çevrelenir. Inguinal ligamenti geçtiği yerde femoral arterin hemen lateralinde ve biraz derininde yer alır (52,53). Inguinal ligamenti geçtikten sonra iliopsoas fasianın dorsolateralinde, inguinal ligament ve fascia latanın ventralinde,

iliopectineal fasianın medialinde seyreder. Femoral sinir iliopectineal ligament ve psoas kasının bir bölümü tarafından femoral arter ve venden ayrılır. Femoral sinirin vasküler yapılardan bu şekilde ayrılması paravasküler lokal anestezi enjeksiyonunun sinire ulaşmasını engeller (54).

Femoral sinir inguinal ligamentin 4-5 cm altında sensoryal dal olan anterior ve motor dal olan posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Femoral üçgende geniş bir sensoriyal dal olarak ayrılan femoral sinir kalça ve dizin innervasyonunu sağlar. Femura ilave olarak üst uyluğun (uyluk ön yüzünün cildini) da duyuşal innervasyonunda rol alır. Duyusal dalın son bölümü olan safen sinir alt bacağın mediolateralini (medial malleole kadar bacağın medial bölümünü) ve ayağın medial yarısını innerve eder. Muskuler dallar pectineus, sartorius ve kuadriseps femoris kaslarını innerve eder (54).

2.3.2. Femoral sinir bloğu yaklaşımları

Femoral sinir bloğu Labat'ın klasik tekniğı ile ya da İnguinal paravasküler teknik olan ' Üçü Bir Arada ' (Three-in One) blok yöntemi ile yapılmaktadır.

Labat'ın klasik tekniğinde supin pozisyonunda yatan hastanın spina iliaka anterior superiorundan simfisis pubisine doğru bir çizgi çizilir. İnguinal ligamente denk gelen bu hattın 2 cm altından ve femoral arterin 1 cm lateralinden 45° 'lik bir açı ile cilde girilir. Sefale doğru yönlendirilen periferik sinir stimülatör iğnesi 2-3 cm ilerletilir. Patellayı harekete geçiren kuadriseps femoris kasındaki kasılmalar (patellar dans) 0.2- 0.5 mA arasındaki uyarılarda görülmeye devam edildiğinde iğne doğru lokalizasyondadır. Blok kuadriseps femoris kas güçsüzlüğü ve uyluk anteriomedialinde anesteziye bakılarak değerlendirilir (52,54).

İnguinal paravasküler teknik 1973 yılında Winnie ve ark. (55) tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte femoral sinir, obturator sinir ve lateral femoral kutanöz sinir tek enjeksiyon ile bloke edilmektedir.

2.3.3. Femoral sinir bloğunun kontrendikasyonları ve komplikasyonları

İnguinal bölgede enfeksiyon ve malign bir hastalık varlığı, bölgesel hematoma varlığı, antikoagulan tedavi, uyluk ve inguinal bölgede geçirilmiş cerrahi veya travmaya

bağlı anatomik uygunsuzluk, kanama diatezi, lokal anestezi alerji hikayesi, femoral by-pass öyküsü femoral sinir bloğu için kontrendikasyon oluşturan durumlardır (54).

Tüm periferik sinir bloğu tekniklerinde periferik sinir hasarı, hematoma, lokal anestezi toksisitesi ve enfeksiyon komplikasyon olarak görülebilir. Femoral sinirin büyük arter ve venlerle komşuluğu olduğu için vasküler ponksiyon ve buna bağlı hematoma gelişebilir fakat bu durum nadiren klinik olarak önem taşır.

Femoral sinire travma minimaldir ve kalıcı sinir hasarı, parestezi, dizestezi uzak ihtimaldir. Periferik sinir hasarının etiyolojisinde iğnenin direkt travması, intranöral enjeksiyon ve nöronal iskemi gibi faktörler etkilidir. Pozisyon, cerrahi faktörler, hematoma formasyonu, kompartman sendromu ve turnike nöropatisi de nörolojik hasara neden olabilir. Sinir hasarının olduğu olgularda neden çoğunlukla bu faktörlerin kombinasyonudur (56).

Alt ekstremitte periferik sinir bloklarında tek enjeksiyonlu yaklaşımlardan sonra herhangi bir enfeksiyon bildirilmezken, kateter yerleştirilen femoral blok sonrasında bakteriyel kolonizasyon gözlenebilir (15,57).

Lokal anestezi toksisitesi potansiyeli özellikle alt ekstremitte periferik sinir bloklarında üst ekstremitte bloklarına oranla daha yüksektir. Bunun nedeni alt ekstremitte bloklarında daha büyük miktarlarda lokal anestezi madde kullanılmasıdır. Buna rağmen lokal anestezi toksisitesi ile ilgili bildirilen vaka sayısı sınırlıdır (58).

Ciddi toksik reaksiyonlar genelde enjeksiyon sırasında veya onun hemen sonrasındaki dönemde görülür. Bu olayların oluşum mekanizmasında lokal anesteziklerin absorpsiyonundan çok anatomik yapılarındaki varyasyonlardan dolayı onların yanlışlıkla intravasküler alana verilmesinin etkili olduğu düşünülür.

Klinik uygulama konsantrasyon ve dozlarında birçok lokal anesteziğin rejyonel anestezi sonrasında nörotoksisiteye neden olmadığı bilinmektedir. Ancak, yüksek doz ve konsantrasyonlarda uzun süreli uygulamalar nöral hasara neden olabilir (59).

Kuvvetli ve hızlı yapılan enjeksiyonların yavaş yapılanlara oranla daha yüksek oranda toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. Alt ekstremité periferik sinir bloklarından sonra lokal anestezi yaklaşık 60 dk sonra pik seviyesine ulaşır (60).

Lokal anestezi toksisitesinde dilde uyuşma, görme bozukluğu, kas kasılması ve bilinç bulanıklığı görülebileceği gibi konvülsiyon, koma, solunum durması ve kardiyovasküler depresyon gelişebilir.

2.4. OPİOİD ANALJEZİKLER

Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisinde opioidler, nonopioid analjezikler, rejyonel bloklarda kullanılan lokal anestezi ve adjuvan analjezikler yer alır (41).

Opioidler çok uzun zamandan beri ağrı tedavisinde kullanılan, bilinen en eski ve en güçlü analjeziklerdir. ‘Opiat’ sözcüğü, morfinden kaynaklanan doğal ve yarı sentetik ilaçlar için kullanılmakta iken, morfin benzeri ilaçların sentezlenmesi ile ‘opioid’ sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde opioid sözcüğü morfine benzer doğal, yarı doğal, yarı sentetik ve sentetik tüm ilaçları, antagonistlerini ve bu ajanlar için bağlanma yerlerini (reseptör) de kapsar (61).

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkiye neden olur (Tablo 1) (62).

Birçok endojen, semi sentetik ve sentetik opioid mü reseptörüne bağlanır. Bu reseptöre bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. Mü reseptörleri özellikle beyinde periaqueductal gri madde, nükleus rafe magnus, medial talamus ve spinal kordda bulunurlar. Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörleri olan delta ve kappa ise spinal kordda bulunmaktadır. Spinal kordda bulunan mü reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludurlar. Mü reseptörleri mü₁ ve mü₂ olarak iki alt gruba ayrılırlar (61).

Mü₁ reseptörlerinin aktivasyonu analjezi sağlarken, mü₂ reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur (62).

Delta ve kappa reseptörleri spinal analjeziden sorumlu reseptörlerdir. Delta reseptörünün aktivasyonu sonrası gelişen spinal analjezide solunum depresyonu

görülmez. Kappa reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjeziye ilaveten sedasyon da sağlar. Morfin aynı zamanda kappa reseptörlerinin de agonistidir. Ancak morfinin mü reseptörlerine afinitesi kappa reseptörlerine göre 200 kat daha fazladır.

Sigma reseptörü ise artık opioid reseptörü olarak düşünülmemektedir. Analjeziyi düzenlemez ve naloksan ile antagonize edilmez. Sigma reseptörünün σ_1 (dekstro (+) pentazosin tarafından stimüle olur) ve σ_2 (levo (-) pentazosin ve birçok antipsikotik ilaçla stimüle olur) iki alt tipi vardır. σ_2 reseptörleri disfori, hipertoni, midriyazis, hipertansiyon ve taşikardi gibi psikomimetik semptomlardan sorumludur. Epsilon reseptörü ise artık kappa reseptörlerinin subtipi olarak düşünülmeyle birlikte stres yanıtı düzenler.

Opioid reseptörleri santral sinir sisteminde birçok yerde bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde en yüksek konsantrasyondan en az konsantrasyona doğru sıralanışı: globus pallidus, periaqueductal girus, medial talamus, amygdala, kaudat medulla, putamen, lateral talamus, hipotalamus, serebellum ve hipokampal girus'tur. Spinal kordda ise en yüksek konsantrasyonda substansia gelatinosa' da bulunur (62).

Cinsiyet opioid ilişkili analjeziyi etkileyebilir. Kadınlarda erkeklere göre daha yavaş başlangıç ve daha yüksek analjezik potens görülür. Plazma morfin konsantrasyonu yaşlılarda gençlere göre daha çabuk düşmekle birlikte, analjezi süresi yaşlılarda daha uzun sürelidir.

Karaciğer yetmezlikli hastalarda morfinin terminal yarılanma ömrü uzar ve metabolizma hızı da düşer. Böbrek yetmezliği olan hastalarda morfinin eliminasyon yarı ömrü ve plazma klirensi normale yakın değerdedir.

Tablo 1. Opioid reseptörlerinin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri

Reseptör	Endojen	Ekzojen	Etkiler
Mü1	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi Fiziksel Bağımlılık
Mü2	Betaendorfin	Morfin	Solunum depresyonu Kardiyovasküler etkiler GIS etkileri
Delta	Enkefalin		Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon Myozis

2.5. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler, uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir liflerinde, nöronlarda ve uyarılabilir dokularda depolarizasyonu ve yayılımını engelleyerek, geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan maddelerdir (63).

Lokal anesteziklerin temel etki yerleri hücre membranları olup sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. Hücre membranı nasıl stabilize ettikleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan mekanizma Na^+ reseptörleri ile voltaj kapılı Na^+ kanalları üzerindeki etkileridir. Voltaj-kapılı Na^+ kanallarını hücre içinden bloke ederler (63,64).

Lokal anestezikler bütün sinir liflerini etkiler ancak bu etkilenim eşit düzeyde olmaz. İnce lifler kalın liflere göre, myelinsiz lifler de myelinlilere göre daha çabuk ve daha düşük ilaç konsantrasyonunda etkilenirler. Myelinli sinirlerde ($A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$, B) myelin lokal anesteziklerin 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

gelişir. Klinik olarak sırasıyla ağrı, ısı, dokunma, propioseptif duyu ve iskelet kas tonusu fonksiyonlarının kaybı gözlenir (63,64).

2.5.1. Lokal anesteziklerin farmakolojik özellikleri

Lokal anestezikler, aminoester ya da aminoamid türevleridir. Fizyolojik pH'da pozitif yüklü zayıf baz özelliği kazanırlar. Ara zinciri oluşturan ester ya da amid bağına göre iki grupta incelenirler (64,65):

- Ester grubu lokal anestezikler: Prokain, Proparakain, Tetrakain, Klorprokain, Kokain, Benzokain, Diklonin
- Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, Etidokain, Mepivakain, Ropivakain, Levobupivakain, Bupivakain, Prilokain, Artikain

Her iki gruptaki lokal anestezikler arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve alerji oluşturma potansiyeli bakımından farklılıklar bulunur. Ester bağı esterazlarla hidrolize uğrar. Metabolizma sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) alerjik reaksiyon yapabilir. Amid grubundaki lokal anesteziklerdeki amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar diğer gruba göre daha stabil olup alerjik reaksiyonlar daha nadir görülür (65).

2.5.2. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği

Müköz membranların çoğunun lokal anestezik penetrasyonu için zayıf bir bariyer olması hızlı bir etki başlama süresine neden olur. Lokal anesteziklerin sistemik emilimi enjeksiyon yapılan bölgenin kanlanması, vazokonstriktör kullanımı, solüsyonun pH' sı ve yağda erirliğinden etkilenir (64).

Lokal anestezikler plazmada $\alpha 1$ asit glikoprotein ve albumine bağlanır. Etki süresini belirleyen plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma anesteziğin kanda kalmasını sağlarken, yağdaki çözünürlüğün yüksek olması dokuya alınımını kolaylaştırır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler kanser, kronik ağrı, travma, enflamasyon, üremi, ameliyat ve infarktüs sonrası dönemde artar (64).

Ester tipi lokal anestezikler plazma ve eritrositler içindeki pseudokolinesteraz veya butiril kolinesteraz ile metabolize edilirler. Prokain ve benzokain metabolizması sonucu allerjik reaksiyonlara neden olabilen PABA açığa çıkar.

Amid tipi lokal anestezikler ise karaciğerdeki p-450 mikrozomal enzimlerince N-dealkalizasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilirler. Metabolizmaları sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilir, karaciğer hastalıklarında toksisite artışı görülebilir.

2.5.3. Lokal anesteziklerin farmakodinamiği

Lokal anesteziklerin etkinliğini belirleyen en önemli özellik, yağda erirliği olup moleküldeki total karbon atomlarının sayısının fazlalaşması ile artar. Lokal anesteziklerin etkinliğini ölçmede kullanılan göreceli etkinlik kavramı C_m 'dir. Bir sinir lifindeki iletimi durduracak minimum ilaç yoğunluğu olan C_m ; sinir lifinin çapı, ortamın pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızından etkilenir. Sinir lifinin kalınlığı ile C_m büyüklüğü doğru orantılıdır (63,64).

Lokal anestezik madde Na^+ kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlandığından, plazma ve membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği, periferik damar tonusu üzerindeki etkileri lokal anesteziklerin 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 lokal anesteziklerdir (65).

Etki hızı bakımından fizyolojik pH'ya yakın pKa değerleri olan lokal anestezikler, sinir hücresi membranını geçebilen daha yüksek bir non-iyonize baz konsantrasyonuna ve genellikle daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olacaktır (66).

Lokal anestezik ilacın sensoryal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu diferansiyel blok oluşur. Diferansiyel duyu blokajı, motor fonksiyonlar korunarak anestezi sağlayan bir blok olup, lokal anestezik seçiminde aranan bir özellik olabilir. Sinirlerdeki internodal aralığın farklı olması bu etkinin ortaya çıkmasında etkilidir (63,64).

2.5.4. Lokal anesteziklerin sistemik etkileri

Lokal anestezikler myokardın kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltır, anormal veya hasarlı myokard liflerinde otomasiteyi deprese ederek aritmiyi önlerler. 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.

Kan beyin bariyerini kolayca aştıkları için santral sinir sistemi dolaşımdaki lokal anestezik düzeyinin yükselmesine oldukça 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 paronaya görülebilir. Santral sinir sisteminin depresyonuyla konuşma bozukluğu, uyuklama, şuur bulanıklığı gelişir. Tonik klonik nöbetlerin öncesinde kas seyirmeleri görülebilir ve genellikle solunum arresti takip eder. Ayrıca medüller depresyon sonucu konvülziyon, bilinç kaybı, apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişebilir (63,64).

Medüller solunum merkezini deprese etmeleri sonucu veya frenik ve interkostal sinirlerin paraliziyle apne gelişebilir. Lokal anestezikler bronş düz kasını gevşetirler.

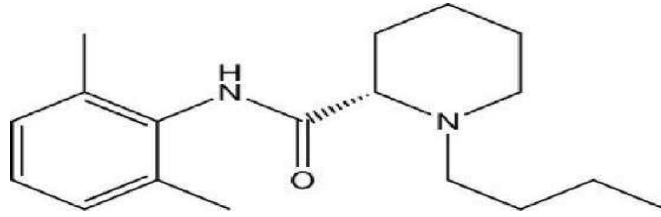
İmmünolojik olarak lokal anesteziğe karşı gerçek hipersensitivite reaksiyonu nadiren karşımıza çıkar. Nötrofil aktivasyonunda lizofosfatidik asitin etkisini inhibe ederek cerrahiye inflamatuvar yanıtın azalmasında etkili olabilirler.

Kas iskelet sisteminde, iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyofibrillerin hiperkontraksiyon, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerleyen miyotoksisiteye neden olabilmektedirler.

Hematolojik olarak lidokain trombosit agregasyonunu azaltarak koagülasyonu azaltır.

2.5.5. Levobupivakain

Levobupivakain (Şekil 3) aminoamid türevi lokal anesteziklerin 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 (67,68).



Şekil 3. Levobupivakainin moleküler yapısı

Molekül Formülü: $C_{18}H_{28}N_2O$

Kimyasal adı: S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid (67).

Levobupivakain iyi bir motor ve duyu blok ayrımı gösterir ve etki süresinin uzatılması ve sistemik emiliminin azaltılması için epinefrine ihtiyaç duymaz (67,68). Analjezi sağlamak için lidokain gibi doz artımına veya tekrarına gereksinimi olmaz.

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. Lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (68).

Levobupivakainin etki süresi doz bağımlıdır ve anestezik tekniklere göre farklılık gösterir. Epidural yoldan verildiğinde etki başlangıç süresi 15 dakikadan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Periferik sinir bloğunda % 0.5 lik levobupivakainin (2 mg/kg) verilmesinden sonra duyu blok zamanı 17 saattir. Erişkinlerde yapılan epidural levobupivakain uygulamalarında sensoryal blok süresinin 200 mg'a yakın dozlarda 9 saate kadar sürdüğü gösterilmiştir. Levobupivakain erişkinlerde intratekal 15 mg uygulandığında 6,5 saate kadar sensoryal blok sağladığı gösterilmiştir.

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyusal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluştururken, bu farklılık periferik sinir bloklarında görülmez (63,67-69).

Levobupivakainin erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber gibi sinir blokları ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde verilmiş yolları mevcuttur. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Postoperatif analjezi amaçlı maksimum 18.75 mg/saat verilmelidir. İntratekal verilmiş için önerilen doz 15 mg'dır (67-69).

Farmakokinetiği

Levobupivakain eşdeğer dozlarının i.v infüzyonundan sonra, ortalama klirensi, dağılım hacmi ve terminal yarı ömrü diğer aminoamid türevi lokal anesteziklere benzerdir.

Solüsyonun pH'sı 4.0-6.5 olup, moleküler ağırlığı 324.9 Dalton'dur. Levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vasküleritesi ile ilgilidir.

Levobupivakain % 97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ortalama yarılanma ömrü 1.42 saat, dağılım volümü 66.9 litredir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir (67,68).

Levobupivakain karaciğerde sitokrom p-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyon durumu varlığında eliminasyonu uzar. Ana metaboliti 3-hidroksi levobupivakain, glukronik asit ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakain i.v uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'inin idrarla ve % 24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir (63,67,68).

Farmakodinamiği

Levobupivakain kanda yüksek konsantrasyonda bulunması durumunda kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarını bloke ederek depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu durum kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktile ve periferik vasküler değişimlere sebebiyet

verebilir. Aşırı kontraksiyonlar kalp iletimini ve eksitabilitesini baskılayarak atriyoventriküler bloklara, ventriküler aritmilere ve ölüme neden olabilir (67-70).

Levobupivakain sistemik emilimden sonra merkezi sinir sisteminin uyarılmasına veya depresyonuna ya da her ikisine birden neden olabilir. Merkezi sinir sistemindeki uyarılma sonucu huzursuzluk, ürperme, tremor ve konvülsiyonlar devamında koma ve kardiy-respiratuar arrest gelişebilir (67). Merkezi sinir sistemi toksisite riskinin daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Levobupivakainin ortalama konvülfik dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakainin ki 85 mg'dır (71). Gönüllülerde i.v 40 mg levobupivakain ve bupivakain verildiğinde, levobupivakainin Elektroensefalografi (EEG)'de daha az depresyon yaptığı gösterilmiştir (72).

Levobupivakainin yapılan sinir bloğu çalışmalarında bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair klinik çalışmalar da mevcuttur (67-69). Yapılan çalışmalarda levobupivakainin düşük dozlarda daha fazla vazokonstriktör etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve merkezi sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (67). Letal doz levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (70,71).

Levobupivakain ile ilgili reaksiyonlar diğer amid yapılı lokal anesteziklerdeki 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 distress'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 (67).

2.6. ADJUVAN ANALJEZİKLER

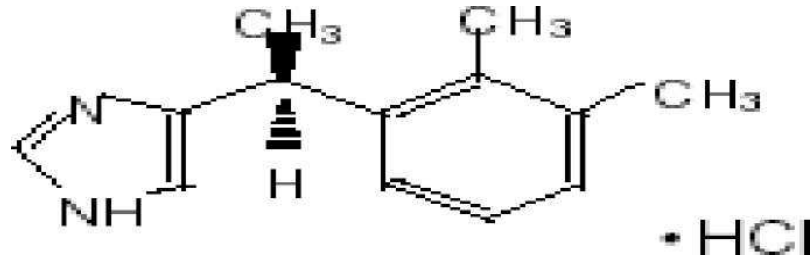
Primer endikasyonları ağrı tedavisi olmadığı halde kullanılan analjezik ilaçların etkilerini potansiyelize eden ve yan etkilerini azaltan ilaçlardır. Bu amaçla adrenerjik agonistler (klonidin, deksmedetomidin), ketamin, deksametazon, neostigmin, magnezyum gibi ajanların postoperatif analjezi kalitesine ve süresine olan yardımcı etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (73-76).

2.6.1. Deksmetomidin

Deksmetomidin ve α_2 agonistlerin farmakolojik özelliği

Deksmetomidin hidroklorür (HCl) sodyum klorür ile dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmetomidin HCl, alfa2 reseptörlere selektif, oldukça lipofilik bir ajan olan medetomidinin S-enantiomeridir (77).

Deksmetomidin HCl, kimyasal olarak (+)-4-(S)-1-(2,3 dimetilfenil) etil-1H-imidazol monohidroklorür olarak tanımlanır. Moleküler ağırlığı 236.7 kdalton olup ampirik formülü, C₁₃H₁₆N₂HCl şeklindedir (77-80).



Şekil 4. Deksmetomidinin moleküler yapısı

Deksmetomidin HCl, suda serbest çözünen, pKa 7.1, beyaz renkte tozdur. pH 7.4 iken, oktanol: su partisyon katsayısı 2.89'dur. Deksmetomidin (Precedex, 100 µg/ml, Abbott Labs., ABD), pH'sı 4.5-7.0 arasında, berrak, renksiz izotonik bir solüsyon olup, her mililitresinde 118 µg'lık aktif madde içerir. Solüsyon kimyasal stabilizör içermez (78).

Deksmetomidin selektif alfa2 adrenoreseptör agonisti olup, sedatif özelliğe sahiptir. Düşük ve orta düzeydeki intravenöz infüzyon dozlarında (10-300 µg/kg) alfa2 selektivitesi gözlenirken, yüksek dozda (>1000 µg/kg) yavaş intravenöz

infüzyonla ya da hızlı intravenöz verilmesiyle hem alfa1 hem de alfa2 aktivite gözlenir.

Alfa2 adrenoreseptör agonistlerin alfa1 ve alfa2 reseptörlere spesifite oranları farklı olup bu da klinik kullanımlarını belirler. Alfa2 adrenoreseptör agonistlerinden klonidinin alfa1/ alfa2 reseptör spesifite oranı 1:220 iken, yüksek selektif ve potent alfa2 adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidinde bu oran 1:1620'dir (81,82).

Alfa2 adrenoreseptörlerin yapılan radyoligand bağlanma çalışmalarına göre subtiplendirmeleri yapılmıştır. Buna göre; alfa2A, alfa2B, alfa2C, alfa2D subtipleri mevcuttur (79). Alfa2A 10. kromozom üzerinde bulunmuş olup, sedasyon ve aneljeziden sorumluyken, alfa2B daha çok hemodinamik etkilerden sorumlu olup 4. kromozom üzerindedir. Alfa2A adrenoreseptörleri tüketilmiş farelerde; istirahat taşikardisinin eşlik ettiği sempatik aktivite artışı, kardiyak dokularda norepinefrin konsantrasyonunda tükenme ve kardiyak beta adrenerjik reseptörlerde azalma gözlenmiştir (82). Bununla birlikte reseptör subtipine spesifik etki gösteren alfa2 adrenoreseptör agonisti mevcut değildir.

Alfa2 adrenoreseptörler transmembran reseptörleri olup, etkilerini inhibitör guanin bağlayan protein (Gi- proteinler) aracılığı ile gösterirler. Presinaptik aktiviteleri; primer olarak kalsiyum kanallarının inhibisyonu, presinaptik potasyum kanallarının aktivasyonu ve sinir uçlarında bulunan norepinefrin salan veziküllerin direkt modülasyonu ile tetiklenir. Bu etkileşim sonucu cAMP oluşumunda azalma ve intraselüler sistemde değişimler meydana gelir. Ancak alfa2 adrenoreseptörleri, etkilerinin tümünü cAMP oluşumundaki azalma üzerinden göstermez, potasyum kanalları gibi membran bağlantılı iyon kanallarında direkt etkili olan pertusis toksinine duyarlı G proteinler üzerinden de etki gösterebilirler. Bundan başka, alfa2 reseptör agonistlerinin farklı veya birden fazla ikincil haberci sistemlerine bağlandığına dair kanıtlar da mevcuttur (77,82).

Deksmedetomidin aynı zamanda imidazolin reseptörlerine de bağlanır. Bunlar beyinde lokalize olan I1 ve beyin, böbrek, pankreasda lokalize olan I2 reseptörleridir. Bu reseptörler, santral hipotansiyon ve anti-aritmik aktiviteyi desteklerler. Bazı alfa2 agonistlerin indüklediği değişikliklerin bu reseptörler üzerinden düzenleniyor olması muhtemeldir (81,83).

Alfa1 reseptörler kalp, beyin, düz kas ve karaciğerde bulunurlar. Alfa1 reseptörlerin stimülasyonu vazokonstriksiyon ve kalp hızında artışa neden olur (84).

Alfa2 adreno reseptörler, başlıca santral sinir sistemi olmak üzere karaciğer, pankreas, trombositler, böbrek, yağ dokusu ve göz gibi vücutta birçok doku ve sistemde bulunmaktadır. Alfa2 adreno reseptörlerin presinaptik uyarılması noradrenalin sentezini azaltarak stres yanıtında azalmaya neden olur. Santral sinir sistemindeki alfa2 reseptörlerin stimülasyonu sonucu sinir uçlarından ve lokus seruleustan noradrenalin salınımı inhibe olur (85). Periferik arteriyol ve venüllerde vazokonstriksiyon, daha büyük damarlarda vazodilatasyon, diürezis, analjezi, anksiyoliz, sedasyon, bradikardi gibi etkiler meydana gelir (79,82).

Santral sinir sisteminde özellikle spinal kord, beyin, lokus seruleusdaki alfa2A reseptörlerinin aktivasyonu, solunum depresyonu yapmadan hipotansiyon, bradikardi, analjezi ve sedasyon sağlar. Nitroz oksit antinösetif yanıtlarını alfa2B/C yoluyla yapar (85,86).

Diğer organlardaki alfa2 reseptörlerin aktivasyonu ise; tükrük salgısının, sekresyonların ve barsak motilitesinin azalmasının yanında, renin salınımının inhibisyonu, glomerüler filtrasyonun artması, böbrekten sodyum ve su atılımının artması ve pankreastan insulin salınımının azalması ile sonuçlanır (78,85).

Deksmetomidinin farmakokinetiği

Dekmetomidin dağılım yarı ömrü 6 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2-2.25 saat ve dağılım hacmi (Vd) yaklaşık 118 litredir. Toplam vücut klirensi 39 L/saat'tir. Deksmetomidinin yaklaşık % 94'ü albümin ve alfa-1glikoproteine bağlanır (82).

Karaciğerde metilasyon ve glukronidasyon işlemlerinden sonra primer olarak böbrekler yoluyla atılır. Deksmetomidinin intravenöz infüzyon verilişinden 9 gün sonra ortalama % 95'i idrarla ve % 4'ü de feçesle atılmıştır. İdrarla atılan dekmetomidinin yaklaşık % 34'lük kısmını N-glukoronidasyonu ile oluşan metabolitler oluşturur. İdrar metabolitlerinin yaklaşık % 28'lik kısmı tanımlanamamıştır. Deksmetomidinin biyotransformasyonu direkt ve/veya sitokrom P450 (CYP450) aracılığı ile olur. Deksmetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur (81,82).

Karaciğer hasarı olanlarda sağlıklı olanlara göre proteine bağlanması belirgin olarak azalmakla birlikte; in vitro olarak yapılan çalışmalarda keterolak, ibuprofen, warfarin, propranolol, fentanil, lidokain, fenitoin, teofilin ve digoksin gibi ilaçların, proteine bağlanma ve yer değiştirmesinde değişiklik saptanamamıştır (87). Sağlıklı bireylere göre değişik derecelerdeki karaciğer yetmezlikli olgularda deksmedetomidinin klirensi, yetmezliğin derecesine göre azalma göstermektedir. Dolayısıyla karaciğer yetmezlikli olgularda doz azaltılmalıdır.

Renal yetmezlikli (24 saatlik kreatin klirensi <30 ml/dk) gönüllülerde yapılan çalışmada, hastaların daha uzun süre sedatize kaldıkları ve deksmedetomidinin klirensinin azaldığı eliminasyon yarı ömrünün 7.5 saate çıktığı gözlemlenmiştir (88). Eliminasyon yarı ömrünün artması ve sedasyonun uzaması, bu hastalarda ilacı bağlayan proteinlerin azlığına bağlanmıştır. Bununla birlikte deksmedetomidinin renal bozukluklarda farmakokinetiği ciddi derecede bozulmaz, fakat sedasyon etkileri biraz uzun sürer (81,87).

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sisteme olan etkisi doz bağımlıdır (83). Kardiyak out-put'un deksmedetomidin klirensine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, ilaç plazma konsantrasyonu klinik dozların üzerinde olduğu durumlarda, kardiyak out-put azalmasıyla birlikte deksmedetomidin klirensinin % 20'lere kadar düştüğü gözlemlenmiştir (82).

Deksmedetomidinin anestezik kullanımı azalttığı gösterilmiştir. Deksmedetomidin 0.6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonunda izofloranın minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerini % 47 azaltır (83). Deksmedetomidinin farklı dozlarının farmakokinetik ve farmakodinamiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; motor cevabı önleyen izofloran MAK değeri; plasebo grubunda % 1.05 iken, ilaç plazma konsantrasyonu 0.3 ng/ml olan grupta % 0.72, ilaç plazma konsantrasyonu 0.6 ng/ml olan grupta % 0.52 olarak bulunmuştur (89).

Deksmedetomidinin intravenöz ve intramüsküler yolla 2 µg/kg dozunda verilerek hemodinamik ve farmakokinetik değişikliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; intramüsküler yol % 70-80 biyoyararlanımlık göstermiş ve deksmedetomidin pik plazma konsantrasyona yaklaşık 15 dakikada ulaşmıştır. Deksmedetomidinin beş dakikadaki intravenöz infüzyonu ile refleks bradikardi ve başlangıç yükselmesini

düşüşün takip ettiği iki fazlı bir kan basıncı değişikliği gözlenmiştir. Bu değişiklikler müsküler yol kullanıldığında gözlenmemiştir (90).

Deksmedetomidinin farmakokinetiği erkek ve kadınlarda farklı olmamakla birlikte yaşla da değişmemektedir. Çocuklarda farmakokinetik ve farmakodinamik yönden çalışmalar sınırlıdır. Geriyatrik popülasyonda deksmedetomidinin farmakokinetiği yaşla etkilenmez. Bunun yanında 65 yaşın üstündeki hastalarda hipotansiyon ve bradikardi insidansı daha fazladır (87).

Deksmedetomidinin farmakodinamiği

Deksmedetomidin, sedatif özelliği olan yüksek derecede alfa₂ selektif adrenerjik reseptör agonistidir. Santral sinir sisteminde, supraspinal ve spinal seviyede alfa₂ reseptörler aracılığı ile sedasyon, anksiyoliz ve analjezik etkilere sahiptir (91). Yüksek dozlarda solunum depresyonu yapmadan sedatif etki oluşturmaması, hastaların kolaylıkla uyanmasına ve kooperasyon kurulmasına olanak sağlar. Bu nedenle deksmedetomidin yoğun bakım ve ameliyat sonrası dönemde analjezi ve sedasyon amacıyla kullanılmaktadır (92-94).

Deksmedetomidinin diğer sedatif ajanlardan ayırt edici bir özelliği, hastaların büyük bir kısmında etkili bir sedasyon sağlarken kolaylıkla uyandırılabilmesidir.

Deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu, damar düz kaslarındaki periferik α_2 adenoreseptörlerin aktivasyonu sonucu tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak, kan basıncında geçici bir yükselmeye neden olur. Kan basıncındaki bu yükselme kalp hızında % 25 azalma ile birlikte (82,95).

Deksmedetomidin gibi daha fazla alfa₂ adrenerjik reseptör spesifitesine sahip ajanların geliştirilmesiyle, daha iyi hemodinami sağlanması, solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlanması, anesteziyolojide bu ilaçlara ilgiyi yeniden artırmıştır (96). Öte yandan; cerrahi stres ve endotrakeal entübasyona yanıtı önlemesi, daha fazla hemodinamik stabilite sağlanması, anestezi, analjezik ve sedatiflerin tüketimini azaltması, spesifik antagonist ile antagoniste edilebilmesi (atipamezol), bu ilacın anestetik ko-adjuvan olarak da kullanımına neden olmuştur (97-99).

İntravenöz rejyonel anestezide lidokaine eklenen deksmedetomidinin (0.5 µg/kg) tek başına lidokain uygulanması (40 ml % 0.5'lik) ile karşılaştırıldığı çalışmada; deksmedetomidin grubunda sensoriyal ve motor blok başlama zamanında kısalma, uzamış sensoriyal ve motor blok derlenme süresi, turnike toleransında artma ve daha iyi anestezi koşulları sağlandığı belirtilmektedir. Analjezik gereksinimi lidokain-deksmedetomidin grubunda daha azdır (100).

İntravenöz rejyonel anestezide başka bir çalışmada lidokaine eklenen deksmedetomidinin sensoriyal ve motor blok başlama ve derlenme süresini etkilemediği; ancak daha iyi anestezi koşulları sağlandığı ve analjezik ihtiyacının kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmektedir (101).

Deksmedetomidin ayrıca anestezi ve opioid tüketimini azaltıcı etkileri ve perioperatif miyokardiyal iskeminin önlenmesi ve tedavisi amacıyla anestezide kullanılmaktadır (102).

Deksmedetomidin alan elektif cerrahi hastalarında postoperatif titreme insidansı azalır (103). Abdominal cerrahide preanestezi uygulanan tek doz deksmedetomidinin (1 µg/kg) postoperatif ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezide morfin tüketimini 24 saat içinde % 28 azaltır ve derlenme süresini etkilemez (104).

Deksmedetomidinin kullanım şekli ve dozajı

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon aletleri kullanılarak ve dozajı uygulanan kişiye ve istenilen klinik etkiye göre titre edilerek uygulanmalıdır. Deksmedetomidin, 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla verilmek üzere onay almıştır. Daha sonraları analjezik ve adjuvan özelliklerinden yararlanmak ve bu gruptaki ilaçlardan olan klonidinin aynı amaçlarla kullanılabilmesinden dolayı, ameliyathanelerde de sedatif olarak veya genel anestezide destek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

Erişkin hastalar için, 1 µg/kg yükleme dozu 10 dakika infüzyon şeklinde verilmeli, idamede ise 0.2-0.7 µg/kg/h infüzyon dozlarında kullanılmalıdır, idame dozunun hızı, istenilen sedasyon derecesine göre hemodinami stabilitesi sağlanmak koşuluyla ayarlanmalıdır (82).

Deksmedetomidinin yan etkileri ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında hipotansiyon ve bradikardi olabileceğine dair raporlar mevcuttur. Eğer medikal müdahale gerekirse, ilk önce deksmedetomidin infüzyonu azaltılmalı veya kesilmelidir (80).

Ek olarak, i.v sıvı infüzyonu artırılmalı, alt ekstremiteler kaldırılmalı ve gerekirse vazopressör ajanlar başlanmalıdır. Deksmedetomidin, vagal uyarı tarafından oluşturulan bradikardiyi artırdığından dolayı, klinisyenler müdahale etmeye hazır olmalıdırlar. Vagal tonisiteyi kontrol altına almak için, i.v antikolinejik ajanlar (ör: atropin, glikopirolat) uygulanmalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda deksmedetomidin ile ilişkili olan bradikardi epizodlarının birçoğunda atropin veya glikopirolatın etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte belirgin kardiyovasküler bozukluğu olan bazı hastalarda, ileri yaşam desteği gerekir (87).

İlerlemiş kalp bloğu ve/veya ciddi ventriküler bozukluğu olan hastalarda deksmedetomidin çok dikkatli uygulanmalıdır. Deksmedetomidin sempatik aktiviteyi azaltıcı etkisinden dolayı; diyabetik, hipovolemik, kronik hipertansif yaşlı hastalarda hipotansiyon ve/veya bradikardi daha fazla görülebileceği bildirilmiştir (79,80).

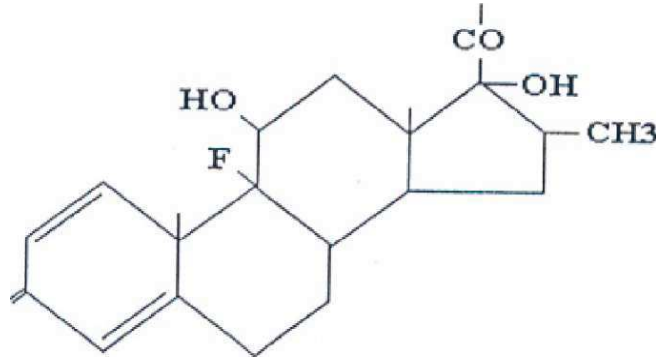
Vazodilatör veya negatif kronotropik ilaç kullanan hastalarda additif etkileri olduğundan birlikte deksmedetomidin verilecekse doz dikkatli verilmelidir. Deksmedetomidinin ilk yükleme dozu sırasında, başlangıç periferik vazokonstriktif etkisi nedeniyle geçici hipertansiyon olabileceği bildirilmiştir (80,82).

Deksmedetomidin uygulanan hastalarda sık görülen yan etkiler; hipotansiyon (% 28), hipertansiyon (% 16), bulantı (% 11), bradikardi (% 7), kusma (% 4), taşikardi (% 3), ateş (% 5), hipoksi (% 4)'dir (80).

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan in vitro çalışmalarda, sitokrom P450 aracılı ilaç etkileşimi gösterilememiştir. Genellikle deksmedetomidin; sedatif, hipnotik ve opioidlerin etkisini potansiyalize ettiğinden, bu ilaçlarla birlikte kullanımlarında doz azaltılmalıdır.

2.6.2. Deksametazon

Deksametazon uzun etkili sentetik yapıda bir glikokortikoiddir. Kimyasal yapısı adrenal kortikoidlerin genel yapısına çok benzer (105). Kimyasal yapısı, 9 α -fluoro-16 α -metilprednizolon, kimyasal formülü ise C₂₂H₂₉FO₅ şeklindedir.



Şekil 5. Deksametazonun moleküler yapısı (106)

Glukokortikoidlerin özellikleri

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler adrenal korteksin zona fasikulata ve zona retikularis tabakalarında, dezoksikokortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler.

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılu kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardır. Tedavi protokollerine 1940' larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır (106).

Doğal glukokortikoidlerden farklı yapıda olan yeni steroid sentez etmenin amacı bu tür ilaçların önemli bir yan tesirini oluşturan su ve tuz tutucu etkilerinin minimum dereceye indirilmesidir. Sentetik glukokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve mide barsak mukozasından kolayca absorbe edilirler. Klinikte sık kullanılan türleri prednizon, prednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, beklametazon, flunisolid, budesoniddir.

Glikokortikoidler glikoneogenezi uyarırlar, protein katabolizması ve lipolizi arttırırlar. Plazma glikoz konsantrasyonunu yükseltirler. En önemli tedavi edici özellikleri inflamatuvar yanıtı ve immüniteyi güçlü olarak baskılayabilmeleridir (107).

Deksametazonun farmakolojik yapısı ve etki mekanizması

Deksametazon antienflamatuvar etkisi en yüksek uzun etkili sentetik glukokortikoidler içinde yer almaktadır. Antienflamatuvar etkisi hidrokortizonun 30 katı kadardır. Kortikosteroidler hedef organlarda hücre membranını aşp sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler. Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle derepresyon yapar ve o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını arttırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin ki bunların bir kısmı enzimdir sentezi hızlandırılır (105). Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir.

Deksametazonun farmakokinetik etkileri

Glikokortikoidler i.m, i.v, topikal, aerosol olarak uygulanabilirler. Emilime uğrayan glikokortikoidlerin % 90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilip konjugasyona uğrayıp böbreklerden atılırlar. Deksametazonun karaciğerdeki metabolizmasında CYP3A4 enzimi rol oynar.

Deksametazon plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. Transkordine afinitesi yoktur, çok az olarak albumine bağlanır. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır (106). İntravenöz verildikten sonra deksametazon lineer olarak dağılır. İkinci pik enterohepatik resirkülasyona bağlıdır (108).

Deksametazonun klinik etkileri

Deksametazon güçlü antiinflamatuvar ve antiemetik etkileri olan bir kortikosteroidtir.

Antiinflamatuvar etkisi; Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap hangi etkene bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın ortak makroskopik özellikleri bu ilaçlar

tarafından ortadan kaldırılır. Erken fizyolojik ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu allerjik iltihap glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

Deksametazonun antiemetik etkisi prostoglandin sentezinin santral inhibisyonunu yaparak antiinflamatuvar etki ile operasyon yerinden kalkan stimulusları azaltmasına, bağırsaktan serotonin (5-HT3) salınımını inhibe etmesine (109) ve santral sinir sisteminde permeabilite değişiklikleri yapmasına bağlıdır (105,106,110).

Kemoterapi alan hastalarda antiemetik olarak güvenli ve etkilidir (111). Ayrıca, adenotonsillektomi ve jinekolojik cerrahide tek başına yeterli antiemetik etkinliğe sahiptir (112,113). Tiroidektomilerde yapılan bir çalışmada 2.5 mg deksametazonun bulantı ve kusma insidansını azalttığı gösterilmiştir. Etkinliğinin geç ortaya çıkması ve uzun süre devam etmesi sebebi ile anestezi indüksiyonu öncesinde uygulanması tercih edilir (114).

Deksametazonun postoperatif bulantı kusma tedavisinde önerilen etkin dozu erişkinler için 5-10 mg'dır (115).

İmmünoşüpresif etki; Glukokortikoidler immün lenfositlerin sayısını lenfolitik etkileri ile azaltırlar ve kalanların antijenle aktivasyonu sonucu meydana gelen ikincil olayları inhibe ederler. Yüksek dozlarda antikor oluşumunu azaltırlar.

Eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin dolaşımdan lenfoid dokuya dönmesine, dolaşımda sayıca azalmalarına neden olurlar. Buna karşılık hemoglobin, eritrosit, trombosit ve polimorf nüveli lökositlerin dolaşımdaki sayılarını arttıırırlar.

Anestezi indüksiyonundan sonra verilen tek doz deksametazonun (0.6 mg/kg) postoperatif titreme insidansını azalttığı gösterilmiştir (116).

Deksametazon kraniotomide beyin ödeminin ve hasarının azaltılması için kullanılır (117). Beyin cerrahisi hastalarında tümöre bağlı beyin ödeminin tedavisinde düşük dozlarda (10 mg) kullanılır. Bu uygulama ise kan glukoz düzeyinde anlamlı değişikliğe yol açarak iskemik beyin hasarını artırır (118).

Deksametazon myastenia gravis, kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati ve multipleskleroz gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (119).

Glukokortikoidlerin analjezik etkileri fosfolipaz enziminin inhibisyonu, inflamatuvar zincir reaksiyonundaki siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolların blokajı, doku bradikinin seviyelerini düşürülmesi ve sinir uçlarından nöropeptidlerin salınımı yoluyla olur. Glukokortikoidler travma ile tetiklenen hümmoral mediatörleri düzenleyerek postoperatif fizyolojik inflamatuvar, hümmoral ve immünolojik cevapları modifiye eder (120-123).

Kortikosteroidler ağrı tedavisinde adjuvant olarak lokal anestejik ve opiyoidlere eklenmektedir (124-127). Deksametazonun analjezik etkinliği güçlü antienflamatuvar etkinliği ile açıklanabilir. Pieretti ve ark. (128) deksametazon ile opiyodlerin mü reseptörlerinde önemli fonksiyonel etkileşimini saptamışlardır.

Deksametazonun yan etkileri

Hedef organ ve vücut düzeyindeki fizyolojik ve farmakolojik etkiler aslında aynı zamanda yan etkileri de açıklamaktadır. Glukokortikoidler özellikle yüksek dozda ve uzun bir süre kullanıldıklarında fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluştururlar.

Deksametazonun bilinen en önemli yan etkileri arasında artmış enfeksiyon riski, glukoz intoleransı, gecikmiş yara iyileşmesi, yüzeysel gastrik mukoza ülserasyonu, dislipidemi, miyopati, kemik nekrozu, çocuklarda gelişme geriliği, glokom, psikoz, katarakt oluşumu, nadiren alerjik reaksiyonlar sayılabilir. Antiemetik doz aralığında, bildirilmiş herhangi bir yan etkisi yoktur (106).

Antikolinesterazlarla birlikte kullanıldığında miyastenia gravisli hastalarda ciddi güçsüzlüğe neden olabilir; kalsiyum kanal blokerleri deksametazon serum seviyelerini artırır; NSAİ ilaçların gastrointestinal sistem yan etkilerini artırır; fenitoinin serum seviyelerini düşürebilir; warfarinin etkinliğini azaltabilir.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03.05.2011 tarih ve 2011/300 sayı ile onay alındıktan sonra Ağustos 2011- Ağustos 2012 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Araştırmaya alınması planlanan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onayları alındıktan sonra randomize şekilde çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya spinal anestezi altında elektif tek taraflı total diz protezi planlanan ASA (Amerikan Society of Anesthesiologist) I-II sınıfı, 50-80 yaş arası 60 hasta alındı. Yöntemi kabul etmeyen, rejyonel anestezi için kontrendikasyonu (girişim yerinde enfeksiyon hematoma varlığı, kanama diatezi olması) olan, lokal anestetik ajanlardan herhangi birine alerjisi olan, diz patolojisiyle ilişkisiz herhangi bir nedenden dolayı kronik ağrısı olan veya tedavi gören, blok yapılacak tarafta femoral arteri palpe edilemeyen veya önceden mevcut alt ekstremita vasküler by-pass cerrahisi olan, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan, peptik ülser öyküsü olan, diyabetes mellitusu olan, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan, 120 kg üstünde ASA I-II grubu dışındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara premedikasyon olarak 0.03 mg/kg midazolam i.v olarak uygulandı. Kalp atım hızları, periferik oksijen saturasyonları ve noninvaziv kan basıncı değerleri monitörize edildi. Bazal hemodinamik değerleri ve istirahat-hareket VAS değerleri kaydedildi.

Hastalara oturur pozisyonda 25 gauge spinal iğne ile L3-4 veya L4-5 intervertebral aralıktan 12-15 mg % 0.5'lik levobupivakain (Chirocaine flakon % 0.5 10 ml enjek. solüsyon, Abbott, USA) kullanılarak spinal anestezi uygulandı. Hastalar supin pozisyonuna alındı ve nazal kanül ile 2 lt/dk dan oksijen verildi. Spinal enjeksiyonu takiben sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı değerleri, periferik oksijen satürasyonları, kalp atım hızları 0., 10., 20., 30., 40., 50., 60., 75., 90., 105., 120., 140., 160. ve 180. dakikalarda kaydedildi. Turnike süresi ve cerrahi süre kaydedildi. Cerrahi işlem sonlandıktan sonra hastalar ayılma ünitesine alındı.

Femoral sinir bloğunun uygulanması için hastalarda spinal bloğun gerilemesi beklendi. Duyusal blok düzeyi pin-prick testi ile, motor blok düzeyi Modifiye Bromage Skalası ile değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Modifiye Bromage Skalası

Bromage 0	Ayak ve diz fleksiyon hareketi yapar
Bromage 1	Ayak ve diz hareketi var fakat bacak düz kaldırılamaz
Bromage 2	Diz hareketi yok sadece ayağını oynatır
Bromage 3	Tam paralizi vardır

Uyluğun lateraline yerleştirilen EKG elektroduna sinir stimülatörünün (MultiStim Sensor, Pajunk®, Germany) anot (+) ucu bağlandı. Motor blok düzeyi her iki bacakta Bromage 1 olan hastalara saha sterilizasyonu yapıldı. Femoral arterin 1 cm laterali, inguinal ligamentin 2 cm inferioru olan girişim yerine 2 ml % 2'lik lidokain lokal anestezi amacı ile uygulandı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup K (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml % 0.9'luk NaCl, Grup DN (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml (1 µg/kg deksmedetomidin + % 0.9'luk NaCl), Grup DZ (n=20) için 15 ml % 0.5'lik levobupivakain + 15 ml (8 mg deksametazon + % 0.9'luk NaCl) hazırlandı.

Sinir stimülatörünün katot (-) kutbuna 50 mm 22 gauge periferik sinir stimülatör iğnesi (Stimuplex-A, Braun, Germany) bağlandı. Sinir stimülatörü uyarı şiddeti 2 mA ve stimülasyon periyodu 0.1 ms olacak şekilde ayarlandı. Kraniyal yönde 30-40 derece açı ile femoral artere paralel cilde girildi. Femoral sinir lokalizasyonu kuadriseps femoris kasının motor cevabı ve patellar hareketin ('Dancing patella')

görülmesiyle teyid edildi. Akım şiddeti kademeli olarak 0.5 mA'e düşürüldüğünde stimulusa motor cevap kaybolunca hazırlanan 30 ml lokal anestezi solüsyonu negatif aspirasyonla damar içi enjeksiyon ekarte edildikten sonra uygulandı. Enjeksiyonu takip eden ilk 20 dakika her iki dakikada, daha sonra 1., 2., 4., 6., 12., 24. ve 48. saatlerde duyuşal ve motor blok değerdendirmeleri yapıldı.

Duyuşal bloğun değerdendirilmesinde femoral sinirin dermatom alanı uyluğun anterior yüzünün ortası baz alındı. Duyuşal blok varlığı karşı taraf alt ekstremitte ile karşılaştırılarak değerdendirildi. Pin-prick testinde ağrı olması duyuşal blok yok olarak; ağrı olmaması duyuşal blok var olarak değerdendirildi. Modifiye Bromage Skalasına göre Bromage 1 olan hastalar motor blok yok; Bromage 2 olan hastalar motor blok var olarak kabul edildi.

Femoral sinir bloğu işlem sonunda hastalara HKA cihazı (Abbott, Pain Management Provider, Abbott Lab., USA) ile i.v morfin takılarak postoperatif analjezik tüketimi takip edildi. HKA cihazı 1 mg bolus dozu, 10 dk kilitli kalma süresi, 20 mg 4 saatlik limit dozu olacak şekilde ayarlandı. İnfüzyon ve yükleme yapılmadı. Tüm hastaların ilk duyuşal ve motor blok başlama süreleri; duyuşal ve motor blok süreleri ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri kaydedildi.

Hastaların istirahat ve hareket esnasındaki ağrı seviyeleri 0 ile 10 arasında çizilmiş VAS çizelgesine göre değerdendirildi. VAS >5 olarak değerdendirilen hastalara ihtiyaç duyulduğunda ek analjezik olarak i.m 50 mg deksketoprofen trometamol eklendi.

Hastalar intraoperatif ve femoral sinir bloğu sonrası takiplerde bradikardi, hipotansiyon, bulantı-kusma, desaturasyon, sedasyon, kaşıntı, konfüzyon gibi yan etkiler açısından değerdendirildi. Sistolik kan basıncının başlangıç değerdenden % 25 ve daha fazla azalması hipotansiyon kabul edildi. Hızlı sıvı infüzyonu ve efedrin ile tedavi edildi. Kalp atım hızı 50/dk vurunun altına indiğinde 0.5 mg atropin uygulandı. Bulantı kusma varlığında i.v 10 mg metoklopramid HCl yapıldı.

Femoral sinir bloğu işleminde lokal anesteziğin verilmesini takiben işlem bitimi 0. saat olarak kabul edildi. İşlem sonrası motor ve duyuşal blok düzeyleri, istirahat ve hareket VAS değerdeleri, morfin tüketimleri, ek analjezik ihtiyaçları, Ramsey

Sedasyon Skorları (Tablo 3) ve hemodinamik değerleri 0., 1., 2., 4., 6., 12., 24. ve 48. saatlerde kaydedildi.

Tablo 3. Ramsey Sedasyon Skorlaması

1	Sinirli, ajite, huzursuz
2	Koopere, oryante, sakin
3	Sadece emirlere yanıt veren
4	Glabellaya vurma yada yüksek sese hemen yanıt veren
5	Glabellaya vurma yada yüksek sese yavaş yanıt veren
6	Ağrılı uyarana yanıtsız olan

Hastaların ilk mobilizasyon süreleri ve taburcu olma süreleri kaydedildi. Yapılan işlemde hastaların memnuniyet dereceleri kaydedildi (Tablo 4).

Tablo 4. Memnuniyet derecesi

1	Memnun değil
2	Orta
3	Memnun
4	Çok memnun

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packaging Software for Science) 15.0 istatistik programı kullanıldı. Grupların toplam morfin tüketimi değerleri için $\alpha=0.05$, $\beta=0.05$ olmak üzere istatistiksel güç % 86 olarak hesaplandı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorow Smirnow testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmada yaş, boy, ağırlık, turnike ve cerrahi süre değerleri, duyuşal ve motor blok başlama ve blok süreleri, ilk analjezik ihtiyaç süreleri, ilk mobilizasyon süreleri, taburcu olma süreleri normal dağılım göstermediği için Kruskal Wallis Testi ile analiz edildi. İstirahat-hareket VAS değerleri, morfin tüketim değerleri, intraoperatif ve femoral blok sonrası hemodinamik değerlerinin karşılaştırılmasında One Way ANOVA ve frekans analizi uygulandı. Nitel verilerde Ki-kare Testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi süre ve turnike süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri, turnike ve cerrahi süreleri

	Grup K (n=20)	Grup DN (n=20)	Grup DZ (n=20)	P
Yaş (yıl)	65.5 (62.5-67.7)	61.5 (54.2-66.5)	66.5 (57.7-73.7)	0.164
Boy (cm)	158 (155-164.2)	159.5 (155-164.5)	160 (158-167.2)	0.544
Vücut Ağırlığı (kg)	77.5 (71-87.5)	84 (70.5-92.7)	80 (75.2-90)	0.508
Cerrahi Süre (dk)	77.5 (71.2-108.7)	80 (66.2-113.7)	80 (65-97.5)	0.906
Turnike süresi (dk)	80 (70-98.7)	82.5 (66.2-107.5)	82.5 (70-95)	0.918
Cinsiyet (E/K)	5/15	4/16	4/16	0.783
ASA (I/II)	5/15	5/15	6/14	0.886

Veriler median(%25-%75) olarak verilmiştir. K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon

Tüm gruplarda SAB değerlerinde spinal blok sonrası başlangıç değerlerine göre intraoperatif alınan ölçümlerde anlamlı düşme gözlenirken, grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 6).

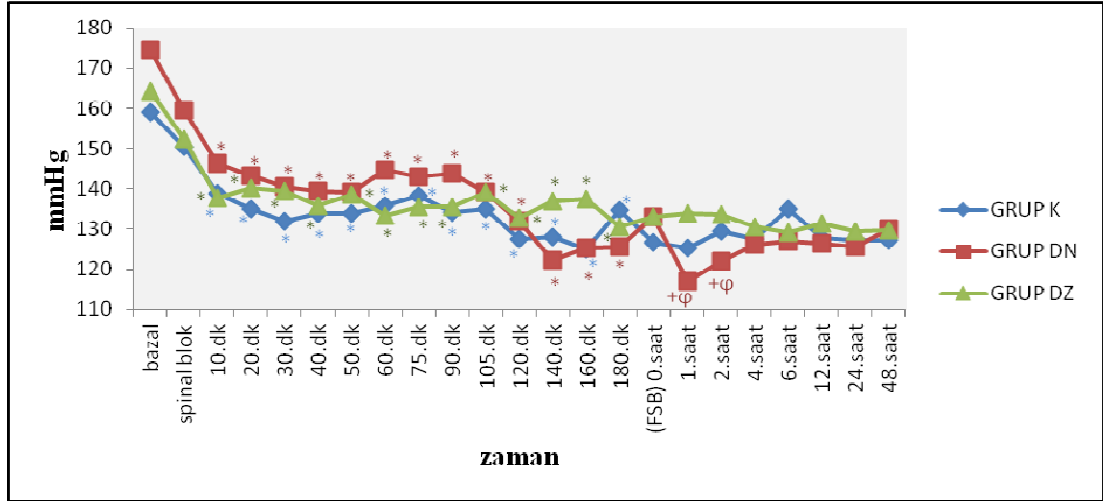
Femoral sinir blok sonrası gruplar karşılaştırıldığında sadece Grup DN de 1. ve 2. saatteki SAB değerlerinin Grup DZ a göre istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.011$, $p=0.017$). Grup içi karşılaştırmada Grup DZ ve kontrol grubunda anlamlı

faklılıklar gözlenmezken, Grup DN de 1. ve 2. saatteki SAB değerlerinin 0. saate göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.025$, $p=0.016$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplardaki SAB değerleri

	Grup K (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DN (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DZ (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	P
Bazal	158.90 $\pm$ 26.86	174.35 $\pm$ 17.94	164.35 $\pm$ 25.23	0.121
Spinal (0. dk)	150.35 $\pm$ 27.67	159.50 $\pm$ 22.63	152.50 $\pm$ 24.30	0.484
10. dk	138.70 $\pm$ 16.93*	146.25 $\pm$ 20.86*	137.75 $\pm$ 22.62*	0.355
20. dk	134.85 $\pm$ 18.83*	143.30 $\pm$ 18.51*	140.15 $\pm$ 21.81*	0.400
30. dk	131.80 $\pm$ 21.03*	140.55 $\pm$ 18.02*	139.25 $\pm$ 19.02*	0.313
40. dk	133.70 $\pm$ 18.10*	139.45 $\pm$ 17.50*	135.65 $\pm$ 16.56*	0.572
50. dk	133.70 $\pm$ 20.78*	138.95 $\pm$ 18.99*	138.65 $\pm$ 16.82*	0.618
60. dk	135.70 $\pm$ 19.36*	144.50 $\pm$ 17.72*	133.25 $\pm$ 19.55*	0.150
75. dk	138.20 $\pm$ 17.93*	142.90 $\pm$ 17.94*	135.50 $\pm$ 18.53*	0.432
90. dk	134.20 $\pm$ 16.88*	143.80 $\pm$ 18.26*	135.40 $\pm$ 19.84*	0.207
105. dk	134.90 $\pm$ 18.56*	139.15 $\pm$ 17.27*	139.20 $\pm$ 12.66*	0.637
120. dk	127.55 $\pm$ 17.44*	131.95 $\pm$ 21.74*	132.70 $\pm$ 18.01*	0.658
140. dk	128.10 $\pm$ 15.59*	122.35 $\pm$ 19.71*	136.85 $\pm$ 19.46*	0.050
160. dk	125.10 $\pm$ 30.66*	125.35 $\pm$ 15.63*	137.55 $\pm$ 20.53*	0.141
180. dk	134.75 $\pm$ 15.30*	125.60 $\pm$ 13.58*	130.50 $\pm$ 16.23*	0.168
FSB (0. saat)	126.65 $\pm$ 21.20	133.05 $\pm$ 10.65	132.95 $\pm$ 17.16	0.397
1. saat	125.30 $\pm$ 17.35	116.85 $\pm$ 19.24 ^{+φ}	133.90 $\pm$ 15.09	0.011
2. saat	129.35 $\pm$ 9.71	122.05 $\pm$ 14.79 ^{+φ}	133.55 $\pm$ 12.24	0.017
4. saat	127.40 $\pm$ 8.09	126.00 $\pm$ 13.98	130.45 $\pm$ 8.12	0.393
6. saat	130.00 $\pm$ 6.79	126.80 $\pm$ 13.00	129.00 $\pm$ 7.70	0.560
12. saat	127.75 $\pm$ 8.05	126.30 $\pm$ 16.62	131.25 $\pm$ 9.92	0.419
24. saat	127.10 $\pm$ 7.75	125.50 $\pm$ 12.68	129.45 $\pm$ 6.95	0.421
48. saat	127.10 $\pm$ 6.82	129.95 $\pm$ 8.82	129.75 $\pm$ 6.18	0.399

* $p<0.05$ grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre; $+p<0.05$ grup içi karşılaştırmada femoral sinir bloğunun yapıldığı 0. saat değerine göre; $\phi p<0.05$ Grup DZ ile karşılaştırıldığında SAB = Sistolik Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon



Grafik 1. Gruplardaki SAB değerleri: * $p < 0.05$ grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre; + $p < 0.05$ grup içi karşılaştırmada femoral sinir bloğunun yapıldığı 0. saat değerine göre; $\phi p < 0.05$ Grup DZ ile karşılaştırıldığında SAB = Sistolik Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmedetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu

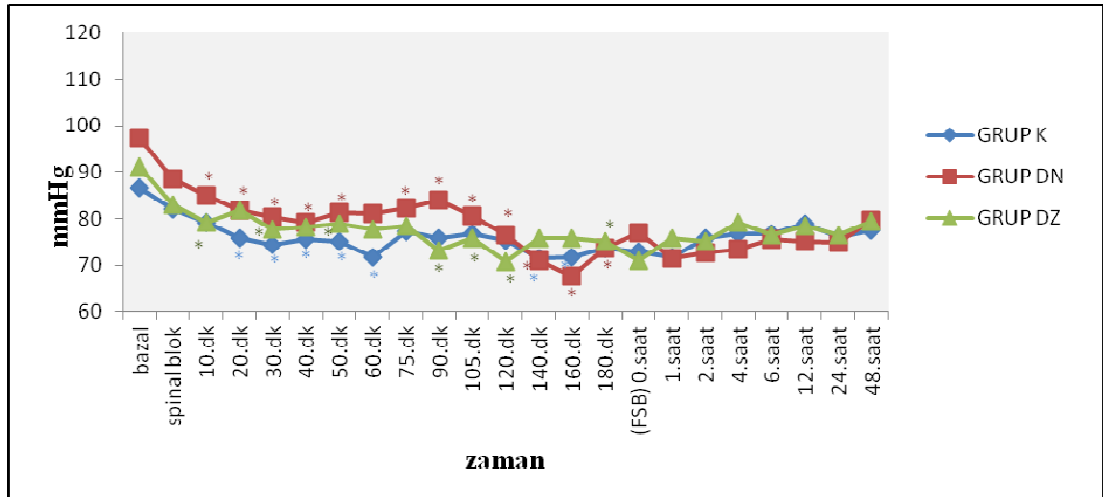
Grup içi karşılaştırmada intraoperatif DAB ölçümlerinin bazal değerlere göre kontrol grubunda 20., 30., 40., 50., 60., 140. ve 160. dakikalarda, Grup DN de 10., 20., 30., 40., 50., 75., 90., 105., 120., 140., 160. ve 180. dakikalarda ve Grup DZ da 10., 30., 50., 90., 105., 120. ve 180. dakikalarda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise intraoperatif DAB değerleri benzer bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Femoral sinir blok sonrası gruplar arası karşılaştırmada ve 0. saate göre grup içi karşılaştırmada DAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplardaki DAB değerleri

	Grup K (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DN (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DZ (n=20) (X$\pm$SD)	P
Bazal	88.65 $\pm$ 12.81	97.45 $\pm$ 10.33	91.20 $\pm$ 12.16	0.061
Spinal (0. dk)	82.10 $\pm$ 11.82	88.45 $\pm$ 13.24	82.90 $\pm$ 11.51	0.210
10. dk	79.25 $\pm$ 8.66	84.90 $\pm$ 12.79 *	79.10 $\pm$ 9.66 *	0.148
20. dk	75.70 $\pm$ 11.81 *	81.70 $\pm$ 13.56 *	81.70 $\pm$ 12.31	0.229
30. dk	74.40 $\pm$ 9.13 *	80.35 $\pm$ 12.19 *	72.75 $\pm$ 11.62 *	0.242
40. dk	75.50 $\pm$ 9.80 *	79.10 $\pm$ 12.06 *	78.20 $\pm$ 11.99	0.582
50. dk	74.95 $\pm$ 9.45 *	81.40 $\pm$ 11.67 *	79.00 $\pm$ 10.68 *	0.163
60. dk	71.60 $\pm$ 10.42 *	80.95 $\pm$ 12.24	77.70 $\pm$ 9.54	0.510
75. dk	77.15 $\pm$ 10.74	82.30 $\pm$ 10.63 *	78.35 $\pm$ 11.54	0.307
90. dk	75.80 $\pm$ 10.59	80.00 $\pm$ 8.58 *	73.15 $\pm$ 9.86 *	0.089
105. dk	76.75 $\pm$ 13.08	80.65 $\pm$ 12.16 *	75.80 $\pm$ 8.70 *	0.373
120. dk	75.30 $\pm$ 14.47	76.55 $\pm$ 16.52 *	70.80 $\pm$ 10.69 *	0.405
140. dk	71.35 $\pm$ 8.73 *	71.10 $\pm$ 10.94 *	75.90 $\pm$ 11.76	0.278
160. dk	71.80 $\pm$ 9.27 *	67.70 $\pm$ 9.09 *	75.85 $\pm$ 12.43	0.053
180. dk	73.70 $\pm$ 10.80	73.70 $\pm$ 10.80 *	75.10 $\pm$ 8.50 *	0.880
FSB (0. saat)	72.95 $\pm$ 10.26	76.90 $\pm$ 10.51	71.10 $\pm$ 10.98	0.218
1. saat	71.80 $\pm$ 7.68	71.45 $\pm$ 12.52	75.80 $\pm$ 10.69	0.353
2. saat	75.90 $\pm$ 8.39	72.60 $\pm$ 10.19	75.15 $\pm$ 8.22	0.481
4. saat	76.65 $\pm$ 7.83	73.40 $\pm$ 8.26	79.20 $\pm$ 6.36	0.059
6. saat	76.65 $\pm$ 5.33	75.65 $\pm$ 7.01	76.55 $\pm$ 7.87	0.878
12. saat	78.85 $\pm$ 4.73	75.05 $\pm$ 10.37	78.40 $\pm$ 8.33	0.282
24. saat	75.95 $\pm$ 6.52	74.90 $\pm$ 9.34	76.50 $\pm$ 5.32	0.779
48. saat	77.40 $\pm$ 4.40	79.60 $\pm$ 6.78	78.90 $\pm$ 3.11	0.328

***p<0.05 grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere gre DAB = Diastolik Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon**



Grafik 2. Gruplardaki DAB değerleri: * $p < 0.05$ grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre DAB = Diastolik Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu

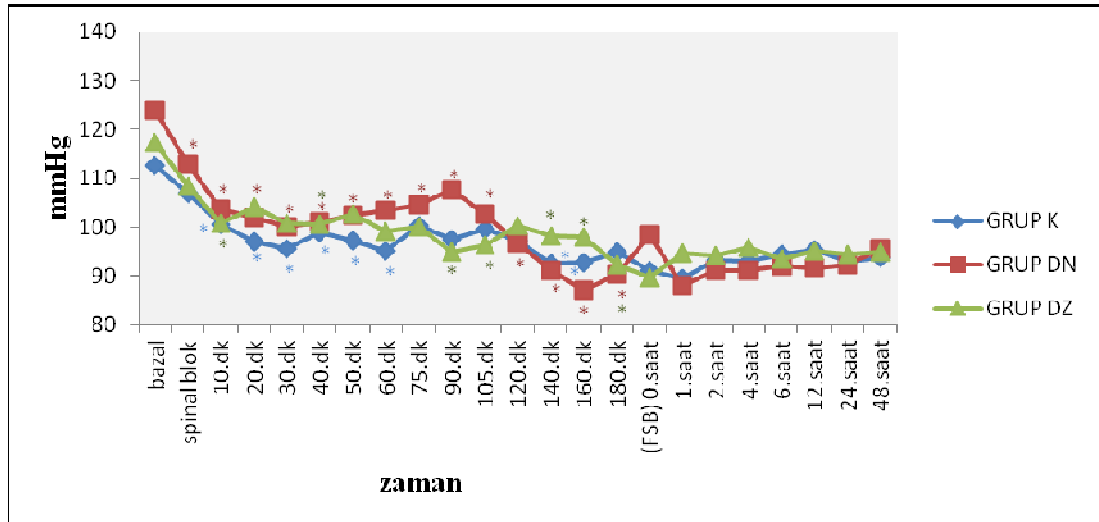
Grup içi karşılaştırmada intraoperatif OAB ölçümlerinin kontrol grubunda 10., 20., 30., 40., 50., 60., 140. ve 160. dakikalarda, Grup DN de spinal blok sonrası tüm intraoperatif ölçümlerde ve Grup DZ da 10., 40., 90., 105., 140., 160. ve 180. dakikalarda bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 5). Gruplar arası karşılaştırmalarda ise intraoperatif OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Femoral sinir blok sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplardaki OAB değerleri

	Grup K (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DN (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DZ (n=20) (X$\pm$SD)	P
Bazal	112.50 $\pm$ 16.59	123.95 $\pm$ 12.60	117.40 $\pm$ 16.12	0.066
Spinal (0. dk)	107.05 $\pm$ 13.57	112.80 $\pm$ 16.63 *	108.45 $\pm$ 12.17	0.418
10. dk	100.45 $\pm$ 11.54 *	103.65 $\pm$ 15.61 *	100.85 $\pm$ 12.76 *	0.715
20. dk	97.10 $\pm$ 12.40 *	102.05 $\pm$ 14.25 *	104.05 $\pm$ 13.75	0.254
30. dk	95.60 $\pm$ 17.74 *	100.00 $\pm$ 14.53 *	100.85 $\pm$ 12.64	0.398
40. dk	98.95 $\pm$ 12.72 *	101.00 $\pm$ 13.69 *	100.50 $\pm$ 11.33 *	0.867
50. dk	97.30 $\pm$ 11.00 *	102.55 $\pm$ 14.31 *	102.70 $\pm$ 11.03	0.289
60. dk	95.10 $\pm$ 11.74 *	103.30 $\pm$ 15.04 *	99.05 $\pm$ 12.41	0.152
75. dk	100.35 $\pm$ 12.68	104.70 $\pm$ 14.77 *	100.00 $\pm$ 13.21	0.480
90. dk	97.55 $\pm$ 13.97	104.75 $\pm$ 10.61 *	95.00 $\pm$ 15.33 *	0.068
105. dk	99.60 $\pm$ 17.00	102.65 $\pm$ 14.93 *	96.30 $\pm$ 10.38 *	0.383
120. dk	97.30 $\pm$ 16.03	96.90 $\pm$ 19.42 *	100.40 $\pm$ 17.42	0.792
140. dk	92.60 $\pm$ 11.09 *	91.20 $\pm$ 17.53 *	98.30 $\pm$ 16.17 *	0.301
160. dk	92.70 $\pm$ 13.28 *	87.05 $\pm$ 13.88 *	97.95 $\pm$ 16.56 *	0.071
180. dk	94.95 $\pm$ 13.93	90.45 $\pm$ 10.32 *	92.40 $\pm$ 12.53 *	0.517
FSB (0. saat)	91.05 $\pm$ 12.43	98.45 $\pm$ 13.80	89.60 $\pm$ 10.52	0.060
1. saat	89.50 $\pm$ 9.04	88.10 $\pm$ 14.49	94.60 $\pm$ 9.88	0.174
2. saat	93.30 $\pm$ 6.83	91.10 $\pm$ 10.79	94.30 $\pm$ 8.55	0.511
4. saat	92.90 $\pm$ 7.64	91.10 $\pm$ 9.75	95.75 $\pm$ 6.43	0.194
6. saat	94.40 $\pm$ 4.78	92.15 $\pm$ 7.94	93.45 $\pm$ 6.22	0.545
12. saat	95.25 $\pm$ 4.57	91.65 $\pm$ 12.45	95.15 $\pm$ 6.27	0.318
24. saat	93.10 $\pm$ 4.50	92.20 $\pm$ 10.19	94.50 $\pm$ 4.12	0.568
48. saat	93.75 $\pm$ 4.50	95.50 $\pm$ 6.95	94.85 $\pm$ 2.88	0.547

*p<0.05 grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre OAB = Ortalama Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon



Grafik 3. Gruplardaki OAB değerleri: * $p<0.05$ grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre OAB = Ortalama Arter Basıncı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu

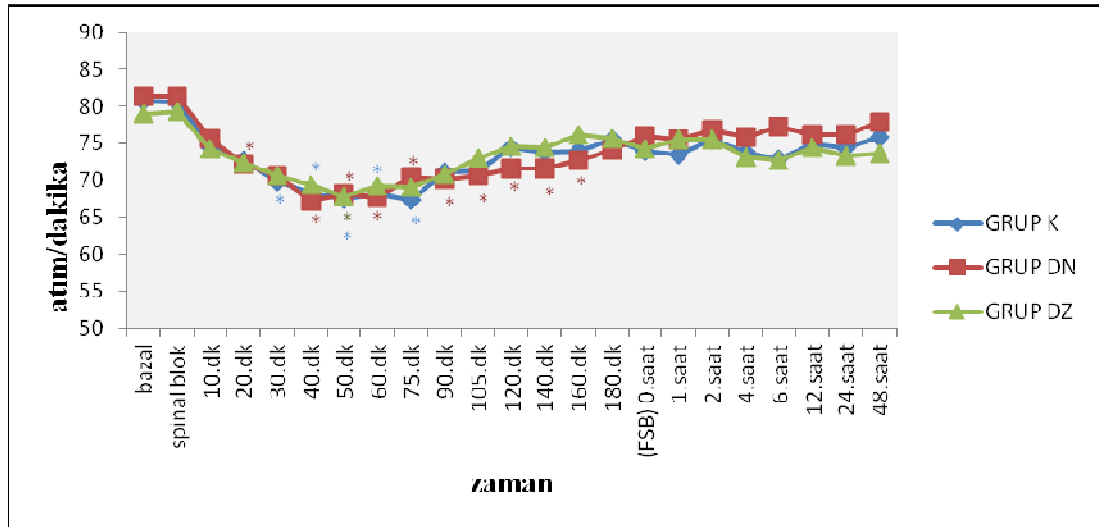
Grup içi karşılaştırmada intraoperatif KAH değerlerinin bazal değere göre kontrol grubunda 30., 40., 50., 60., 75. ve 90. dakikalarda, Grup DN de 20., 40, 50., 60., 75., 90., 105., 120., 140. ve 160. dakikalarda ve Grup DZ da 50. dakikada istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 9). Gruplar arası karşılaştırmada intraoperatif KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Femoral sinir blok sonrası gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplardaki KAH değerleri

	Grup K (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DN (n=20) (X$\pm$SD)	Grup DZ (n=20) (X$\pm$SD)	p
Bazal	80.70 $\pm$ 17.40	81.30 $\pm$ 12.94	79.05 $\pm$ 16.41	0.896
Spinal (0. dk)	80.55 $\pm$ 16.06	81.30 $\pm$ 12.94	79.25 $\pm$ 14.91	0.905
10. dk	74.65 $\pm$ 14.47	75.65 $\pm$ 12.63	74.25 $\pm$ 15.01	0.949
20. dk	72.70 $\pm$ 13.50	72.20 $\pm$ 12.02 *	72.45 $\pm$ 14.92	0.993
30. dk	69.85 $\pm$ 11.76 *	70.60 $\pm$ 11.81	70.65 $\pm$ 12.38	0.972
40. dk	68.35 $\pm$ 10.35 *	67.25 $\pm$ 9.49 *	69.35 $\pm$ 12.75	0.833
50. dk	67.55 $\pm$ 9.98 *	68.10 $\pm$ 9.85 *	67.75 $\pm$ 12.66 *	0.987
60. dk	68.05 $\pm$ 10.46 *	67.60 $\pm$ 10.51 *	69.25 $\pm$ 11.04	0.880
75. dk	67.40 $\pm$ 10.44 *	70.50 $\pm$ 11.55 *	69.05 $\pm$ 11.19	0.677
90. dk	71.05 $\pm$ 12.26	70.15 $\pm$ 9.44 *	70.75 $\pm$ 12.83	0.969
105. dk	71.35 $\pm$ 13.70	70.65 $\pm$ 10.22 *	72.95 $\pm$ 14.52	0.848
120. dk	74.35 $\pm$ 13.60	71.55 $\pm$ 11.21 *	74.60 $\pm$ 14.84	0.725
140. dk	73.75 $\pm$ 12.35	71.55 $\pm$ 11.21 *	74.35 $\pm$ 14.04	0.761
160. dk	73.95 $\pm$ 12.71	72.65 $\pm$ 12.14 *	76.10 $\pm$ 14.11	0.700
180. dk	75.50 $\pm$ 13.42	74.10 $\pm$ 12.74	75.70 $\pm$ 14.69	0.922
FSB (0. saat)	74.00 $\pm$ 13.11	76.45 $\pm$ 12.44	74.20 $\pm$ 15.00	0.818
1. saat	73.50 $\pm$ 11.73	75.50 $\pm$ 12.61	75.60 $\pm$ 13.70	0.841
2. saat	75.50 $\pm$ 10.61	76.85 $\pm$ 11.10	75.50 $\pm$ 11.94	0.908
4. saat	73.80 $\pm$ 12.11	75.85 $\pm$ 9.21	73.20 $\pm$ 12.07	0.737
6. saat	72.90 $\pm$ 11.53	77.25 $\pm$ 7.98	72.75 $\pm$ 10.53	0.288
12. saat	74.85 $\pm$ 10.55	76.10 $\pm$ 9.91	74.35 $\pm$ 12.83	0.878
24. saat	74.35 $\pm$ 9.63	76.10 $\pm$ 8.03	73.35 $\pm$ 12.67	0.696
48. saat	75.80 $\pm$ 10.75	77.90 $\pm$ 7.75	73.70 $\pm$ 11.28	0.423

***p<0.05 grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre** KAH = Kalp Atım Hızı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon



Grafik 4. Gruplardaki KAH değerleri: * $p < 0.05$ grup içi karşılaştırmada intraoperatif bazal değere göre KAH = Kalp Atım Hızı, FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu

Duyusal blok başlama süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p < 0.001$). Grup DN ve Grup DZ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Duyusal blok süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun gözlemlendi ($p < 0.001$). Grup DN ve Grup DZ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Motor blok başlama süresi Grup DZ da kontrol grubuna göre daha kısa bulundu ($p = 0.003$). Grup DN de motor blok başlama süresi açısından Grup DZ ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Motor blok süresi açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0.375$) (Tablo 10).

İlk analjezik ihtiyaç süresi açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0.053$) (Tablo 10).

İlk mobilizasyon süresi Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p = 0.012$). Grup DN ve Grup DZ arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Taburcu olma süresi açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.524$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların blok başlama, blok, ilk analjezik ihtiyaç, ilk mobilizasyon ve taburcu olma süreleri

	Grup K (n=20)	Grup DN (n=20)	Grup DZ (n=20)	P
Duysal blok başlama süresi (dk)	20 (17.5-25)	10 (9-15)*	10 (6-13.5)*	<0.001
Duysal blok süresi (dk)	322,5 (300-370)	1680 (1380-2520)*	1470 (1320-1605)*	<0.001
Motor blok başlama süresi (dk)	50 (37.5-100)	50 (20-100)	27.5 (20-32.5)*	0.003
Motor blok süresi (dk)	365 (195-540)	210 (142-502)	300 (270-570)	0.375
İlk analjezik ihtiyaç süresi (dk)	55 (40-90)	82.5 (60-105)	75 (60-105)	0.053
İlk mobilizasyon süresi(dk)	2625 (1710-2760)	1560 (1380-2235)*	1590 (1410-2370)*	0.012
Taburcu olma süresi (gün)	6.5 (4.5-7)	6 (6-7)	6 (5-7)	0.524

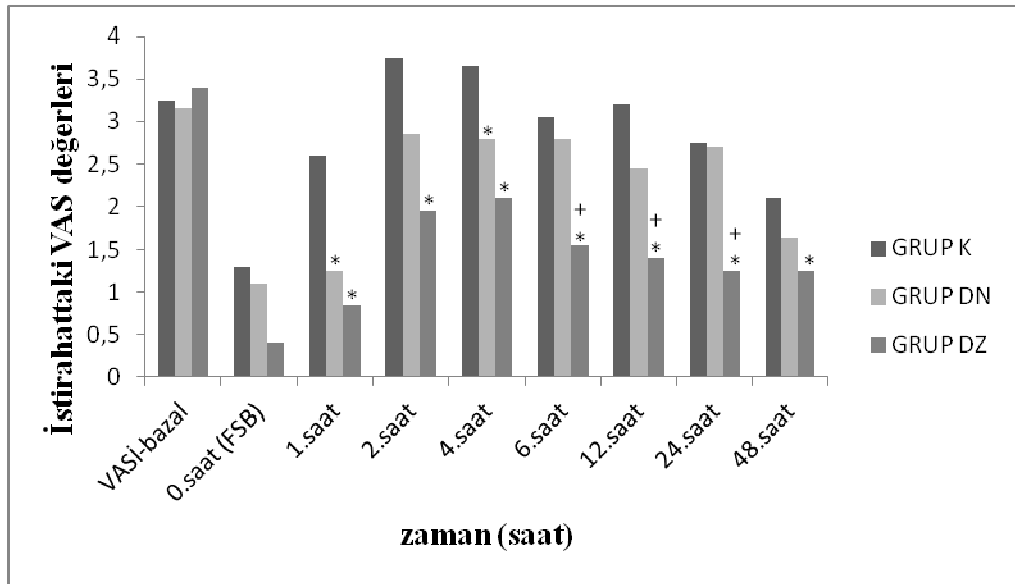
Veriler median(%25-%75) olarak verilmiştir. * $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon

Gruplar arası karşılaştırmada bazal ve 0. saatteki (femoral sinir bloğu yapıldığı anda) istirahat VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.617$, $p=0.206$). Grup DZ da kontrol grubuna göre istirahat VAS değerleri diğer tüm zamanlarda anlamlı olarak düşük bulundu (**$p<0.001$** , **$p=0.028$**). Grup DN de kontrol grubuna göre 1. ve 4. saatteki istirahat VAS değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (**$p<0.001$**). Grup DZ da Grup DN e göre istirahat VAS değerleri 6., 12. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (**$p<0.001$**) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplardaki istirahat VAS değerleri

	Grup K (n=20) (X $\pm$ SD)	Grup DN (n=20) (X $\pm$ SD)	Grup DZ (n=20) (X $\pm$ SD)	P
VASI-bazal	3.25 $\pm$ 0.91	3.15 $\pm$ 0.87	3.4 $\pm$ 0.59	0.617
0. saat (FSB)	1.30 $\pm$ 1.94	1.10 $\pm$ 1.71	0.40 $\pm$ 1.23	0.206
1. saat	2.60 $\pm$ 1.35	1.25 $\pm$ 1.44*	0.85 $\pm$ 1.34*	<0.001
2. saat	3.75 $\pm$ 1.37	2.85 $\pm$ 1.38	1.95 $\pm$ 1.05*	<0.001
4. saat	3.65 $\pm$ 1.18	2.80 $\pm$ 1.10*	2.10 $\pm$ 1.02*	<0.001
6. saat	3.05 $\pm$ 1.19	2.80 $\pm$ 1.32	1.55 $\pm$ 0.51*+	<0.001
12. saat	3.20 $\pm$ 1.23	2.45 $\pm$ 0.99	1.40 $\pm$ 0.68*+	<0.001
24. saat	2.75 $\pm$ 1.20	2.70 $\pm$ 1.08	1.25 $\pm$ 0.63*+	<0.001
48. saat	2.10 $\pm$ 1.29	1.65 $\pm$ 0.98	1.25 $\pm$ 0.44*	0.028

*p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; +p<0.05 Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon, VASI-bazal = bazal istirahat VAS değeri



Grafik 5. Gruplardaki istirahat VAS değerleri: *p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; +p<0.05 Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu, VASI-bazal = bazal istirahat VAS değeri

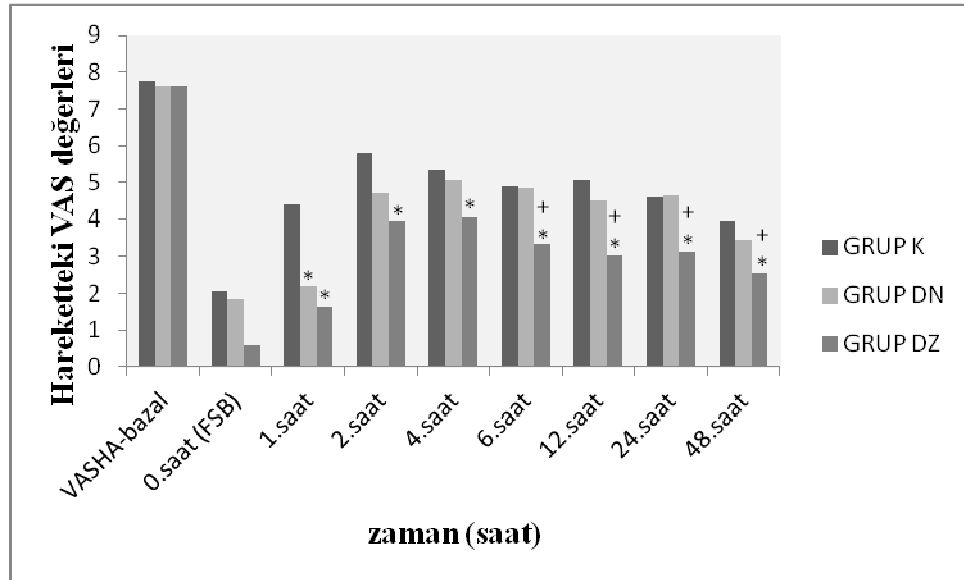
Gruplar arası karşılaştırmada bazal ve 0. saatteki (femoral sinir bloğu yapıldığı anda) hareket VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.613, p=0.168). Grup DZ da kontrol grubuna göre hareket VAS değerleri diğer

tüm zamanlarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$, $p=0.008$). Grup DN de kontrol grubuna göre 1. saatteki hareket VAS değerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0.001$). Grup DZ da Grup DN e göre hareket VAS değerlerinde 6., 12., 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma vardı ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplardaki hareket VAS değerleri

	Grup K (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DN (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DZ (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	P
VASHA-bazal	7.75 $\pm$ 0.44	7.60 $\pm$ 0.68	7.60 $\pm$ 0.50	0.613
0. saat (FSB)	2.05 $\pm$ 2.99	1.85 $\pm$ 2.77	0.60 $\pm$ 1.84	0.168
1. saat	4.40 $\pm$ 1.93	2.20 $\pm$ 2.46*	1.65 $\pm$ 2.23*	0.001
2. saat	5.80 $\pm$ 1.23	4.70 $\pm$ 2.02	3.95 $\pm$ 1.05*	0.001
4. saat	5.35 $\pm$ 1.13	5.05 $\pm$ 1.50	4.05 $\pm$ 1.31*	0.008
6. saat	4.90 $\pm$ 0.91	4.85 $\pm$ 1.22	3.35 $\pm$ 0.81*+	<0.001
12. saat	5.05 $\pm$ 1.14	4.50 $\pm$ 1.14	3.05 $\pm$ 0.75*+	<0.001
24. saat	4.60 $\pm$ 1.35	4.65 $\pm$ 1.34	3.15 $\pm$ 0.87*+	<0.001
48. saat	3.95 $\pm$ 1.05	3.45 $\pm$ 1.27	2.55 $\pm$ 0.68*+	<0.001

* $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p<0.05$ Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon, VASHA-bazal = bazal hareket VAS değeri



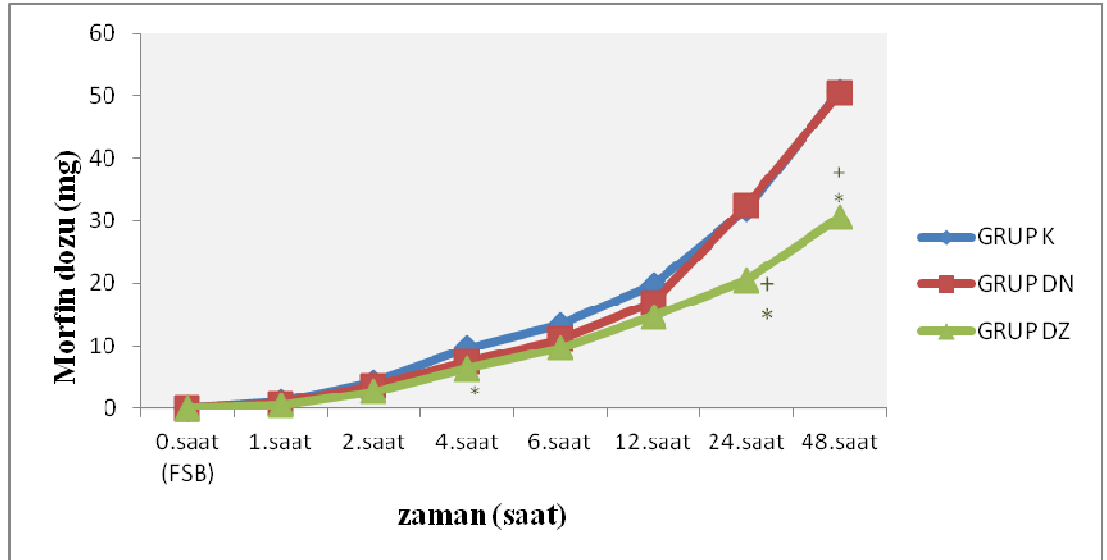
Grafik 6. Gruplardaki hareket VAS değerleri: * $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p<0.05$ Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu, VASHA-bazal = bazal hareket VAS değeri

Gruplar arası karşılaştırmada femoral sinir bloğu sonrası total morfin tüketim dozu 4. saatte Grup DZ da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.040$). Grup DZ da 24. ve 48. saatteki takiplerde total morfin tüketim dozu Grup DN ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplardaki total morfin tüketimi

	Grup K (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DN (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Grup DZ (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	P
0. saat (FSB)	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	1.000
1. saat	1.10 $\pm$ 1.07	0.85 $\pm$ 1.34	0.55 $\pm$ 1.09	0.343
2. saat	4.20 $\pm$ 2.41	3.60 $\pm$ 2.85	2.75 $\pm$ 2.44	0.212
4. saat	9.65 $\pm$ 4.13	7.45 $\pm$ 4.24	6.35 $\pm$ 3.82*	0.040
6. saat	13.35 $\pm$ 4.78	11.10 $\pm$ 4.87	9.70 $\pm$ 4.98	0.066
12. saat	19.75 $\pm$ 6.09	16.90 $\pm$ 7.26	14.75 $\pm$ 6.52	0.066
24. saat	31.80 $\pm$ 9.95	32.45 $\pm$ 11.94	20.50 $\pm$ 7.55*+	<0.001
48. saat	50.60 $\pm$ 18.09	50.40 $\pm$ 14.84	30.55 $\pm$ 8.39*+	<0.001

* $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p<0.05$ Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon



Grafik 7. Gruplardaki total morfin tüketimi: * $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p<0.05$ Grup DN ile karşılaştırıldığında FSB = Femoral Sinir Bloğu, GRUP K = Kontrol Grubu, GRUP DN = Deksmetomidin Grubu, GRUP DZ = Deksametazon Grubu

Gruplar arası karşılaştırmalarda intraoperatif ve femoral sinir bloğu sonrası takiplerde yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Uygulanan yöntemden memnuniyet dereceleri bakımından gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.279$). Grupların takip süresince Ramsey Sedasyon Skorları 2 idi (Tablo 14).

Ek analjezik ihtiyacı T1 zaman aralığında Grup DN ve Grup DZ da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (**$p=0.022$**). Diğer zaman dilimlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplardaki intraoperatif-FSB sonrası görülen yan etkiler, yöntemden memnuniyet dereceleri, Ramsey Sedasyon Skorları, zaman dilimlerine göre ek analjezik ihtiyaçları

	Grup K (n=20)	Grup DN (n=20)	Grup DZ (n=20)	P
İntraoperatif yan etkiler				
Bradikardi	0/20	0/20	1/20	0.362
Hipotansiyon	0/20	0/20	0/20	1.000
Bulantı-Kusma	1/20	0/20	0/20	0.362
FSB sonrası yan etkiler				
Bradikardi	1/20	1/20	0/20	0.596
Hipotansiyon	1/20	1/20	0/20	0.596
Bulantı-Kusma	5/20	5/20	6/20	0.918
Ek analjezik ihtiyacı (0/1/2 kez)				
T1	4/16/0	12/8/0*	11/9/0*	0.022
T2	4/9/7	8/7/5	9/6/5	0.540
T3	13/3/4	13/5/2	15/4/1	0.610
Memnuniyet (1/2/3/4)	0/0/5/15	0/0/6/14	0/0/2/18	0.279
RSS (1/2/3/4/5/6)	0/20/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0	0/20/0/0/0/0	1.000

*** $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında** FSB = Femoral Sinir Bloğu, K = Kontrol, DN = Deksmetomidin, DZ = Deksametazon, T₁ = 0-6 saat arası, T₂ = 6-24 saat arası, T₃ = 24-48 saat arası, RSS = Ramsey Sedasyon Skoru

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada femoral sinir bloğunda levobupivakaine eklenen deksmedetomidin ve deksametazonun duyuşal blok başlama süresini kısalttığını, motor blok süresini uzatmadan duyuşal blok süresini uzattıklarını, ilk mobilizasyon süresini kısalttıklarını ve deksmedetomidinin postoperatif morfin tüketimini etkilemezken deksametazonun anlamlı olarak azalttığını gördük.

Total diz protezi sonrası devamlı ve tek seferlik femoral sinir bloğunun efektif bir postoperatif analjezi sağladığı bir çok çalışmada bildirilmektedir (4,12-14,128-130). Opioidlerle ilişkili yan etki insidansının azalması, epidural analjezi ile karşılaştırıldığında daha az komplikasyonunun olması, tek taraflı analjezi sağlaması femoral sinir bloğunun avantajlarıdır (4,14,131). Açık diz cerrahisinde postoperatif ağrı, kuadriseps kasında kasılmaya yol açarak ağrıyı daha fazla artırır ve kasın düzenli fonksiyonunu önler. Femoral sinir primer olarak dizin ön yüzünü innerve eder. Femoral sinir bloğu total diz protezi sonrası postoperatif ağrının neden olduğu kuadriseps kasındaki refleks kasılmayı engelleyerek ağrıyı azaltır (14,132).

Singelyn ve ark. (5) total diz protezi sonrası i.v HKA, devamlı femoral sinir bloğu ve epidural analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, devamlı femoral sinir bloğunun sistemik opioidlerden daha iyi ağrı kontrolü sağladığını, epidural analjezi kadar etkin olduğunu ve daha az yan etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Szczukowski ve ark. (133) 30 ml % 0.5 bupivakainle yapılan femoral sinir bloğunun total diz protezi sonrası ilk 24 saatte morfin tüketimini % 40'a kadar azalttığını ve

tek seferlik femoral sinir bloğunun basit, güvenilir bir teknik olduğunu göstermişlerdir.

Tek seferlik femoral sinir bloğunun süresi 12-24 saat ile sınırlıdır (1,10,13,133). Total diz protezi sonrası postoperatif ağrı, cerrahiden sonraki 48-72 saat boyunca çok fazla azalma göstermeden devam eder (11). Soto Mesa ve ark. (134) total diz protezi yapılan hastalarda postoperatif ağrı kontrolü için tek seferlik ve devamlı femoral sinir bloğunun etkinliğini karşılaştırmışlar, devamlı femoral sinir bloğu yaklaşımının özellikle 48 saate kadar ağrıyı ve opioid kullanımını azalttığını göstermişlerdir.

Uzun süren analjeziyi devamlı femoral sinir bloğu sağlayabilir fakat ek beceri, donanım, zaman ve postoperatif yönetim gerektirir (3,5,14). Bunlara ilaveten devamlı verilen lokal anestezi sistemik birikim ve toksisite gelişme potansiyeli oluşturur. Ayrıca femoral sinir kateterinin yerleştirilmesi enfeksiyon ve sinir hasarı riski taşır. Periferik sinir kateterlerinin komplikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, femoral kateterlerin % 28.7'sinde üreme olmuş ve % 3'ünde lokal inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır (15). Devamlı femoral sinir bloğu ek olarak kuadriseps kas güçsüzlüğü ve buna bağlı postoperatif rehabilitasyon kısıtlanmasıyla ilişkilidir (16). Beaupre ve ark. (17) total diz protezi yapılan hastalarda preemptif multimodal analjezi ile preemptif multimodal analjeziye eklenen devamlı femoral sinir bloğunu karşılaştırdıkları çalışmada, devamlı femoral sinir bloğu uygulanan grupta kuadriseps motor bloğunun postoperatif 1. gün % 68 hastada (13/19), 2. gün % 22 hastada (4/19) devam ettiğini göstermişlerdir.

Hirst ve ark. (12) tek sefer uygulanan femoral sinir bloğu ile devamlı uygulanan femoral sinir bloğunu karşılaştırmışlar, aynı oranda postoperatif analjezi sağladığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda devamlı femoral sinir bloğunun komplikasyonlarından kaçınmak ve uygulama kolaylığı sağlamak için tek seferlik femoral sinir bloğunu tercih ettik.

Urbanek ve ark. (135) alt ekstremitte cerrahisinde 20 ml % 0.5 bupivakain, 20 ml % 0.25 levobupivakain ve 20 ml % 0.5 levobupivakain ile gerçekleştirdikleri femoral sinir bloğunun analjezik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında analjezi kalitesi bakımından fark olmadığını göstermekle birlikte % 0.25 levobupivakain grubunda blok süresini daha kısa bulmuşlardır.

Rejyonel anestezide yaygın olarak kullanılmaya başlanan levobupivakain amid yapılı uzun etkili bir lokal anestezi ajanıdır. Yapılan klinik araştırmalarda, levobupivakainin bupivakain ile benzer farmakokinetik özellikler gösterdiği ve daha az kardiyotoksik ve nörotoksik olduğu gösterilmiştir (67,68,71,72,136-138). Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri belirgin olarak düşük olması nedeniyle levobupivakain, rasemik bupivakaine iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Levobupivakainin duysal ve motor blok ayırımının iyi yapılabilmesi, epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermemesi (67,68,139), vazokonstriktör etkisinin daha çok olması, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesi ve SSS toksitesinin daha düşük olması avantajlarıdır (67). Bizde çalışmamızda bu avantajları nedeniyle lokal anestezi ajanı olarak levobupivakaini tercih ettik.

Cox ve ark. (140) supraklaviküler brakial pleksus bloğunda motor blok süresini 0.4 ml.kg⁻¹ % 0.25'lik levobupivakain için 847 dakika, 0.4 ml.kg⁻¹ % 0.5'lik levobupivakain için 1050 dakika bulmuşlardır. Klinik çalışmalarda motor blok süresinin % 0.25 levobupivakain ile % 0.5 konsantrasyonuna göre daha kısa olduğu bildirilse de uzamış blokla ilişkili literatürde olgu sunumları mevcuttur. Atkinson ve ark. (141) 30-35 ml % 0.25 levobupivakain ve 1/200000 adrenalin ile yapılan femoral sinir bloğu sonrası 4 olguda 21 saate kadar uzamış blok ve buna bağlı postoperatif komplikasyon (düşme sonucu alt ekstremité kırığı) bildirmişlerdir. Çalışmamızda 30 ml % 0.25 levobupivakain ile yapılan femoral sinir bloğunun motor blok süresi ortalama 6 saat olmakla birlikte en fazla 22 saate kadar uzadığını gözledik. Uzamış motor blok süresi total diz protezi sonrası erken rehabilitasyon ve mobilizasyon için istenmeyen bir durum oluşturmaktadır. Motor blok süresini daha düşük tutmak için biz de çalışmamızda levobupivakaini % 0.25 konsantrasyonda kullandık.

Levobupivakainin % 0.25 konsantrasyonu ile femoral sinir bloğunun duysal blok süresi 3-12 saat arasındadır. Bu süre % 0.5 levobupivakain ile 17 saate kadar uzayabilmektedir (67,135). Çalışmamızda 30 ml % 0.25'lik levobupivakain ile oluşturduğumuz femoral sinir bloğunun duysal blok süresini literatür ile uyumlu olarak 3-13 saat kadar gözledik.

Periferik sinir bloklarında lokal anesteziye eklenen opioidler, steroidler, magnezyum, neostigmin, adrenerjik agonistler gibi adjuvanların blok başlama ve blok sürelerine etkileri daha önce araştırılmıştır. Bir α_2 adrenoreseptör agonisti olan klonidinin lokal anesteziye eklendiği zaman periferik sinir bloklarında anestezi ve analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir (142-151). Bu etkisinin lokal vasokonstriktör etkisinden veya periferik sinir impulslarının direkt inhibisyonundan olacağı düşünülmektedir (26,150-156). Deksmetomidin klonidinden 8 kat daha fazla α_2 adrenoreseptör affinitesi gösterir (157-161). Yüksek selektif bir α_2 adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin lokal anesteziye eklendiği zaman santral ve periferik sinir bloğunu artırmaktadır. (26,100,162).

Uzun etkili lokal anesteziye tek başlarına 9-14 saate kadar analjezi sağlayabilirler (163,164). Deneysel çalışmalar deksmedetomidinin uzun etkili lokal anesteziye duyu blok süresini doz bağımlı olarak artırdığını göstermektedir (165,166). Deksmetomidinin intratekal ve intravenöz rejyonel anesteziyi kaplayan çeşitli insan nöroaksiyel ve rejyonel anesteziinde etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (26,100). Fukushima ve ark. (167) insanlarda postoperatif analjezi amaçlı $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidini epidural yolla uygulamışlar ve herhangi bir nörolojik defisit gözlememişlerdir. Brummett ve ark. (165) deneysel çalışmalarında siyatik sinir bloğunda bupivakaine deksmedetomidin eklemişler ve deksmedetomidin grubunda perinöral inflamasyonu daha az gözlemlemişlerdir. İntravenöz rejyonel anestezide lidokaine eklenen deksmedetomidinin anestezi kalitesini artırdığını Memiş ve ark. (100) $0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin, Esmaoğlu ve ark. (101) $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin ekleyerek göstermişlerdir.

Deksmedetomidinin nöroaksiyel adjuvan olarak değerlendirildiği çalışmalarda stabil hemodinamik durum, intraoperatif azalmış yan etkiyle uzamış postoperatif analjezi sağladığı bildirilmektedir (26,168,169).

Rejyonel anestezi girişiminden önce i.v deksmedetomidin eklenmesinin postoperatif analjezik etki gösterdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir fakat bazı hemodinamik yan etkileri bulunmaktadır (170,171). Deksmetomidinin sistemik kullanımı sıklıkla bradikardi ve hipotansiyona neden olmaktadır (93).

Al-Metwalli ve ark. (172) artroskopik diz cerrahisinde deksmedetomidini intraartiküler eklemişler ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını, ilk analjezik ihtiyaç süresini uzattığını göstermişlerdir.

Obayah ve ark. (173) yarık damak onarımı yapılan pediyatrik hastalarda yapılan büyük palatin sinir bloğunda bupivakaine eklenen deksmedetomidinin postoperatif analjezi süresini % 50'ye kadar artırdığını göstermişlerdir. Deksmetomidinin periferik analjezik etkisi tam olarak açıklanamamıştır (174).

Esmaoğlu ve ark. (27) 40 ml % 0.5 levobupivakain ile yaptıkları aksiller brakial pleksus bloğuna 1 ml (100 µg) deksmedetomidin eklemişler, blok başlama süresinin daha kısa olduğunu, blok süresini ve postoperatif analjezi süresini uzattığını göstermişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde deksmedetomidin duyuşal blok başlama süresini kısaltmış, duyuşal blok süresini uzatmış ancak postoperatif analjezik tüketimi üzerine belirgin bir etki göstermemiştir.

Çalışmamızda 30 ml % 0.25 levobupivakain ile yaptığımız femoral sinir bloğunda 3-13 saat süren duyuşal blok süresinin, 1 µg.kg⁻¹ dozunda deksmedetomidin eklendiğinde (ortalama 28 saat) 47 saate kadar uzadığını gördük. Motor blok süresini ise anlamlı olarak etkilemediğini gözledik. Levobupivakaine eklediğimiz deksmedetomidinin motor blok süresini etkilememesi total diz protezi hastalarında erken mobilizasyon ve rehabilitasyon için avantaj oluşturmuştur. Bunun bir sonucu olarak deksmedetomidin eklenen grupta ilk mobilizasyon süresinin önemli derecede kıaldığını gözledik.

Lokal anesteziyelere eklenen deksametazonun postoperatif ağrı üzerine etkisini gösteren önceki çalışmalarda, analjezi süresinin önemli derecede uzadığı bildirilmektedir (124,125,175). Deksametazonun insan ve hayvan çalışmalarında blok süresini uzattığı gösterilmiştir (123,176,177). Çalışmamızda 30 ml % 0.25 levobupivakaine eklenen 8 mg deksametazonla yapılan femoral sinir bloğu ile postoperatif 48 saate kadar etkili ağrı kontrolü sağlanmış ve postoperatif analjezik tüketimi de azalmıştır.

Kortikosteroidlerin analjezik mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve normal periferik sinir liflerine yapısal ve fonksiyonel etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir (178,179). Bununla birlikte steroidler lokal anesteziyelere

absorbsiyonunda azalmaya neden olan bir dereceye kadar vasokonstriksiyon yaparlar ve intraselüler reseptörlere tutunarak nükleer transkripsiyonu değiştirirler. Cerrahiye stres cevap inflamatuvar komponenti içerir (180). Total diz protezi de multimodal analjezik yaklaşıma rağmen ciddi ağrı ve artmış CRP ile ilişkilidir (180,182). Bu postoperatif ağrıda ve iyileşmede önemli olabilir.

Kortikosteroidlerin blok süresini uzatma etkilerine antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri aracılık edebilir. Bu etkileri kortikosteroid antagonisti olan korteksolon ile inhibe edilir. Bupivakaine korteksolon eklenen bir çalışmada deksametazon reseptörlerine bağlanarak korteksolonun, deksametazonun oluşturduğu uzamış blokajı inhibe ettiği gösterilmiştir (176).

Kortikosteroidler ayrıca glutamat salınımını azaltıp, γ -aminobutirik asit ve endokannabinoidlerin salınımını artırır (183). Deksametazon lokal anestezi taşıflaksisini önler. Taşıflakside N-metil D aspartat ve nitrik oksit mekanizmaları ile hiperaljezi gelişir (184), deksametazon nitrik oksit sentazı inhibe eder (176).

Hayvan çalışmalarında inflamatuvar mediatörlerin ve glial aktivasyonun süprese olduğu gösterilmiştir (183,185,186). Stan ve ark. (187) steroidlerin çeşitli inflamatuvar mediatörlerin sentez ve sekresyonunu baskılayarak analjezi periyodunu 48 saate kadar uzattığını göstermişlerdir.

Attardi ve ark. (188) deksametazonun glikokortikoid reseptörlerini etkileyerek nosiseptif C liflerinde inhibitör potasyum kanallarının aktivitesini artırdığını göstermişlerdir. Bupivakain ile lokal spinal ve sistemik kortikosteroid kombinasyonlarının analjezi üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (189,190). Hayvan çalışmalarında düşük doz betametazon ve triamsinolonun tekrarlanan intratekal uygulamalarında spinal toksisite görülmemiş ancak betametazonun intratekal tekrarlanan yüksek dozları spinal kordda histolojik değişikliklerle sonuçlanmıştır (191,192).

Deksametazonun rejyonel anestezide nörotoksisite açısından kullanımının tehlikesi hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda deksametazonun tek kullanımlık küçük dozlarının yetişkinlerde güvenilir olduğu, nörolojik bir soruna neden olmadığı gösterilmiştir (25,124).

Youn ve ark. (126) artroskopik omuz cerrahisinde interskalen brakial pleksus bloğunda 10 ml % 0.5 levobupivakaine 5 mg deksametazon ilave etmişler ve herhangi bir komplikasyon olmadan postoperatif analjezi kalitesinin arttığını bildirmişlerdir. Cummings ve ark. (193) interskalen sinir bloğuna eklenen 8 mg deksametazonun ropivakain ve bupivakainin analjezi süresini ortalama 22 saate kadar uzattığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde 8 mg deksametazonun analjezi süresini ortalama 24 saate kadar uzattığını gözledik.

Vieira ve ark. (25) bupivakain-epinefrin-klonidin ile yapılan interskalen bloğa 8 mg deksametazon eklenmesinin duyuşal blok süresini uzattığını ve ilk 24 saat opioid kullanımını azalttığını ve daha düşük ağrı skorları ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Opioid tüketimleri ve ağrı skorlarının 48 saate kadar olan takiplerde, gruplar arasında benzer olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda levobupivakain ile yapılan femoral sinir bloğuna 8 mg deksametazon eklenmesinin duyuşal blok süresini uzattığını, ilk 24 saat daha belirgin olmak üzere opioid kullanımını azalttığını ve ağrı skorlarını düşürdüğünü ve bu etkisinin 48 saate kadar olan takiplerde de sürdüğünü gördük.

Tandoc ve ark. (194) omuz cerrahisinde 40 ml % 0.5 bupivakain ile oluşturdukları interskalen sinir bloğuna iki ayrı dozda (4mg-8mg) ekledikleri deksametazonun her iki dozununda motor blok ve analjezi süresini uzatarak etkin bir anestezi ve analjezi sağladıklarını, bizim çalışmamıza benzer şekilde ilk 48 saat postoperatif analjezik tüketimini azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 30 ml % 0.25 levobupivakainle oluşturduğumuz femoral sinir bloğunda 8 mg deksametazonun motor blok süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak etkilemediğini gözledik. Total diz protezi yapılan hastalarda motor fonksiyonların erken dönmesi erken mobilizasyon ve rehabilitasyon için istenen bir etkidir. Yine deksametazon grubunda motor blok süresini etkilemeden analjezi süresini uzatmasından dolayı hastaların ilk mobilize oldukları süreyi kontrol grubuna göre daha kısa gözledik. Kontrol grubundaki hastalar femoral sinir bloğu sonrası ortalama 43. saate mobilize edilirken, deksametazon ve deksmedetomidin grubundaki hastalar ortalama 26. saate mobilize edilmişlerdir. Her iki grupta da hastaların daha erken mobilize edilebilmelerini ilaçların motor blok süresini uzatmadan etkili analjezi sağlanmış olmalarına bağlayabiliriz.

Movafegh ve ark. (124) aksiller blok uyguladıkları çalışmalarında 34 ml % 1.5'luk lidokaine 8 mg deksametazon eklemişler, duyuşal motor blok başlama süresinin benzer olmasına rağmen duyuşal ve motor blok süresinin önemli miktarda uzadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda farklı olarak deksametazonun duyuşal ve motor blok başlama süresini kısalttığını ancak duyuşal blok süresini önemli derecede uzatmasına rağmen motor blok süresi üzerine belirgin bir etki göstermediğini gözledik. Bu farklılık kullanılan lokal anestezi ajanların farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Shrestha ve ark. (195) üst ekstremitte cerrahisinde supraklavikular brakial pleksus bloğuna deksametazon eklemişler, komplikasyon olmaksızın analjezi süresini uzattığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, yine üst ekstremitte cerrahisinde supraklavikular brakial pleksus bloğunda bupivakaine ekledikleri deksametazon ve tramadolü karşılaştırmışlar, deksametazon postoperatif analjezi süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (175).

Yadav ve ark. (19) brakial pleksus bloğunda neostigmin ve deksametazonun etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, deksametazon grubunda analjezi süresinin daha uzun olduğunu ve daha az ek analjezik gereksinimi olduğunu göstermişlerdir.

Parrington ve ark. (24) el ve ön kol cerrahisinde supraklavikular brakial pleksus bloğunda 30 ml % 1.5'luk mepivakaine 8 mg deksametazon eklemişler, deksametazonun analjezi süresini uzattığını, çalışmamızdan farklı olarak duyuşal ve motor blok başlama süresini etkilemediğini göstermişlerdir.

Lokal anesteziye steroid eklenmesi her hasta için uygun bir yaklaşım olmayabilir. Diyabeti olan bir hastada karşılaşılabileceğimiz hiperglisemi veya oluşabilecek enfeksiyonun alevlenmesi gibi komplikasyonlar hasta seçme konusunda bizi zorunlu kılar. Diyabetes mellitusu olan hastaları biz de çalışma dışı bıraktık.

Analjezik etkinliğin yeterli olması hasta memnuniyetini etkileyen önemli parametrelerden biridir. Çalışmamızda hasta memnuniyetinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte deksametazon grubunda hasta memnuniyet skorlarının diğer gruplardan daha yüksek olduğunu gördük.

Sonuç olarak femoral sinir bloğunda levobupivakaine eklenen deksmedetomidin ve deksametazon, motor blok süresini uzatmadan duyusal blok süresini anlamlı olarak uzatmış, analjezi kalitesini artırarak ilk mobilizasyon süresini anlamlı olarak kısaltmışlardır. Ancak deksametazonun postoperatif morfin tüketimini önemli ölçüde azaltmasından ve daha ucuz olmasından dolayı uygun hastalarda tercih edilebileceğı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Femoral sinir bloğunda levobupivakaine eklenen dekmedetomidin ve deksametazon;

- Motor blok süresini uzatmadan duyusal blok süresini uzatmaktadırlar.
- Duyusal blok başlama süresini kısaltmaktadırlar.
- İlk mobilizasyon süresini kısaltmaktadırlar.
- Ek analjezik ihtiyacını ilk 6 saat azaltmaktadırlar.
- Analjezi kalitesini artırmaktadırlar.
- Levobupivakaine eklenen deksametazon postoperatif morfin tüketimini azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Allen HW, Liu SS, Ware PD, Nairn CS, Owens BD. Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery. *Anesth Analg* 1998;87:93–97.
2. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189–195.
3. 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;91:8–15.
4. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, et al. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:436–445.
5. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of IV patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;87:88–92.
6. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, et al. Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg* 1987;66:401-406.
7. Soubiron L, Singelyn FJ. Postoperative analgesia after elective orthopedic surgery. Comparison between IV PCA, continuous peripheral nerve blocks and continuous epidural analgesia. *Br J Anaesth* 1997;78:A414.
8. Nielsen KC, Klein SM, Steele SM. Femoral Nerve Blocks. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2003;7:8-17.
9. Ben-David B, Chelly JE. Continuous peripheral neural blockade for postoperative analgesia: practical advantages. *Anesth Analg* 2003;96:1537.

10. Ng HP, Cheong KF, Lim A, Lim J, Puhaindran ME. Intraoperative Single-Shot "3-In-1" Femoral Nerve Block With Ropivacaine 0.25 %, Ropivacaine 0.5 % Or Bupivacaine 0.25 % Provides Comparable 48-Hr Analgesia After Unilateral Total Knee Replacement. *Can J Anaesth* 2001;48:1102-1108.
11. Lang SA. Postoperative analgesia following total knee arthroplasty: a study comparing spinal anesthesia and combined sciatic femoral 3-in-1 block. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:97.
12. Hirst GC, Lang SA, Dust WN, Cassidy JD, Yip RW. Femoral nerve block: single injection versus continuous infusion for total knee arthroplasty. *Reg Anesth* 1996;21:292–297.
13. Wang H, Boctor B, Verner J. The effect of single-injection femoral nerve block on rehabilitation and length of hospital stay after total knee replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:139–144.
14. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2005;101:1824–1829.
15. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L, et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg* 2001;93:1045–1049.
16. B.M. Ilfeld, K.B. Duke, M.C. Donohue. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2010;111:1552–1554.
17. Beaupre LA, Johnston DB, Dieleman S, Tsui B. Impact of a preemptive multimodal analgesia plus femoral nerve blockade protocol on rehabilitation, hospital length of stay, and postoperative analgesia after primary total knee arthroplasty: a controlled clinical pilot study. *Scientific World Journal* 2012;2012:273821.
18. Antonucci S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. *Minerva Anesthesiol* 2001;67:23-27.
19. Yadav RK, Sah BP, Kumar P, Singh SN. Effectiveness of addition of neostigmine or dexamethasone to local anaesthetic in providing perioperative analgesia for brachial plexus block: A prospective, randomized, double blinded, controlled study. *Kathmandu Univ Med J* 2008;6:302-309.

20. Swami SS, Keniya VM, Ladi SD, Rao R. Comparison of dexmedetomidine and clonidine (α_2 agonist drugs) as an adjuvant to local anaesthesia in supraclavicular brachial plexus block: A randomised double-blind prospective study. *Indian J Anaesth* 2012;56:243-249.
21. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth* 2013;110:438-442.
22. De la Fuente N, Altermatt FR. Adding dexamethasone to peripheral nerve blocks can give better postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2012;108:161-162.
23. Bani-Hashem N, Hassan-Nasab B, Pour EA, et al. Addition of intrathecal Dexamethasone to Bupivacaine for spinal anesthesia in orthopedic surgery. *Saudi J Anaesth* 2011;5:382-386.
24. Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VW, et al. Dexamethasone added to mepivacaine prolongs the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:422-426.
25. Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, et al. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:285-288.
26. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-KHoury SI, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesth Scand* 2006;50:222-227.
27. Esmaoglu A, Yegenoglu F, Akin A, Turk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010;111:1548-1551.
28. Merskey H. IASP Subcommittee on Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979;6:249-252.
29. Kayhan Z. Ağrı, Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004,s.922-959.
30. Erdine S. Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007,s.19-26.
31. G. Edward Morgan, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. *Clinical Anesthesiology*, 4th ed, 2005;Chapter 18.
32. Barash. *Clinical Anesthesia*, 4th ed, 2001;Chapter 54.

33. Raj P, Prithvi. The problem of postoperatif pain, an epidemiologic perspective. In F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer eds: Postoperative pain management, New york, Churchill Livingston Inc, 1993.
34. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay), Ağrı Tedavisi, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri 2008,s.359-411.
35. Erdine S. Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007,s.37-49.
36. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004,s.1-20.
37. Felten D. Josefowicz R. Netter's Atlas of Human Neuroscience, New Jersey, İcon Learning systems, 2004,pp.4-21.
38. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. PNAS 2001;98:11845-11846.
39. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet 2003;362:1921-1928.
40. Schwartz, Cerrahinin İlkeleri, Geçim İE (çev. ed.). 1. Baskı, Ankara: Antıp, 2004,s.353.
41. Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Erdine S (ed), Ağrı, Üçüncü Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007,s.150-167.
42. Ready LB. Acut Perioperative Pain. In Miller RD (ed). Anesthesia, 5th edition, Churcill Livingstone Inc 2000,pp.2324.
43. Önal A. Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed.) İstanbul, Nobel mat 2004,s.21-29.
44. Mitchell RW, Smith G. The control of acute postoperative pain. Br J Anaesth 1989;63:147-158.
45. Barash PG, Cullen BF, Stoeltng RK. Clinical Anesthesia, Chronic pain management, chapter 56, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins 2006,pp.1441-1472.
46. Erdine S: Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007,s.188-197.
47. Aydoğdu S, Sur H. Total Diz Protezleri. Diz Sorunları, Editör Ege R 1998;17:391-403.
48. Haddad FS, Bertley G. Total knee artroplasty after high tibial osteotomy: a medium term review. J. Arthroplasty 2000;15:597-603.
49. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. Gray's Anatomy. Thirty- eighth edition 1995,pp.697-710.
50. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001,s.99-104.

51. Suna AT. Ortopedik cerrahide anestezi. Keçik Y. (ed). Temel Anestezi. Güneş tıp kitabevleri 2012,s.653-683.
52. Erdine S, Özyalçın S. Alt ekstremité somatik blokları. In: Erdine S (ed). Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2005,s.109-126.
53. Femoral nevre block. In: Hadzic A, Vloka JD editors: Peripheral nevre blocks. McGraw- Hill Inc 2004,pp.266-281.
54. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay, H.Cuhruk), 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2008,s.305-358.
55. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the '3-in-1 block'. Anesth Analg 1973;52:989-996.
56. Enneking FK, Chan V, Greger J, Hadzic A, Lang SA, Horlocker TT. Lower extremity peripheral nerve blockade: essentials of our current understanding. Reg Anesth Pain Med 2005;30:4-35.
57. Adam F, Jaziri S, Chauvin M. Psoas abscess complicating femoral nerve block catheter. Anesthesiology 2003;99:230-231.
58. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G. Nerve stimulator and multiple injection technique for upper and lower limb blockade: Failure rate, patient acceptance, and neurological complications. Study Group on Regional Anesthesia. Anesth Analg 1999;88:847-852.
59. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2000;25:83-98.
60. Scott DB. Evaluation of the toxicity of local anesthetic agents in man. Br. J. Anaesth 1975;47:56-61.
61. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Opioid Analjezikler 11. baskı. Ankara: Hacettepe- Taş Kitapçılık 2005,s.796-815.
62. Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D, Savarase John J. Anesthesia: 5th ed. Chapter 10, pp.273-376.
63. Kayhan Z: Lokal Anestezikler, Klinik Anestezi. 3. baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004,s.503-523.
64. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Lokal anestezikler, Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay, H.Cuhruk), 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008,s.263-275.

65. Brown LD: Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. Miller's Anesthesia, 6th ed. Edited by Ronald D. Miller, M.D. Philadelphia, Elsevier, Churchill, Livingstone 2005,pp.1654 -1677.
66. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. *Drugs* 2005;65:745-759.
67. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551-579.
68. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998;56:355-362.
69. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56:331-341.
70. Morrison SG, Dominguez JJ, Frasearola P, Reis S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000;90:1308-1314.
71. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804.
72. Van F, Rolin PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl* 1998;23:48.
73. Erdine S: Postoperatif ağrı tedavisi. In Erdine S (ed): Ağrı. Nobel Tıp Kitabevi 2007,s.150-167.
74. 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.
75. Owen MD, Ozsarac O, Sahin S, et al. Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 2000;92:361-366.
76. Milner QJ, Guard BC, Allen JG. Alkalinization of amide local anaesthetics by addition of 1 % sodium bicarbonate solution. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:38-42.

77. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed), Anesthesia 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000,pp.259.
78. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
79. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-418.
80. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-226.
81. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anaesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-469.
82. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-268.
83. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
84. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and Symposium Series-Redefining Sedation* 1998;221:11-22.
85. Scholz J, Tonner PH. Alpha2- adrenoreceptor agonists in anesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:437-442.
86. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha2 adrenoreceptor agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future* 1993;18:49-56.
87. Cchrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:619-627.
88. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-1209.
89. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999;83:372-380.
90. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and

- stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75:932-939.
91. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2004;16:20-25.
 92. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41.
 93. Venn RM, Grounds RM, Comparasion between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-690.
 94. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Systm Pharm* 2007;64:37-44.
 95. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yacbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension during tympanoplasty. *Eur J Anesth* 2008;25:369-374.
 96. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-461.
 97. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:574-584.
 98. Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al. A Phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Ther* 2010;17:586-595.
 99. Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1088-1091.
 100. Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B, Pamukçu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:835-840.

101. Esmaglu A, Mizrak A, Akin A, Turk Y, Boyaci A. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:447-451.
102. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia* 2008;63:4-14.
103. Bicer C, Esmaglu A, Akin A, Boyaci A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:149-153.
104. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Işık G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:386-391.
105. Goldfien A. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th edition. Connecticut, Stamford: Appleton& Lange 1998,pp.635-643.
106. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taç Yayıncılık 2002,s.818-843, 1019-1020, 1227-1251.
107. Mycek M, Harvey R, Champe P. Çeviri editörü: Prof. Dr. Oktay Ş. Lippincott's illustrated Rewies Serisinden: Farmakoloji 2.Baskı 1998,s.272-277.
108. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.
109. Wattwil M, Thörn SE, Löqvist A, et al. Dexamethasone is as effective as ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:823-827.
110. Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998;80:85-86.
111. Han YY, Sun WZ. An evidence-based review on the use of corticosteroids in peri-operative and critical care. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002;40:71-79.
112. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. The effects of dexamethasone on antiemetics in female patients undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1997;85:913-917.
113. Splinter WM, Roberts DJ. Dexamethasone decreases vomiting by children after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1996;83:913-916.

114. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: A dose-ranging study. *Anesth Analg* 2000;91:1404-1407.
115. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004;51:326-341.
116. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, et al. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1420-1424.
117. Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg* 2005;100:1129-1133.
118. Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL. Effect of single-dose dexamethasone on blood glucose concentration in patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anaesthesiol* 2004;16:122-125.
119. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004;24:508-514.
120. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55-89.
121. Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:168-178.
122. Hong D, Byers MR, Oswald RJ. Dexamethasone treatment reduces sensory neuropeptides and nerve sprouting reactions in injured teeth. *Pain* 1993;55:171-181.
123. Kopacz DJ, Lacouture PG, Wu D, Nandy P, Swanton R, Landau C. The dose response and effects of dexamethasone on bupivacaine microcapsules for intercostal blockade (T9 to T11) in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003;96:576-582.
124. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 2006;102:263-267.
125. Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and

- analgesia? A randomized, controlled clinical study. *Anesth Analg* 2006;102:605-609.
126. Youn JK, Guie YL, Dong YK, et al. Dexamethasone added to levobupivacaine improves postoperative analgesia in ultrasound guided interscalene brachial plexus blockade for arthroscopic shoulder surgery. *Korean J Anesthesiol* 2012;62:130-134.
 127. Pieretti S, Di Giannuario A, Domenici MR, et al. Dexamethasone-induced selective inhibition of the central mu opioid receptor. *Br J Pharmacol* 1994;113:1416-1422.
 128. Salinas FV, Liu SS, Mulroy MF. The effect of single-injection femoral nerve block versus continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty on hospital length of stay and long-term functional recovery within an established clinical pathway. *Anesth Analg* 2006;102:1234–1239.
 129. De Lima E Souza R, Correa CH, Henriques MD, De Oliveira CB, Nunes TA, Gomez RS. Single-injection femoral nerve block with 0.25 % ropivacaine or 0.25 % bupivacaine for postoperative analgesia after total knee replacement or anterior cruciate ligament reconstruction. *J Clin Anesth* 2008;20:521–527.
 130. Toftdahl K, Nikolajsen L, Haraldsted V, Madsen F, Tønnesen EK, Søballe K. Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Acta Orthop* 2007;78:172–179.
 131. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:126–135.
 132. Bonica J. Postoperative pain. In: Bonica J The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990,pp.461-480.
 133. Szczukowski MJ Jr, Hines JA, Snell JA, Sisca TS. Femoral nerve block for total knee arthroplasty patients: a method to control postoperative pain. *J Arthroplasty* 2004;19:720–725.
 134. Soto MD, Del Valle RV, Fayad FM, et al. Control of postoperative pain in knee arthroplasty: single dose femoral nerve block versus continuous femoral block. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012;59:204-209.

135. Urbanek B, Duma A, Kimberger O, et al. Onset Time, Quality of Blockade, and Duration of Three-in-One Blocks with Levobupivacaine and Bupivacaine. *Anesth Analg* 2003;97:888 -892.
136. Luduena FP, Bogado EF &Tular BF. Optical Isomers of Mepivacaine and bupivacaine. *Archives of International Pharmacodynamics* 1972;200:359-369.
137. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, Tamargo J, Hondeghem LM. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3014-3024.
138. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1972;3:273-286.
139. Howe JP. Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997,pp.83-100.
140. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, Scott NB, Bannister J. Comparison of S(-)- bupivacaine with rasemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1998;80:594-598.
141. Atkinson HD, Hamid I, Gupte CM, Russell RC, Handy JM. Postoperative fall after the use of the 3-in-1 femoral nerve block for knee surgery: a report of four cases. *J Orthop Surg* 2008;16:381-384.
142. Casati A, Magistris L, Fanelli G, et al. Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic-femoral nerve block with 0.75 % ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg* 2000;91:388-392.
143. El Saied AH, Steyn MP, Ansermino JM. Clonidine prolongs the effect of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Can J Anaesth* 2000; 47:962-967.
144. Hutschala D, Mascher H, Schmetterer L, et al. Clonidine added to bupivacaine enhances and prolongs analgesia after brachial plexus block via a local mechanism in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:198-204.
145. Iohom G, Machmachi A, Diarra DP, et al. The effects of clonidine added to mepivacaine for paronychia surgery under axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2005;100:1179-1183.

146. Iskandar H, Benard A, Ruel-Raymond J, Cochard G, Manaud B. The analgesic effect of interscalene block using clonidine as an analgesic for shoulder arthroscopy. *Anesth Analg* 2003;96:260-262.
147. Iskandar H, Guillaume E, Dixmerias F, et al. The enhancement of sensory blockade by clonidine selectively added to mepivacaine after midhumeral block. *Anesth Analg* 2001;93:771-775.
148. Reinhart DJ, Wang W, Stagg KS, et al. Postoperative analgesia after peripheral nerve block for podiatric surgery: Clinical efficacy and chemical stability of lidocaine alone versus lidocaine plus clonidine. *Anesth Analg* 1996;83:760-765.
149. Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomee S, Gouverneur JM. Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth* 1992;17:148-150.
150. Singelyn FJ, Gouverneur JM, Robert A. A minimum dose of clonidine added to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 1996;83:1046-1050.
151. Eledjam JJ, Deschodt J, Viel EJ, et al. Brachial plexus block with bupivacaine: Effects of added alpha-adrenergic agonists: Comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anaesth* 1991;38:870-875.
152. Eisennach JC, Kock MD, Klimscha W. α_2 -adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996;85:655–674.
153. Gaumann D, Forster A, Griessen M, Habre W, Poinso O, Della SD. Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:69–74.
154. Madan R, Bharti N, Shende D, Khokhar SK, Kaul HL. A dose response study of clonidine with local anesthetic mixture for peribulber block: a comparison of three doses. *Anesth Analg* 2001;93:1593–1597.
155. Tschernko EM, Klepetko H, Gruber E, et al. Clonidine added to the anesthetic solution enhances analgesia and improves oxygenation after intercostal nerve block for thoracotomy. *Anesth Analg* 1998;87:107–111.
156. Duma A, Urbanek B, Sitzwohl C, Kreiger A, Zimpfer M, Kapral S. Clonidine as an adjuvant to local anesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2005;94:112–116.

157. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150:9–14.
158. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007;41:245-252.
159. Asano T, Dohi S, Ohata S, Shimonaka H, Idia H. Antinociception by epidural and systemic α_2 agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000;90:400-407.
160. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. Alpha2-agonist as em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol* 2000;50:396-404.
161. Bagatini A, Gomes CR, Mazella MZ, et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52:606-617.
162. Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dexmedetomidine prolongs spinal anesthesia induced by levobupivacaine 0.5 % in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1415–1420.
163. Casati A, Fanelli G, Albertin A, et al. Interscalene brachial plexus anesthesia with either 0.5 % ropivacaine or 0.5 % bupivacaine. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66:39-44.
164. Hickey R, Rowley CL, Candido KD, Hoffman J, Ramamurthy S, Winnie AP. A comparative study of 0.25 % ropivacaine and 0.25 % bupivacaine for brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:602-606.
165. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* 2008;109:502–511.
166. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009;111:1111–1119.
167. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, et al. Effect of epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. *Anesth Analg* 1996;82:121.

168. Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Mustafa MM, et al. Effect of Adding Dexmedetomidine versus Fentanyl to Intrathecal Bupivacaine on Spinal Block Characteristics in Gynecological Procedures: A Double Blind Controlled Study. *Am J Appl Sci* 2009;6:882-887.
169. Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Aloweidi AS, et al. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedure. *Saudi Med J* 2009;30:365-370.
170. Karaaslan D, Peker TT, Alaca A, et al. Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:589-593.
171. Gómez VME, Hernández SE, Hernández JA, Pérez SA, Zepeda LVA, Salazar PM. Clinical analgesic efficacy and side effects of dexmedetomidine in the early postoperative period after arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth* 2007;19:576-582.
172. RR. Al-Metwalli, HA. Mowafi, SA. Ismail, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery *Br J Anaesth* 2008;101:395-399.
173. Obayah GM, Refaie A, Aboushanab O, Ibraheem N, Abdelazees M. Addition of dexmedetomidine to bupivacaine for greater palatine nerve block prolongs postoperative analgesia after cleft palate repair. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:280-284.
174. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg* 2008;107:96-101.
175. Shrestha BR, Maharjan SK, Shrestha S, et al. Comparative study between tramadol and dexamethasone as an admixture to bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *J Nepal Med Assoc* 2007;46:158–164.
176. Castillo J, Curley J, Hotz J, et al. Glucocorticoids prolong rat sciatic nerve blockade in vivo from bupivacaine microspheres. *Anesthesiology* 1996;85:1157–1166.
177. Droger C, Benziger D, Gao F, Berde CB. Prolonged intercostals nerve blockade in sheep using controlled-release of bupivacaine and dexamethasone from polymer microspheres. *Anesthesiology* 1998;89:969–974.

178. Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:335–338.
179. Haimovic IC, Beresford HR. Dexamethasone is not superior to placebo for treating lumbosacral radicular pain. *Neurology* 1986;36:1593–1594.
180. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury* 2006;37:3-9.
181. Shen H, Zhang N, Zhang X, Ji W. C-reactive protein levels after 4 types of arthroplasty. *Acta Orthop* 2009;80:330-333.
182. Andersen LO, Gaarn LL, Kristensen BB, Husted H, Otte KS, Kehlet H. Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2009;64:508-513.
183. Romundstad L, Stubhaug A. Glucocorticoids for acute and persistent postoperative neuropathic pain. *Anesthesiology* 2007;107:371-373.
184. Wilder RT, Sholas M, Berde CB. L-nitroso-arginine methyl ester prevent tachyphylaxis to sciatic nerve blockade in a dose dependent manner. *Anesthesiology* 1995;83:A808.
185. Li H, Xie W, Strong J, Zhang J. Systemic antiinflammatory corticosteroid reduces mechanical pain behavior, sympathetic sprouting, and elevation of proinflammatory cytokines in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2007;107:469-477.
186. Takeda T, Sawamura S, Sekiyama H, Tamai H, Hanaoka K. Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activations in rats. *Anesthesiology* 2004;100:1249-1257.
187. Stan T, Goodman EJ, Bravo FC, Holbrook CR. Adding methylprednisolone to local anesthetic increases the duration of axillary block. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:380–381.
188. Attardi B, Takimoto K, Gealy R, Severns C, Levitan ES. Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K⁺ channel mRNA in vitro and in vivo. *Receptors Channels* 1993;1:287–293.
189. Glasser RS, Knego RS, Delashaw JB, Fessler RG. The perioperative use of corticosteroids and bupivacaine in the management of lumbar disc disease. *J Neurosurg* 1993;78:383-387.

190. Mirzai H, Tekin İ, Alincak H. Perioperative use of corticosteroid and bupivacaine combination in lumbar disc surgery: A randomized controlled trial. *Spine* 2002;27:343-346.
191. Latham JM, Fraser RD, Moore RJ. The pathologic effects of intrathecal betamethasone. *Spine* 1997;22:1558-1562.
192. Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology* 1994;81:1198-1205.
193. Cummings KC 3rd, Napierkowski DE, Parra SI, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446-453.
194. Tandoc MN, Fan L, Kolesnikov S, Kruglov A, Nader ND. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. *J Anesth* 2011;25:704-709.
195. Shrestha BR, Maharjan SK, Tabedar S. Supraclavicular brachial plexus block with and without dexamethasone - a comparative study. *Kathmandu Univ Med J* 2003;1:158-160.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sema TOKMAK'a ait "TOTAL DİZ PROTEZİNDE POSTOPERATİF UYGULANAN FEMORAL SİNİR BLOĞUNDA LEVOBUPİVAKAİNE EKLENEN DEKSMEDETOMİDİN VE DEKSAMETAZONUN POSTOPERATİF ANALJEZİ KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27.6/2013

Başkan : Prof. Dr. Adem BOYACI

Üye : Prof. Dr. Güler GÜLER

Üye : Doç. Dr. Recep AKSU