

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR.SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
ŞEF: UZM.DR.G.OYA HERGÜNSEL

**NÖROPATİK AĞRILI LUMBAL DİSK HASTALARINDA
PREEMPTİF PREGABALİNİN ANESTEZİK MADDE
TÜKETİMİNE KATKISI VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE
ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Betül Kozanhan

İstanbul-2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümleyen değerli hocam Şef Dr.G.Oya Hergünel'e

Eğitimime büyük katkısı olan, desteğini daima hissettiren başhekim ve klinik şef yardımcımız sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya;

Tezimin hazırlanmasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını ve desteğini yanımda bulduğum, başasistanımız Dr. Gülay AŞIK EREN'e,

Mesleki deneyim ve tecrübelerini samimiyetle paylaşarak kliniğimiz uzman doktorları Uzm. Dr. Metin Ericek, Uzm. Dr. İbrahim Morgül, Uzm. Dr. S. Bahar Bedirhan, Uzm Dr. Nalan Yalçın, Uzm. Dr. Nalan Saygı Emir, Uzm. Dr. Beyhan Güner'e;

Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Berber hizmet verdiğim anestezi teknisyeni, yoğun bakım hemşire ve personellerine,

Bana daima sevgi ve hoşgörü ile yaklaşarak maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan eşime ve aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Betül Kozanhan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Ağrı	3
Ağrının Tarihçesi:	3
Ağrının Sınıflandırılması.....	4
Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomi.....	7
Nosisepsiyon.....	7
Nosiseptörler, Çevresi ve Primer Afferent Nöronlar	10
Omurilik Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi	13
Çıkan Nosiseptif Yollar	19
Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks.....	20
İnhibisyon Sistemi.....	22
Nosiseptif Sistemin Hassaslaşması	25
Preemptif Analjezi	26
Preemptif Analjezi Tedavisinde Farmakolojik Seçenekler	29
Ağrıya Cevap.....	29
Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi.....	29
Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri	32
Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri.....	33
Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler.....	35
Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	36
Dengeli (Multimodal) Analjezi.....	38
MATERYAL ve METOT	44
BULGULAR	47
İstatistiksel İncelemeler.....	63
TARTIŞMA	64
ÖZET	71
KAYNAKLAR.....	73

GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı yakın zamanlara kadar cerrahi girişim uygulanan hastaların katlanmak zorunda olduğu doğal bir süreç olarak algılanmaktaydı. Günümüzde postoperatif ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin ortaya konmasıyla; postoperatif ağrı tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuş ve postoperatif ağrı tedavisi modern cerrahi pratiğinin vazgeçilmez parçası olmuştur.

Postoperatif ağrı cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan enflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Ancak nedeni önceden bilinen ve ortaya çıkması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır.

Başarılı bir postoperatif analjezinin, ağrıdan dolayı hastada meydana gelen; rahat soluk alıp verememe, kardiyovasküler sistemde iş yükünün artması, mobilizasyonun gecikmesi ile tromboembolik olayların gelişmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu önlediği bilinen bir gerçektir.

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan opioidlerin sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1). NSAİİ' lar bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir (2,3). Lokal anestezi yöntemleri genelde kısa ömürlü olup girişimsel işlemler gerekmektedir.

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2$ - δ proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir(4). Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır(5). Epilepsi,

sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülsiyon ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır (6,7,8). Yapılan çalışmalarda pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir (9,10,11,12).

Cerrahi travmadan önce analjezik uygulanmasının, spinal kordda posttravmatik duyarlılığı ve sekonder hiperaljeziyi azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (13).

Çalışmamızda lumbal disk cerrahisinin oldukça ağrılı girişim olduğunu ve yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif lumbal disk cerrahisi girişimlerinde, pregabalinin preemtif analjezik etkinliğini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Ağrı

Ağrı Türkçe bir kelimedir. Divan ü Lügat-it Türk adlı ilk sözlüğümüzde (XI. yüzyıl), “ağrımak” ve “ağrıĝ” kelimeleri vardır. Bütün dillerde olduğu gibi Türkçede’de ağrının en eski kelimelerden biri olma olasılığı yüksektir. Açlık, susuzluk gibi acı ve ağrı duygusu canlılığa zorunlu olarak eşlik eder. Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır.

Uluslar arası Ağrı Teşkilatı, Toksonomi Komitesi tarafından yapılan ve bütün dünyanın kabul ettiği tanımı şu şekildedir; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur (15,16). Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir. Merskey, ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoş olmayan duyusal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlamıştır (17). Esener'e göre ağrı; herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan, kompleks ve nahoş bir algılama olup, hastayı doktora getiren en önemli nedendir (18). Ertekin ise ağrıyı, bedenin bir köşesinden köken alan, hoş olmayan, kişiyi panik ve kaçış davranışına yönelten algılamadır diye tariflemiştir(19).

Ağrının Tarihçesi:

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (20).

- M.Ö. 2600’lü yıllarda Çinliler, Akupunktur’un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

- M.Ö. 2000’lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.
- 1806 yılında Sertturner; opium alkaloidlerinden morfin’i izole etti.
- 1844’de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.
- 1884’de Caris Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi.
- 1948’de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi
- 1965’de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi’ni yayınladılar.
- 1973’de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.
- 1975’de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa’da toplandı.
- 1979’da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

Ağrının Sınıflandırılması

Raj (21), ağrıyı 4 ana başlık altında tanımlamıştır:

1. Nörofizyolojik mekanizma:
 - a.Nosiseptif, b.Somatik, c.Visseral, d. Nöropatik (nonnosiseptif), e. Psikojenik
2. Süreye bağlı:
 - a.Akut, b. Kronik
3. Etiyolojik:
 - a. Kanser ağrısı, b. Postherpetik nevralji, c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı, d. Artrit ağrısı
4. Bölgesel ağrı:
 - a. Baş ağrısı, b. Yüz ağrısı, c. Bel ağrısı, d. Pelvik ağrı.

Ağrı tanımında sık kullanılan bir başka sınıflandırmada, başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alınmaktadır.

1 . Kaynaklandığı dokuya göre,

- Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır.
- Visseral Ağrı: Yavaş başlar. Künt ve sızlayıcıdır. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir.
- Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Yanma tarzında olup ağrıyan bölgede solukluk, üşüme ve trofik değişikliklerden yakınılır. Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu örnek verilebilir.

2 . Duyum şekline göre

- Ani, keskin, batıcı,
- Yavaş artan,
- Künt, bazen yanıcı.

3 . Etyopatogeneze göre

- Mekanik,
- Enflamatuvar

4 . Başlama süresine göre;

- Akut ağrı: ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın ilişki olup, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan, başlangıcı genellikle 6 aydan kısa süreli özelliklerini taşıyan ağrı tablosudur. Bu tablo, otonom sinir sistemi aktivasyonu nedeniyle; taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtileri de kapsar.

Örnek olarak; postoperatif ağrı, myokard infarktüsü, renal kolik bu çerçeveye içine alınabilir. Bu süre 3-6 ayı aşarak kronik özellik kazanabilir.

- Kronik ağrı: doku hasarından sonra oluşan, ayları aşan süreleri ile devamlılık gösteren, hasta tarafından ağrının yeri karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın yada hasarın

iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır. Kronik ağrı kişinin yaşam kalitesini değiştirip, hastalarda davranış bozukluklarına varan sorunlara neden olabilir. Nedenleri arasında, travma sonucu oluşan sinir hasarının geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklarla psikojenik etkenler sayılabilir. Kronik ağrılı hastalarda, akut ağrıda görülen otonomik yanıtlar görülmez. Sempatik tonus ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Kronik ağrının şiddeti, kişisel ve çevresel faktörler ile etkilenir.

5 . Mekanizmalarına Göre Ağrılar;

- Nosiseptif Ağrı: Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki nosiseptörlerin fizyopatolojik olaylarla uyarılmaları sonucunda olan ağrıdır. Sızlama, bıçak batar gibi, basınç hissi, zonklama şeklinde tanımlanması; SOMATİK doku hasarı nedeniyle olanlarda görülür. VİSSERAL doku hasarının neden olduğu; obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteri de etkilemişse sızlama, keskin ve zonklama özellikleri ile tanımlanır. Nosiseptif ağrılar opioid ilaçlara ve periferik sinirleri denerve eden girişimlere iyi yanıt verirler.
- Nöropatik Ağrı: Nöropatik ağrı, somatosensoryal sistemde uyarı iletimindeki normal şeklin bozulması ile ortaya çıkar. Nöropatik ağrıda fizyopatolojik mekanizmalar; periferik ve santral mekanizmalar olmak üzere iki gruba ayrılır. Periferik mekanizmalar; ektopik deşarj, nosiseptör sensitizasyonu, lifler arası anormal etkileşim, katekolaminlere artmış duyarlılık olarak tanımlanmaktadır ve tüm mekanizmalar primer afferentlerde değişikliklere bağlıdır. Santral mekanizmalar ise; duyuşal yolların irritasyonu, sempatik sistem irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inisi inhibitör mekanizmaların kaybı ve alternatif sekonder çıkıcı yolların aktivasyonu olarak tanımlanabilir. Enflamasyon, hasara yanıt olarak nöral dokularda devreye giren onarım mekanizmaları ve bitişik dokuların hasara karşı reaksiyonları, birincil afferent nosiseptörlerde aşırı uyarılabilirlik durumuna yol açar; bu algıya periferik duyarlılaşma adı verilir. Buna karşılık,

bu tür nosiseptörler tarafından innerve edilen merkezi nöronlarda merkezi duyarlılaşma adı verilen aşırı uyarılabilirlik durumu oluşur (22,23). Örnek olarak diyabet yada sinir kompresyonu sonucunda görülen nöropatileri verilebilir. Bu ağrıların tedavisinde opioidlerden yeterince yararlanılamamaktadır. Tedavide daima adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır.

- Deafferantasyon Ağrısı: Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrılar örnek gösterilebilir.
- Reaktif Ağrı: Motor yada sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile algılanılır. Örnek olarak Myofasyal ağrılar gösterilebilir.
- Psikosomatik Ağrı: “Psikojenik ağrı” olarak da tanımlanır, anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Psikolojik sorunun temeli oluşturduğu, önemsiz de olsa dokulardaki sorunun bu temel üzerinde yükselerek, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile abartılı olarak değerlendirilip algılanmasıdır.

Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi

Periferik ve merkezi ağrı mekanizmasında yer alan endojen ve nöral mekanizmalar, nosisepsiyon ve diğer sensoryal bilginin taşınmasında rol oynayan çeşitli spinal ve supraspinal sistemler ve inen kontrol mekanizmasındaki birçok nokta son 20 yıl içinde açıklanabilmiştir.

Nosisepsiyon

Ağrı, doku yaralanmasıyla kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir

uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Latince Noci zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmatik veya noxious stimulusa nöral cevaptır. Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır.

Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde, detaylı tanımlanarak algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Ağrı hissinin; sadece impulsun kortekse iletilmesi değil, 4 ayrı sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir.

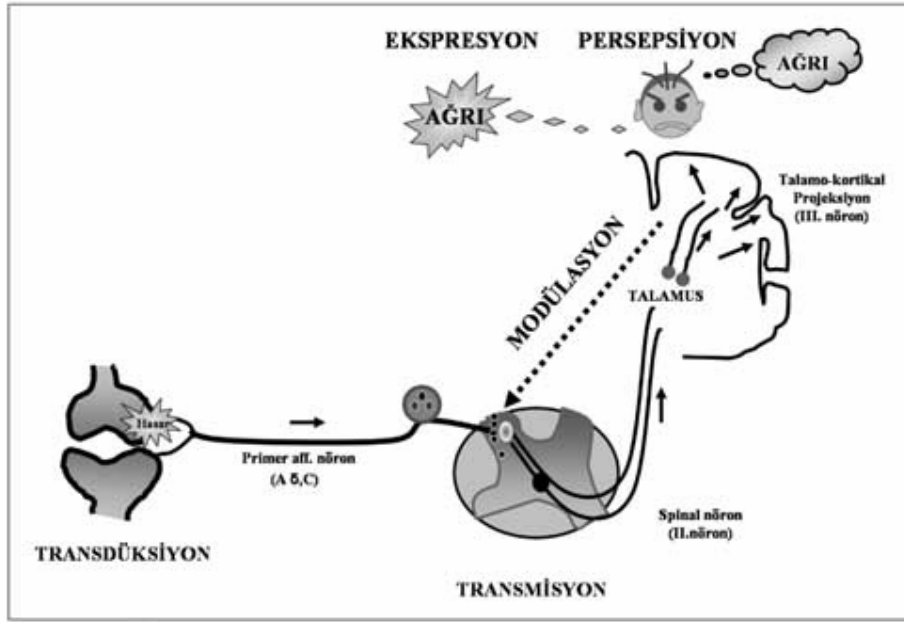
Bir duyu sistemi olarak nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nosiseptif sistemin nöronlarının uyarılma eşiği diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eşiği dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eşiğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosiseptif nöronların hassasiyetini artırır.

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir (şekil 1).

1-Transdüksiyon; nosiseptörler düzeyinde oluşan, hasar yaratıcı uyarının duysal sinir lifinde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2-Transmisyon; bu elektriksel uyarının primer aferent nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla spinal korda iletilmesini kapsar. Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse transmisyonu üç-nöron yollarıyla olmaktadır;

1. spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları,
2. spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi
3. nöronları talamokortikal projeksiyon.



Şekil 1: Ağrı oluşum süreçleri (24)

3-Modülasyon; spinal kordun arka boynuzunda bu duysal uyarının bir dizi nörokimyasal işleme uğramasıdır . Modülasyon sonucunda duysal uyarın değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.

4- Algılama; çıkan spinal yollar aracılığıyla spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duysal kortekse iletilen bu uyarılar bu düzeyde ağrı olarak algılanır (25,26).

Buna göre nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımı 4 bölümde incelenebilir;

- a) nosisepsiyon ve çevresi,
- b) spinal kord dorsal boynuz nöronları,
- c) nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar,
- d) ağrılı uyarıları baskılayan antinosiseptif yollar.

Nosiseptörler, Çevresi ve Primer Afferent Nöronlar

Ağrının periferal algılanmasında, mekanizmanın tetik noktaları; deri ve deri altında serbest sinir sonlanmaları olan nosiseptörlerdir.

Nosiseptörler; deri ve deri altı bölgesinden başka; dış pulpası, kalp kası, iskelet kasları, kemik ve eklemlerde bulunur. Ayrıca visseral nosiseptörler adı verilen nosiseptörler; testisler, üreter ve biliyer sistem gibi bazı iç organlarda bulunurlar.

Nosiseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transducer olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek (Transdüksiyon) sonra bu uyarının primer afferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır (Transmisyon).

Nosiseptörlerin işlevleri;

- a. Transdüksiyon; Kimyasal, mekanik veya termal bir uyarının ağrılı uyarı biçimine dönüştürülmesi (Şekil 2).
- b. Transmisyon; Ağrılı uyarının üst merkeze iletilmesi.

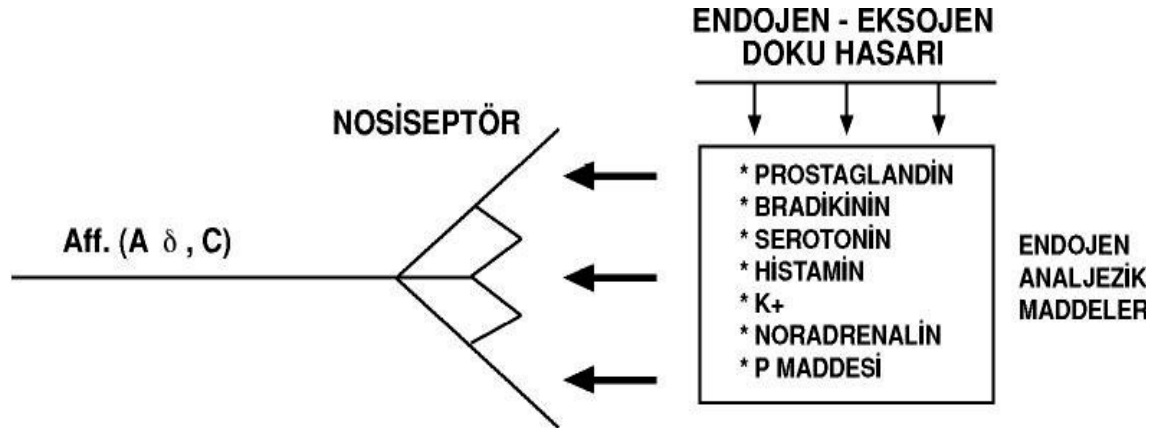
Nosiseptörlerin aktive edilmeleri, buldukları dokularda oluşan zararlı stimulusların, bu serbest sinir uçlarında da polarizasyonu başlatmaları ile olur.

Çok değişik stimuluslar ve doğal uyarıların yüksek şiddete ulaşmaları ağrıya neden olmaktadır . Bu stimulusların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır.

Bu uyarılar:

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptör (nosiseptör) lerin hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissini iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (Endojen Aljezik ve Analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır.



Şekil 2: Transdüksiyon

Nosisepsiyonun başlatılması:

Nosiseptörler, buldukları yerdeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları ile bir bütündürler. Bu bölgeye yapılacak mekanik “uyarılarla” veya “endojen aljezik maddelerin” ortaya çıkmasına neden olacak uyarılarla nosisepsiyon olayı başlatılır.

Mekanik uyarı, nosiseptörü fiziksel etki ile doğrudan uyaracak, uyarının ani ve ilk ağrı algılanmasını sağlamak üzere A delta lifleri ile taşınması gerçekleşecektir (27,28).

Nosiseptör'lerin uyarılması, herhangi bir zararlı uyarın veya iş sonucu doku hasarı oluşması ile ortaya çıkan ve endojen aljezik madde olarak adlandırılan kimyasal maddeler ile de olabilir. Kesin olarak gösterilememiş olmasına karşın, bu endojen maddelerin, nosiseptörleri aktive edip, periferik nosiseptif stimulusları, ağrı impulslarına dönüştürmelerinde şu mekanizmaların rol oynayabileceği kabul edilmektedir;

I. Nosiseptörlerin doğrudan aktive edilmesi

a- Fizik olarak, mekanik nosiseptörler eksite edilir. Oluşan doku hasarı sırasında hücre zarı permeabilitesi, hücre bütünlüğü bozulması ve lokal hücre yıkımı sonucu proteolitik enzimlerin açığa çıkması, hücre dışına çıkan maddelerin hızlı biyokimyasal reaksiyonları sonunda, bradikinin meydana gelir. Bradikinin, doğrudan nosiseptörü uyarır, damarlarda vazodilatasyon yapar ve hücre zarına etki edip prostaglandin oluşmasına yol açar. Prostaglandinler tek başına ağrı oluşturmazlar, nosiseptörleri diğer uyarılara karşı hassaslaştırırlar, lokal hiperemi ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar.

b- Trombosit kaynaklı serotonin de nosiseptörü doğrudan aktive eder. Vasküler orijinli ağrıların patogeneğinde rol alır. Hücre zarına etkisi ile de prostaglandin salgılanmasına yol açar.

Proteolitik enzimler nosiseptörleri doğrudan aktive ederler.

c- Doku hasarı ile parçalanan hücrelerden intrasellüler potasyum (K⁺) iyonları da dışarı çıkar. Potasyum, doğrudan nosiseptör aktive edici özelliğe sahiptir.

d- Mast hücresinden salınan histamin nosiseptörü doğrudan aktive eder.

II. Nosiseptörlerin duyarlılığının artırılması

Doku travması sırasında doğrudan hücre membranına olan etki ile, ayrıca serotonin ve bradikinin'in hücre membranındaki fosfolipidler üzerine etkisi ile prostaglandinler ve lökotrienler serbestleşir. Prostaglandin ve lökotrienlerin oluşmasında araşidonik aside siklooksijenaz enziminin etkisi ile siklik endoperoksitler ve takiben prostaglandinler, lipooksijenaz enziminin etkisi ile lökotrien oluşur.

Sempatomimetik aminler, prostaglandinler ve lökotrienler; nosiseptörlerin duyarlılığının artmasına neden olurlar.

III. Vazodilatasyon ve ekstravazasyon yaparak; ödemin yayılmasına ve hiperaljeziye yol açılması

Prostaglandinler, nosiseptör duyarlılığını artırmaları yanında lokal dolaşımında vazodilatasyonu artırarak daha fazla aljezik madde birikmesine yol açarlar.

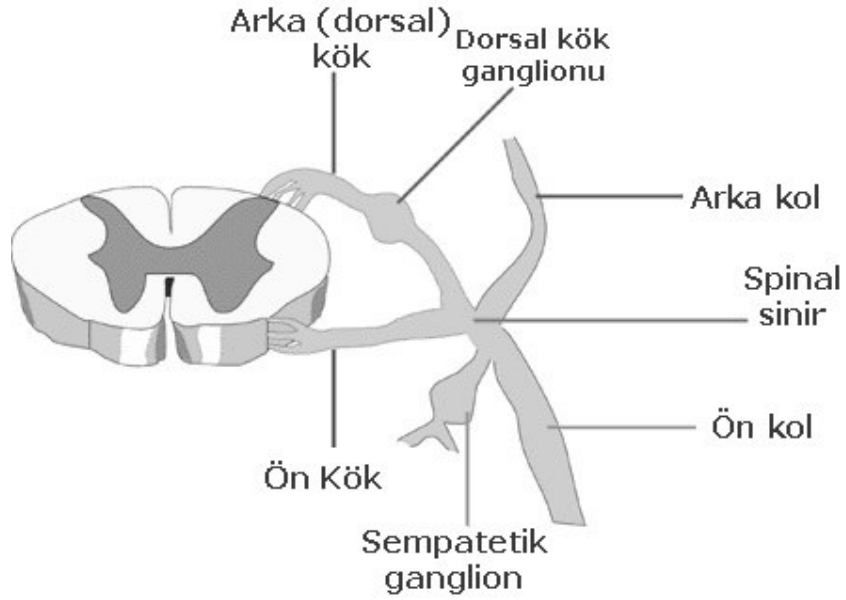
P maddesi mast hücrelerinden histamin serbestleşmesine de yol açar.

Sonuçta nosiseptörlerin doğrudan veya dolaylı aktivasyonlarının yanında, bölgede ödem ve inflamasyon artarak kısır döngü oluşur.

İlk uyarı devam etmezse, algojenik maddeler dokudaki deaktivasyon enzimleri ile yıkılır ve ağrı olayı biter.

Omurilik Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi

Ağrı algılanması olayının ikinci basamağı dorsal boynuzdaki nöronlardır (Şekil 3).



Şekil 3: Medulla Spinalis Ön ve Arka kökleri, Spinal Sinir İlişkisi (24)

Omuriliğin arka boynuzu hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır. Rexed, arka boynuzu 10 laminalara ayırmıştır (Şekil 4) ve bu laminalarda spesifik reseptör - sinir lifi ünitelerini tanımlamıştır.

Lamina I.: Küçük çaplı afferent liflerden gelen ağırlı impulsarı alır. Bu tabaka çok az sayıda büyük hücre içerir. Bu hücreler, cilt yanığı veya ezilmeyle (mekanik bası) oluşan, A-delta ve C lifleri ile A-alfa ve A-beta liflerinden gelen (özellikle, düşük eşik değerli mekano -dokunma- ve termoreseptörlerden gelen) ağrı oluşturmeyen diğer hızlı iletimli impulsarı da alırlar.

Lamina II ve III.: Bu tabakalar substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen bir çok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu iki tabaka, duyu sinirlerinin getirdiği uyarıların beyine iletilmesini sağlayan lamina V' teki T hücrelerine uyarı geçişini düzenleyen bir ara sistemdir. Substantia gelatinosa sistemi T hücreleri üzerinde frenleyici bir etki gösterir ve inhibitör bir mekanizma gibi hareket eder.

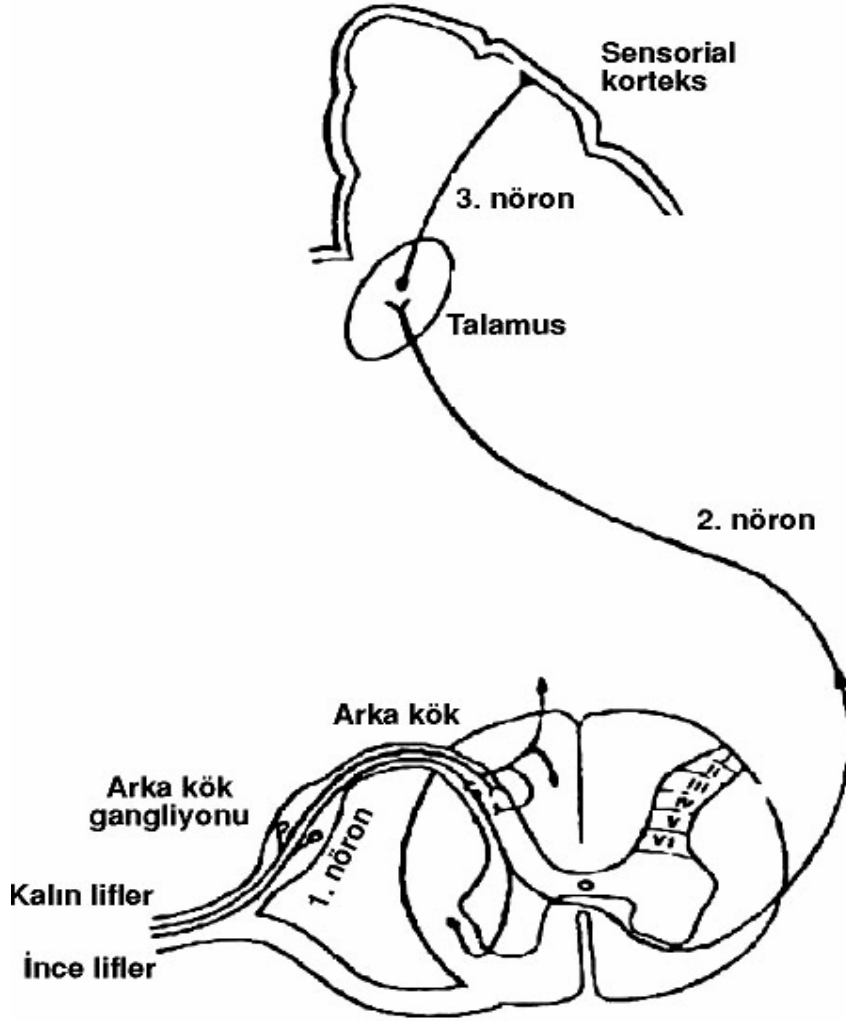
Lamina IV.: Lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmeyen duyuşal impulşları taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Hücreler, nazik bir cilt basısı ve miyelinli A-beta liflerinin stimülasyonu ile eksite edilirler. Bu hücreler düşük bir eşik değere sahiptir ve nazik stimüslara cevap verir.

Lamina V.: Bu tabakadaki hücreler ağırlı stimüslara karşı çok hassastırlar. visserler, kaslar, kan damarları ve derin dokulardan küçük çaplı, yavaş iletim hızlı A-delta ve C lifleri ile gelen uyarıları alırlar. Bu nedenle lamina V visseral duyuşal uyarıların ulaştığı omurilik noktası olarak kabul edilir. Bu hücreler hem substantia gelatinosa hem de üst merkezlerle ilişki içindedir. Spinotalamik traktusların orjinini büyük oranda bu hücreler oluşturur.

Lamina VI.: Bu tabakadaki eksitasyon ve cevaplar büyük oranda ağrısız stimüslarla ilgilidir. Geniş çaplı A-beta ve gama lifleri bu tabakada sonlanır. Kas, tendon ve eklemlerden gelen proprioseption duyusu bu liflerle taşınır. Hareket bu tabaka hücrelerini aktive eder. Visseral duyular da bu tabakada algılanır.

Lamina VII - IX.: Bu laminalar ön boynuzun parçasıdır. Bu hücreler ağrı iletimini sağlayan çıkan (ascending) yollara katılır.

Lamina X.: Bu tabakada hücreler santral kanal etrafında konsantre olmuştur ve yüksek şiddedteki stimüslara cevap verirler. Bu hücreler, omurilikte nosiseptif bilgiyi beyine getiren multisinaptik bir zincir oluşturur.



Şekil 4: Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir.

a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri); oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C-lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları '**nosiseptif spesifik=NS** dir. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan '**wide dynamic range=WDR**' nöronlarıdır.

b. Eksituar nöronlar; ağırlı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eskite olmalarını sağlarlar.

c. İnhibitör nöronlar; geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve Adelta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler. Ağırlı uyarıları üst merkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir.

Glutamat, A-delta terminal uçlarından salgınabilen, ayrıca motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasittir. Glutamat dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa eksitan etkisi, 'Ligand-gated' Na⁺/K⁺ iyonları'nı açması ile; uzun süreli depolarizasyon etkisi ise NMDA reseptörünü kullanması sureti ile olur.

Nosiseptif enformasyonu taşıyan 2. grup nörotransmitter ise nöropeptitlerdir. Bunlar özellikle C lifleri eksitasyonu ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptitler arasında P maddesi, Nörokinin-A, Kolesistokinin, ve Calsitonin-Gen Related Peptid (CGRP) sayılabilir. C liflerinin santral uçlarından birden fazla nöropeptid aynı anda salgılanabilir.

Çeşitli dokularda sessiz reseptör adı verilen, normal durumlarda aşırı mekanik ya da termal uyarılara cevap vermeyen reseptörler vardır. Bunlar miyelinsiz primer afferent nöronlardır. İnflamasyon ve kimyasal sensitizasyon durumunda hassas hale gelirler ve ağırlı uyarılara yol açarlar. Bu afferentlere "sessiz afferentler" denir.

Nosiseptif transmisyon ya da modülasyonda yer alan başka reseptörler de vardır.

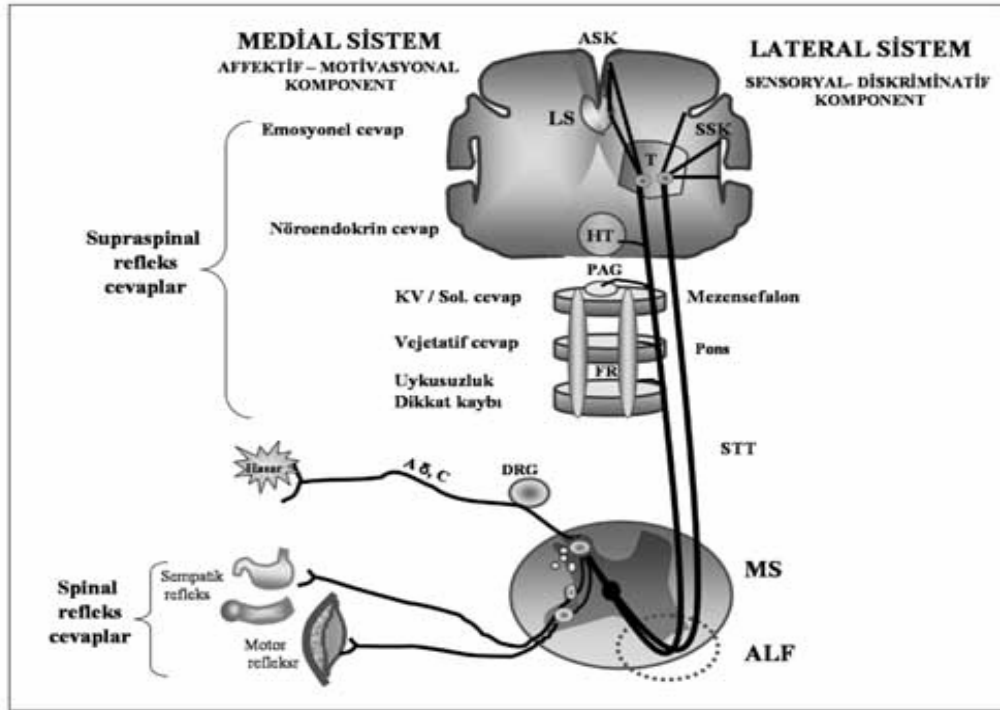
Bunlar opioid (μ κ), gama - amino bütirik asit, seratonin ve adenzin reseptörleridir (29).

Sürekli orta ya da sürekli sabit şiddette ağırlı uyarın verilmesi, ağrının daha şiddetli olarak algılanmasına yol açar ki, bu duruma "sumasyon" denir. Miyelinli A-delta lifleri uyarıldığında keskin, iğne batması şeklinde bir ağrı; C lifleri uyarıldığında ise künt, yanma tarzında ağrı meydana gelir. Miyelinli lifler bloke edildiğinde birinci cins ağrı, yani keskin ağrı kaybolmakta, ikinci cins yani yanma tarzındaki ağrının hem şiddeti hem de süresi artmaktadır. Yani miyelinli lifler spinal kord düzeyinde hem inhibitör hem de eksitör etkilidir. Miyelinli nosiseptörlerden gelen uyarı, daha hızlı iletildiği için spinal korda daha erken ulaşır ve projeksiyon hücrelerini uyararak birinci cins ağrıya neden olurken, inhibitör nöronları da aktive eder. Spinal kord traktus nöronları eksitör uyarılara ek olarak derin tabakalardan ve vücut yüzeyinden geniş bir inhibitör uyarı da alır. Miyelinli A- Delta nosiseptörlerinin aktivasyonu ile kuvvetli bir inhibisyon ortaya çıkmaktadır. Kapı kontrol teorisinin temelini de bu veriler oluşturmaktadır. Ağırlı olmayan uyarının ağrıya yol açması da (allodini) Kapı Kontrol Teorisi ile açıklanabilmektedir. Sürekli ağırlı uyarın hem miyelinli, hem de miyelinsiz lifleri sensitize eder.

Çıkan Nosiseptif Yollar

a) Spinalamik yol (STT):

Lamina I, V, VII ve VIII nöronlarından köken alır ve klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir. Spinalamik yol lateral ve mediyal olarak ikiye ayrılır (şekil 5). Lateral spinalamik yol aksonları çoğunlukla Lamina I ve Lamina V'ten kaynaklanır. Ağrı duyusunun yeri, süresi ve yoğunluğunun algılanması ile ilgilidir. Mediyal spinalamik yol aksonları ise Lamina VII ve VIII'den kaynaklanırlar. Ağrılı uyarana karşı gelişen otonomik yanıtlardan ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.



Şekil 5: Spinalamik yol (24)

b) Spinoretiküler yol (SRT):

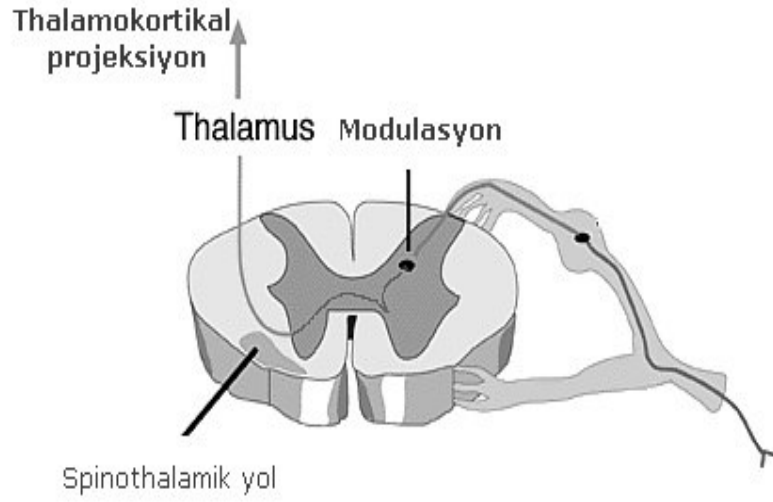
Bu yol hücreleri Lamina I, V ve VII'den kaynaklanır. Spinoretiküler yol anterolateral çıkan sistemde ilerler ve çaprazlaşmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bu yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

c) Spinomezensefalik yol (SMT):

Anti-nosiseptif inen yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Kaynaklandığı Lamina I ve II'deki nosiseptif projeksiyon nöronları mezensefalik periaquaduktal gri cevhere kadar yükselir ve burada mezensefalik bağlantılarla sinaps yapar. Periaquaduktal gri cevherde analjezik etki sağlayan nöronların varlığı spinomezensefalik yolun bu bölgeye bağlantı yapmasını nosisepsiyon açısından önemli kılmaktadır. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır.

Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks

Son on yıla kadar korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi olduğu gösterilememiş olmasına rağmen, ağrı bilgisinin kortekste aktivasyona neden olduğu kabul edilmiştir. Bu görüş 1991 yılında pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan çalışmalarda korteksin nosisepsiyon ile ilişkisinin açıkça ortaya konmasıyla doğrulanmıştır. Kortekste pek çok bölgenin, nosiseptif uyarı ile aktive olduğu saptanmıştır (30). Hatta akut ve kronik ağrının görüntülerinin farklı olduğu ileri sürülmüştür (31). Nosiseptif uyarının aktive ettiği bölgeler primer-sekonder korteks anterior singulat korteks ve prefrontal kortektir. Primer somato-sensoryal korteks parietal lobda, postsentral girus'un 3.,1. ve 2. alanlarındadır.(Şekil 6).



Şekil 6: Talamokortikal projeksiyon (24).

Serebrum'da ağrı ile ilgili bölümler:

- * Birinci ve ikinci duysal alanlar
- * Frontal lob, özellikle 9 ve 12'nci alanlar
- * Posterior parietal bölgeler
- * Beynin bu çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir.

- * Birinci duysal alan (Postsentral girus): Bu kortikal bölgenin ağrının duysal (diskriminatif) boyutu ile ilgili olduğu söylenebilir.
- * Posterior parietal ve frontal bölgeler ise; Ağrının sembolizasyonu ile ilgili görünmektedir.
- * Frontal lobun 9.ve 12'nci alanları; (Ağrı ile birlikte motivasyon reaksiyon etkilenimini sağlar)

Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşliğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonları saptayan önemli etmenlerdir.

Ağrı olayındaki bu karmaşık ilişkilerin en azından kısmen kortikal mekanizmalarla ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun, bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir.

İnhibisyon Sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Nosiseptif olmayan liflerin (Ab lifleri) aktivasyonunun arka boynuz nöronlarını inhibe etmesine dayanan “kapı kontrol teorisi”nin günümüzde artık sadece tarihi değeri vardır. Ancak ağrı oluşumunda inhibisyon kavramını geliştirdiği için kıymetini korumaktadır . Bugünkü bilgilerimize göre, inhibisyonu sağlayan özel bir sistem vardır (endojen analjezi sistemi) ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşim belirler (32). Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır. Kısaca, nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir (Şekil7).

Supraspinal İnhibisyon:

Bu sistemin orta beyinde iki ana kaynak bölgesi vardır (34): Periaquaduktal gri madde (PAG) ve lokus seruleus (LC). PAG hem rostral yapılardan inhibe edici impulsları alır, hem de spinal kord arka boynuzuna inen inhibe edici impulslar gönderir. PAG'nin rostral yapılardan aldığı impulslar limbik sistemden, talamustan, hipotalamustan, bilişin olduğu frontal ve insular korteksden kaynaklanmaktadır ve bu gelen impulslar beta endorfinerjiktir (Kortikal inhibisyon). PAG'dan spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magnusa (NRM) uğrayarak arka boynuza inerler ve lamina I, II ve V'de sonlanırlar. PAG'ın ventrolateral bölümünden kaynaklanan nöronlar opioid sistem ile, dorsal bölümünden kaynaklananlar ise nonopioid sistem ile ilişkilidir. Lokus seruleus kökenli nöronlar noradrenerjiktirler, medulladan nukleus retikularis giganto sellularisden (NRGS) geçerek spinal korda iner. İn en inhibe edici sistemin nöronları (PAG ve LC) dorsalateral funikulus içinde arka boynuza inerler ve nörotransmitterleri noradrenalin , 5-HT ve opioid peptidlerdir.

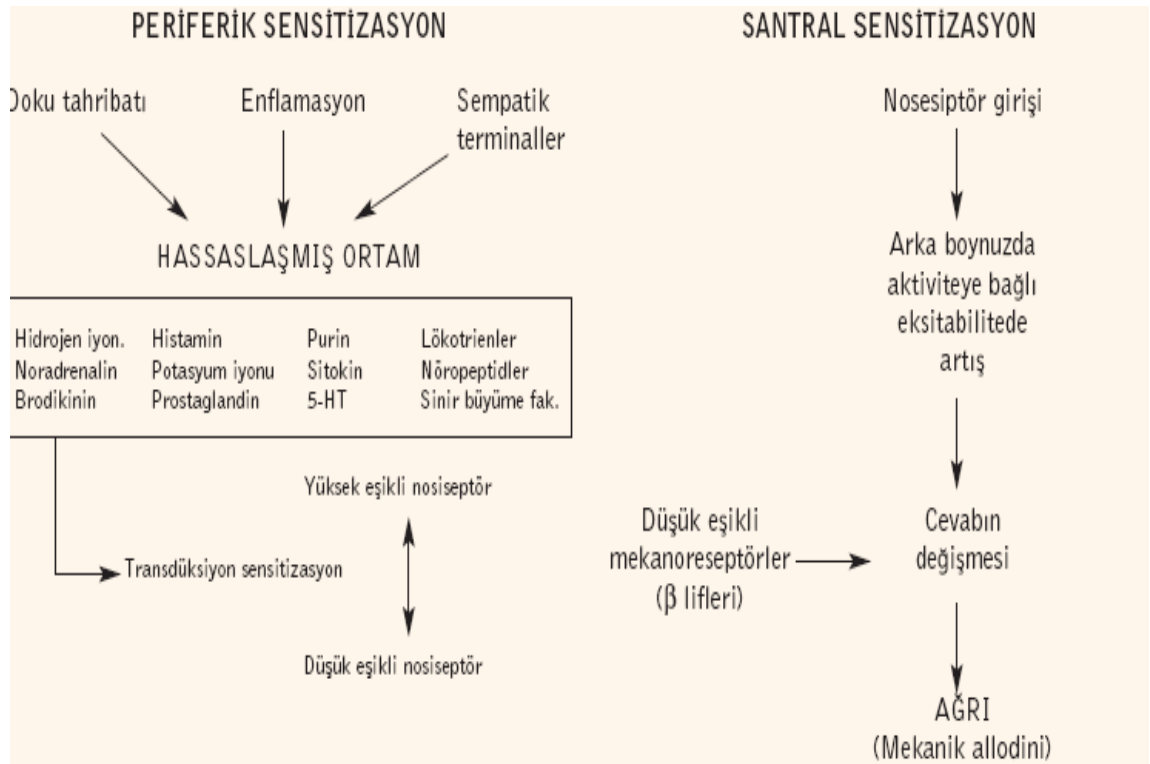
Periferik inhibisyon:

İmmun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşmektedir (35). İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri (PIC) açığa çıkaran immun hücreler, geç dönemde analjezik mediatörler üreterek analjeziye katkıda bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler (AIC) ve somatostatindir. Somatostatin hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. AIC'ler (IL-4, IL-10, IL-3) PIC'lerin üretimlerini ve salınımlarını inhibe ederek siklooksijenaz (COX) ürünlerinin, sempatik aminlerin, lökotrien B4'ün (LB4) azalmasını sağlayarak inflamasyonu sınırlarlar ve periferik analjezi oluşumuna katkıda bulunurlar. Opioid peptidler periferde inflamatuvar dokudaki immun hücrelerde sentez edilir ve kortikotropin salan hormon (CRH) ve interlökin-1'in (IL-1) tetiklemesi ile açığa çıkarılır (santral sinir sisteminde - hipofizde- olduğu gibi). Salınan opioid peptidler, primer sensoryal afferent nöronda mevcut olan veya sayısı artan veya aktifleşen opioid reseptörlere bağlanırlar ve intrasellüler bazı mekanizmaları aktive ederek periferik opioid

analjeziyi sağlarlar. Spinal opioid analjezik mekanizmada olduğu gibi periferde de voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler (36,37).

Nosiseptif Sistemin Hassaslaşması

Reseptör aktive olduğunda fonksiyonel değişiklikler oluşur. Doku hasarı hem yaralanma bölgesinde (primer hiperaljezi) hem de çevresindeki bölgede (sekonder hiperaljezi) hiperaljeziye neden olur. Bu, ağrı eşliğinde düşme, normalde ağrı oluşturmayan (nonnoxious stimülüs) stimülusun ağrıya neden olması (allodynia) ve ağrılı stimülusa karşı aşırı cevaba (hiperpathia) neden olur. Sensitize olan reseptör eşik cevapta azalma, eşik değerinin üstündeki stimülusa cevapta ve spontan aktivitede artma gösterir. Sensitizasyon ve hiperaljezinin mekanizması bilinmemekte, bu konuda hem santral hem de periferik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Periferik ve santral sensitizasyon

Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması (allodini) uzun süre nörofizyolojik çalışmaların en önemli parçasını oluşturmuş ve arka boynuzda bulunan “Wide Dynamic Range Neurons- WDR” olarak isimlendirilen nöronların bu mekanizmada önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. Bu araştırmalar sırasında arka boynuzdaki nörotransmitter ve nöroregülatuar maddelerin sensitizasyondaki rolü de ortaya konarak özellikle N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ile glutamat, P maddesi, nörokinin A ve CGRP nin etkileri ortaya konmuştur. Sürekli ağrılı uyarın hem miyelinli hem de miyelinsiz lifleri sensitize etmektedir. Nosiseptörlerin sensitizasyonu sonucu allodini ortaya çıkar. Başlangıçta eksite olmayan afferentlerin daha sonra hassas hale geldiği bilinmektedir. Wind-up fenomeni olarak adlandırılan bu durum santral sensitizasyondan başka bir şey değildir. Bu fenomen preemtif analjezi kavramının doğmasına yol açmıştır .

Preemtif Analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemtif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır (38). Preemtif analjezi, oluşacak ağrıdan korunmak ya da oluşacak ağrıyı azaltmak için, söz konusu ağrının yol açacağı mekanizmaları ortaya çıkmadan önlemek amacıyla izlenen yoldur. Santral sensitizasyon fenomeni ile ilgili olayların keşfi ağrı gelişimini önleme çabalarını doğurmuştur. Böylece ağrılı uyarın sonucu sinir sisteminin verdiği ağrı yanıtı ve oluşan ağrı hafızasının geriletilebileceği ve hatta önlenebileceği düşünülmüştür. Preemtif analjezi ya da cerrahiden önce başlatılan analjezi, insizyon ve enflamatuar hasara bağlı ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi şeklinde tanımlanabilir.

Cerrahiden kaynaklanan ağrı ve inflamasyon, artmış prostoglandin üretimi ve sensitizasyonuna neden olur. Eğer analjezi ağrılı stimulus ve doku hasarından önce uygulanırsa, hipersensivitenin önüne geçilebilir. Böylece santral sensitizasyon ve hiperanaljezinin de önüne geçilebilir. Dolayısıyla cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanılması periferel sinir sistemindeki sensitize devrenin

tayinini önleyip, postoperatif ağrını devamını ve de derecesini azaltabilir (39). İnsanlardaki deri yaralanması temel ve mekanik uyarılabilirlikteki değişiklikler tarafından takip edilir. Doku hasarlanması, afferent stimülasyonun ilerlemesindeki değişikliklerle ayrıca santral sinir sisteminin uyarılmasının bozulmasıyla sonuçlanabilir. **“Primer hiperaljezi”** hasarlanma bölgesindeki değişikliklere işaret eder. **“Sekonder hiperaljezi”** ise hasarlanma bölgesini çevreleyen hasarlanmamış dokudaki değişiklikleri yansıtır. Primer hiperaljezi, periferel nosiseptörlerin sensitizasyonu ile açıklanır. Sekonder hiperaljezi ise periferden kaynaklanan mekanoreseptif inputun santral olarak ilerlemesindeki değişimiyle oluşur. Bu nedenle cerrahi travma, sensoryal ilerlemede değişikliklere neden olmaktadır. Böylelikle postoperatif ağrıda ve olasılıkla persistan cerrahi sonrası ağrıda güçlenme ve uzama olduğu yorumu yapılmıştır. Postoperatif hastalarda allodini ve hiperaljezinin, santral nöronların postoperatif sensitizasyonu sonucu oluşabileceği gözlemlenmiştir (40). Cerrahi sonrası santral sensitizasyonu ve de hipereksitabiliteyi azaltmak veya önlemek için kullanılan antinosiseptif tedavi cerrahi sonrası hasta derlenmesinde; hem kısa dönemde postoperatif ağrıyı azaltarak hem de uzun dönemde kronik ağrıyı kontrol altına alarak faydalı olmaktadır. Pek çok tanımlama önerilmiştir. Tipik olarak bu tanımlamalar; intraoperatif olarak dar kategoriye veya perioperatif olarak geniş kategoriye ayrılmışlardır. Preemptif analjeziyle ilgili dar tanımlama, insizyon öncesi ve sonrası olarak müdahalenin zamanına dikkat çeker. Bu dar tanımlama, uygun klinik çalışmalarda preemptif analjezinin tespit edilen etkisinin eksikliğini gösterebilmektedir. Daha geniş tanımlamalar ise, preemptif analjezinin uygulamanın hassasiyeti ve de süresiyle olduğu düşünülen diğer bakış açılarıyla ilgili verilmektedir (39).

Preemptif analjezi, santral sensitizasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olduğu düşünülen, insizyonel ve inflamatuvar hasarlanmaları tedavi etmek için önemli bir yaklaşımdır. Uygulamanın kesin zamanlaması, santral sensitizasyonu önlemedeki etkisinde önemli olmayabilir. Çeşitli ajanlar ve teknikler bu konuyu çalışmak için uygulanmıştır. Hepsi preemptif analjezinin klinik uygunluğuyla ilgili belirsiz sonuçlar sağlamışlardır.

Fakat preemptif analjezinin geniş tanımlamasını kullanan klinik çalışmalar, bu modalitenin uygun olduğunu göstermişlerdir. Maksimum klinik faydanın sağlanması için, komplet intraoperatif noksiyus stimulus bloğunun sağlanıp, bu bloğun postoperatif perioda kadar devam etmesi gerekmektedir. Böylelikle, preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması, hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltabilmektedir (41).

Genel anestezinin periferden spinal korda ve beyine olan afferent hasarlanma transmisyonunu hafifletebildiği fakat bloke edemediği dökümente edilmiştir. Genel anestezi uygulanan hastalarda, hastaların bilinçleri kapalı olmasına rağmen cerrahi hasarlanma, genel anestezi veya rutin opioid dozlarından etkilenmeyen dorsal nöronların sensitizasyonuna neden olur. Bu olay uzamış postoperatif ağrı için ve de artmış analjezik ihtiyacı için olan evreyi pekiştirmektedir (41). Sonuç olarak; cerrahi nosisepsiyona bağlı olarak, santral sinir sistemi yollarındaki değişiklikler veya santral nöroelastikiyet postoperatif ağrıyı güçlendirir. “**Wind up**” denilen hiperanaljezik durum oluşabilir. Bu durum hastalarda, postoperatif kuvvetsizlik yapıcı etkiye neden olmaktadır. Lokal anestezi kullanımıyla ağrı yollarının inhibisyonu, opioid kullanımıyla ağrı persepsiyonunun değişimi ve de NMDA reseptör antagonistleriyle ağrı yollarının inhibisyonu preemptif analjezi için örneklerdir (41).

Preemptif Analjezi Tedavisinde Farmakolojik Seçenekler

Tablo 1: Preemptif Analjezi

Non –opioid analjezikler	Parasetamol NSAİİ (COX–2 inhibitörler) Gabapentin, Pregabalin
Zayıf opioidler	Kodein Tramadol Parasetamol + Kodein, Parasetamol + Tramadol
Güçlü opioidler	Morfin Diomorfin Fentanil Meperidin Oksikodon
Adjuvanlar	Ketamin Klonidin

Ağrıya Cevap

Ağrı reaksiyonu istemli ve istemsiz olarak ikiye ayrılabilir.

İstemli reaksiyonlar : sözle ifade etmek, yüz ifadesi, geri çekme (yoksunluk) hareketlerini içerir.

İstemsiz reaksiyonlar ise otonomiktir, vasküler, visseral ve endokrin cevapları içerir. Spinal seviyede segmental refleksler uyarılarak fleksiyon veya geri çekme hareketi oluşturulur. Medullada kardiyorespiratuar değişiklikler uyarılır. Hipotalamusta hipofizer hormonların salınımı uyarılır. Hipotalamus sempatik sinir sistemini de uyarır, öfke ve korku ifadesini oluşturur. Retiküler formasyonda uyanıklık hali oluşturulur. Orta beyin, beyin ve talamus ıstırap çeken bir yüz ifadesini oluşturur. Limbik sistem bir çok davranış biçimini şekillendirir.

Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak **ağrı skalaları** kullanılmaktadır (42). Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı şekilde sınıflandırılır.

1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

a. Görsel analog skala (visual analogue scale –VAS):

Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır.(Şekil 9)



Şekil 9: Visüel analog skala

b. Sözel tarif skalaları (verbal descriptor scales-VDS):

Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

- ❖ Şiddetli
- ❖ Orta
- ❖ Hafif
- ❖ Yok

c. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS):

Skalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 yada 100) düzeyine varır.

d. Yüz ifadesi skalası (face scale – FS):



Şekil 10: Yüz ifadesi skalası

e. Analog renkli devamlı skala (analog chromatic continous scale-ACCS):
Sonuçlar VAS'a benzer, çocuklarda daha etkilidir

f. Dermatomal ağrı çizimi:

2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

a. McGill ağrı anketi(McGill pain questionnaire-MPQ):

Üç tip ölçü kriter olarak alınır:

- ❖ Ağrı şiddeti,
- ❖ Ağrı tanımı için seçilen kelime,
- ❖ Ağrı şiddeti skorunun tamamı.

b. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ):

MPQ' ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC):

VAS'ın daha detaylısı, ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

d. Ağrı algılama profili(pain perception profile-PPP)

e. Karşıt yöntem karşılaştırması (cross-modality matching-CMM)(43).

Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve viseral olmak üzere 3 bileşenden oluşan bir akut ağrıdır. Kutanöz bileşen, kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Derin somatik bileşen, algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, faysa, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir. Visseral bileşen ise, uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur (44). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
2. Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
3. Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
4. Postoperatif komplikasyonların varlığı
5. Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşımı
6. Postoperatif bakımın kalitesi

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir (45).

Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Postoperatif analjezinin gerekliliği; hastanın postoperatif konforunu sağlamanın yanında ağrının değişik sistemlere olan olumsuz etkilerini de kaldırma gereksiniminden kaynaklanmaktadır.

Solunum Sistemi: Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir.

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması, interkostal kasların tonusunun artmasına neden olarak fonksiyonel residüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeni ile öksüremiyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniyi kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar .

Kardiyovasküler Sistem: Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.

Koagülasyon Sistemi: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.

Gastrointestinal sistem: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır. Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yonteme ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batin ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opiyoid ise sistemik opiyoid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.

İmmün Sistem: Cerrahi sonrası hücresel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin (opiyoid hariç) etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Endokrin Sistem: Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır;

1-Vücut sıvılarındaki değişiklikler.

2-Doku ve kandaki H₂O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler.

3-İnfeksiyon.

4-Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler.

5-Ruhsal etkilenmeler.

6-Ağrı. Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve başta sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.

Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Bugün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir.

Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz. Bu yöntemleri aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz.

I-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A)Uygulama Yolu;

1-Sistemik: İntravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal, transdermal.

2-Rejyonel: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj.

B)Uygulama Yöntemi;

- 1- Gerektiğinde (Pro renata-PRN) uygulama,
- 2- Belirli aralıklarla (İntermitan) uygulama,
- 3- Sürekli İnfüzyon,
- 4- Hasta Kontrollü Analjezi (PCA).

II- NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A- Stimülasyon Analjezisi;

- 1-Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),
- 2-Elektrod İmplantasyonu,
- 3-Akupunktur.

B- Psikolojik Yöntemler;

- 1-Psikolojik Premedikasyon,
- 2-Grup Terapisi,
- 3-Hipnoz,
- 4-Biofeedback.

C- Kriyoanaljezi.

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Postoperatif ağrı geleneksel şekilde hastanın istemine bağlı olarak gerektikçe (pro renata: PRN) analjezik ajanın intramüsküler yol ile enjeksiyonuyla tedavi edilir. Analjeziklerin intramüsküler enjeksiyonu intravenöz hasta kontrollü analjezi ve epidural uygulamaya göre etkisizdir. Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, ağrı ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu arasındaki dar tedavi aralığını yakalamaktır .

Cerrahi girişim sonrası analjezi oluşturmak amacı ile intramüsküler veya infüzyon şeklinde uygulanan opioidler sonrasında plazma ilaç konsantrasyon profilinde büyük değişiklikler görülmektedir. Örneğin; intramüsküler petidin kullanılması sırasında ilacın maksimum plazma konsantrasyonunda 2-5 katına ulaşan farklılıklar izlenebilmektedir. Bu değişkenlik, opioidlerin postoperatif ağrı tedavisi için intramüsküler kullanımlarının yeterli etkinlikten uzak olmasına yol açmaktadır.

“Hasta Kontrollü Analjezi” İngilizce “Patient Controlled Analgesia” dan kısaltılarak yaygın olarak PCA ile tanımlanan, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir. Yöntem; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanmaktadır. Pompadaki bir zamanlayıcı, belli bir süre geçmeden ek bir dozun uygulanmasını önler. Postoperatif ağrı tedavisini etkinleştirmek için tedaviyi bireyselleştirmek gerektiği kabul edilmektedir. HKA postoperatif dönemde karşılaşılan geniş analjezik gereksinim yelpazesini kapsayabilecek bir yöntemdir .

HKA’ nın başlangıcı 1948’lerde Keele’ye kadar uzanmasına rağmen, 1968’de Philip Sechzer’in hastanın ağrısı olduğunda verilen düşük doz opioidin, geleneksel İM opioidden etkili olduğunu belirtmesi ve analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ile HKA’ye karşı bir ilgi doğmuştur. Sechzer bu yöntemle total dozda azalma olurken, daha etkin bir analjezi sağlandığını bulmuştur. İlk prototip cihaz da “Cardiff Palliator” adıyla kullanıma girmiştir.1980’lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir rönesans dönemine girerek yüksek doz ilaç infüzyonuna engel olacak kilit sistemleri geliştirilmiş cihazlar, kullanıma sunulmuştur. Bu gelişme sonucunda, özellikle 1990’lı yıllarda HKA postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli bir silah haline gelmiştir. İntravenöz HKA ve tek doz epidural opioid arasındaki ilk karşılaştırmayı 1988 yılında Eisenach ve Harrison yapmıştır. Epidural opioid uygulaması daha iyi analjezi sağlamış, ancak olgular

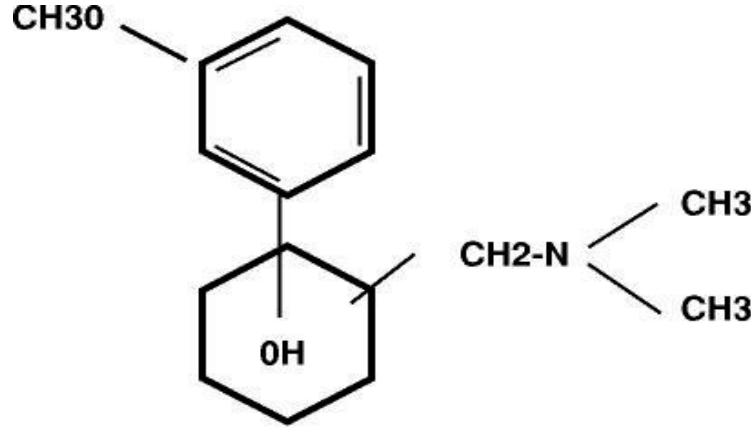
intravenöz HKA'yi tercih etmişlerdir. Bu bulgu intravenöz HKA kullanan hastaların daha az yan etkiye maruz kalmalarına bağlanmıştır. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilme olanağı, anksiyetesini azaltıp kontrolünü arttırmaktadır. Diğer bir faktör de İV HKA'nin daha fazla sedasyon sağlamasıdır.

Dengeli (Multimodal) Analjezi

Daha güçlü analjezi ve daha az yan etki için etki mekanizması farklı iki analjeziğin bir arada kullanılmasıdır (46). Burada amaç opioid gereksinimini azaltmaktır. Dengeli analjezide NSAİİ kullanımı ile opioid gereksinimi % 30 kadar azaltılabilir. Santral bloklar, periferik bloklar, intraartiküler, insizyonel ve infiltratif uygulamalarla lokal anestetiklerin kullanımı da analjezik gereksinimini etkin biçimde azaltır. Özellikle periferik nöral blok tekniklerinin, opioid ve nonopioid analjeziklerle kombine edilmesi ile uygulanan dengeli analjezi rejimlerine sık başvurulur. Ayrıca ketamin, gabapentin, pregabalin, klonidin gibi yardımcı ilaçlara da başvurulabilir (47).

Tramadol

Tramadol HCL, yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı Şekil 10'de gösterilmiştir (48).



Tramadol

Şekil 11: Tramadolün kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını saklayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi de göstermemektedir.

Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminde daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift

etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (49,50,51).

Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

- 1- Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir.
- 2- Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (52).

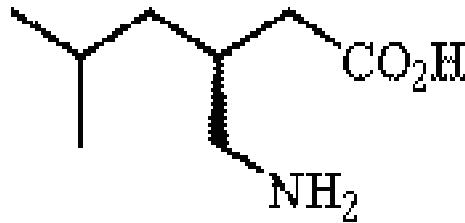
Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık %80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadol'ün yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir-parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat) ve 3,4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salınımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir(48).

Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Genelde, tramadol klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6.1), baş dönmesi (%4.6), sersemlik (%2.4), halsizlik (%2,3), terleme (%1.9), kusma (%1,7) ve ağız kuruluğu (%1.6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <%1 olduğu saptanmıştır (16,20). Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0.7-1.5 suistimal vakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup nalokson ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol ile birlikte trisiklik antidepressanları, SSRI'ları, MAO inhibitörlerini, nöroleptikleri, nöbet eşiğini düşüren ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (53).

Pregabalin

Etken madde pregabalin, bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur ((S)-3(aminometil)-5-metileksanoik asit).



Şekil 12: Pregabalinin kimyasal yapısı

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakodinamik Özellikleri

Etki Mekanizması

Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2\text{-}\delta$ proteini) bağlanarak [3H]- gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalinin $\alpha 2\text{-}\delta$ bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkilerin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir. Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan bir çok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABAA veya GABAB reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler.

Farmakokinetik Özellikleri

Absorpsiyon:

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı $\geq 90\%$ olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve C_{maks} 'ta yaklaşık $\%25\text{-}30$ birazalmaya, T_{maks} 'ta ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de, pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

Dağılım:

İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Metabolizma:

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur.

Atılım:

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensine doğrudan orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Lineerlik/non-lineerlik:

Pregabalinin farmakokinetiği, tavsiye edilen günlük doz aralığında lineerdir. Pregabalinin gönüllüler arasındaki farmakokinetik değişkenliği düşüktür(<20%). Çoklu doz farmakokinetiği tekli doz verilerinden tahmin edilebilir.

MATERYAL ve METOT

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirilen çalışma hastanemiz etik komite onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, tek merkezli, randomize tek kör çalışma olarak ASA I-II,19-67 yaş arasında ve L4-L5 yada L5 -S1 diskektomi operasyonu geçirecek olan 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Ciddi karaciğer disfonksiyonu olanlar
- Ciddi böbrek disfonksiyonu olanlar
- Kardiovasküler sistemle ilgili hastalığı olanlar.
- Acil hastalar
- ASA III ve üzeri hastalar
- HKA cihazını kullanamayacak olan ve çalışma ilaçlarına allerjisi olduğu bilinen hastalar
- Solunum fonksiyonları sınırdaki ve yetersiz hastalar.

Vakalar operasyondan 1 gün önce yatağında görülerek çalışma hakkında bilgilendirildi. Hasta kontrollü analjezide (HKA) kullanılacak pompa sistemi, (Baxter,AP II, USA) ağrının nasıl değerlendirileceği ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında hastalara sözlü bilgi verildi. Vakalar 2 gruba ayrıldı. Pregabalin gruba (Grup P, n=25) indüksiyondan 1 saat önce 150 mg pregabalin kapsül (Lyrica kapsül), Plasebo gruba (Grup C , n=25) pregabalin kapsüllerin içeriği boşaltılarak ve pudra şekeri ile doldurularak hazırlanan plasebo kapsüller verildi. Pregabalin grubuna operasyondan 12 saat sonra 150mg Pregabalin kapsül, Plasebo gruba operasyondan 12 saat sonra 150mg plasebo kapsül, verildi. Olguların hiçbirisine premedikasyon uygulanmadı.

Hastalar ameliyathaneye geldiklerinde antekübital bölgeden intravenöz damar yolu açılıp, %0.09'luk serum fizyolojik 1000 ml takıldı. Standart

monitorizasyon ile noninvaziv sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, ortalama kan basınçları, kalp tepe atımı, SpO2 değerleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonu intravenöz bolus propofol (2.5 mg kg-1) + fentanil (0.1mg/kg)ile sağlandı. Hastalara kas gevşetici amacıyla vekuronyum bromür 0.1 mg/kg iv uygulandı. Yeterli kas gevşekliğini takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Kas gevşetici gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3'i kadar doz tekrarlandı. Anestezi idamesi remifentanil 0,1-0,5 mcg/kg/dk, propofol 2-6mg/kg/dk, % 50 N2O ve % 50 O2 ile sürdürüldü. Remifentanil ve propofol infüzyonu, ortalama arter basıncı preoperatif bazal değerinin \pm %20'si olacak şekilde titre edildi. Tüm hastalara operasyon bitiminden 30 dk önce 1 mg/kg contramal yükleme dozu uygulandı. Tüm olgulara metoklorpromid 20 mg yapıldı. Operasyon sonunda kas gevşeticinin etkisi 0.015 mg/kg atropin sülfat ve 0.05 mg/kg neostigmin ile antagonize edildi. Oda havası solurken, solunum sayısı >8/dk ve SpO2>% 97 olan olguların solunumları yeterli olduğuna karar verilerek trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi.

Operasyon bitiminde olgular bir saat süreyle derlenme odasında gözlemlendi. Olguların postoperatif analjezi gereksinimleri hasta kontrollu analjezi (HKA) cihazıyla uygulanan tramadol ile sağlandı. Bu amaçla, bolus dozu 10 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, PCA dozu 20 mg,1 saatlik limiti 90 mg olarak programlanmış HKA cihazı İ.V. yoldan takıldı. Derlenmede, 1. saatte, 4. saatte, 8. saatte, 12. saatte ve 24. saatlerde VAS skoru, solunum sayısı, bulantı, kusma, sedasyon, sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp tepe atımı (KTA), SPO2 takip edilerek kaydedildi.

Her iki grupta analjezi düzeyi VAS (0=ağrı yok, 10= olabilecek en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi .

Sedasyon takibi Ramsey Sedasyon skalasına göre yapıldı

Ramsey Sedasyon Skalası:

- Sinirli, ayite ve / veya huzursuz hasta
- Koopere, oryante sakin hasta
- Sadece emirlere uyan hasta
- Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sesle hemen cevap veren hasta
- Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sesle yavaş yanıt veren hasta
- Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta

Olguların operasyon salonundan çıkarılıp derlenme odasına alındıktan sonraki ilk VAS skorlaması 1. saat VAS olarak belirlendi. Olgular ameliyattan sonra 24 saat süreyle izlenip belirli zamanlardaki (1., 4., 8., 12., 16., 24. saat) VAS skorları, 24 saat sonundaki toplam tramadol tüketimleri (mg), hasta tarafından analjezik isteği (ATT), analjezik sunumu (İNJ), ve yan etkileri (bulantı, kusma, çift görme, sersemlik,) kaydedildi.

BULGULAR

Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon kliniğinde yaşları 19 ile 67 arasında değişmekte olan; toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı $41,0 \pm 11,59$ dur. Olguların % 68,0 (34) kadın ve % 32,0 (16) erkektir. Pregabalin verilen grupta 25 olgu; plasebo uygulanan grupta da 25 olgu mevcuttur.

Tablo 2 : Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Pregabalin Grubu	Plasebo Grubu	Test Değ; p	
	Ort \pm SD	Ort \pm SD		
Yaş	40,16 \pm 11,05	41,84 \pm 12,28	t:0,508 p:0,613	
Boy	167,88 \pm 7,10	166,40 \pm 7,43	t:0,720 p:0,475	
Kilo	70,20 \pm 9,42	69,04 \pm 10,30	t:0,415 p:0,680	
Operasyon süresi	91,20 \pm 38,63	87,40 \pm 35,65	t:0,361 p:0,719	
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın	16 (% 64,0)	18 (% 72,0)	χ^2 :0,368 p:0,544
	Erkek	9 (% 36,0)	7 (% 28,0)	

t: Student t test; χ^2 : Ki kare test

Yaş, boy, kilo dağılımları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Operasyon sürelerine göre grupların dağılımları arasında da anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Grupların cinsiyetlere göre dağılımları oranları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

Gruplar arasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası ve peroperatif hemodinamik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.($p>0.05$).

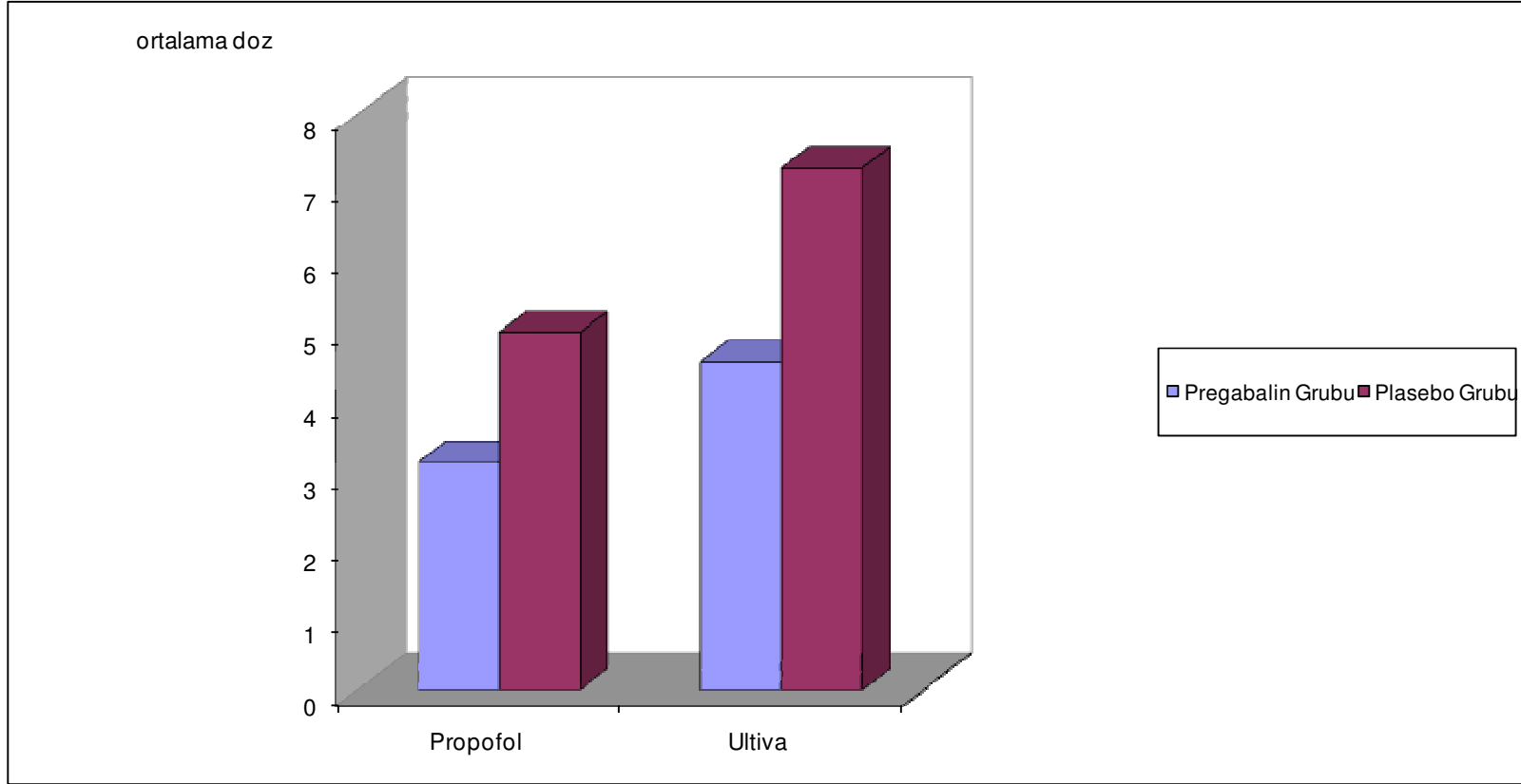
Peroperatif propofol ve remifentanil tüketimi hesaplandığında Propofol dozu, pregabalin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,01$); Remifentanil yine pregabalin grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$).

Tablo 3 : Propofol ve remifentanil dozlarının gruplara göre değerlendirmesi

	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ; p
Propofol	3,16±0,96	4,57±1,37	t:4,185 p:0,001**
Remifentanil	4,96±1,77	7,25±3,51	t:2,907 p:0,006**

t: student t test

** $p<0.01$



Şekil 13: Propofol ve Remifentanil dozlarının gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 4:VAS ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

VAS	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ; p
1. saat (Medyan)	2,84±1,77 (3,00)	6,40±1,38 (7,00)	Z:5,472; p:0,001**
4. saat (Medyan)	1,92±1,32** (2,00)	5,12±1,30** (5,00)	Z:5,583; p:0,001**
8. saat (Medyan)	1,56±1,23** (1,00)	4,28±1,27** (4,00)	Z:5,317; p:0,001**
12. saat (Medyan)	1,08±0,86** (1,00)	3,44±1,66** (3,00)	Z:4,829; p:0,001**
16. saat (Medyan)	0,88±0,83** (1,00)	2,88±1,64** (2,00)	Z:4,535; p:0,001**
20. saat (Medyan)	0,48±0,77** (0,00)	2,20±1,12** (2,00)	Z:4,964; p:0,001**
24. saat (Medyan)	0,40±0,58** (0,00)	2,04±1,34** (2,00)	Z:5,695; p:0,001**

** $p<0.01$

Z: Mann Whitney U test

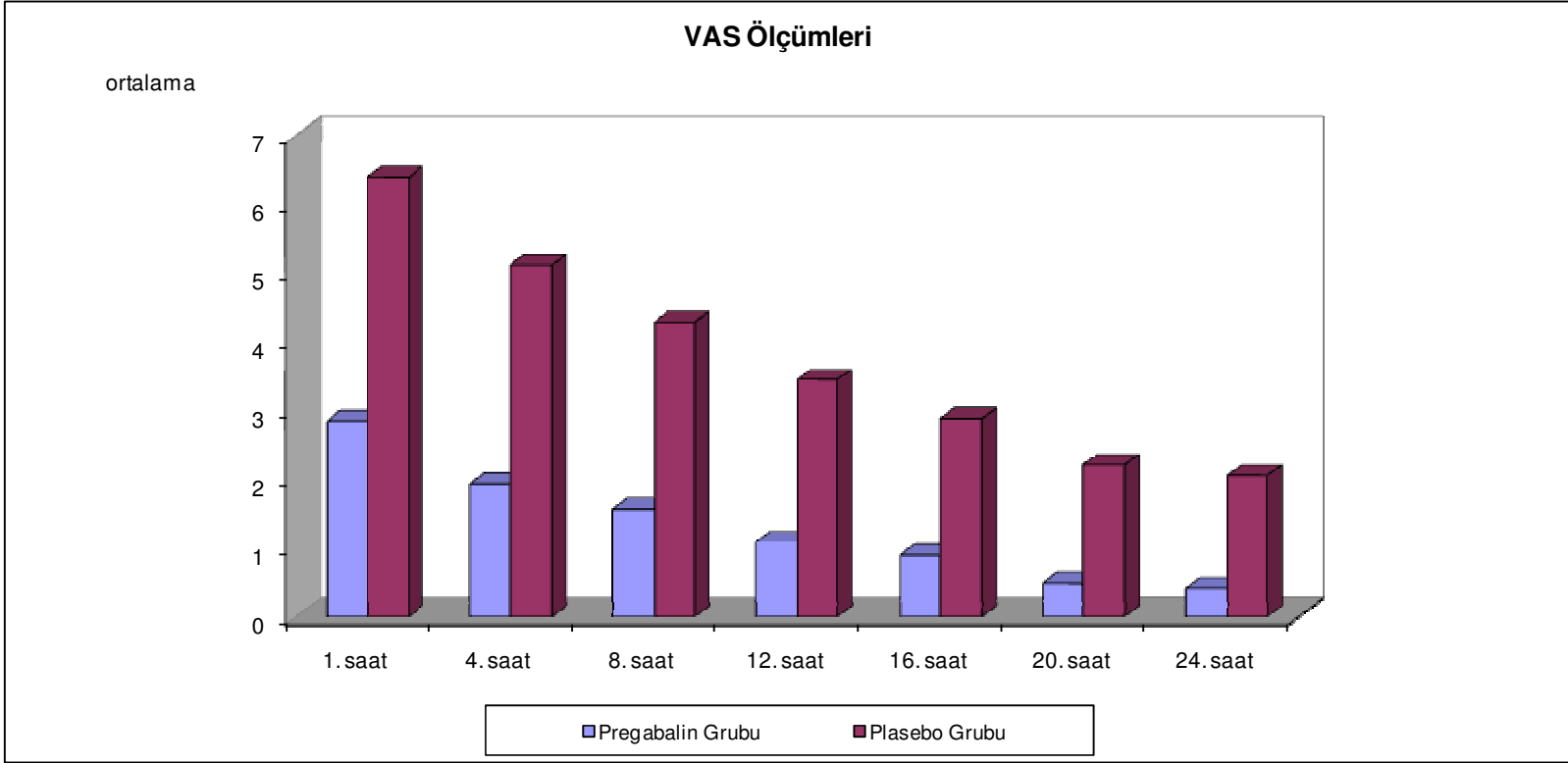
• : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

•• : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan VAS ölçümleri pregabalin grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Pregabalin grubunda; 1.saat VAS ölçümlerine göre 4.saatten 24.saate kadar geçen sürelerdeki düşme yönündeki değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Plasebo grubunda da; 1.saat VAS ölçümlerine göre 4.saatten 24.saate kadar geçen sürelerdeki düşme yönündeki değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



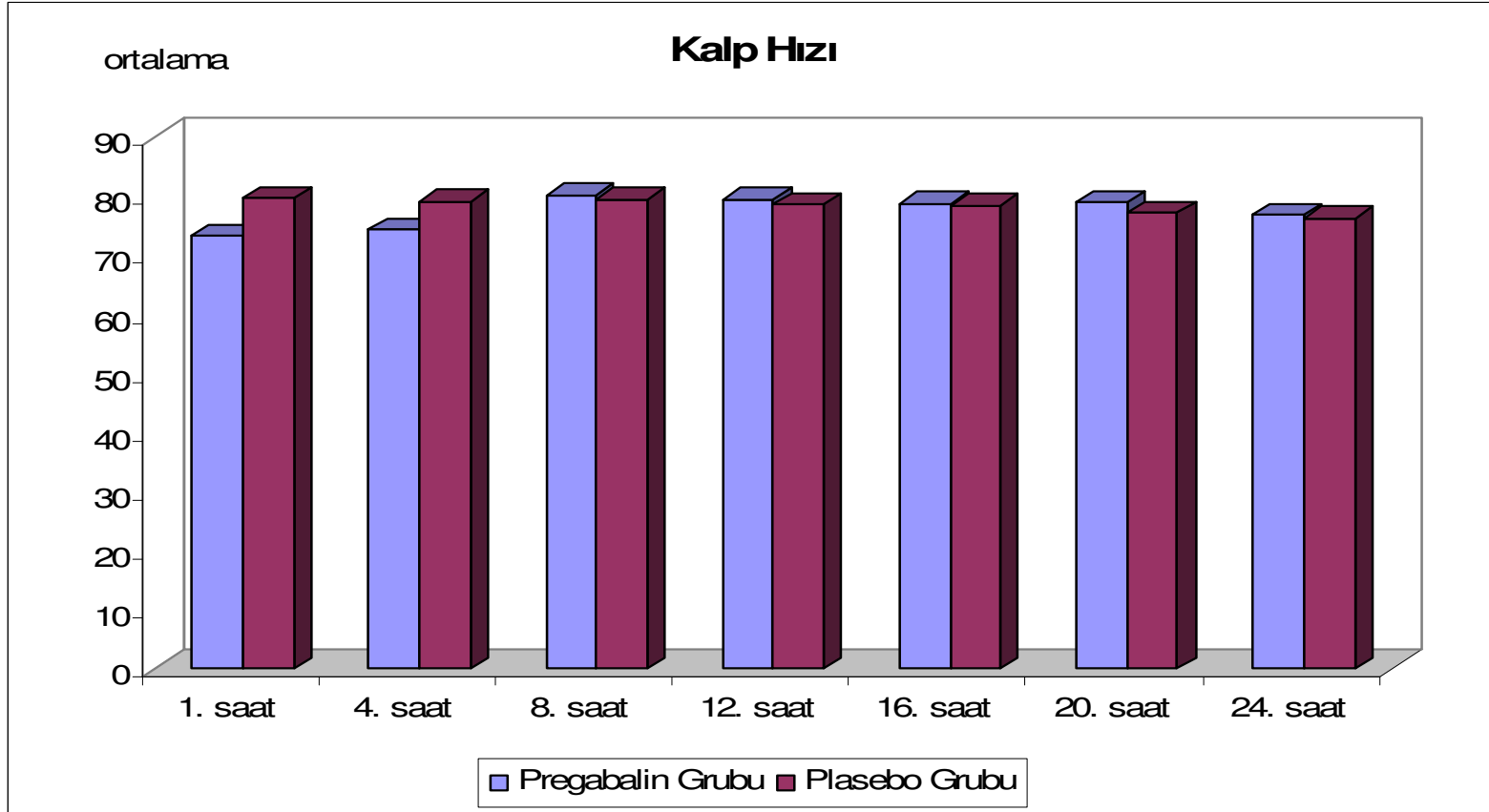
Şekil 14: VAS ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 5: Kalp Hızı ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

KH	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ: p
1. saat	73,36±10,08	79,80±13,54	t:1,908 p:0,062
4. saat	74,32±17,66	79,24±9,50	t:1,227 p:0,226
8. saat	80,28±11,01	79,52±8,89	t:0,268 p:0,789
12. saat	79,60±9,62	78,68±8,74	t:0,354 p:0,725
16. saat	78,84±9,46	78,48±6,63	t:0,156 p:0,877
20. saat	78,96±9,74	77,32±7,24	t:0,676 p:0,503
24. saat	76,80±10,39	76,40±6,36	t:0,164 p:0,870

t:: Student t test

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan kalp hızı ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).



Şekil 15: Kalp hızı ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 6: SPO2 ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

SPO 2	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ: p
1. saat	98,08±1,32	98,76±1,05	t:2,014 p:0,055
4. saat	97,96±1,27	98,48±1,12	t:1,531 p:0,132
8. saat	97,80±1,35	98,04±1,17••	t:0,670 p:0,506
12. saat	97,72±1,43	97,96±1,10••	t: 0,666 p:0,509
16. saat	97,56±1,23	98,12±1,20	t: 1,630 p:0,110
20. saat	97,72±1,21	98,00±1,22••	t: 0,814 p:0,420
24. saat	97,56±1,19	98,00±1,00••	t: 1,413 p:0,164

t:: Student t test

- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı
- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan SPO2 ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 16: SPO2 ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

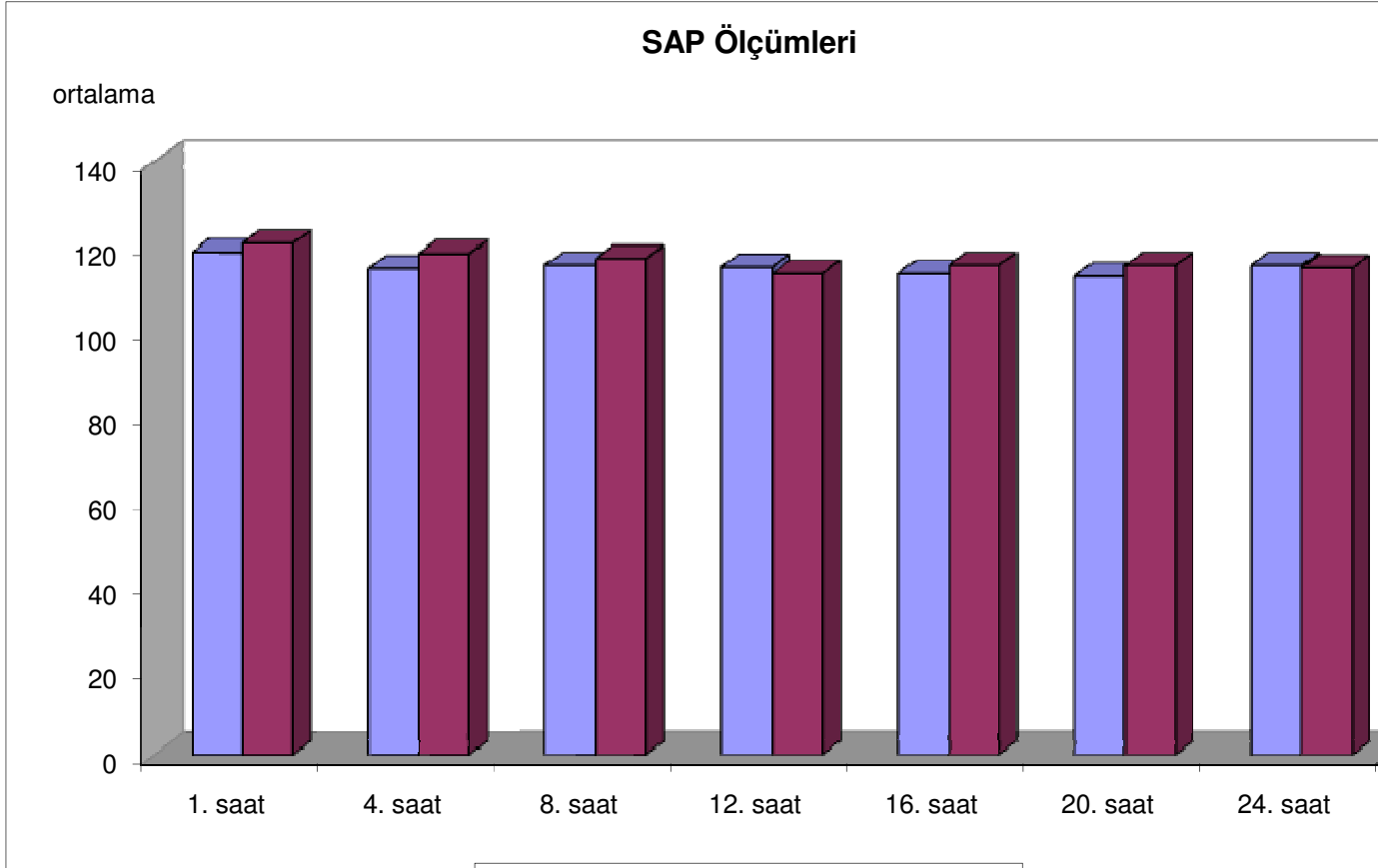
Tablo 7 : SAP ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

SAP	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ: P
1. saat	118,80±9,38	120,80±9,09	t:0,765 p:0,448
4. saat	114,80±8,23	118,40±8,00	t:1,569 p:0,123
8. saat	115,60±11,21	117,20±8,43	t:0,570 p:0,571
12. saat	115,20±10,85	113,60±9,52••	t:0,554 p:0,582
16. saat	113,60±11,13	115,60±10,03•	t:0,667 p:0,508
20. saat	113,00±11,90•	115,60±10,03•	t:0,835 p:0,408
24. saat	115,60±10,73	115,00± 10,00•	t:0,204 p:0,839

t:: Student t test

- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı
- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan SAP ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



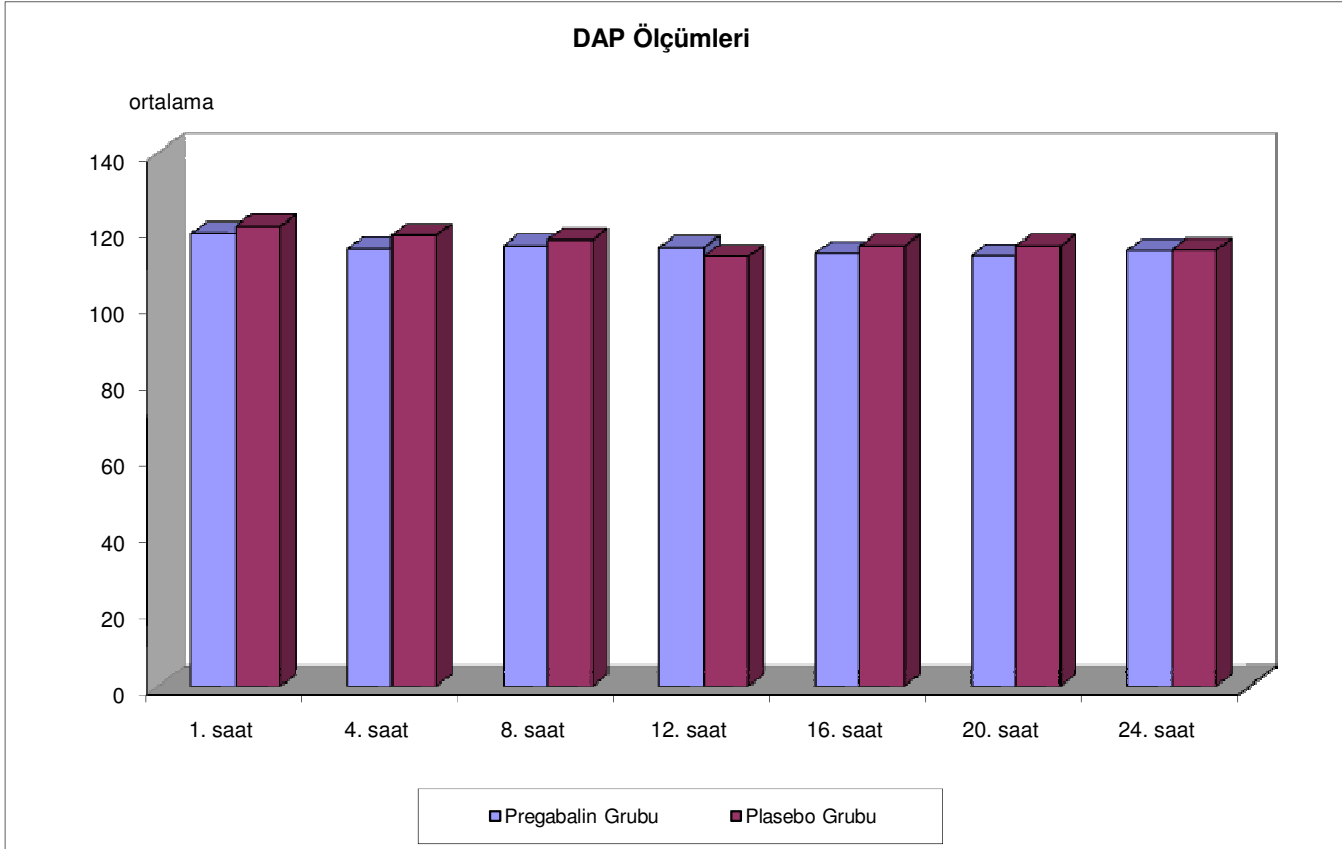
Şekil 17: SAP Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılım Grafiği

Tablo 8: DAP ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

DAP	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ: p
1. saat	118,80±9,38	120,80±9,09	t:0,765 p:0,448
4. saat	114,80±8,23	118,40±8,00	t:1,569 p:0,123
8. saat	115,60±11,21	117,20±8,43	t:0,570 p:0,571
12. saat	115,20±10,85	112,80±9,80	t:0,821 p:0,416
16. saat	113,60±11,13	115,60±10,03	t:0,667 p:0,508
20. saat	113,00±11,90	115,60±10,03	t:0,835 p:0,408
24. saat	114,40±9,50	114,60±9,99	t:0,073 p:0,942

t:: Student t test

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan DAP ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).



Şekil 18: DAP ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 9: Solunum Hızı ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

Solunum Hızı	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ: P
1. saat	13,24±1,79	14,04±0,84	t:2,026 p:0,051
4. saat	12,76±1,56•	13,24±1,05••	t:1,274 p: 0,209
8. saat	12,28±1,46••	12,76±1,16••	t:1,286 p:0,205
12. saat	12,32±1,34••	12,40±1,00••	t:0,239 p:0,812
16. saat	11,68±1,31••	11,88±0,72••	t:0,666 p:0,509
20. saat	11,60±1,15••	11,64±0,64••	t:0,152 p:0,880
24. saat	11,56±0,77••	11,48±0,71••	t:0,381 p:0,705

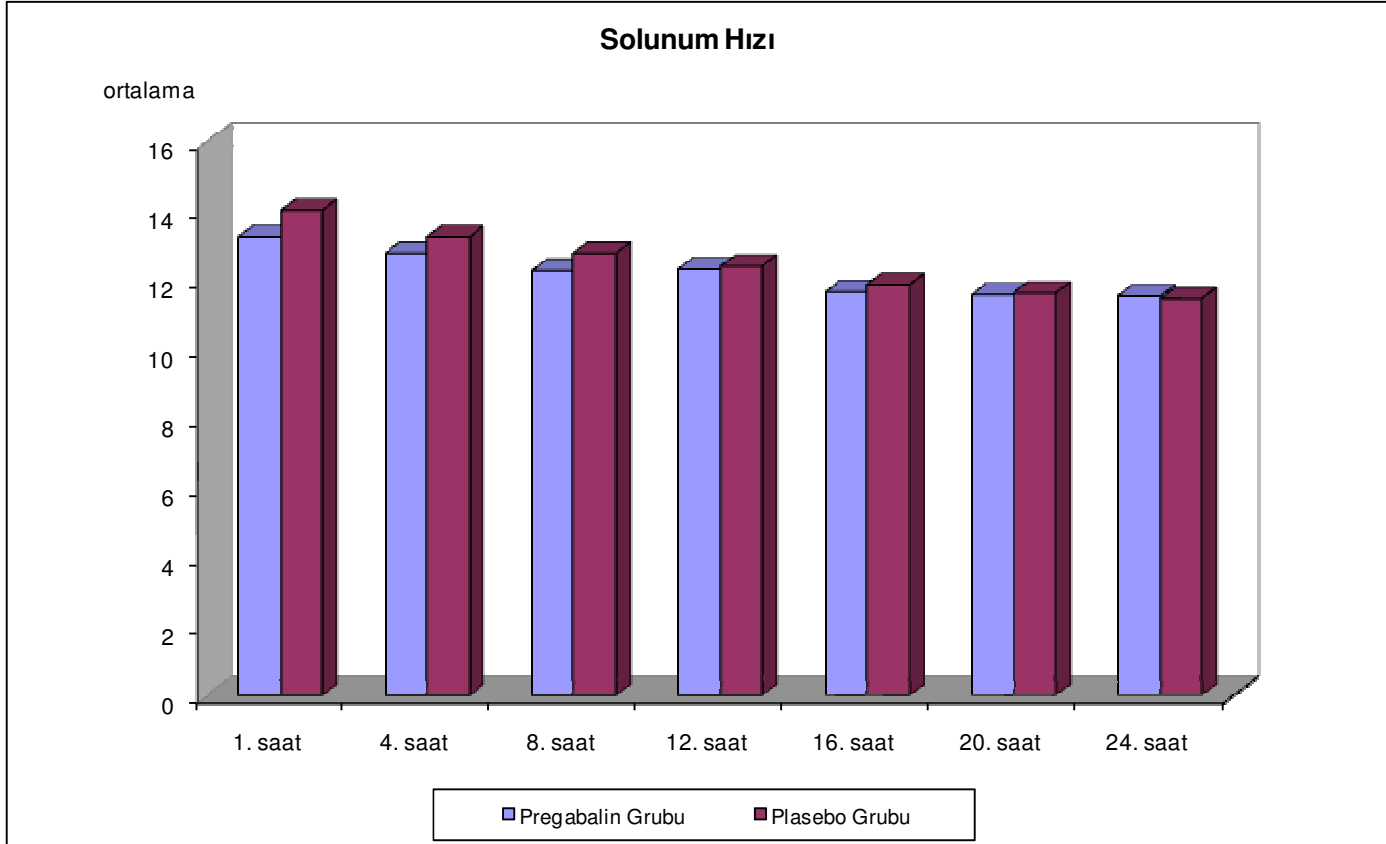
t: Student t test

- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı
- : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan solunum hızı ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Pregabalin grubunda; 1..saate göre 4.saatteki düşüş $p<0,05$ düzeyinde; 8.saatten 24.saate kadar görülen düşüşler ise $p<0,05$ düzeyinde anlamlıdır.

Plasebo grubunda ise; 1.saat solunum hızı ölçümlerine göre 4.saatten 24.saate kadar ölçümlerdeki düşüşler ise $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.



Şekil 19: Solunum hızı ölçümlerinin gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 10: Sedasyon ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Sedasyon	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ; p
1. saat	1,96±0,45	1,84±0,37	t:1,019 p: 0,313
4. saat	2,00±0,29	1,92±0,28	t:1,000 p: 0,322
8. saat	2,04±0,20	2,00±0,00•	t:1,000 p:0,322
12. saat	2,04±0,20	2,00±0,41•	t:0,440 p:0,662
16. saat	2,12±0,33	2,04±0,20•	t:1,033 p:0,308
20. saat	2,12±0,33	2,00±0,00•	t:1,809 p:0,083
24. saat	2,00±0,41	2,00±0,00•	t:0,000 p:1,000

t:: Student t test

• : Grup içi 1.saat ölçümlerine göre $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan sedasyon ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Pregabalin grubunda; 1..saate göre diğer ölçüm zamanlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Plasebo grubunda ise; 1.saat sedasyon ölçümlerine göre 8.saatten 24.saate kadar ölçümlerdeki yükselmeler ise $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Tablo 11: ATT, İnjesiyon ve mg ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

	Pregabalin Grubu Ort±SD	Plasebo Grubu Ort±SD	Test Değ; p
ATT	82,12±32,62	140,80±49,31	t:4,962 p:0,001**
İNJ	19,92±10,10	26,48±7,14	t:2,651 p:0,011*
MG	633,96±204,92	813,00±144,08	t:3,574 p:0,001**

** $p<0.01$ t: Student t test

* $p<0.05$

ATT ölçümleri pregabalin grubunda ileri düzeyde anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır ($p<0,01$); İNJ ölçümleri de pregabalin grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$); MG ölçümleri de pregabalin grubunda ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında student t testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi ve Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Geçen yüzyıl boyunca akut ağrı fizyolojisi kavrayışımızdaki majör gelişmelere rağmen, cerrahi prosedürlerden geçen hastaların yaklaşık % 80 postoperatif ağrıyla hissetmektedirler (54). Cerrahinin bir sonucu olan akut postoperatif ağrı kronik ağrı sendromunun da bir habercisidir (55).

Postoperatif ağrının gelişim mekanizması komplekstir. Santral ve periferik sensitizasyon önemli rol oynamaktadır. Periferik dokuda hasar meydana geldiğinde 2 çeşit değişiklik olur; Birincisi, doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddelerin nosiseptörleri duyarlılaştırarak, ağrı eşiğinde düşüşe ve bu sinyallerin iletiminde artışa yol açan periferik sensitizasyon, diğeri ise medulla spinalisteki nöronların uyarılabilirliğini artıran santral sensitizasyondur.

İlaçların preemtif olarak uygulanması ile amaçlanan, oluşacak merkezi sensitizasyon sürecini engellemek ve ameliyat sonrasında daha iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır (15,39,56,57,58).

Birinci sınıf postoperatif ağrı kontrolünün sağlanması halen tam açıklanamamıştır. Mevcut multimodal postoperatif analjezi kavramı temel olarak opioidlerin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAID ler) veya parasetamolün, küçük dozlu ketaminin ve lokal anesteziklerin perioperatif verilmesinin kombinasyonuna dayanmaktadır. Opioidlerin kullanımı bulantı (%25), kusma (%20), aşırı sedasyon (%3), kaşıntı (%15) ve ürüner retansiyon (%23) gibi yan etkiler nedeniyle sınırlanabilmektedir (1). Ayrıca, çok çeşitli nörofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları bir arada barındırdığı anlaşılan postoperatif ağrının, tek başına opioidler ile kontrol edilemeyeceği belirtilmektedir. Çalışmalar spontan istirahat ağrısını gideren opioid dozlarının, hareketle indüklenen ağrı üzerinde sınırlı etkisi olduğunu göstermektedir (59).

Epidural analjezi gibi girişimsel teknikler etkili olmakla birlikte ek girişim gerektirmekte ve ciddi komplikasyon riski taşımaktadır (60). NSAID'ler gastrointestinal mukozaya zarar verme, kanama, renal toksisite, alerjik reaksiyonlar ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmektedir. Nonselektif geleneksel NSAİİ'lar gastrointestinal ülserasyona, renal hasara, platelet fonksiyonlarında ve hemostazda bozulmaya neden olabilir (2). Siklooksijenaz-2 selektif NSAID ler protrombik özelliklere sahip olabilirler, inme ve miyokardial iskemi riskini artırabilirler (3).

Ketamin, deksmetorfan gibi çeşitli antihiperalezik ilaçlarla opioidler kombine edilmiş, ancak bunların klinik kullanımları, belirgin etkilerinin olmamasına karşın (61) yan etkilerinin yüksek oluşu (62) nedeniyle kısıtlı kalmıştır. Analjezik özellikleri olan, opioid gereksinimini azaltan , opioid toleransını muhtemelen azaltan, anksiyeteyi hafifleten ve geleneksel analjeziklerin tipik yan etkileri ile ilişkilendirilmeyen bir ilaç, perioperatif analjezi için çekici bir adjuvan olacaktır.

Gabapentin ve pregabalinin her ikisi de önceleri kliniksel antikonvülsanlar olarak geliştirilmiş olan alkanalize- aminobütirik asit analoglarıdır. Bu ilaçlar voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa₂-alt birimine bağlanmakta, dolayısıyla glutamat, substans P ve noradrenalin de içeren nosiseptif nörotransmitterlerin salınımını engellemektedirler (63). Olası etki alanları periferel, primer aferent nöron, spinal nöron ve supraspinal alanlardır(64). Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu ve gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir(10).

Nöropatik ağrının ve inflamatuvar hiperalejinin deneysel modelleri, gabapentin ve pregabalin gibi gaba-aminobütirik asid analoglarının , antinosiseptif ve antihiperalezi özelliklerinin olduğunu göstermiştir . Santral nöronal sensitizasyonun postoperatif ağrı ile amplifikasyona uğrayacağı (56) ve inflamatuvar travma veya cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif gabapentinin

verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği (65) belirtilmiştir. Gabapentin benzeri antihiperalezik bir ilaçla santral sensitizasyondaki düşüş akut postoperatif ağrıyı azaltabilir. Son kanıtlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemtif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir. (9,66,67,68). Bu antikonvülsanların morfinin (69,70), nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların ve COX-2 inhibitörlerinin (71) analjezik etkilerini artırabileceği Dirks, Eckhardt ve Hurley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir.

Pregabalin (S-aminomethyl-5-methylhexaninacid) gabapentinin bir gelişmiş halidir. Tam etki mekanizması belirsiz olmasına rağmen, pregabalin gabapentin ile aynı bağlanma alanına ve benzer farmakolojik profile sahiptir(72). Pregabalin'in temel etki alanı, periferel ve santral sinir sistemi boyunca yayılan presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının ($\alpha_2\text{-}\delta$) alt birimi üzerindedir (72,73,74,75,76), ($\alpha_2\text{-}\delta$) alt biriminin bağlanma afinitesi gabapentinden altı kat daha güçlüdür(77). ($\alpha_2\text{-}\delta$) alt biriminin up-regulasyonu hipersensitizasyon sürecinde önemli rol oynayabileceği spinal sinir injurisi olan ratlarda Luo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir(78).

Pregabalin özellikle merkezi sinir sisteminde sinaptik bağlantıların yoğun olarak bulunduğu alanlarda, nöronal eksitabilitenin inhibitör modülasyonunu düzenlenmesinde yer almaktadır(79). Pregabalin GABA A veya GABA B reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir(80).

Nöronal eksitabilite ve sinaptik transmisyonunda görev alan kalsiyum kanallarına yönelik elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının voltaj bağımlılıklarına, kinetiklerine ve bir dizi farmakolojik ajana duyarlılıklarına dayanarak altı sınıf voltaj bağımlı kalsiyum kanalı tanımlamıştır (81,82). N- tipi kalsiyum kanallarının ağrı sensitizasyon

sürecinde rol aldığı düşünölmekteydi. L- tipi ve T-tipi kalsiyum kanalları transmitter salınımında oldukça minör rol oynamaktadır. Kalsiyum kanalları beş alt birimden oluşmaktadır . Pregabalin ($\alpha_2\text{-}\delta$) alt birimine güçlü bir şekilde bağlanmakta ve sinir terminallerinde kalsiyum akışını modüle etmekte böylece glutamat, nöroepinefrin,serotonin, dopamin ve substans P de dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salınımını azaltmaktadır (83,84).

Hayvan modelindeki bir diğör çalışma gabapentin veya pregabalinin naproksen ile düşük dozlu kombinasyonlarının kullanımının inflamatuvar ağrının klinik tedavisinde terapötik yararlar sağlayabileceğini öne sürmektedir(71).

Yakın zamandan yapılan plasebo-kontrollü iki çalışma, pregabalinin ayrıca akut postoperatif ağrıda anlamlı analjezi etkisinin olduğunu belirtmektedir (11,12). Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal anestezi altında ağız cerrahisi uygulanan hastalarda 300mg pregabalin ile 400mg ibuprofenden daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, dental ekstraksiyon sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğunu göstermiştir. Lumbar laminektomi uygulanacak hastalarda; cerrahi öncesi ve sonrasında pregabalin kullanımı, ağrının azaltılmasında ve morfin tüketiminde celecoxib kadar etkili olduğu ve her iki ilacın kombinasyonun, en etkili tedavi olduğunu Reuben ve arkadaşları bildirmişlerdir(12).

Biz çalışmamızda lumbal disk cerrahisinin oldukça ağırlı girişimler olduğunu ve yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif lumbal disk cerrahisi girişimlerinde, pregabalinin preemptif analjezik etkinliğini araştırdık. Dahl ve Kehlet (85), santral sensitizasyonun sadece preoperatif dönemde olmadığını, yara bölgesindeki kalıcı enflamasyon ve hiperaljezi sonucu postoperatif dönemde de tetiklenebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle biz de çalışmamızda analjezik tedaviyi preoperatif, peroperatif ve postoperatif olacak şekilde planladık. Preoperatif 150mg pregabalin, peroperatif operasyon bitiminden yarım saat önce contramal yükleme dozu ve postoperatif 12 saat sonra 150 mg pregabalin tablet

uyguladık. Pregabalin verilen grupta postop 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan VAS ölçümleri pregabalin grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulduk ($p<0,01$).

Preemptif tedavi uygulanan olgularda antinosiseptif tedavinin klinik aktif süresinin geçtiği dönemlerde kontrol olgulara göre daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması preemptif analjezinin delili sayılmıştır(86). Çalışmamızda preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmek için hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemini seçtik. Bu yöntemin preemptif analjezik etkinliği değerlendirmede en uygun yol olduğu bildirilmiştir (87). Grup-pregabalinde 'de postoperatif 24 saatte tüketilen toplam tramadol miktarı (mg) plasebo grubuna göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulduk ($p<0,01$). Aynı zamanda hasta analjezik gereksinimi (ATT) ölçümleri pregabalin grubunda plasebo grubuna göre ileri düzeyde anlamlı derecede düşük olarak saptanırken ($p<0,01$); hasta kontrollü analjezi cihazı tarafından sunulan ilaç (İNJ) ölçümleri de pregabalin grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

Hasta kontrollü analjezi (HKA) postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan opiyoidlerin dozuna bağlı solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu oluşabilen ölümlerin çoğu solunum depresyonuna bağlıdır(88). Solunum depresyonunun erken farkedilmesinde sedasyonun değerli bir parametre olduğu bildirilmektedir(89). Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için, postoperatif dönemdeki ilk bir saat içinde derlenme odasında daha sonra serviste 4saatlik intervallerle hastaların saturasyon düzeyleri ve solunum sayıları gözlemlendi , hastaların ağrı değerleri ile birlikte Ramsey sedasyon skorlamaları yapıldı. 2 grup arasında postoperatif solunum hızı ölçümleri, saturasyon düzeyleri ve sedasyon ölçümleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak Pregabalin grubunda; 1..saate göre diğer ölçüm zamanlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$). Plasebo grubunda ; 1.saat sedasyon ölçümlerine göre 8.saatten 24.saate kadar ölçümlerdeki yükselmeler $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Bu

istatistiksel fark plasebo grubundaki hastaların 24 saatlik toplam tramadol tüketim miktarının pregabalin grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olması ile açıklanabilir.

Opioid benzeri bir ilaç olan tramadolün en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır. Bu sebeple genellikle antiemetik ilaçlarla ve yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilir. Biz çalışmamızda her iki gruba profilaktik olarak peroperatif metoklorpromid uyguladık. Postoperatif dönemde Pregabalin grubunda 2, plasebo grubunda 3 hastada postoperatif bulantı gözlenmiştir. Ancak ek antiemetik tedavi ile hastalarda kusma gelişmemiştir.

Pregabalinin yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (90). Bu çalışmaların çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir. Biz çalışmamızda postoperatif dönemde bu yan etkileri gözlemedik. Sedasyon ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Postoperatif ağrının psikolojik etkileri de küçümsenmeyecek düzeydedir. Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna sebep olur. Daha sonra bu korku, yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Birçok çalışmada postoperatif ağrı ile anksiyete arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına, peroperatif dönemde daha fazla anestezi tüketimine ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine sebep olur. Bu hastalar içinde buldukları anksiyete ve gerginliği bu şekilde yenmeye çalışırlar. Çalışmamızda preoperatif dönemde preemtif pregabalin verdiğimiz grupta propofol ve remifentanil tüketimi plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi. Pregabalinin anesteziye katkısının kesin mekanizmasını belirlemek oldukça zordur. Pregabalinin birkaç mekanizma ile anesteziyi modüle edebileceğini düşünüyoruz. Karl ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada jeneralize anksiyete bozukluğundaki ruhsal ve somatik semptomların tedavisinde pregabalini plasebodan anlamlı olarak daha etkili olarak bulmuşlardır(91). Preemptif analjezi amacıyla verdiğimiz Pregabalin anksiyeteyi azaltarak anestezi tüketimine katkı sağlamış olabilir. Diğer bir mekanizma pregabalinin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımının azalmasını böylece pregabalinin periferik nosiseptör sensitizasyonunun veya ameliyata karşı stres yanıtının azalabilmesini içerebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda pregabalinin peroperatif anestezi madde tüketimini azalttığı, opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı yan etki insidansını azalttığı, postoperatif VAS skorlarını düşürdüğü ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin tek bir analjezik ile yapılan monoterapi yerine multi model analjezi uygulamasının daha etkili olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

Postoperatif ağrı cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan enflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Başarılı bir postoperatif analjezinin, ağrıdan dolayı hastada meydana gelen; rahat soluk alıp verememe, kardiyovasküler sistemde iş yükünün artması, mobilizasyonun gecikmesi ile tromboembolik olayların gelişmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu önlediği bilinen bir gerçektir.

Cerrahi travmadan önce analjezik uygulanmasının, spinal kordda posttravmatik duyarlılığı ve sekonder hiperaljeziyi azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(13,14). Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (13)

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan opioidlerin sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1). NSAİİ' lar bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir (2,3). Lokal anestezi yöntemleri genelde kısa ömürlü olup girişimsel işlemler gerekmektedir

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Epilepsi, sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülsiyon ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır. (6,7,8). Yapılan çalışmalarda pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir.(9,10,11,12)

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir(10).

Biz çalışmamızda , elektif lumbal disk cerrahisi girişimlerinde, pregabalinin preemptif analjezik etkinliğini araştırdık. Pregabalin verilen grupta postop 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 16.saat, 20.saat ve 24.saatte alınan VAS ölçümleri pregabalin grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulduk. Grup-pregabalinde 'de postoperatif 24 saatte tüketilen toplam tramadol miktarı (mg) plasebo grubuna göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulduk ($p<0,01$). Aynı zamanda hasta analjezik gereksinimi (ATT) ölçümleri pregabalin grubunda plasebo grubuna göre ileri düzeyde anlamlı derecede düşük olarak saptanırken ($p<0,01$); hasta kontrollü analjezi cihazı tarafından sunulan ilaç (İNJ) ölçümleri de pregabalin grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

Aynı zamanda preoperatif dönemde preemptif pregabalin verdiğimiz grupta propofol ve remifentanil tüketimi plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi. Pregabalinin anesteziye katkısının kesin mekanizmasını belirlemek oldukça zordur. Pregabalinin birkaç mekanizma ile anesteziyi modüle edebileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda pregabalinin peroperatif anestezik madde tüketimini azalttığı, opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı yan etki insidansını azalttığı, postoperatif VAS skorlarını düşürdüğü ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin tek bir analjezik ile yapılan monoterapi yerine multi model analjezi uygulamasının daha etkili olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005;95:584
2. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:1075-1078
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ.: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954-9.
4. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Euro Neuropsychopharmacol* 2006;16(suppl 2):S128–33
5. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39:2029–37
6. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK (2006)."Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial". *Neurology* 67 (10): 1792–800.
7. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004;64:2813–20.
8. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111– 8.
9. Elina M. Tiippana, , Katri Hamunen, Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety, *Anesth Analg* 2007;104:1545-1556

10. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48 (9): 1130-1136 Oct 2004
11. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001;5:119-24
12. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Pain Med* 2006;103:1271-6
13. Woolf CJ. Somatic pain-Pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995; 75: 169-74.
14. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306:686-88.
15. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Appleton& Lange 2002; p:309-358
16. Yücel A : Hasta Kontrollü Analjezi. İstanbul: Ufuk Matbaacılık, 1997: 5 - 30
17. Merskey HM, Pain terms. 1986; suppl. 3: 215-21.
18. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 759-87.
19. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.

20. Erdine S., post operatif aneljezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003; 33-43
21. Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 12-20.
22. Berker E. Nöropatik ağrı etyopatogenezi. J Int Med Sci 2005; 1: 37-40.
23. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. Pain Practice 2003; 3: 8-21.
24. Işık Aydın, Ağrının Fizyopatolojisi- Derleme , Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Cilt:51 Özel Sayı: 2 Ağustos 2005
25. Katz N., Ferrante FM, Nociception. In Ferrante FM., VadeBoncour (Eds)., Postoperative pain management. New York, Churchill Livingstone, 1993, 485-516.
26. Fields HL: Pain. McGraw Hill USA, 1987.
27. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser JD, editor. Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 26-72.
28. Matthews EA, Dickenson AH. Pain pathophysiology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. Pain medicine manual. 2nd ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 11-9.
29. Erdine S. Postoperatif Ağrı tedavisi. Ağrı. Nobel Kitabevi İstanbul 2002 (124-141)
30. Treede RD. The cortical representation of pain. Pain 1999; 79: 105-11.16

31. Borsook D, Becerra L. Neuroimaging of pain. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 149-59.
32. Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, editors. Acute pain. London: Arnold; 2003. p. 3-16
33. Matthews EA, Dickenson AH. Pain Pharmacology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. Pain medicine manual. 2nd ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 21-8. 22).
34. Aida S, Shimoji K. Descending pathways in spinal cord stimulation and pain control. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 101-17
35. Rittner HL, Brack A, Machelska H. Opioid peptide expressing leukocytes-identification, recruitment and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 2001;95:500-8.
36. Machelska H, Stein C. Pain control by immune-derived opioids. *Clin and Exp Pharm Physiol* 2000;27:533-6.
37. Machelska H, Stein C. Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002;95:1002-8.
38. Crile GW: The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet*, 185:716, 1913.
39. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology review* 2000; 93:1138-43
40. Dermot J.K., MRCPI FFARCSI, Mahmood A, MD and Sorin J.B, MD. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001; 48:1000-10

41. Shorten G, Carr DB, Harmon D, Puig MM, Browne J. Prediction and prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. *Postoperative Pain Management* 2006:109-15
42. Navil F. *Sethna Pediatric Postoperative Pain Management*. p 485-518 Eds F. Michael Ferrante, timothy R. VadeBoncouer. Churchill Livingstone, New York,1993.
43. TÜRK ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON DERNEĞİ (TARD) ANESTEZİ UYGULAMA KILAVUZLARI POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ Mart 2006
44. Bonica J.J.: *The management of pain*.Vol (1).2.ed. Lea and Febiger. Philadelphia,1990: 461
45. Mitchell RVD, Smith G.: *The Control of acute post-operative pain*. *British Journal Anaesthesia*. 3 1988 ; 63.:58-62
46. Sinatra RS.: *Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management*. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 24: No. 1S Sinatra 2002
47. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-1056.
48. Kayaalp Oğuz,S., *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, 1990;1,2,3, 1918-1919.
49. Lee,Mc Tavish, *Tramadol: A review*, *Drugs* 1993; 46(2):313-340.
50. Vickers: *The efficacy of tramadol hydrochloride in treatment of postoperative pain*. *Rev. Contemp. Pharmacoter*, 1995:499-506

51. Scott, Perry, Tramadol A review of its use in perioperative pain; *Drugs* 2000 Jul; 60(1):13-176. 16,17
52. Collins JV: *Principles of Anesthesiology*. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania. 1993:88-195.
53. Özyalçın, Yücel, Erdine, Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, *Türk Anestezi Reanimasyon Mec.* 1993;52:207- 213.
54. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534–40
55. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123–33.
56. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
57. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.
58. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001; 48: 1000-10.
59. Tverskoy ve ark. 1996 Tverskoy M, Oren M, Dahkovsky I, Kisin I: Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anest Analg* 1996; 83: 387-393.

60. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61
61. Wadhwa ve ark. 2001Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS, Young D: Large-dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 448-454.
62. Schmid ve ark. 1999Schmid RL, Sandler AL, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-125.
63. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-5776.
64. To TP, Lim TC: Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal cord* 2002; 40:282-285
65. Werner FM, Frederick M, Perkins K, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:322–8
66. Seib RK, Paul JE., Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2006 May;53(5):461-9.
67. Í.Gilron, Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective: [Le rôle des anticonvulsivants dans le traitement de la douleur postopératoire : perspective d'une application]. *Can J Anesth*, June 1, 2006; 53(6): 562 - 571.

68. V. K. F. Kong and M. G. Irwin, Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br. J. Anaesth.*, December 1, 2007; 99(6): 775 - 786.
69. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560–4
70. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185–91
71. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MHR, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1263–73
72. Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil JS. Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain*.
73. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13:298–307.
74. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha-2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem.* 1996;271:5768–5776.
75. Taylor C. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins. *CNS Drug Rev.* 2004;10:183–188.

76. Bryans J, Wustrow D. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev.* 1999;19:149–177
77. Jones D, Sorkin L. Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res.* 1998;810: 93–99.
78. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion alpha-2 delta calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerveinjured rats. *J Neurosci.* 2001;21:1868–1875.
79. McClelland D, Evans R, Barkworth L, Martin D, Scott R. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurones from neonatal rats. *BMC Pharmacol.* 2004;4:14.
80. Welty D, Wang Y, Busch J, Taylor C, Vartanian M, Radulovic L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia.* 1997;388(suppl):abstract 1.110.
81. Catterall WA. Structure and regulation of voltagegated Ca²⁺ channels. *Ann Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:521–555.
82. Jarvis SE, Zamponi GW. Interactions between presynaptic Ca²⁺ channels, cytoplasmic messengers and proteins of the synaptic vesicle release complex. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:519–525.
83. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus dependent modulation of [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:1086–1093.

84. Errante L, Petroff OAC. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*. 2003;12:300–306.
85. Dahl JB, Hansen BL, Hyortso NC: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992;69(1):37-40.)
86. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom* 2000;12:69-75.
87. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
88. Kurt E, Aksoy M, Acar HV, Güzeldemir ME: Torakotomilerde postoperatif IV hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. *Ağrı* 1998;10:52-7.
89. Macintyre PE: Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br. J. Anaesth* 2001;87:36-46.
90. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:207)
91. K. Rickels, M. H. Pollack, Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, September 1, 2005; 62(9): 1022 - 1030.