

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı**

**LAPAROTOMİ SONRASINDA PETİDİN VE
DEKSMEDETOMİDİN KOMBİNASYONUyla HASTA
KONTROLLÜ ANALJEZİ**

**Dr. Nuh Tufan ALTINDIŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN**

2006 - ISPARTA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tanıma ve çalışma olanağı bulduğum, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Dilek Karaaslan olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nevres Hürriyet Aydoğan, Doç. Dr. Sadık Özmen, Doç. Dr. Füsun Eroğlu, Yrd. Doç. Dr. Pakize Kırdemir, Yrd. Doç. Dr. Lütü Yavuz, Yrd. Doç. Tülay Tuncer Peker, Yrd. Doç. Dr. Berit Gökçe Ceylan ve aramızdan erken ayrılarak hepimizi derinden üzen Yrd. Doç. Dr. Berrin Dilek Aslan'a, tezimin yazma aşamasında katkılarından ve sabırlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin istatistiklerinin yapılması aşamasında katkılarından dolayı Araş. Gör. Dr. Tufan Nayır'a, tüm ameliyathane çalışanlarına, yoğun bakım çalışanlarına ayrıca her zaman beni destekleyen ve bugünlere gelmemde büyük payı bulunan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Nuh Tufan ALTINDIŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
AĞRI TERMİNOLOJİSİ	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı Mekanizmaları	3
2.2. Ağrı Tedavisi.....	18
2.3. Preemptif ve Postoperatif Analjezi	22
2.5. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi	32
2.6. HKA Yönteminin Özellik ve Avantajları	34
2.7. Petidin	38
2.8. Deksmetomidin	41
3. MATERYAL ve METOD	47
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
ÖZET	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	64

AĞRI TERMİNOLOJİSİ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP), 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır. Bu terimler ve karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

- **Allodynia:** Genellikle ağrılı olmayan (nonnoksius) bir stimülusun neden olduğu ağrı
- **Analjezi:** Ağrılı (noksius) stimülasyonun oluşturduğu ağrının yokluğu
- **Anesthesia Dolorosa:** Bir anestetik bölge veya alanda oluşan ağrı
- **Kozalji:** Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı
- **Santral ağrı:** Bir santral sinir sistemi lezyonu ile birlikte olan ağrı
- **Disestezi:** Hoş olmayan anormal duyu
- **Parestezi:** Anormal duyu (not unpleasant)
- **Hiperalezi:** Ağrılı (noksius) stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın artması
- **Hiperestezi:** Stimülasyona karşı duyarlılığın artması
- **Hiperpati:** Hiperalezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom
- **Hipoalezi:** Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması
- **Hipoestezi:** Stimülusa karşı duyarlılığın azalması
- **Nöralji:** Bir sinire yayılan ağrı
- **Nörit(is):** Sinir enflamasyonu
- **Nöropati:** Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk
- **Nosiseptör:** Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimülusa karşı duyarlı spesifik reseptör
- **Noksius:** Doku hasarı oluşturan stimülus
- **Ağrı eşiği:** Kişide ağrıya neden olan en küçük stimülusun şiddeti
- **Ağrı tolerans seviyesi:** Kişinin tolere etmeye hazır olduğu ağrıya neden olan en büyük stimülus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı tipidir. Operasyon sırasında oluşan ağrının giderilmesi anestezi uzmanının önemli görevlerindedir. Postoperatif ağrı tedavisinin amaçları; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, ağrıya bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve tedavide ekonomi sağlamak olarak tanımlanmaktadır (1).

Postoperatif analjezi genellikle gereği halinde yapılan aralıklı intramuskuler enjeksiyonlarla sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu tedavi şekli standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılık gösterdiği için klinikte uygulanan ağrı tedavisi genellikle yetersiz kalmaktadır (1).

Son yıllarda anestezi uzmanlarının ağrı konusundaki bilgi ve becerilerinin artması ile kronik ağrı ve doğum ağrısının yanı sıra postoperatif analjezi konusunda da önemli ilerlemeler olmuştur. Hasta kontrollü analjezi olarak tanımlanan HKA, 1980'li yılların ortalarında teknolojik gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide kullanılmaya başlanmıştır (1, 2). HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrının kontrol edilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. HKA tekniği ile hastaya ilaç devamlı infüzyon ile sağlanmakta, hasta gereksinimi oldukça kendi kendine tetiklediği ve hekimin daha önceden programladığı doz ve süre içindeki bolus enjeksiyonları uygulayabilmektedir (1).

HKA ile opioidler (morfin, fentanil, petidin, remifentanil, alfentanil, tramadol), deksmedetomidin, klonidin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİ) lornoksikam tek başına kullanılmakla birlikte değişik kombinasyonlar da denenmiştir. Farklı mekanizmalarla analjezik etki sağlayan iki ilacın kombinasyonu ile aditif, hatta sinerjik analjezik etki elde etmek mümkündür. Deksmetomidin güçlü ve yüksek derecede selektif α_2 reseptör agonistidir. Terapötik dozlarda derin sedasyon oluşturmaya rağmen solunum depresyonu yapmamaktadır. Premedikasyonda kullanılan deksmedetomidinin ameliyat sırasında ve sonrasında analjezik ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde

deksmedetomidin ile sedasyon uygulanan hastaların morfin ihtiyacı da azalmaktadır. Deksmetomidinin selektif α_2 reseptör agonisti olması nedeniyle sempatik aktiviteyi azaltır ve kan basıncında düşme, kalp hızında azalmaya neden olur. Petidin ise diğer opioidlerin bradikardi yapıcı etkisinin aksine, atropin benzeri etkisi nedeniyle kalp atım hızında artışa yol açar (3).

Biz petidin ile deksmedetomidin kombinasyonunun hemodinamik stabilite sağlamak yönünden faydalı olacağını düşündük ve HKA'de tek başına petidin ile petidin-deksmedetomidin kombinasyonunu postoperatif ağrı skoru, kullanılan petidin miktarı, sedasyon skoru, bulantı ve kusma, hemodinamik ve solunumsal parametreler ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Latince ceza, işkence, intikam anlamında “Poena” sözcüğünden gelen ağrı (Pain), tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslar Arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşsal, afektif, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir. Ağrı her zaman kişiye öznedir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir (1).

Nosisepsiyon; vücudun bir bölgesinde bir doku yıkımı olduğu zaman, bunun özelleşmiş sinir uçları ile alınıp (nosiseptör), santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu zararlı tehdit durumunun algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektro kimyasal olaylar serisinin bütününe nosisepsiyon denir (1).

2.1. Ağrı Mekanizmaları

Periferik Mekanizmalar

Primer Afferent Nosiseptörler

Nosiseptör süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörler tüm deri ve deri altı dokularda bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri spinal ve trigeminal gangliyonlarda bulunur (4)

Nosiseptörlerin yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki grupta ele alınabilir (4).

- A delta mekanotermal
- C polimodal nosiseptörler

Nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller A delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülür. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar ve impulsları 0,5-2 m/sn gibi çok yavaş iletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler (4).

Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de işin içine girer. Örneğin cildin çizilmesi bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salınır. Klinikte ise ağrılı uyarın, uzamış travma ve doku hasarına bağlıdır. Doku hasarı inflamasyona ve sonuçta nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar (4).

Uyarılma Aşamaları: Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar:

1-Transdüksiyon

2-Transmisyon

3-Modülasyon

4-Persepsiyon

Transdüksiyon

Sinirlerin sensoryal uçlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır (1). Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belli bir derecenin üstüne çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler (4).

Transmisyon

Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. İletimin bu aşaması üç komponent içerir;

(a) Primer sensoryal afferent nöronların oluşan elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi

(b) Uyarının spinal korddan asendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa ulaştırılması

(c) Talamokortikal projeksiyon

Bu iletilmede miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol oynarlar. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağırlı uyarının iletimine katılırlar(1,4,5,6).

Modülasyon

Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır (1).

Başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağırlı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağırlı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir (4).

Persepsiyon

Bu aşama bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen son aşamadır (1). Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (4).

Nosiseptörlerin Uyarılması

Ağrı, spesifik bir olgu olmasına ve belirli reseptörler aracılığıyla algılanmasına karşın, bu ilişki uyarı ve algılanma düzeyinde kalmamakta ve birçok çevresel etken işin içine girmektedir. Bölgede birçok yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Vazodilatasyon ve ödem günler boyu sürebilir. Lewis bu olayı şöyle özetlemiştir; ağırlı uyarandan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Bu vazodilatasyonu çevresinde halka şeklinde ikinci bir vazodilatasyon ve ödem izler. Birkaç dakika içinde bölgede hassasiyetin arttığı görülür ve hiperaljezi ortaya çıkar (1,7). Bu arada nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salınır. Bu kimyasal maddelerin salgılandığı en az üç kaynak bilinmektedir.

(a) Dokudan salgılanan maddeler: Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araşidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostoglandinler

(b) Plazmadan salgılanan maddeler: Kininler

(c) Sinir uçlarından salgılanan maddeler: P maddesi

Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere aljezik maddeler denir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu maddeler üç şekilde etkili olur.

1. Yüksek eşik değerde ince afferentleri aktive ederler. Ayrıca lokal olarak verildiklerinde ağrıya yol açarlar. Histamin, serotonin, bradikinin, asetil kolin ve potasyum bu gruba girer.

2. Kimyasal ve fiziksel uyaranlara karşı ağrı iletimini kolaylaştıran maddeler; prostoglandinler

3. Kapiller permeabiliteyi arttırıp ekstrasvazasyona neden olarak aljezik maddelere karşı duyarlılığı arttıran maddeler: P maddesi (1).

Bugüne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori ileri sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir (4).

Spesifik Teoriye göre ağrı spesifik lifler ile iletilir. Bu uyaranlar merkezi sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Bu teorinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

Pattern Teoriye göre impuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar.

Kapı Kontrol Teorisi; son gelişmeler ışığında artık tarihsel değer taşımakla birlikte ağrı araştırmalarında bir çığır açtığı için bu teoriye kısaca değinmekte yarar vardır. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre deriden gelen uyaranlar spinal kord ve beyinde modülasyona uğrarlar.

Deriden gelen uyaranlar spinal kordda üç değişik sisteme iletilirler. Dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinoza hücreleri (4).

Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe eder. İnce lifler uyarı olmadan iletebilirler. Kuvvetli uyarılar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak T hücrelerine transmisyonu etkiler (4).

Melzack ve Wall ince liflerin kapı hücrelerini inhibe ettiğini, kapıyı açık tuttuğunu ileri sürmektedir. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve ince lifler baskın çıkmaktadır. Böylelikle kapı açılmakta ve T hücrelerinde akım artmaktadır (4).

Bütün bu olayların gelişimi aşağıda ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

Periferik Sensitizasyon

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon yanıtı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde K^+ , serotonin, P maddesi, nitrik oksit ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerlerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon dediğimiz olayı meydana getirirler (8).

Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimde hasarlı bölgede ısı uyarımına karşı yanıtta da artış meydana gelir. Hasarlı bölgedeki bu değişiklikler, çeşitli cerrahi girişim ve travmalardan sonra görülür. İnflamatuar yanıtı durdurmak için genellikle asetil salisilik asit, parasetamol ve diğer NSAİ kullanılır. NSAİ etkilerini antiinflamatuvar etkiyle siklooksijenaz yolu üzerinden gösterirler. Siklooksijenazın COX-I ve COX-II olarak iki şekilde bulunduğu bilinmektedir. COX-I normalde dokularda ve gastrointestinal mukozada yer alırken, COX-II sadece inflamasyon sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu da yeni ajanların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (4).

Opioidlerin periferik etkileri

Opioidler genellikle merkezi etkili ilaçlar olarak bilinmektedir. Ancak endojen opioidlerin doku harabiyetinden sonra periferik bölgelerde etkili olduğunu düşündüren bulgular vardır. Lokal doku harabiyetinden sonra periferik reseptörler aktif hale geçmektedir. Bu noktada opioid reseptörlerinin etkinleşmesi immünokompetan hücrelerin bölgeye gelmesiyle oluşmakta ve opioid peptidler sentezlenmektedir. Opioidlerin periferik etkisinin saptanması çeşitli biçimlerde opioidlerin lokal kullanımına da yol açmıştır (4).

Periferik Sinir Hasarı

Periferik sinir hasarı meydana geldiğinde bir çok biyokimyasal, fizyolojik ve morfolojik değişikliğin ortaya çıktığı ve bunların kendi başlarına ağrı oluşturdukları bilinmektedir. Sinir hasarı çeşitli peptidlerin üretiminin artışına (örneğin sinir hücresinde büyümeyi sağlayan Nerve Growth Faktör-NGF) yol açar.

Sinir hasarından sonra NGF sensoriyal uyarılara karşı hassasiyetin artışında rol alabilir. Çeşitli periferik ve sensoryal değişiklikler meydana gelebilir. Bu biyokimyasal değişiklikler sinir liflerinde çeşitli morfolojik ve fizyolojik değişikliklere de yol açmaktadır. Sinir lifinin hasarlı ucunda filizlenmeler meydana gelmekte ve spontan olarak çalışan nöromalara yol açmaktadır.

Myelinli liflerde kan dolaşımının azalması demyelinizasyona ve ektopik uyarıların oluşmasına yol açmaktadır. Bu uyarılar keskin, yanıcı ve batıcı biçimde ağrılara yol açabilmektedir. Benzer biçimde periferik nöropatik komponentin tutulduğu durumlar postherpetik nevralji, amputasyon sonrası ağrılar gibi ağrılardır. Ancak bu ağrılarda merkezi bir takım öğelerin olduğu da bilinmektedir (4).

Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin kronik ağrı oluşumunda son derece önemli bir rolü vardır. Küçük bir travma bile sempatik aktivitede bozukluğa yol açabilir. Bu da sonuçta kompleks rejyonal ağrı sendromu dediğimiz duruma yol açabilir. Kompleks rejyonal ağrı sendromları sempatik disfonksiyon, vazomotor, sudomotor değişiklikler, kıl ve tırnak büyümesinde bozukluklar, osteoporoz, yanıcı ağrı, hiperaljezi, allodini ve motor fonksiyon bozukluklarına yol açar. İnflamasyon primer

nosiseptif liflerde, sempatik liflerden salgılanan prostanooidlerin etkisine yol açar. Sinir harabiyetinden sonra sempatik sinir stimülasyonu veya noradrenalin verilmesi primer afferent liflerde alfa adreno reseptörlerin eksitasyonuna neden olur. Aynı şekilde arka kök ganglionlarında da sempatik terminaller vardır. Bu da sempatik afferent liflerin anormal aktivitesine yol açabilir (4).

Sessiz Reseptörler

Çeşitli dokularda sessiz reseptör adı verilen normal durumlarda mekanik ya da termal uyarılara cevap vermeyen reseptörler vardır. Bunlar miyelinsiz primer afferent nöronlardır. İnflamasyon ve kimyasal sensitizasyon durumunda duyarlı hale gelirler ve ağrılı uyarılara yol açarlar (4).

Santral Mekanizmalar

Arka boynuz primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Burada afferent lifler, bölgesel spinal nöronlar ve beyinden inen liflerin birleştiği karmaşık bir yapı vardır. Spinal kord arka boynuzunun ağrı iletiminde yalnızca bir durak olmadığı, anatomik ve fonksiyonel açıdan daha karmaşık özellikleri olduğu bilinmektedir. Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Primer afferent nosiseptörler genellikle lamina I, II ve V' te sonlanırlar. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Bazı lifler Lissauer traktüsü içerisinde belirli segmentler boyunca inip çıkarak daha üst merkezlere doğru giden nöronlarda sonlanırlar (4).

Dorsal boynuz başlıca üç grupta incelenir:

- Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri)
- Eksitatör ara nöronlar
- İnhibitör ara nöronlar

Eksitatör nöronlar ağrılı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eskite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronları da oluşan sinyalleri anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. İnhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eksite olduklarında, projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. İki tip projeksiyon nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik ya da yüksek eşik değerde, ikinci tip ise Wide Dynamic Range (WDR) nöronlar olarak isimlendirilirler (1, 4).

Her iki tip nöron arka boynuzda farklı bölgelerde bulunur ve farklı uyarılara yanıt verirler. Nosisseptif spesifik nöronlar yüzeyel laminalarda yer alır ve özellikle ağrılı uyarılara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derin laminalarda yer alır ve hem ağrılı, hem ağrısız uyarılara yanıt verirler. Bu nöronlar ağrısız seviyede dokunmayla olan uyarılara yanıt vermezler. Ancak aşırı hassas hale gelebilirler ve bu durumda dokunma uyarısına karşı da yine ağrılı cevap verebilirler. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değeri aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyarıları da ağrılı olarak algılanır ve allodini gelişir (4).

Nörotransmitterler

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler yer almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler arka boynuzda ağrılı uyarının iletiminde rol alırlar. N-metil-D aspartat (NMDA) ve non NMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri için içerisine girmektedirler. Primer afferentlerden salgılanan çeşitli peptidler nosisepsiyonda rol alırlar. Bunlar P maddesi, nörokinin A, CGRP' dir. P maddesi nörokinin reseptörleri üzerinde etki eder.

Nosisseptif transmisyon ya da modülasyonda yer alan başka reseptörler de vardır. Bunlar opioid (mü, kappa), GABA, alfa adrenerjik serotonin (5HT) ve adenosin reseptörleridir. Ağrı kontrolündeki geleneksel yöntemler klasik reseptör bağ blokajına yönelmiştir. Moleküler ve genetik mekanizmaların hızlı gelişimi ağrı kontrolünde de yeni farklı yaklaşımları gerektirmektedir. İleride gen ekspresyonunu değiştirebilecek ve spesifik reseptörler üzerinde etkili olabilecek yöntemler de bulunabilir (4).

NMDA Reseptörleri

Kronik ağrıdaki uzun süreli değişikliklerde NMDA reseptörlerinin rolü önem kazanmaktadır. Bu noktada 'windup' denilen olayın santral sensitizasyonda önemli rolü vardır. Periferik reseptörlerde değişikliklerin meydana gelmesinde onkojenlerin indüksiyonu ve uzun süreli potansiyasyonu işe girer.

Uzun süreli potansiyasyon, sinaptik etkinlikte hafıza süreci sonunda oluşan ve ağrının hücre düzeyindeki hafızasını uyarır. Böylece ağrılı uyarılara karşı cevabın daha kolaylaşmasına neden olur. NMDA antagonisti ilaçların bu cevapları

azaltılabileceği ve kronik ağrı kontrolünde kullanılabileceği dűşünülmektedir. Ketamin gibi ya da MK 801 gibi ilaçlar bu değişiklikleri önleyebilmektedir, ancak yan etkileri nedeniyle klinikte kullanımları azdır (4).

Hücre içi Olaylar

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücrede bir takım yeni olaylara yol açmaktadır. Bu olaylar hücre içerisinde ağrılı uyarılara karşı duyarlılığı arttırmaktadır. NMDA reseptör kanalı, dinlenme halinde magnezyum tıkaçı ile bloke edilmektedir. NMDA reseptörünün harekete geçmesi; nörokinin reseptörlerinin hareketine ve magnezyum tıkaçının ortadan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine neden olur. Bu onkojen indüksiyonu, nitrik oksit (NO) oluşumu ve ikincil uyarılar içine fosfolipaz, polifosfoinosit, cGMP, ekosanoidler ve proteinkinaz C gibi maddelerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu ikincil uyarılar daha sonra hücrenin eksitabilitesini arttırmakta, onkojen üretimine ve hücrenin yanıt özelliklerinde uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Uzun süreli uyarı böylelikle glutamat salgılanmasına ve NO indüksiyonuna bu da hücrenin ölümüne neden olur (4).

Santral Sensitizasyon

Yukarıda tanımladığı gibi periferde travma sonrasında oluşan olaylar periferik sensitizasyon ve primer hiperaljezi denilen duruma yol açar. Burada oluşan olaylar periferdeki çeşitli olaylarla açıklanabilir. Travmadan sonra normalde ağrısız olan mekanik uyarılara karşı olan hassasiyet (allodini) meydana gelebilir.

Primer hiperaljezinin aksine ısı uyarısının eşik değerinde bir değişiklik yoktur. Bu değişikliklerin travma sonrasında spinal kord arka boynuzunda meydana gelen olaylara bağlı olduğu ve bunun da santral sensitizasyon olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu değişiklikler ağrı sırasında merkezi sinir sisteminin esnek bir yapıya sahip olduğunu da dűşündürmektedir.

C liflerini uyaracak seviyede bir ağrılı uyarının sadece arka boynuz nöronlarını değil uyarı boyunca bütün nöronal aktiviteyi de ilerleyici bir biçimde arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden ağrılı uyarı ile ilgili klinik ağrı sadece basit bir uyarı ve uyarıya karşı cevap ilişkisi değil, spinal kord nöronal aktivitesinde windup olayı da vardır. Windup olayı NMDA reseptörünün aktivasyonuna bağlıdır. Bu

nedenle NMDA reseptörleri üzerindeki etkili ajanlarla durdurulabilir. Windup olayı nöronları diğer inputlara karşı daha hassas hale getirir ve santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir. Santral sensitizasyon sırasında arka boynuzda başka değişiklikler de meydana gelir.

Birincisi, algılama alanında bir genişleme ortaya çıkar, böylece spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer alanlarda da etkili olur. İkincisi, cevaba karşı şiddet ve sürede uzama vardır ve son olarak eşik değerde düşme meydana gelir. Bütün bu olaylar postoperatif ağrı gibi akut ağrı durumlarında ve kronik ağrının değişiminde önem taşır.

Windup fenomeninin gösterilmesi günümüzdeki ağrı anlayışında son derece önemli değişikliklere yol açmıştır ve preemtif analjezi gibi yeni yaklaşımların da yolunu açmıştır. Preemtif analjezinin felsefesinde subakut ya da kronik ağrı oluşumunu azaltarak windupa yol açabilecek değişikliklerin engellenmesi yatmaktadır. Ancak kronik ağrının gelişimi sadece windup değil uzun süreli potansiyalizasyonla da ilgilidir. Uzun süreli potansiyalizasyon sinapslarda sinaptik etkinliğin artışı anlamındadır.

Periferik sinir harabiyeti myelinli afferentlerde Lamina II ve III de yeni filizlenmelere yol açmaktadır. Bu terminaller normalde ağrısız uyarıyı iletip ağrılı uyarıyı algılamak için farklı bir hassasiyette ortaya çıkmaktadır. Sinir hasarından sonra ortaya çıkan allodini de bu şekilde gelişmektedir (4).

Spinal Düzeyde Modülasyon

Ağrılı uyarı nöroaksisin çeşitli seviyelerinde, bu arada arka boynuzda da çeşitli modülasyonlara uğrar. Arka boynuzda ulaşan afferent uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirirler ve böylelikle diğer uyarıların etkisini azaltmaya çalışırlar. İnhibisyon aynı şekilde lokal inhibitör internöronlar ve inen yollarla da artırılmaya çalışılır. Arka boynuzda gelen ağrılı uyarılar pre ve postsinaptik bölgelerde yer alan opioid, alfa adreno, GABA ve glisin reseptörleri tarafından endojen ve eksojen ajanlar aracılığıyla modülasyona uğrarlar (4).

Opioid reseptörleri

Opioidler ağrı kontrolünde çok yaygın biçimde kullanılmaktadır. Presinaptik ve postsinaptik olarak arka boynuzda bulunmalarına rağmen yaklaşık %75'i presinaptik olarak yer almaktadır. Presinaptik opioid reseptörlerinin aktivasyonu nosiseptif primer afferentten nörotransmitterlerin salgılanmasını azaltır. Opioidlere karşı tolerans NMDA reseptörlerinde değişik biçimlerde yer aldığı düşünülmektedir (4).

Alfa adrenoreseptörler

Alfa adrenoreseptörlerin spinal kordaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesiyle ortaya çıkar. Alfa adrenoreseptör agonistlerinin opioid agonistleri ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (4).

GABA ve glisin

Hem GABA, hem glisin nosiseptif inputun inhibisyonunda ve allodini gibi nöropatik ağrının ortaya çıkmasında rol alırlar. GABA a ve GABA b reseptörleri hem presinaptik hem postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen GABA a reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizmayla etkili olduğu düşünülmektedir (4).

Çıkan Yollar

Spinal Yapılar

Arka boynuzdaki ikinci sınıf projeksiyon nöronları ve ön boynuzdaki bazı nöronlar çeşitli yollarla supraspinal bölgelere ulaşırlar. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik yollardır ve spinal kord içinde kontrlaterale ve anterolaterale kadranda yer alırlar. Bu durum anterolateral kordotominin ağrının geçmesinde işe yaraması gerektiğini düşündürmekteyse de her zaman başarılı olunamamaktadır. Klasik yolların yanı sıra arka kolonların derinliklerinde seyreden visseral nosiseptif yolların mezensefal ve diensefalona ulaştığı artık bilinmektedir(4).

Supraspinal Yapılar

İkinci sıra nöronları spinal kordda yukarı doğru çıkarak beyin sapından talamus ve kortekse kadar çeşitli supraspinal yapılarda sonlanırlar. Talamusta ikiye ayrılırlar. Birincisi: Ağrının sensoriyal diskriminatif özelliğini taşıyanlar ventrokaudal ve ventroposterior talamus çekirdeklerinde sonlanırlar. İkincisi: Ağrının affektif motivasyonel yönleriyle ilgili olanlar talamusun medial çekirdeklerinde sonlanır. Hayvan çalışmalarında geniş spinotalamik projeksiyonun ventral posterior talamik nükleusta yer aldığını göstermiştir (4).

Kortikal Yapılar

Üst merkezleri sensoryal diskriminatif (somatosensorial korteks) ve affektif komponenti (singulat korteks) olarak ayırma eğilimi yüksektir. Ancak bu olayı çok basitleştirmedir ve hala korteksin ağrı algılanmasındaki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Ağrının sensoriyal diskriminatif yönü ağırlı uyarının yerinin belirlenmesi ve tanımlanması ile ilgili özellikleridir. Ağrının her zaman subjektif olan şiddet ve benzeri özellikleri sensoriyal diskriminatif komponenti oluşturur. Ağrıda hoş olmayan hisler ve diğer duygusal öğeler affektif motivasyonel komponenti oluşturur. Ağrının kişiden kişiye farklılık göstermesine neden olur. Ağrının bu iki yönü birbiri içine kolaylıkla karışmaktadır.

Ağrı algılanmasındaki kortikal stimülasyonun rolü de yine farklılıklar göstermektedir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda ağırlı uyarının sensoriyal, motor, premotor, frontal, paryetal, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir. Tam olmamakla birlikte paryetal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (1, 4).

İnen İnhibisyon

Yüzyılın başından beri beynin inen çeşitli sistemlerle ağrıyı durdurmaya çalıştığı öne sürülmektedir. Bu kavram Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüş ve kapı kontrol teorisinin gelişmesine yol açmıştır. Nöroaksisin çeşitli seviyelerinde ağrı iletimi üzerinde çeşitli inhibitör etkilerin olduğu bilinmektedir.

Bu inen etkiler hipotalamus, periakvaduktal gri madde, lokus serelous gibi çeşitli supraspinal yapılardan kaynaklanmaktadır. İnen kontrol sistemi içerisinde çeşitli nörotransmitterler (serotonin, noradrenalin, GABA) bulunmaktadır. İnhibitör mekanizmaların ortaya çıkması bu yolları kullanarak çeşitli yeni tekniklerin kullanımını da gündeme getirmiştir. Bu teknikler epidural spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, transkütan elektriksel sinir stimülasyonu gibi yöntemlerdir(4).

Ağrı Hafızası

İnsanların hafızasının toplamı kültürlerini oluşturur. Hastaların ve sağlık çalışanlarının ağrıya karşı cevabı bu kültürel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Yakın zamana kadar Kore'de cerrahi sonrasında eğer postoperatif analjezi uygulanırsa yaraların daha geç iyileşeceği gibi bir kanı yaygındı. Bu nedenle de hasta ve hasta yakınları ağrı ile kendileri başa çıkmaya çalışırlardı.

Geleneksel olarak cerrahide olduğu gibi ağrı tedavisi, ağrı ortaya çıktıktan sonra başlar. Preemptif analjezi ise cerrahi öncesinde ağrının ortadan kaldırılması anlamına gelir. Preemptif analjezinin mekanizması, ağrı hafızasının oluşmadan ortadan kaldırılmasıdır. Preemptif analjezi çalışmaları Wall un 1988 yılındaki bir yazısı ile başlamıştır. Preemptif analjezinin hipotezi ağrılı uyarının ortaya çıkmadan engellenmesi ve böylelikle sinir sisteminde ağrının ortaya çıkmasının önlenmesidir.

Ağrı hafızasının boyutu ve şiddeti çeşitli etkenlere bağlıdır. Hastanın ağrıyı değerlendirmesi ve yargılaması ağrının süresinden çok şiddeti ile ilgilidir. Ağrı hafızasını belirleyen çeşitli etkenler vardır:

- Ağrının o andaki şiddeti
- Emosyonel durum
- Ağrıya karşı beklentiler
- Daha önceki ağrının ilk şiddeti

Ağrı şiddetinin kronik ağrının gelişimini de etkilediği düşünülmektedir.

Örneğin fantom ağrısı daha önce ağrı çekenlerde % 69 oranında, ağrı çekmeyenlerde ise % 7 oranında görülmektedir. Bu noktada sadece periferik

yöntemlerin değil, hastanın emosyonel ve psikolojik durumunun da işin içine girdiği görülmektedir (4).

Visseral Ağrı Mekanizmaları

Visseral ağrı mekanizmaları somatik ağrıya göre çeşitli farklılıklar gösterir. Bu nedenle visseral ağrı mekanizmasının ayrıca ele alınmasında yarar vardır.

Visseral ağrının başlıca beş önemli klinik özelliği vardır:

- Her organdan kaynaklanmaz (Karaciğer, böbrek gibi solid organların çoğu ve akciğer parankimi ağrıya karşı hassas değildir).
- Her zaman doku harabiyeti ile ilgili değildir (Barsakların kesilmesi ağrıya yol açmaz).
- Yaygındır, kolay lokalize edilmez.
- Başka bölgelere yayılır.
- Motor ve otonom reflekslerle birlikte seyreder (örneğin bulantı, kusma ve bel kaslarının kasılması gibi).

Bazı organların ağrıya karşı hassas olmaması başlangıçta bu organların afferent innervasyondan yoksun olduğunu düşündürmüştür. Ancak artık bu durumun organlarda bulunan periferik reseptörlerin fonksiyonel özelliklerine bağlı olduğu anlaşılmıştır (4).

Visseral Ağrının İletimi

Geçmişte visserlerde ayrı sensoryal reseptörler bulunduğu, bu reseptörlerin düşük şiddette uyarana maruz kaldığında uyarılmadığı, şiddetli uyarana ise ağrıya yol açtığı düşünülürdü. Bu teori somatik ağrı için geliştirilen bilgilerin visseral ağrıya uyarlanması sonucu ortaya çıkmıştır.

İç organlarda iki çeşit reseptör bulunduğunu bilinmektedir. Birinci tip reseptörler doğal uyarılara karşı yüksek eşik değere sahip reseptörlerdir. Bu tip reseptörlerin uyarılması ağrıya yol açar. Yüksek eşik değerde reseptörler kalp, venler, akciğer ve hava yolları, özafagus, safra yolları, ince barsak, kolon, üreter, mesane ve uterusu saptanmıştır. Bu reseptörler daha çok mekanik uyarılara yanıt verirler.

İkinci tip reseptörler doğal uyaranlara karşı yine çoğunlukla mekanik olmak üzere düşük eşik değerdedir. Ağrısız uyaranları daha çok kapsarlar. Bu tip reseptörler kalp, özafagus, kolon, mesane ve testislerde bulunur.

Diğer bir görüş de iç organlarda normalde yanıt vermeyen, inflamasyon ve travma durumlarında harekete geçen sessiz reseptörlerin varlığıdır. Bu tip reseptörler özellikle kronik visseral ağrılarda önem taşımakta, spinal reflekslerde ve otonom cevapta uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Kolon ve mesanedeki reseptörlerin % 40-45'inin bu tip reseptörler olduğu varsayılmaktadır.

İç organlardaki hasar ve inflamasyon motilite ve sekresyonu da etkilemekte ve nosiseptör uçlarının çevresini bozmaktadır. Bu durumda nosiseptörlerin duyarlı kalma süresini uzatmaktadır (4).

Visseral ağrının taşınmasında merkezi yollar

Visseral uyaranların daha çok anterolateral yollar, özellikle spinotalamik ve spinoretiküler yollarla taşındığı şeklindeki geleneksel görüşte de değişiklikler olmuştur. Son zamanlarda üç yeni yol, arka kolon yolu, spinotrigemino-parabrakioamigloid yol, spinohipotalamik yol üzerinde durulmaktadır. Visseral nosiseptif bilginin spinal kordan hipotalamik çekirdeklere, parabrakial çekirdek ve amigdalaya iletildiği düşünülmektedir (4).

Klinik Uygulama

Birçok klinisyen visseral ağrıyı hala nörolojik bir durum olarak değil, basit bir bulgu olarak tedavi etmeye çalışmaktadır. Ancak irritabl kolon, fonksiyonel dispepsi ve gastrointestinal sistemin açıklanamayan ağrılarında durum farklıdır.

Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmalarda böyle durumlarda gastrointestinal sistemde hipersensitivite saptanmıştır. Bu sensitizasyon ağrı mekanizmalarında daha önce anlatılan periferik ve santral sensitizasyona yol açabilir. Bu durumda santral sensitizasyona karşı kullanılan çeşitli membran stabilizatörleri ve NMDA antagonistleri devreye girebilir. Ancak bu konu henüz tümüyle araştırmalara açıktır (4).

2.2. Ağrı Tedavisi

Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ve non farmakolojik yaklaşımlar şöyle özetlenebilir;

Farmakolojik Yöntemler

Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik yöntemler tedavinin esasını oluştururlar ve genellikle analjezik kullanımını içerir. Ancak ağrıyı gidermek için klasik analjezik tedavi her zaman yeterli olmaz. Örneğin kemik ağrılarında NSAİ ilaçlar ve opioidler etkin iken, deaferantasyon ağrısında trisiklik antidepresanlar etkili olur. Enfeksiyona bağlı ağrılarda antibiyotik, gastrointestinal spazmlarda antikolinergik, konstipasyonda laksatif, arteriyel iskemide vazodilatör kullanmak nedene yönelik olarak ağrıyı geçirir.

Analjezikler periferik ve santral etkili olabilirler. Periferik etkili analjezikler NSAİ ilaçlar olarak da isimlendirilirler. Bunlar zayıf analjeziklerdir. Santral etkili analjezikler güçlü analjezikler olup, opioid ilaçlar bu gruptandırlar (9).

I- NON STEROİD ANTİ İNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİ)

NSAI İlaçlar ve Postoperatif Analjezide Kullanımı

Günümüzde NSAİ ilaçların tek başına ve opioid ajanlarla birlikte postoperatif ağrı tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. NSAİ ilaçlar farklı yapısal özelliklerine karşın ağrı, ateş ve inflamasyon tedavisinde benzer terapötik etkinliği bulunan ilaçlardır. NSAİ ilaç dozunu belli bir seviyenin üzerinde arttırmak analjezik etkiyi kuvvetlendirmez, etkinin süresini uzatabilir ancak olası yan etkilerini artırır. Opioidlerde olduğu gibi bağımlılık ve tolerans yoktur (9, 10). Başlıca kullanım alanları ağrıyı ve inflamasyonu azaltmak, ağrının sistemler üzerine oluşturacağı yan etkileri en aza indirmektir (11).

Etki Mekanizması

Geleneksel olarak NSAİ ilaçların periferik prostoglandin sentez inhibisyonu ile inflamatuvar yanıtı baskılayarak periferik noisepsiyon ve ağrı persepsiyonunu azalttığına inanılırdı. Ancak son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda NSAİ

ilaçların santral nosiseptif etkisinin olduğu, NMDA reseptör aktivasyonunu takiben beyin omurilik sıvısında prostoglandin artışını önlediği gösterilmiştir (9, 10).

Son yıllarda siklooksijenaz enziminin (COX), COX-I ve COX-II olmak üzere iki farklı izoenzimi olduğu gösterilmiştir. Bunlardan COX-I yapısal olarak bulunur ve prostoglandinlerin normal fizyolojik fonksiyonlarında rol alır. COX-II ise inflamatuvar olaylarda yaklaşık 20 kat indüklenerek bu sürecin ilerlemesine katkıda bulunur. Son çalışmalar NSAİ ilaçların COX seçiciliğini saptama yönünde yoğunlaşmıştır. Plazma yarılanma ömrü, proteine bağlanma, optik izomer varlığı gibi farmakokinetik özellikleri tedavide farklı yanıtlar alınmasına neden olur (9).

Analjezik Etkinliği

NSAİ ilaçların analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliği birbirinden farklıdır. NSAİ ilaçlardan bazıları daha çok analjezik (parasetamol, ibuprofen, etodolak, ketorolak, dipiron), bazıları antiinflamatuvar (indometazin, tolmetin), diğer bazıları da hem analjezik hem antiinflamatuvar (diklofenak, naproksen) olarak kullanılırlar (9, 10).

Postoperatif Kullanımı

Hafif ve orta şiddette ağrıya neden olan dental, artroskopik, nazal veya diğer günübürlük cerrahi girişimlerde erken postoperatif dönemde NSAİ ilaçlar tek başlarına yeterli analjezi sağlayabilirler. Bu amaçla ketorolak, diklofenak ve benzeri NSAİ ilaçlar değişik yollardan kullanılmaktadır. Özellikle günübürlük olgularda, opioid kullanımında gözlemlenebilecek olası yan etkilerden kaçınmak istenilen durumlarda NSAİ ilaçlar tercih edilmektedir (10).

Opioidlerin analjezik etkileri doza bağımlı olmasına karşın, NSAİ ilaçlarda tavan etki söz konusudur. Bu nedenle şiddetli ağrıya neden olan torakotomi, laparotomi gibi majör cerrahi girişimlerde erken postoperatif dönemde NSAİ ilaçlar tek başına yeterli analjezi sağlayamamaktadır. Literatürde, postoperatif analjezide opioidlerin NSAİ ilaçlar ile kombinasyonunun hem analjezi kalitesini arttırdığı hem de opioid gereksinimini % 30 azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca opioid gereksinimindeki bu azalma bulantı ve kusma, solunum depresyonu, sedasyon, gastrik boşalmada gecikme ve barsak hareketlerinde azalma gibi yan etkilerinin görülme insidansını da düşürmektedir (10).

II- OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioid analjezikler, morfine benzer özellikleri olan eksojen maddeler ve endojen peptidlerdir. Santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere (mü, delta, kappa, sigma) bağlanırlar (12). Opioidler bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Sık kullanılan opioidler: Morfin, petidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanildir (12, 13).

Farmakokinetikler

Emilim: Morfin ve petidin intramusküler enjeksiyonu takiben hızlı ve tam olarak emilip, 20-60 dakika sonra pik plazma düzeylerine erişirler (14).

Dağılım: Tüm narkotiklerin dağılım yarı ömürleri oldukça hızlıdır (5-20 dakika). Morfinin etki başlangıcı ve etki süresi diğerlerinden uzundur. Tüm bu ilaçların düşük dozlarının etkileri yeniden dağılım ile sonlanırken, yüksek dozların yeterince düşük plazma seviyelerine inmesi biyotransformasyona bağlı olmalıdır(14).

Biyotransformasyon: Opioidlerin pek çoğunun biyotransformasyonu öncelikle karaciğerdir. Yüksek hepatik ekstraksiyon oranları, bu ajanların klerenslerini karaciğer kan akımına bağlı kılar. Bunlardan farklılık gösteren remifentanil kan ve doku esterazları tarafından yıkılır (14).

Atılım: Morfin ve petidin biyotransformasyonu son ürünlerinin % 10'dan azı bilier yolla atılırken, diğer kısmı böbrekler yoluyla atılır. Renal disfonksiyonlu hastalarda morfin metabolitlerinin birikimi (morfin 3-glukronid ve morfin 6-glukronid) ve norpetidin birikimine bağlı olarak toksik etkileri görülür (14).

Organ Sistemlerine Etkileri

Kardiyovasküler: Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Petidin kalp hızını arttırma eğilimindeyken (yapısal olarak atropine benzer), yüksek dozlarda morfin, fentanil, sufentanil ve alfentanil vagus aracılıklı bradikardiye neden olurlar. Petidin ve morfin bazı kişilerde arteriyal kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi bir düşüşe neden olabilen histamin salınımını

uyarabilirler. Kardiovasküler cerrahide postoperatif analjezide HKA ile opioidlerin kullanımı karşılaştırılmış anlamlı sonuçlara ulaşılmış (15).

Respiratuar: Opioidler solunumu, özellikle solunum hızını deprese ederler. Duyarlı hastalarda bronkospazma ve yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilirler (15).

Serebral: Genel olarak, opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı, barbitüratlar veya benzodiazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar. Opioidlerin pek çoğunun EEG' deki etkileri minimaldir; bununla birlikte yüksek dozlar yavaş delta dalga aktivitesiyle birliktedir. EEG aktivasyonu petidine özgüdür (15).

Gastrointestinal: Opioidler peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Oddi sfinkterinin opioidlere bağlı kontraksiyonu sonucu bilier kolik oluşabilir (15).

Endokrin: Opioidler stres yanıt hormonlarının salınımını volatil anesteziyelere oranla, daha fazla bloke ederler (15).

İlaç etkileşimleri: Opioidler ile özellikle petidin monoaminoksidaz inhibitörlerinin kombinasyonu solunum aresti, hipertansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir. Barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer santral sinir sistemi depresanlarının opioidlerle sinerjistik kardiovasküler, respiratuar, sedatif etkileri olabilir (14).

III- SEKONDER ANALJEZİKLER (Adjuvanlar)

Esas kullanım alanı ağrı dışında olan, günümüzde bazı ağrı sendromlarında faydalı oldukları bilinen, birbirlerinden çok farklı gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Bu ilaçlardan bazıları direkt analjezi sağlayarak bazıları da analjezik tedaviyi güçlendirerek yarar sağlarlar. Antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, benzodiazepinler, kafein, antikonvülzanlar, bifosfonatlar, NMDA antagonistleri, alfa 2 agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, kolinesteraz inhibitörleri ve somatostatin bunlara örnek verilebilir (9).

2.3. Preemptif ve Postoperatif Analjezi

Preemptif analjezi travma veya cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önlemek anlamına gelen bir kavramdır (4). Son yirmi yılda postoperatif ağrının kontrolü için gerek yeni ilaçlar gerekse yeni yöntemlerin bulunmasına rağmen tedavide yetersizlik hala devam etmektedir. Bunun nedeni ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi yetersizliği, opioid ilaçların solunum depresyonu yapma, tolerans gelişimi veya hastada alışkanlık ve bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması veya yetersiz kullanılması, yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir. Hekim ve hemşirelerin orta ve şiddetli ağrıya yaklaşımları genellikle ağrıyı tamamen kaldırmak değil onu kısmen azaltmak şeklinde olmaktadır. Bunun nedeni de postoperatif ağrıyı, geçirilen operasyonun doğal sonucu olarak çekilmesi ve dayanılması gerektiği şeklinde değerlendirmeleridir. Ayrıca cerrah ile anestezi ve hemşire arasında organize bir ekip çalışması olmadığı için postoperatif ağrı tedavisi yeterince yapılamamaktadır. Dahası, ülkemizde bazı hastanelerde anestezi uygulamalarının halen hekim olmayan teknisyenler tarafından yürütülüyor olması da hastaların postoperatif ağrı sorunlarına ne kadar ciddi yaklaşıldığını göstermektedir. Her ne kadar burada sözü edilen hatalar ve yetersizlikler devam ediyor ise de ülkemizde bazı hastanelerde konuya ciddiyetle eğilen ve organize olmuş ekiplerin varlığı sevindiricidir (9, 16).

Cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner disfonksiyon, kas metabolizması ve fonksiyonunda bozulma, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler meydana gelir. Üst batın ve toraks cerrahisi sonucunda akciğer vital kapasitesinde azalma, tidal volüm rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu ekspiratuvar volümde azalma gibi pulmoner değişiklikler olur. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyona bağlı ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artmasına ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucu pulmoner kompliansta azalma, derin soluk alamama ve güçlü öksürük, bazı vakalarda hipoksemi, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon, atelektazi ve pnömoni gelişir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de artırır. Barsak distansiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı

bandaj veya karın sargıları ve hastanın derin soluma veya öksürmesiyle ağrısının artacağı korkusu, ventilasyonu daha da bozabilir (16).

Ağrı sempatik nöronları uyararak taşikardi, strok volümde kardiyak işte ve myokard oksijen tüketiminde artışa neden olur. Myokard iskemisi veya infarktüs riski artabilir. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması, venöz staz ve trombosit agregasyonu, derin ven trombozu riskini de arttırır (16).

Operasyon sonrası ileus, bulantı ve kusma, iç organlar ve somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif impulsları da içeren birçok nedenden oluşabilir. Ağrı, üretra ve mesane hipomotilitesine yol açarak idrar yapmayı güçleştirebilir. Bu etkiler özellikle ileus vakalarında çok rahatsızlık vericidir ve hastanın hastanede kalış süresini uzatır.

Ağrıya bağlı olarak suprasegmental refleks yanıtlar artar. Artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artar, anabolik hormonların (insülin, testesteron) sekresyonu ise azalır (16).

Bu değişiklikler sonucunda sodyum ve su retansiyonu, kan şekerinde, serbest yağ asitlerinde, keton cisimleri ve laktatta artış olur. Metabolik substratlar depolardan mobilize edilir. Bu olaylar devam ederse katabolik bir durum ve negatif nitrojen dengesi meydana gelir. Bunların birçoğu mevcut analjezi tekniklerinin kullanılmasıyla ortadan kaldırılabilir veya azaltılabilir (16).

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi daha ekonomik bir hale getirme olmalıdır. Ameliyat sonrası oluşan ağrı, ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, preemptif analjezi, kullanılan anestezi ajan, hasta psikolojisi ve çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Ameliyat sonrası ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Dolayısıyla, her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur(16).

Uygulama Şekillerine Göre Postoperatif Ağrı Tedavisi Yöntemleri

İntravenöz Yol

Postoperatif erken dönemde opioidlerin küçük bolus dozlar halinde İV kullanımları geleneksel bir yöntemdir. İV opioid uygulaması geç dönemde, özellikle geceleri ancak hastanın solunum depresyonunu saptayabilecek şekilde yakından gözlenebildiği durumlarda kullanılmalıdır. Bu yöntemde opioidlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Sabit ve etkin plazma konsantrasyonları sağlamak amacıyla opioidler sürekli İV infüzyon şeklinde de verilebilir. Analjezinin yetersiz olduğu durumlarda ise bolus enjeksiyonlar yapılabilir. Sürekli İV infüzyon ve HKA yöntemleri plazmadaki ilaç konsantrasyonlarında meydana gelebilecek dalgalanmaları en aza indirir.

Burada en çok kullanılan opioidler morfin ve petidindir. Diğer opioidler de bu yöntemle kullanılabilirler. Nonopioid analjezikler içinde İV kullanılacak olanlar lizin asetilsalisilik asid, metamizol ve ketorolak olabilir.

İntramusküler Yol

Analjezik ilaçların İM kullanımı postoperatif dönemde değişik derecelerde hipotermi veya dolaşım bozukluğu nedeniyle kan akımının yavaşlaması sonucu ilacın absorpsiyonunun azalmasına, dolayısıyla etkinin beklenenden farklı olmasına yol açabilir. Bu nedenle postoperatif analjezi için bu yol pek tercih edilmemelidir. Buna rağmen ülkemizde en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde opioidlerden en çok morfin ve petidin, nonopioidlerden metamizol ve diklofenak kullanılmaktadır. HKA yöntemi bu yol ile de kullanılabilir. Deltoid kas içine yerleştirilen bir iğneye pompa bağlanarak uygulama yapılır. Enjeksiyonların rölatif olarak ağrısız olduğu, gerçekten lokal ve enflamatuar komplikasyonların olmadığı gösterilmiştir.

Oral Yol

Küçük cerrahi girişimlerden sonra veya kuvvetli analjeziklere gereksinimin azaldığı 1-3. günden sonra hasta ağızdan gıda almaya başladığı zaman oral yol kullanılabilir. Ancak opioidlerin oral kullanımının bazı dezavantajları vardır (16).

1. Absorpsiyon ince barsaklarda olur. Oysa ameliyat sonrası mide boşalmasında gecikme vardır. Bu yüzden ağızdan alınan ilacın absorpsiyonu gecikir.

Tekrarlanan dozları takiben, gastrik motilite başladığında fazla miktarda ilaç ince barsaklara geçer. Morfin sülfat tabletleri abdominal cerrahiden sonra ilk 24 saatte absorpsiyonu geciktiği için postoperatif erken dönemde önerilmemektedir.

2. Anestezi ve cerrahiye bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma ilaçların oral kullanımını engelleyebilir.

3. Opioidlerin oral kullanımı, barsak duvarı ve karaciğerden ilk geçişte metabolize olmalarına yol açarak biyo yararlılıklarını azaltır.

Güçlü analjeziklere gereksinim azaldığında zayıf opioidler veya NSAİ ilaçlar oral yolla kullanılabilirler. Günümüzde en çok kullanılan non opioid ilaçlar asetil salisilik asit, ibuprofen, naproksen, fenilbutazon, diflunizal, piroksikam, indometazin, metamizol, mefenamik asit, parasetamol, ketorolak, diklofenak sodyum ve diklofenak potasyumdur. Bu analjezikler postoperatif dönemde somatik ve inflamatuvar ağrılarda tek başlarına yeterli olurlar. Abdominal ve visseral ağrılarda ise opioidlere gereksinimi azaltırlar. Bu grupta bulunan ajanların bir tavan etkileri vardır. Yani dozun belli bir düzeyin üzerine çıkarılması etki süresinin uzamasına yol açsa bile ilave analjezik etki oluşturmaz. Tersine yan etkilerde artışa neden olur. NSAİ ilaçların hemen hepsinin siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı önemli bazı yan etkileri vardır. Bunlar gastrointestinal irritasyon ve kanama, immün yanıtta değişiklik, hepatik, renal ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluk, allerjik reaksiyonlar, agranülositoz, trombosit agregasyon inhibisyonu, su, sodyum ve potasyum retansiyonudur. Gastrointestinal erozyon ve kanama en ciddi yan etkileridir (16).

Geçmişte hem hekimler hem de anestezi uzmanları ameliyat sonrası ağrıyı hastanın çekmesi gerektiğini düşündükleri için postoperatif analjeziye gereken önem verilmemiştir. Literatüre baktığımızda 1950'lerden beri hastaların postoperatif ağrı yönünden yetersiz tedavi gördükleri ve bu oranın % 30 ile % 70 arasında değiştiğini görmekteyiz. Akut ağrının ortaya çıkardığı tıbbi durumlar da göz önüne alınırsa postoperatif ağrının tedavi edilmesi gerekliliği bir kez daha ortaya çıkmaktadır (17).

Akut ağrı; duyuşsal, algısal ve emosyonel deneyimler sonucu otonomik, davranışsal ve psikolojik yanıtların ortaya çıkmasını sağlar. Ağrının algılanması ya doğrudan ya da mediyatörlerin nosiseptörleri aktive etmesiyle mümkündür.

Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik olaylar şu şekilde sıralanabilir:

- Gerek doku hasarının olduğu gerekse komşu alanlarda ağrının algılanmasında rol oynayan nörohümorale değişikliklerin meydana gelmesi
- Arka boynuzda hem sinaptik fonksiyonlar hem de nosiseptif değerlendirmede değişikliklerin görülmesi
- Hiperglisemi ve negatif azot dengesinin gelişmesi gibi nöroendokrin değişikliklerin görülmesi
- Bölgesel kan akımında azalmaya yol açma, aynı zamanda kan basıncı ve kalp hızında artmaya sebep olan sempato-adrenal sistemde görülen değişiklikler şeklindedir.

Akut doku hasarına yanıt, doku hasarının olduğu bölgede meydana gelen primer hiperaljezi veya komşu bölgelerde ortaya çıkan sekonder hiperaljezi şeklinde olmaktadır. Primer hiperaljezi hasardan birkaç dakika sonra ortaya çıkıp hem ısı hem de mekanik uyarılara duyarlılığın artması ile ilgilidir. Geç dönemde ortaya çıkan sekonder hiperaljezi ise sadece ısı uyarısına artmış duyarlılık ile karakterize hem periferik sensitizasyona hem de santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığından daha karmaşık yapıdadır.

Yaygın doku hasarının ardından nörojenik uyarılarda hem hipotalamusu hem de hedef organları etkileyerek nöroendokrin yanıtlarda değişikliklere sebep olurlar. Stres yanıtı olarak tanımlanan bu olaylarda kortizol, glukagon, katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin, testesteron gibi anabolik hormonlarda azalma gözlenir. Sonuçta hiperglisemi ve negatif azot dengesi oluşur. Bu arada gelişen glükoneogenez, glükogenoliz, proteoliz ve yağ metabolizmasındaki artış kısa dönemde hasar gören organizmaya yararlı gibi görünse de uzun dönemde ve aşırı olduğunda zararlı olmaktadır. Ayrıca akut cerrahi travma sonrası prolaktin, beta endorfin, tiroid hormonları ve arginin vazopressin salgılanmasında da artış olmaktadır. Prolaktin için stres yanıtının başlangıç modülatörü denilmekte, beta endorfinin ise üç kat civarında arttığı ve postoperatif dönemde bunun sürdüğü belirtilmektedir.

Akut ağrı, hedef organ olarak kalpte, akciğerde, vasküler sistemde, hasar bölgesi ve merkezi sinir sisteminde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bilindiği gibi sempatoadrenal ve nöroendokrin aktivasyondaki artış myokard oksijen tüketim ve sunumunu etkilemekte, iskemi ve akut kalp yetmezliğine bile neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra pulmoner fonksiyonlardan tidal volüm vital kapasite, zorlu ekspiratuvar volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi etkileyerek sonuçta hipoksi ve hipokapniye neden olabilmektedir. Postoperatif yetersiz tedavi edilen ağrı, derin ven trombozunun gelişmesine de uygun bir ortam hazırlamaktadır.

Akut ağrı nedeniyle hasarlı bölge ve çevresinde hümorale, anatomik ve nörolojik değişiklikler ortaya çıkmakta, ağrının sürekli ve ilerleyici olarak artışı da sinir kompresyonu, gerilme, enfeksiyon hematoma ve tümöre bağlı olarak nosiseptörlerin sürekli uyarılmasına bağlı olmaktadır. Oluşan bu nosiseptif uyarı merkezi sinir sistemini tüm düzeylerde etkilemektedir. Yüksek kortikal merkezler ve limbik sistemden gelen yanıtlar ile ağrının şiddeti modüle edilir ve emosyonel stres ve anksiyete artar. Bu anksiyete ve korku hipotalamusu etkileyerek kortizol ve katekolamin salgılanmasına yol açar. Ayrıca gelişen sekonder hiperaljezi sonucu sempatik vazokonstriksiyon ve şiddetli kas spazmı ağrıyı daha da arttırarak psikolojik durumu iyice ağırlaştırır. Sonuçta ağrılı hastada uykusuzluk ve moral bozukluğu da oluşur.

Postoperatif Ağrı

Dünyada her yıl 50 milyondan fazla insan ameliyat olmakta ve bunların ağrılarına karşı alınan önlemler hasta yakınında yapılan intramusküler enjeksiyondan öteye geçmemekteydi. Ağrının postoperatif iyileşmeyi önlediği bilinmektedir. Ağrı ortadan kaldırılabiliirse postoperatif morbidite ve mortalite insidansı da azalacaktır. Hasta erkenden ayağa kalkabilecek, hastanede kalma süresi kısalabilecek, tedavi giderleri azalacaktır. Böylece gerek hastanın güvenliği gerekse ağrı tedavisinin yan etkileri arasında oldukça iyi bir denge kurulabilecektir. Aslında hastaların tıbbi durumları, ağrıya ve cerrahiye verdikleri yanıtları, kişisel tercihlerinin farklılık göstermeleri sebebiyle postoperatif ağrı tedavisinde kesin sınırlar çizmek hayli zordur. Böyle sınırlar çizmek yerine ağrıyı önlemek ve tedavi etmek için farklı seçenekleri bilmek ve doğru biçimde bunları özenle uygulamak esas olmalıdır.

Bunun için de etkin preoperatif değerlendirme ve premedikasyonun yapılması, derin reyonel blokaj ve yüzeysel genel anesteziyle ağırlı uyarının önlenmesi gerektiği bildirilmektedir.

Preemptif analjezi, hasar sonrası nosiseptif uyarının spinal korda ulaşmasının bloke edilmesi ile santral sensitizasyonun önlenmesidir. Eğer santral sensitizasyon önlenirse afferent sinyaller daha az sensitize olur ve daha az ağrı oluşur. Santral sensitizasyonun önlenmesi için cerrahi bölgesinde oluşan ağırlı uyarının spinal korda ulaşması engellenmelidir. Bunun için genel anestezinin reyonel veya sistemik analjezikler ile desteklenmesi gerekir. Bununla birlikte bu ajanlar cerrahi insizyon öncesi verilmelidir. Kabul gören genel klinik görüş cerrahi öncesi analjezinin postoperatif ağrıyı azalttığıdır. Cerrahi sonrası ağrının azalmasının muhtemel mekanizmaları;

- 1- Analjezik ilacın etkisinin postoperatif dönemde de sürmesi
- 2- Kullanılan ajanların antienflamatuar etkisi
- 3- Cerrahi sırasında kullanılan genel anestetiğin miktarının azalması

Kontrendikasyon yoksa hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıda tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanmalıdır. Ancak orta ve şiddetli ağrıda opioidler tek başına ya da NSAİ ilaçlar ile kombine edilerek uygulanmalıdır. NSAİ ilaçlar ağrıkontrolünde yetersiz kalsalar bile opioid gereksinimini azaltıcı dolayısıyla opioidlerin yan etkilerini azaltıcı etkiye sahiptirler. Parenteral uygulama için sınırlı preparatları olsa da rektal ve sonradan oral kullanımları mümkündür. NSAİ ilaçlar trombositopeni veya koagülopatisi olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Ancak bazı salisilatların ve asetaminofenin trombosit agregasyonunu etkilemedikleri yönünde çalışmaların olduğu da unutulmamalıdır.

NSAİ ilaçlarda periferik uygulama da vardır. Bu ilaçlar yara yerine eklem içine lokal anestezi ile birlikte periferik blok veya RİVA yönteminde kullanılmaktadır. Ancak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Analjezikler başlangıçta düzenli bir zaman diliminde uygulanmalıdır. Örneğin 48 saat süreyle opioide gereksinimi olan hastaya 36 saat süresince morfin düzenli olarak uygun yoldan verilmelidir.

Analjezi süresi saptandıktan sonra, ağrının ortaya çıkmasına engel olacak şekilde, doz sıklığı ayarlanarak analjezikler verilmelidir. Hasta uykusunda analjezik almayı reddedebileceği için ilacın verilmesi uykuya rastlamayacak biçimde düzenlenmelidir.

Postoperatif ileri dönemde opioidin gerektiğince verilmesi kabul edilebilir. Bu dönemde analjezik gereksinimi azaldığından yan etkiler de azalacaktır. Klinisyen hastayı düzenli aralıklarla değerlendirip uygulanan tedavinin etkinliği, yan etkileri, dozda ve sıklıkta bir değişiklik yapıp yapılmaması gerektiğine karar vermelidir.

Postoperatif Analjezi Teknikleri

1- Opioid Uygulanması

- İM -Rektal -Oral transmukozal
- İV -SC -Transdermal
- Oral -HKA -İntranazal
- Epidural -Sublingual

2- Non Opioid Analjezik Uygulanması

- Parasetamol -NSAİİ -Metamizol

3- Bölgesel Yöntemler

- Epidural -Spinal -Paravertebral
- Periferik sinir bloğu -Yara infiltrasyonu -İntraplevral
- İntraartiküler

4- Nonfarmakolojik Yöntemler

- TENS -Kriyoanaljezi -Akupunktur

5- Psikolojik Yöntemler

Majör cerrahiden sonra tercih edilen parenteral yol İV uygulamadır. Bu yol hem bolus enjeksiyona hem de sürekli infüzyona uygundur. İV yaklaşımda bir sorun ortaya çıktığında İM veya cilt altı uygulamalarına seçenek olarak rektal ve sublingual uygulamalar düşünülebilir. Oral yol elverişli ve ucuzdur. Hasta ağızdan almaya

başladıktan sonra en uygunu oral yoldur ve günübirlik hastalarda ağrı tedavisinin temelini oluşturur.

Postoperatif analjezide nöroaksiyel nöral blok ile karşılaştırıldığında periferik sinirlerin lokal anestetiklerle efektif blokajı ile daha etkili bir ağrı kontrolü, postoperatif opioid tüketiminde azalma, yara hassasiyetinde azalma (primer hiperaleji) sağlandığı gözlenmiştir. Ancak geniş alanları içeren cerrahilerde cilt, cilt altı ve fasiayı içine alan tüm cerrahi dokulara lokal anestetik infiltrasyonu pratik değildir. Lokal anestetik konsantrasyonu azaltılarak sistemik toksik doza ulaşmadan yeterli volüm elde edilebilir.

Periferik sinir bloğu nosiseptif uyanların transmisyonunu önler. Periferik sinir bloğu teknikleri infiltrasyon tekniklerine göre tek enjeksiyonla geniş bölgelere de anestezi ve analjezi oluşturma yeteneğine sahiptir ve santral blok tekniklerine göre (subaraknoid veya epidural) daha efektiftir. Boyun, toraks, abdomen veya ekstremitelerde tek taraflı analjezi sağlayabilir ve opere olmayan tarafta sempatik ve motor blok daha az olur veya olmaz. Sürekli postoperatif analjezi kateter yerleştirilerek periferik sinir blokajı ile sağlanabilir. Postoperatif ağrı tedavisi yönteminin seçimi ameliyatın yeri, tekniği, kullanılan cihazlar, izlem olanakları ve hekimin uzmanlığına bağlıdır. Günümüzdeki tedavilerle elde edilen başarısız sonuçlar opioidlerin kalitesine değil ilaç uygulama tekniklerindeki yetersizliğe ve ağrı ölçüm skorlarının kullanılmamasına bağlıdır.

Tedavide akut ağrının psikolojik boyutlarını da anlamak ve gerektiğinde farmakolojik olmayan yöntemler kullanmak gereklidir. Hastalara ağrılarından kurtulmayı umabilecekleri, buna hakları olduğu öğretilmelidir. Hekimler eğer hastalarına uygulayacakları ilacı, dozunu ve yöntemini uygun seçerlerse, hemşirelerini iyi eğitirlerse ve çok dikkatli bir izleme yöntemi kullanırlarsa postoperatif analjezide başarılı olunmaması mümkün değildir. Bunun yanı sıra kurumlar da; hastalarına en uygun, en iyi ve en modern ağrı tedavisini sağlamak için gerekli tüm kaynaklarını geliştirmeli ve gerekli etkinlikler için kim ve hangi bölümlerin sorumlu olacağını belirlemelidir.

Hastalara etkin ağrı kontrolünün, kendilerine uygulanan tedavinin önemli bir bileşeni olduğu, giderilmeyen ağrıda iletişimin gerekliliği ve ağrıdan

yakındıklarında ilgili kişilerin kendilerine yardımcı olacakları konusunda bilgi verilmelidir. Tedavideki amacın, ağrının tamamen giderilmesi değil dayanılacak düzeyde tutulması olduğu da ayrıca söylenmelidir (17).

2.4. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır (18). Hastada sıkıntı, depresyon yaratan ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır (1). Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir. Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur (18). Ağrının dışında, emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtının oluşmasında rol oynar (1).

Cerrahi travmada oluşan fizyopatolojik değişiklikler gruplandırıldığında;

1. Ağrının algılanması sırasında hasar bölgesinde ve çevresinde oluşan nörohümorale değişiklikler:

- Katabolik hormonlarda artış (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler)

- Anabolik hormonların inhibisyonu (insülin, testosteron)

2. Medulla spinalis arka boynuzdaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif olaylardaki değişiklikler;

- Hipotalamik merkezlerin aktivasyonu ile ACTH, beta endorfin ve diğer hipofiz hormonlarının salınımı

3. Kalp hızı ve kan basıncında yükselme ve rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyondur (1,18).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Segmental refleksi parolitik ileusa yol açarak bulantı, kusma ve abdominal distansiyona yol açabilir. Abdominal distansiyon, restriktif solunuma ve pulmoner disfonksiyon gelişmesine katkıda bulunur.

Tromboembolik Komplikasyonlar

Postoperatif abdominal ağrı, ağrıyı agreve edeceğinden korkulduğu için fizik aktiviteyi azaltır. Hareketsizlik venöz staza yol açarak, kanın alt ekstremitelerde göllenmesine neden olur. Anksiyeteyi, kan viskozitesini, pıhtılaşma zamanını, trombosit agregasyonunu artırır. Staz ve pıhtılaşmanın artması derin ven trombozu ve pulmoner emboli olasılığını artırır (19).

2.5. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir (1). Hasta tarafından şikayet edilen ağrı, karmaşık yapılı ve çok boyutlu olup kişiye özgüdür, subjektiftir. Organizmanın eksojen veya endojen bir uyarıya verdiği bu biyolojik aktif yanıtın dört komponenti vardır (1, 18).

Sensoryal-diskriminatif

Ağrılı uyarının nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesi.

Kognitif

Ağrılı uyarının hastanın geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek ağrı hissinin belirlenmesi.

Afektif (emosyonel)

Değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtın (korku, huzursuzluk) değerlendirilmesidir.

Vegetatif ve Somatomotor

Ağrılı uyarının oluşturduğu spinal ve supraspinal refleks yanıtın (terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon) değerlendirilmesidir (1,18).

Hastanın ağrısı değerlendirilirken amaç doğru tedaviye ulaşmak olmalıdır. Hasta kendine özgü, subjektif bir histen söz etmektedir, bu değerlendirmenin, ağrı hissi yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılması gereklidir.

Subjektif bir his olan ve kişiden kişiye farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Ağrının ölçümünde kullanılan yöntemler genel olarak çok boyutlu ve tek boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılabilir.

- Çok Boyutlu Yöntemler: Kronik ağrılı hastalar için uygundur (Mc Gill ağrı skalası gibi) (18).
- Tek Boyutlu Yöntemler: Ağrının şiddetini saptamak amacıyla kullanılır

(Kategori, sayısal ve görsel skalalar gibi).

Kategori Skalaları: Sözel skalada (VRS), hasta ağrı şiddetini tanımlayan sözcüklerin sırayla dizildiği listeden kendisine uyanı seçer. Bu skala yeterli ayrıntı vermekten uzaktır. Yüz skalası yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır ve genellikle çocuklarda kullanılır.

Sayısal Skalalar: Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu 0 (hiç ağrısı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü uygulanabilir.

Görsel Skalalar: En sık kullanılan Vizüel Analog Skaladır (VAS). Hastadan 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrısının yerini göstermesi istenir. Çizginin solu ağrısızlığı, sağı dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterir (1, 18, 20, 21).

Sayısal ve görsel skalalar (NRS, VAS) ağrı şiddetini daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda verirler. Bu yüzden yaygın olarak birçok ağrı kliniğinde kullanılmaktadırlar. Ağrı değerlendirmesinde, çocukların kendi ifadesinin yanı sıra davranışları ve biyolojik parametrelerinin de kullanıldığı bazı objektif kriterleri içeren skalalar da geliştirilmiştir.

Postoperatif dönemde hasta takibinin en önemli komponentlerinden biri olan ağrı değerlendirilmesinin sık aralıklarla yapılması gerekmektedir. HKA uygulanacaksa yeterli bilgi ve deneyime sahip ayrı bir ekibin hastayı izlemesi gerekmektedir (18).

2.6. HKA Yönteminin Özellik ve Avantajları

HKA

Genel bir kavram olarak ele alındığında; herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilebiliyorsa; bu yöntem HKA olarak tanımlanabilir (18).

HKA Tarihçesi

HKA nın başlangıcı; 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır (1). Sechzer'in 1965 yılında feedback mekanizmasıyla analjezik dozunu hastanın kendi kendine aracısız alabilmesi için bir sistem geliştirmesiyle HKA cihazlarının prototipi ortaya çıkmıştır. Hasta tarafından algılanan toplam ağrı onun tolere edebildiği toplam ağrı olarak değerlendirildiğinde, ağrının daha fazla artmasıyla hastanın analjezi gereksinimi doğmakta ve bu kendi kontrolünde cihaz yardımıyla süratle giderilmektedir. Cardiff Palliator cihazı ilk HKA cihazıdır (22). HKA 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (1).

HKA Güvenilirliği ve Etkinliği

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece opioidlerin yan etkilerinin görülme sıklığı azalır. Bu yöntemde analjezik ilacı, hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır(22).

HKA Tanımları ve Monitörizasyonu

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi, HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür (1).

Yükleme Dozu (Loading dose)

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazın etkin şekilde kullanılmasını engeller. Ayrıca

erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu intraoperatif ve hatta preemptif olarak verilebilir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu” (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur. MEAK özgün bir değer değildir. Kişiler arasında MEAK plazma düzeyleri beş kata kadar farklılık gösterebilir. Bunun için yükleme dozunu etkiye göre titre etmek doğru olur. Yükleme dozunun doğru olması ağrıyı hızla azaltır. Anestezi tipi de yükleme dozunu etkiler. Opioid ağırlıklı anestezi alan hastalar postoperatif dönemde volatil anestezi tekniği uygulamalarına göre daha az analjezik ihtiyacı gösterirler (1, 18, 22).

Bolus Doz (Demand Dose)

HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (1). Bu sırada sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltabilir ve daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir (18, 22). Bolus dozun her hasta için optimal miktara ayarlanması önemlidir. Bolus dozun belirlenmesinde aralarında korelasyon olmamasına rağmen, vücut ağırlığı yardımcı olur (1). Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir (22). Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz % 25-50 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz % 25-50 oranında azaltılmalıdır (1, 18).

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)

HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin

başlama hızı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir (1,18). Literatürde kilitli kalma süresini belirleyen sistematik çalışma yoktur (22).

Limitler

Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (1).

Bazal İnfüzyon

HKA'nın sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonun başlangıcında opioidin plazma düzeyi; infüzyon hızı, eliminasyon hızını dengeleyene kadar artar. Analjeziğin plato düzeyine ulaşması için gereken zamanı seçilen ilacın yarılanma ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu verilmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Ayrıca hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidirler. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı hecmesidir. Bu tip ağrının giderilmesi için basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir.

Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılır. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir.

Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için düşünülmüştür. Bu modelde 60 dakika

içerisinde yapılmış olan bolus sayısı, infüzyon hızını belirler. Amaç, hastanın harcadığı eforu azaltırken, doz aşımını engellemektir (1).

Hasta Seçimi

Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir. HKA için seçilen hastalar her zaman dikkatli ve istekli olmalı, tüm prosedürü iyice anlamalı ve ağrı tedavisinde aktif ve istekli bir şekilde yer almalıdır (18).

HKA, majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir.

Ancak; cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca allerjisi olanlarda, postoperatif analjezinin oral analjeziklerle tedavi edilebildiği hastalarda HKA endikasyonu yoktur(18).

Monitorizasyon

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA'nın temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmadır. Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Hastaların çoğunluğu iyi bir nedenleri olmadan kendilerine kuvvetli ve zararlı olabilecek bir ilacı vermektan kaçınmaktadırlar. Bundan daha önemlisi uyuduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaktadırlar (1).

HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir. Bunların önlenmesinin yolu hastanın doğru monitörizasyonudur. HKA kullanımı sırasında izlenmesi gereken parametreler konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Elbette öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir. Opioidler kullanılıyorsa

erken ve geç solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Oksijen saturasyonunun takibi önemli bilgi verebilir. Hastanın vital bulguları ve ek takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Monitörizasyonun bir diğer komponenti cihazın izlenmesidir. Takip parametreleri izlenirken hastanın bolus istek sayısı, 24 saatlik total bolus ve istek sayıları da kaydedilmelidir. Ayrıca cihazın alarm sistemleri de takip edilmelidir (1).

HKA uygulamalarının yakın takip gerektirmesi, özellikle yeterli elemanı bulunmayan servislerde uygulanamayacağı ön yargısını doğurmaktadır. Oysa erken postoperatif dönem diyebileceğimiz ilk 4 saatin dışında, 2 saatte bir hastanın parametrelerinin kaydedilmesi nöbetçi ekibe ek bir yük getirmeyeceği gibi ağrısız bir hasta hemşire yardımına daha az gereksinim duyacaktır (1).

Postoperatif ağrı giderilmesinde HKA etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Aralıklı İM veya devamlı İV gibi konvansiyel uygulamalara göre yan etki yönünden dezavantajı yoktur. Opioid uygulamasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Mekaniksel, elektriksel ve programlama hatalarına bağlı olarak potansiyel ölümcül tehlikeler arz eder. Yaşlılarda özellikle hipnotiklerle birlikte HKA uygulamalarında yan etkiler artmaktadır. Küçük çocuklar ve debil yaşlılarda yöntem etkin değildir. Maliyet açısından, sağlık personeli maliyeti düşük, fakat teknoloji maliyeti yüksektir. Günümüzde optimal analjezik ilaç uygulamasında HKA en iyi sistem olarak görülmektedir (22).

2.7. Petidin

1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için çalışan araştırmacılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen fark edilen bir fenilpiperidin türevidir. İlk yapılan sentetik opioiddir. Fentaynl, sufentanil, alfentanil ve phenoperidine petidinin kimyasal analoglarıdır. Yapısal olarak petidin, atropine benzer ve orta derecede atropin benzeri antispazmodik etki gösterir. Bununla birlikte petidinin temel farmakolojik etkisi morfin gibidir. Analjezik etki, spinal ve supraspinal düzeyde oluşur. Supraspinal analjeziye beyin sapında bulunan çekirdeklerden omurilik arka boynuzuna ve trigeminusun duyuşal çekirdeğine giden inisi inhibitör yollarının aktivasyonu neden olur ve supraspinal düzeydeki analjeziden M1 reseptörleri sorumludur. Ayrıca talamustaki nöronlarda ve diğer bazı

subkortikal yapılardaki etkinin de supraspinal düzeydeki analjeziye kısmen etkisi vardır (23).

Spinal düzeyde ise opiatların etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı (duyusal) nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Opioid ilaçlar bu sinapsta presinaptik opioid reseptörleri (Delta ve Kapa reseptörler), aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Spinal düzeydeki analjezide M1 reseptörlerinin yeri yoktur (24).

Opiat analjeziklerin ağrı eşiğini yükseltmekle beraber bunun sabit bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık bu tür ilaçların ağrıya karşı reaksiyonu azalttıkları ve hastanın ağrıya dayancını artırdıkları konusunda tam bir görüş birliği vardır. Bu bilgiler, narkotik analjeziklerin etki yerlerinin kısmen indirek duyuşal yol (Spinoretiküloensefalik polisınaptik yolak) üzerinde bulunduğunu telkin eder (24) .

Farmakokinetik: Petidin morfinin yaklaşık 1/10'u kadar potenttir. IM yoldan uygulanan 80-100 mg petidin aynı yoldan verilen 10 mg morfinin etkisini gösterir. Morfinden daha kısa etki süreli bir opioid agonisti olan petidin etki süresi 2-4 saattir. Eşit analjezik dozlarda morfin gibi sedasyon, öfori, bulantı ve kusma ve solunum depresyonu yapar. Morfinden farklı olarak gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir, bununla birlikte oral alındığında IM uygulamadakinin yarısı kadar efektif olur (25, 26).

Metabolizma: Petidin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. İlacın yaklaşık %90'ı demetilasyonla norpetidine ve hidrolizle petidinik asite dönüşür. Norpetidin tedricen norpetidinik asite hidrolize olabilir. Asidik metabolitler inaktiftir ve sıklıkla konjugasyonu takiben idrarla atılırlar. Az miktarda petidin (sıklıkla %5'ten az) değişmeden idrarla atılır. Petidinün üriner atılımı idrar ph'ına bağımlıdır. Örneğin üriner ph 5'in altına incek olursa ilacın %25'i idrarla değişmeden atılır. Bu yüzden idrarın asidifikasyonu, petidinün hızlı eliminasyonu amacıyla kullanılabilir. Norpetidinün eliminasyon yarı ömrü 15-40 saattir ve petidin uygulanmasını takiben 3 gün boyunca idrarda tespit edilebilir. Bu metabolit santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir ve ilacın ana bileşiminin yarısı kadar etkilidir. Norpetidin toksisitesi myoklonus ile karakterlidir ve genellikle uzun süreli uygulamalarda, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar (25, 27)

Eliminasyon yarı ömrü: Petidinin eliminasyon yarı ömrü 3 ile 4.4 saat arasında değişir. Petidin klirensi primer olarak hepatik metabolizmaya bağlıdır. Bu yüzden enzim sistemlerini doyuracak yüksek doz opioid uygulananın, ilacın eliminasyon yarı ömrünün uzamasıyla sonuçlanması mümkündür. Bununla birlikte 5 mg/kg üzerindeki petidin dozları bile eliminasyon yarı ömründe uzamaya neden olmaz. Petidinin yaklaşık %60'ı plazma proteinlerine bağlanır. Yaşlı hastalarda petidinin plazma proteinlerine bağlanması azalır ve bu plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu ve opioidlere duyarlılığı artırır. Alkoliklerde petidine ve diğer opioidlere karşı oluşan tolerans artışı, dağılım volümündeki artış sonucu petidinin düşük plazma konsantrasyonuna işaret eder (27).

Yan etki: Terapötik dozlarda petidin ortostatik hipotansiyona neden olur. Gerçekte, petidin enjeksiyonundan sonra gelişen hipotansiyon, eşit analjezik dozlardaki morfinin neden olduğu hipotansiyondan daha sık ve daha şiddetlidir.

Petidin, morfinin tersine sıklıkla bradikardiye, ancak bazende bunun yerine atropin benzeri yapısı nedeniyle kalp atım hızında artışa sebep olur. Yüksek doz petidin myokardiyal kontraktilite ve stroke volümde azalmaya, kardiyak dolum basıncında ise artışa neden olur. Bu direk depresan etki sadece petidine özgü olup diğer opioidlerde görülmez (6).

Petidinin yüksek dozları, serebral irritasyona ve felçlere neden olabilir. Bu etki santral sinir sistemine stimulan etkisi olan norpetidin metabolitinin birikimine bağlıdır. Norpetidin böbrek yetmezlikli hastalarda da akümüle olabilir.

Petidin solunumu deprese eder ve bu etkisi morfinden daha kuvvetli olabilir. Petidin plasentadan kolayca geçer ve doğumda, umbilikal kord kanındaki petidin düzeyi maternal plazma düzeyini aşabilir. Bununla birlikte petidin, yenidoğanda morfinden daha az solunum depresyonuna neden olur.

Petidin morfinden daha düşük derecede konstipasyona ve üriner retansiyona neden olur. Eşit analjezik dozların enjeksiyonundan sonra petidinin neden olduğu safra yolu spazmı morfinden az, ancak kodeinden fazladır. Petidin myosise neden olmaz ancak orta düzeydeki atropin benzeri etkisi yüzünden midriyasis oluşturmaya meyillidir. Ağız kuruluğu ve kalp atım hızında artış yapması atropin benzeri etkisinin kanıtıdır (27).

Petidin düşük dozlarda (20-50 mg) İ.V. olarak verilmesi oprasyon sonrasındaki titremeyi azalttığı görülmüş. Bu konuda tek başına petidin veya deksmedetomidin ile kombinasyonu yapılarak titreme eşiğini azalttığı sağlıklı gönüllülerde gösterilmiştir (28, 29).

Petidin kesilme sendromu morifinkinden birkaç otonom sinir sistemi semptomu içermesi nedeniyle farklıdır. Ayrıca semtomlar daha hızlı gelişir ancak daha kısa sürer.

Opioidler ile özellikle petidin monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI) kombinasyonu solunum arresti, hipertansiyon veya hipotansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir. Bu dramatik etkileşimin sebebi anlaşılammıştır. Bu nedenden dolayı 14 gün önceden MAOI kesilmesi önerilmektedir (30).

2.8. Deksmetomidin

Deksmetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin, α_2 -adrenoreseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik ajandır. α_2 -adrenoreseptörler stimüle edildiğinde noradrenalin salınımı engellenir, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır, sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar. İlave sempatolitik özellikleri daha az anksiyete, hemodinamik stabilite, stres hormonu yanıtının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalmadır (31,32, 33). Rasemik medetomidin ve deksmedetomidin, birçok α_2 -adrenoreseptörün tam agonisti ve klonidinin parsiyel agonistidir. Medetomidinin intrinsek aktivitesi noradrenaline benzer olup klonidinden çok daha fazladır. Deksmetomidinin beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik ve serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur. Klonidin gibi deksmedetomidin noradrenerjik imidazodinin bağlanan bölgeye ılımlı afinite gösterir (34). Deksmetomidin uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur(35,31,36).

Farmakokinetik

Dağılımı

Deksmedetomidin infüzyonunu takiben hızlı bir dağılım fazı gösterir. Dağılım yarı ömrü 6 dakika kadardır. Sabit durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 118 L kadardır. Deksmedetomidinin ortalama proteine bağlanma oranı % 93.7'dir. Cinsiyet ve renal bozukluğun proteine bağlanmada etkisi yoktur. Bununla birlikte ibuprofen, varfarin, propranolol, teofilin ve digoksinin plazma proteinlerine bağlanmalarında belirgin bir değişiklik olmamaktadır (36, 37, 38).

Eliminasyon

Deksmedetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar. İdrarla (% 95) ve feçesle (% 4) atılır. Atılan temel metabolitler N-glükorinitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-O-glükuronittir. Terminal eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) yaklaşık olarak 2 saattir. Toplam vücut klirensi tahminen 39 L/saattir (0.54 L/saat/kg). Bu klirens eşlik eden ortalama vücut ağırlığı 72 kg'dır.

Deksmedetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur ve inaktif levo-enantiomer olan deksmedetomidinin kiral dönüşümü minimaldir ve klinik önemi yoktur (36, 37, 38).

Farmakodinamik etkiler

Deksmedetomidinin güçlü ve ileri derecede selektif, bir α_2 -reseptör agonistidir. Deksmedetomidinin yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında hastanın daha fazla koopere olabildiği bir ajandır. Kullanılan terapötik dozlarda derin sedasyon oluşturmaya rağmen, solunum depresyonu yapmaması en önemli avantajıdır (31, 36, 38, 39).

Çeşitli çalışmalarda deksmedetomidin intraoperatif sedasyon amacıyla kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Deksmedetomidin opioidler, midazolam ve propofolün yaptığı respiratuar depresyon kadar respiratuar depresyon yapmamaktadır. Gönüllü sağlıklı bireylerde ve yoğun bakımda postoperatif cerrahi hastalarında yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin: arterial ph, PaO₂, PaCO₂, solunum hızı, oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik yapmamaktadır. α_2 -adrenerjik agonistlerin analjezik etkisinin birçok seviyede olduğuna dair yazılı

çalışmalar vardır. Bunlara göre supraspinal, ganglionik, spinal ve periferik etkileri gösterilmiştir (36, 39, 40, 41).

Nöroendokrin

Deksmetomidin biyojenik amin içeren nöronlara geniş oranda $\alpha 2$ adreno reseptör bağımlı etki gösterir. Deksmetomidine, sıçan beyinde akut deksmetomidin uygulandıktan sonra norepinefrinin majör metaboliti olan 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycosulphate (MHPG) konsantrasyonunu doza bağılı olarak azalttığı saptanmıştır (35). Ek olarak doza bağımlı α -methyl-p-tyrosine (beyin noradrenalin depolarını tüketen) azaltır ve serebrospinal sıvıda serbest MHPG'yi azalmıştır. Deksmetomidine bağılı periferik sempatik aktivitenin azalmasıyla doza bağılı olarak plazma katekolamin konsantrasyonu azalmıştır. Sıçan beyinde akut deksmetomidin uygulanmasından sonra 5-HT ve dopamin siklusu azalmıştır (35). Rasemik medetomidin belirgin DOPA birikimini inhibe eder. Bu etkiler, $\alpha 2$ -adreno reseptörlerin non-adrenerjik sinir terminallerinde bulunması veya presinaptik noradrenerjik nöron aktivitesindeki sekonder değişiklik yapar (36, 38, 42).

Sedatif ve anestetik

Deksmetomidinin neden olduğu santral sinir sistemi depresyonu laboratuvar hayvanlarında doza bağımlı uyanıklığı ve motor aktivitenin azalmasıyla karakterizedir. Sıçanlarda, deksmetomidinin yüksek dozları hipnotik/anestetik etkileri $\alpha 2$ selektif etkileri 0.1-3 mg/kg sınırların üstünde doz bağımlı olur. Hipnotik cevaptan yüksek dozlarda santral $\alpha 1$ - adreno reseptör stimülasyonuna bağılı zıt etkiler beklenir (43, 44). Köpeklerde 10-40 μ g/kg'lık deksmetomidin dozlarından sonra volatil anestetiklerin minimum alveoler konsantrasyonunu % 90'dan fazla azaldığı gösterilmiştir (35).

Deksmetomidinin hipnotik ve sedatif etkisinin, primer olarak postsinaptik $\alpha 2$ -adreno reseptörlerin, inhibitör pertussis toksinine hassas G proteine üzerindeki ve potasyum kanallarından iletiyi artırdığı düşünülmektedir (41, 44, 45). Deksmetomidin hipnotik ve sedatif etkisi, santral sinir sisteminde uyanıklığın önemli bir modülatörü olan ve beyin baskın noradrenerjik nükleusu olan locus coeruleusa bağlanır (41, 45).

Analjezik

Pek çok klasik hayvan modellerinde deksmedetomidin ve medetomidin doz bağımlı analjezik etki yaptığı gösterilmiştir (35, 44, 46, 47). Düşük subsedatif dozlarda intratekal deksmedetomidin verildiğinde önemli davranışsal antinosisepiyon ile sonuçlanmıştır, bu da spinal kordun bu etkiden sorumlu önemli bir bölge olduğunu göstermiştir (35). Deksmetomidin sistemik ve intratekal meydana gelen analjezik etkisi bir selektif α_2 -antagonist olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilir (48).

Bu bulgular, hem deksmedetomidin hem de medetomidin sistemik ve intratekal verilerek yapılan elektrofizyolojik deneylerde spinotalamik dorsal kök nöronlarında nosisepsiyonu inhibe ettiği gösterilerek desteklenmiştir (44, 47). Yeni doğan ratların spinal kordlarında, deksmedetomidin nosiseptif cevabı doza bağımlı olarak baskılanmıştır (45).

Kardiyovasküler

Deksmetomidin bir α_2 -adrenoreseptör agonisti olarak sempatik aktiviteyi azaltır; bu da kan basıncında düşüş ve kalp hızında azalma ile sonuçlanır. Myokard üzerine direkt etkisi yoktur. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda ventriküler miyokardiyumda deksmedetomidin 10 mmol konsantrasyona kadar ne intrasellüler kalsiyum geçişine ne gevşemeye ne de kontraktileteye etkisi yoktur (45, 34). Kronik enstrümente köpeklerde 1.25-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda deksmedetomidin verildiğinde, kan basıncında geçici artışı takiben kalp hızında ve ortalama arter basıncında azalmaya plazma noradrenalin konsantrasyonu azalması eşlik eder (35).

Diğer Etkileri

Sıçanlarda, deksmedetomidin (10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intraperitoneal) tek taraflı karotis arter ligasyonu ile 30 dakika süreyle hemorajik hipotansiyon uygulayarak oluşturulan inkomplet iskeminin nörolojik ve histopatolojik sonuçlarını düzeltmektedir. Bu etki α_2 -adrenoseptör ilişkili atipamezole tarafından önlenebileceği ileri sürülmektedir (35). Ek olarak deksmedetomidin kas gevşemesine neden olur ve alfentanile bağlı santral α_2 -adrenerjik mekanizmayla oluşan kas rijiditesini önleyebilir. İntrakranial basınç üzerine etkisi yoktur. Fakat serebral perfüzyon basıncını düşürür (31).

Anestezi altında spontan soluyan hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin solunum üzerine azdır veya hiç etkisi yoktur. Uyanık köpeklerde (1.25-5 µg/kg i.v dozda) arteriyel kan gazı analizinde değişiklik olmaksızın solunum oranında orta derecede azalma yapmaktadır. Sadece 20 µg/kg daha yüksek dozlarda, % 1.5 endtidal isoflurane beraberliğinde belirgin hiperkapnik cevaba neden olur. Tavşanlarda, deksmedetomidin normal ve göz içi basıncı yüksek gözde göz içi basıncını belirgin düşürmüştür (49).

Gastrointestinal sistemde: Ağız kuruması yapar, %70 salivasyonda azalma, intestinal motilitede azalma yapar.

Renal sistemde: kan basıncı dalgalanmasına bağlı böbrek kan akımında düşme yapar. Fakat renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekli değildir.

Endokrin sistem: Büyüme hormonu sekresyonunda artma, ilk uygulamada kortizol ve prolaktin üzerine etkisi yok.

Koagülasyon sistemi: Invitro ortamda platelet reaktivitesinde artma yapar(31).

Kullanım Şekli ve Dozu

Erişkinler

Deksmedetomidin yoğun bakım birimlerinde kullanılmak için analjezik özelliği olan bir sedatif ajandır. Deksmedetomidin dozu bireyselleştirilmeli ve istenilen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Kontrollü infüzyon cihazı ile kullanılmalıdır. Erişkin hastalar için deksmedetomidin uygulamasına 10 dk içinde 1 µg/kg'lık yükleme dozu ile başlanması ve 0.2 ile 0.7 µg/kg/saat sınırları arasında bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilir. İdame infüzyonun hızı arzulanan sedasyon düzeyine ulaşmak için ayarlanmalıdır (35).

Klinik çalışmalarda 0.05 µg/kg/saat gibi düşük dozlarda kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda 24 saate kadar devam eden infüzyonlar üzerinde çalışılmıştır. 24 saatin üzerindeki çalışmalar için endike değildir. Ampul ve flakonlar yalnızca tek hasta kullanımı için tasarlanmıştır. Yükleme ya da idame infüzyonu olsun, hazırlama işlemi aynıdır. Deksmedetomidin şeffaf, renksiz bir solüsyon şeklinde sunulmaktadır. Kullanımı sırasında aseptik tekniğe her zaman dikkatle uyulmalıdır. Uygulamadan

nce % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile dile edilmelidir. İnfüzyonu hazırlamak için 2 ml'lik deksmedetomidin 48 ml % 0.9'luk NaCl eklenerek toplam 50 ml'ye tamamlanır. Dilsyondan sonra deksmedetomidin hemen kullanılmalı ve 24 saat gemiŖse atılmalıdır (36).

3. MATERYAL VE METOD

Etik kurul izni ve hastaların bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından, genel anestezi altında laparotomi ile abdominal cerrahi uygulanacak ASA I-II grubuna dahil toplam 40 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların nörolojik, pulmoner, kardiyak, hepatik ve renal hastalığı olması, bu hastalıklara yönelik ilaç kullanım öyküsü olması, deksmedetomidine karşı alerjik reaksiyon öyküsü olması, son 14 gün içinde hastanın MAO inhibitörü kullanmış olması araştırmadan çıkarılma ölçütü olarak alındı.

Hastalara bir gün önceden kullanılacak HKA cihazı (Abbott Pain Management Provider™) ve uygulama hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Tüm anestezi girişimi, ameliyat hazırlıkları, premedikasyon, ameliyat salonuna alınmaları ve burada yapılacak işlemler ayrıntılı olarak anlatıldı ve yazılı izinleri alındı. Ameliyat salonuna alınan hastalar monitörize edildi. EKG, non-invaziv kan basıncı ve SpO₂ monitorizasyonunun ardından, sistolik arteriyel kan basıncı (SAB), diyastolik arteriyel kan basıncı (DAB), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂) değerleri operasyon öncesi kontrol değerleri olarak kaydedildi. Tiyopental 5-7 mg/kg, fentanil 2 mcg/kg ve vekuronyum 0.1 mg/kg ile indüksiyonun ardından hastalar entübe edildi ve anestezi idamesi %40/60 oranında O₂ / N₂O karışımı içinde %1-2 sevofluran inhalasyonu ile sağlandı.

Grup I'deki hastalara cerrahi bitiminden 10 dk önce petidin 0.25 mg/kg iv yoldan uygulandı ve 50 ml % 0.9 NaCl solüsyonu içinde 0.5 mcg/kg deksmedetomidin 10 dk içinde infüze edildi. Grup II'deki hastalara ise cerrahi bitiminden 10 dk önce petidin 0.25 mg/kg iv yoldan uygulandı ve 50 ml %0.9 NaCl solüsyonu 10 dk içinde infüze edildi. Derlenme odasında hastanın VAS değeri 2 veya üzerinde ise skor 2'nin altına çekiline kadar 5 dk aralıklarla 10 mg petidin iv yoldan enjekte edilerek ağrı kontrol altına alındı. Ekstübasyon sonrasında, derlenme odasında 15. ve 30. dakikalar ile derlenme odasından çıkışta verbal ağrı skoru (VAS), kullanılan petidin dozu, sedasyon skoru, bulantı ve kusma skoru, kullanılan metoklopramid dozu, non-invaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve periferik oksijen satürasyonu değerleri kaydedildi. Aldrete skorunun 9 ve üzerinde olması

hastaların derlenme odasından çıkarılma kriteri olarak kabul edildi. Derlenme odasından çıkarılırken her iki gruptaki hastalara HKA uygulamasına başlandı ve tedaviye ameliyat sonrası 24. saate kadar devam edildi. Grup I'deki hastalar için 15 dk kilitli kalma süresi ile 5 mg petidin + 10 mcg deksmedetomidin olacak şekilde bolus doz, Grup II'deki hastalar için ise 15 dk kilitli kalma süresi ile 5 mg petidin olacak şekilde bolus doz ayarlandı, bazal infüzyon uygulanmadı.

Ameliyat sonrası 3., 6., 12. ve 24. saatlerde kullanılan petidin dozu, sedasyon skoru, bulantı ve kusma skoru, kullanılan metoklopramid dozu, non-invaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi.

Ameliyat sonrası 12. ve 24 saatlerde hastaların memnuniyet düzeyi sorgulandı.

Verbal ağrı skoru:

- 0-ağrı yok
- 1-hafif ağrı
- 2-orta dereceli ağrı
- 3-şiddetli ağrı

Sedasyon skoru:

- 0-Uyanık ve alert
- 1-Uykuya meyilli
- 2-Çoğunlukla uyuyor
- 3-Uyandırılması zor veya imkansız

Bulantı ve kusma skoru:

- 0-Bulantı veya kusma yok
- 1-Hafif bulantı
- 2-Ciddi bulantı
- 3-Öğürme veya kusma

Aldrete skorlaması:**Aktive düzeyi:**

Bütün ekstremitelerini kendiliğinden veya emirle oynatıyor:2

İki ekstremitelerini oynatıyor:1

Ekstremitelerini oynatamıyor:0

Solunum:

Derin nefes alıyor ve rahat öksürüyor:2

Dispneik,yüzeysel solunum:1

Apneik:0

Dolaşım:

Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %20'si:2

Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %20-50'si:1

Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %50'si:0

Bilinç:

Tamamen uyanık:2

Seslenince uyanıyor:1

Yanıt vermiyor:0

SpO₂:

Oda havası solurken $>$ %90:2

$>$ %90 olması için oksijen desteği gerekli:1

Oksijen desteği ile $<$ %90:0

Memnuniyet skoru:

1-Tam memnuniyetsizlik

2-Orta derecede memnuniyetsizlik

3-Orta derecede memnuniyet

4-Tam memnuniyet

İstatistiksel Analiz:

Hastaların cinsiyet ve ASA değerleri sedasyon skorları, memnuniyet skorları, bulantı, kusma, metoklopropamid kullanımı, VAS skorlarının karşılaştırılmaları için spss 13.0 paket programında ki-kare testi, fischer'ın kıkare testi ve eğimde ki-kare testleri, grupların yaş ve kilo değerlerinin, SAB, DAB, OAB, KAH, SPO2, solunum hızı, petidin kullanım dozlarının karşılaştırmasında da Mann-Whitney –U non-parametrik testleri kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standard sapma (Ort±SS) cinsinden verildi ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı, $p<0.001$ değerleri çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

A-DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışma 40 hastada (n: 40) yapıldı. Gruplar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet, açısından fark bulunmadı. Gruplara göre olguların demografik özellikleri tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Özellik		Grup I	Grup II	Test Sonuçları
Cinsiyet	Erkek	12	8	P>0,05
	Kadın	8	12	
ASA değeri	I	17	13	P>0,05
	II	3	7	
Yaş (yıl) (ortalama±SS)		46.7±11.8	51.7±18.9	P>0,05
Kilo (kg) (ortalama±SS)		71.1±9.1	73.0±13.6	P>0,05

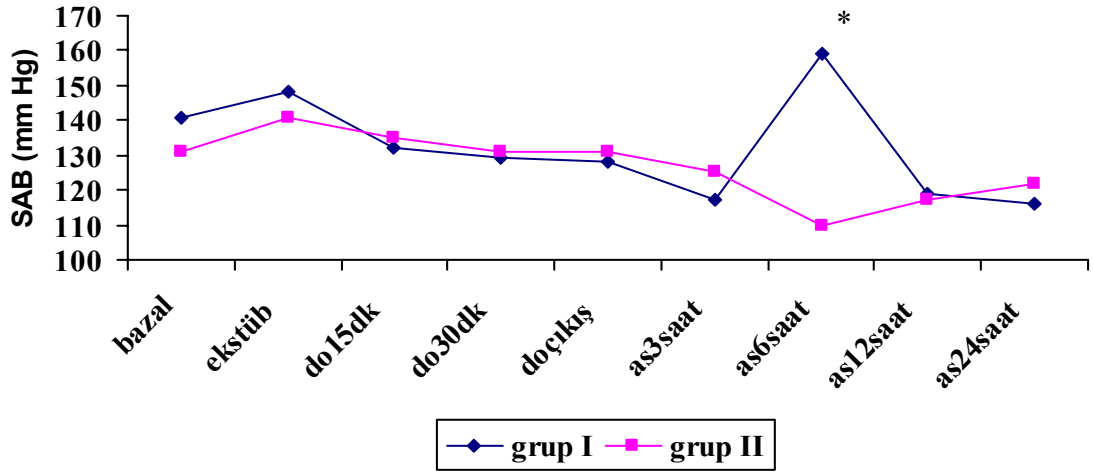
B- HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Peroperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO2 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

1-SAB

Gruplar arasında sistolik kan basınçları arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi (* ameliyat sonrası 6. saat hariç) (Şekil 1).

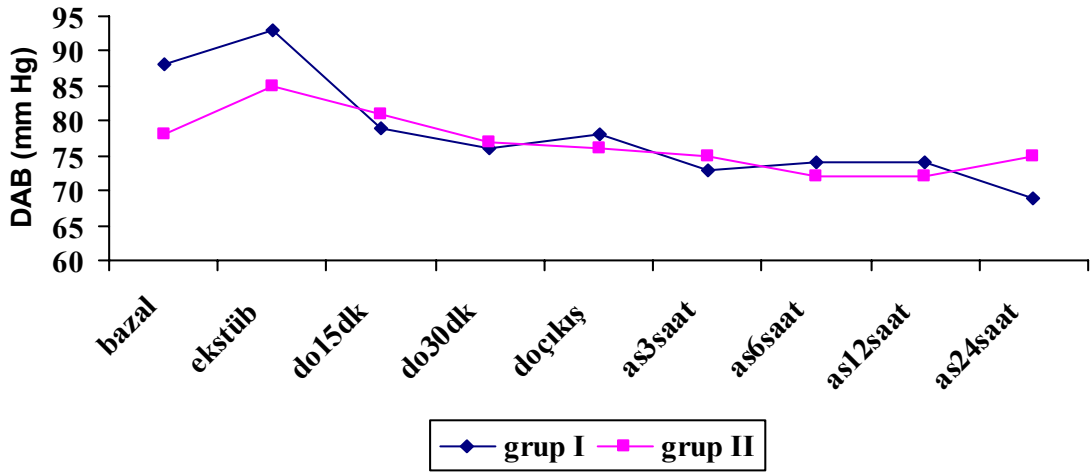
Şekil 1. Grupların Sistolik Kan Basınçlarının Karşılaştırılması (ortalama değer)



2- DAB

Gruplar arasında diastolik kan basınçları arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi (Şekil 2).

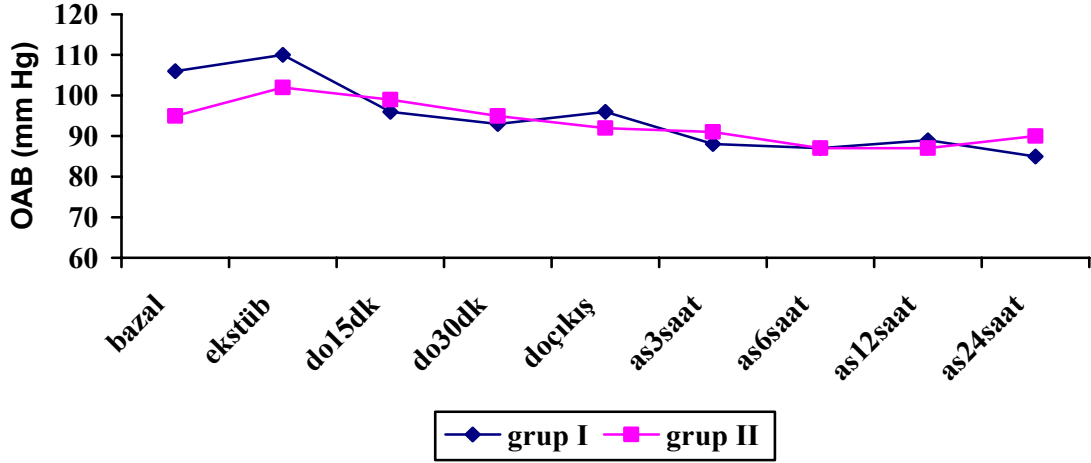
Şekil 2. Grupların Diastolik Kan Basınçlarının Karşılaştırılması (ortalama değer)



3- OAB

Gruplar arasında ortalama kan basıncıları arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi (Şekil 3).

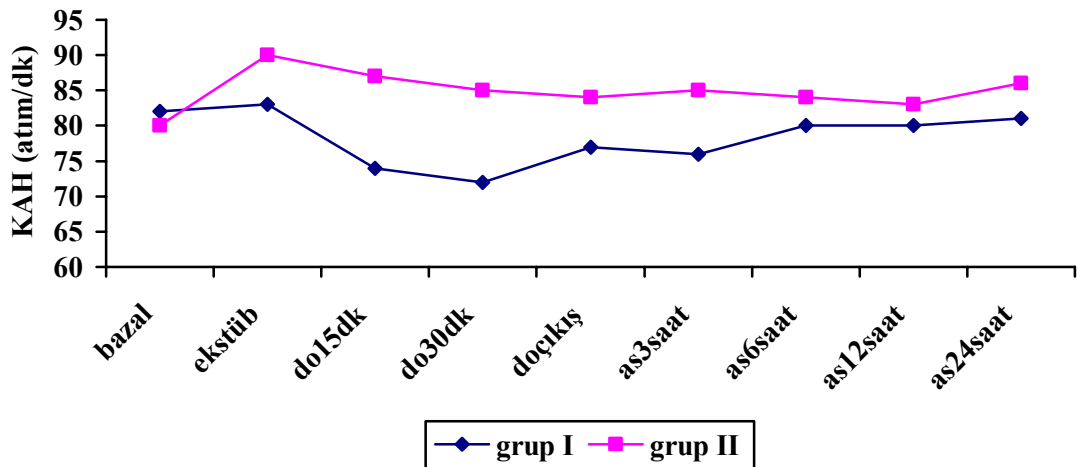
Şekil 3. Grupların Kan Basıncılarının Karşılaştırılması (ortalama değer)



4- KAH

Gruplar arasında ortalama kalp hızları arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi (Şekil 4).

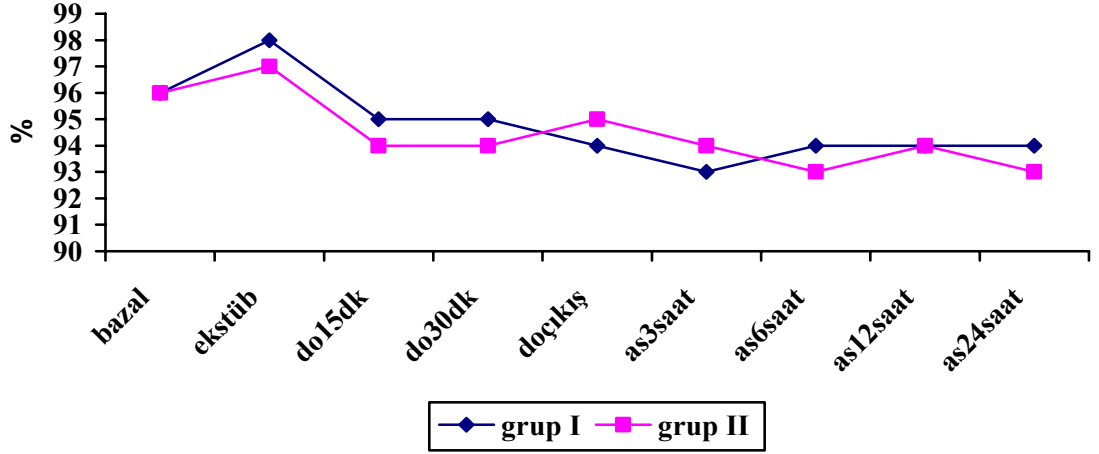
Şekil 4. Grupların Kalp Hızlarının Karşılaştırılması (ortalama değer)



5- SpO2

Gruplar arasında SpO2 değerlerinde ölçülen tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi (Şekil 5).

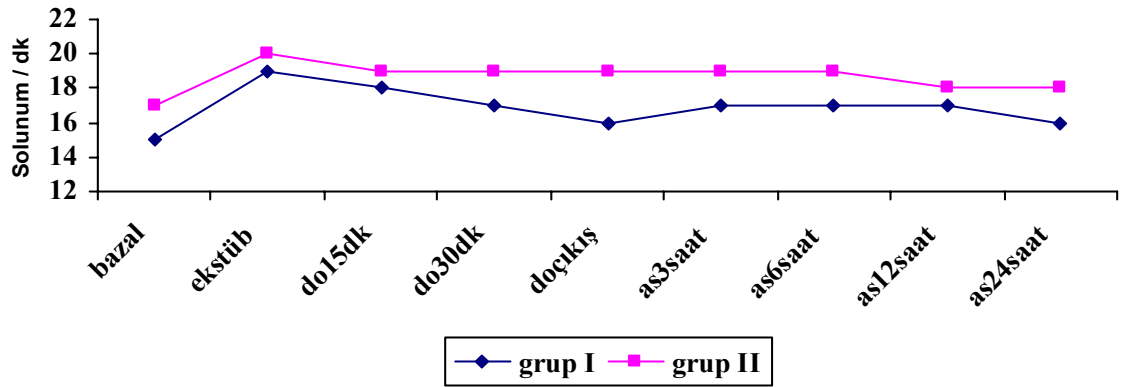
Şekil 5. Grupların Sp O₂ Değerlerinin Karşılaştırılması (ortalama değer)



6- Solunum Hızı

Gruplar arasında solunum hızı sayılarında tüm zaman aralıklarında anlamlı fark görülmedi. (Şekil 6).

Şekil 6. Grupların Solunum Hızlarının Karşılaştırılması (ortalama değer)



7- Petidin Kullanımı

Derlenme odasında ve ameliyat sonrası petidin kullanımı Grup I' de Grup II'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Derlenme Odasındaki Petidin Kullanım Dozları (ortalama±SS)

Süre	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
	Kullanılan Petidin (mg)	Kullanılan Petidin (mg)
do15dk	11.2±8.8*	22.0±7.6
do30dk	25.2±11.7*	50.5±12.3
doçıkış	33.5±16.3*	73.7±23.1

* $p<0.01$

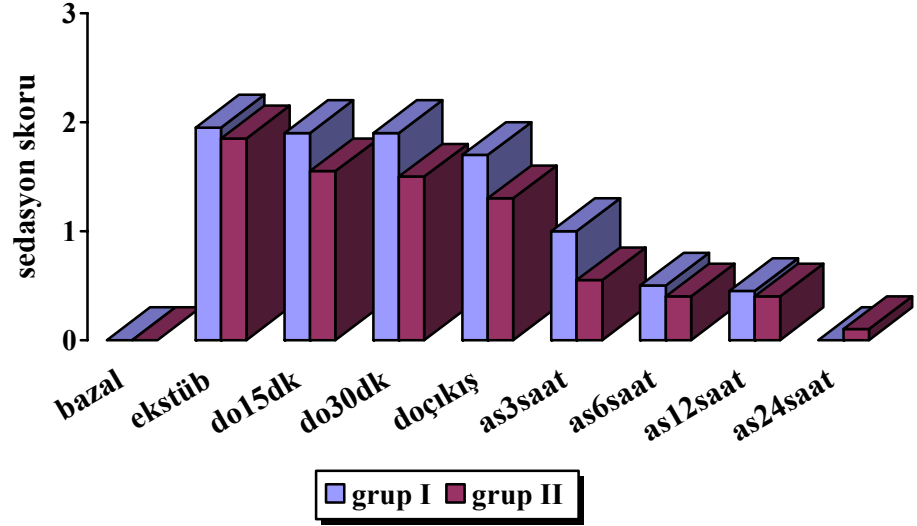
Tablo 3. Grupların Ameliyat Sonrası Petidin Kullanım Dozları (ortalama±SS)

Süre	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
	Kullanılan Petidin (mg)	Kullanılan Petidin (mg)
as3saat	29.2±16.2*	48.5±24.7
as6saat	50.5±23.2*	96.0±41.3
as12saat	74.2±31.7*	132.7±59.3
as24saat	103.7±44.9*	175.0±77.2

* $p<0.01$

8- Sedasyon Skorları

Derlenme odasındaki 15 ve 30. dakikalarda, derlenme odası çıkışında ve ameliyat sonrası 3. saatteki sedasyon skoru Grup I'de Grup II'den daha yüksek bulundu ($p<0,05$).



Şekil 7. Grupların Sedasyon Skorlarının Karşılaştırılması (ortalama değerler)

9- Bulantı ve kusma ve Metoklopramid Kullanımı

Gruplar arasında bulantı ve kusma ve metoklopramid kullanımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Grup I'deki hastalarda tüm zamanlarda toplam 10 hastada ciddi bulantı olup tek doz metoklopramid ile tedavi edilmiştir. Grup II'deki hastalarda tüm zamanlarda toplam 20 hastada ciddi bulantı olup (özellikle derlenme odasında 15dk. ve 30dk.) bunlardan 2 tanesinde öğürme ve kusma oldu. Grup II'deki bir hastada toplam 3 kez metoklopramid yapılmak zorunda kalındı.

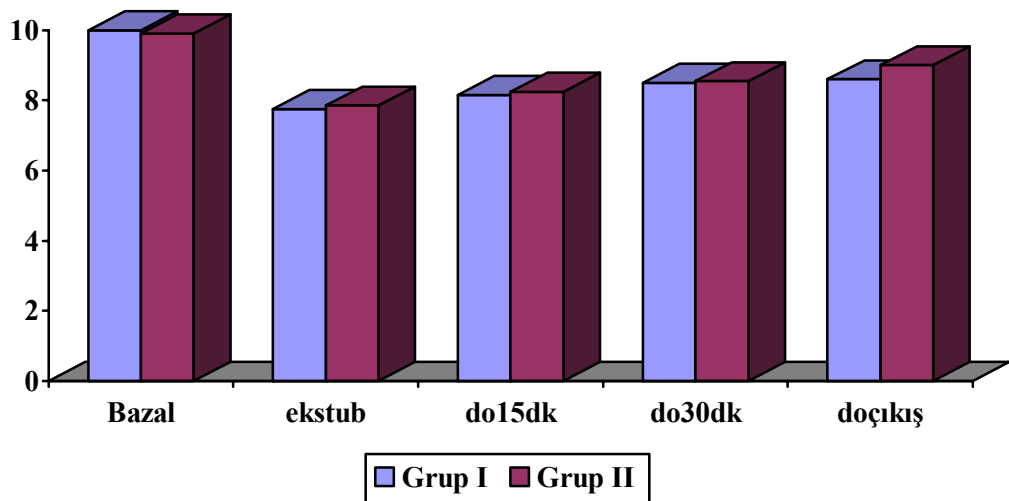
Tablo 4. Gruplarda Bulantı ve kusma ve Metoklopramid Enjeksiyon Sayıları

Süre	Grup I (n=20)								Grup II (n=20)							
	Metoklopramid enjeksiyon sayısı				Bulantı kusma skoru				Metoklopramid enjeksiyon sayısı				Bulantı kusma skoru			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
ekstüb	19	1	-	-	16	3	1	-	20	-	-	-	17	3	-	-
do15dk	18	2	-	-	15	2	3	-	8	12	-	-	6	2	12	-
do30dk	15	5	-	-	12	3	5	-	14	6	-	-	5	9	6	-
doçıkış	20	-	-	-	17	3	-	-	20	-	-	-	15	5	-	-
as3saat	20	-	-	-	19	1	-	-	19	-	-	1	17	3	-	-
as6saat	19	1	-	-	19	1	-	-	18	2	-	-	17	1	1	1
as12saat	19	1	-	-	19	-	1	-	19	1	-	-	18	1	-	1
as24saat	20	-	-	-	20	-	-	-	19	1	-	-	19	-	1	-

10-Modifiye Aldrete Skorları

Gruplar arasında Modifiye Aldrete Skorları yönünden anlamlı fark bulunmadı (Şekil 8).

Şekil 8. Grupların Modifiye Aldrete Skorları (ortalama değerleri)



11- VAS Skorları

Derlenme odasında 15dk'da şiddetli ve orta derecede ağrısı olan hastaların sayısı Grup I'de (13 hastada orta dereceli ağrı varken 3 hastada şiddetli ağrı) Grup II'ye (8 hastada orta dereceli ağrı varken 11 hastada şiddetli ağrı) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. VAS Skorlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması (Linear-by-Linear Association)

Süre	P değerleri	Grup I (n=20)				Grup II (n=20)			
		Verbal Ağrı Skoru				Verbal Ağrı Skoru			
		0	1	2	3	0	1	2	3
Koopere	$p>0,05$	-	2	4	14	-	1	-	19
do15dk	$p<0,05$	-	4	13	3	1	-	8	11
do30dk	$p>0,05$	-	6	14	-	1	2	17	-
Doçıkış	$p>0,05$	1	19	-	-	1	19	-	-

12- Memnuniyet Skoru

Ameliyat sonrası 24. saatte tam memnuniyet saptanan hasta sayısı Grup I'de 15 iken, Grup II'de 11 idi. Gruplar arasında memnuniyet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Memnuniyet Skorları (Linear-by-Linear Association)

Süre	P değerleri	Grup I (n=20)				Grup II (n=20)			
		Memnuniyet Skoru				Memnuniyet Skoru			
		1	2	3	4	1	2	3	4
as12saat	$p>0,05$	-	-	5	15	-	1	9	10
as24saat	$p>0,05$	-	-	5	15	-	-	9	11

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Premedikasyonda kullanılan deksmedetomidinin ameliyat sırasında ve sonrasında analjezik ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir (50, 51). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde deksmedetomidin ile sedasyon uygulanan hastaların morfin ihtiyacı da azalmaktadır (52). Alfa-2 agonistler ile elde edilen analjezik etkiyi açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür: supraspinal, gangliyonik, spinal ve periferik etkilerin analjezi mekanizmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (69). Alhashemi ve ark (53) litotiripside sedoanaljezi amacıyla uygulanan deksmedetomidin - morfin kombinasyonunun tramadol - midazolam kombinasyonundan üstün olduğunu belirtmektedir. Jeffs ve ark'nın yürüttüğü çalışmada morfin ve alfa-2 reseptör agonisti klonidin ile uygulanan HKA sadece morfin ile HKA'ye oranla ilk 12 saatte daha iyi analjezi sağlamıştır ve morfin kullanımında azalma görülmemiştir. Yazarlar bu etkinin ilk uygulanan klonidin bolus dozuyla ilgili olabileceği görüşünü savunmaktadır (54). Bizim çalışmamızda deksmedetomidin-petidin kombinasyonu uygulanan grupta ameliyat sonrasında kullanılan petidin dozu 24 saat boyunca sadece petidin uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuştur.

Majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda ameliyatta uygulanan klonidin infüzyonu ameliyat sonrası HKA ile kullanılan morfin dozunu azaltmaktadır (55). Arain ve ark cerrahi bitiminden önce 10 dk içinde 1mcg/kg enjeksiyon ve sonrasında 4 saat boyunca 0.4 mcg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin 0.08 mg/kg morfin enjeksiyonuyla kıyaslandığında ameliyat sonrası morfin kullanımını daha çok azalttığını göstermiştir (56). Ayrıca indüksiyon öncesinde verilen tek doz deksmedetomidin ameliyat sonrasında HKA ile morfin kullanımını azaltmaktadır (51).

Santral sinir sisteminde nosisepsiyonu modüle eden sistemler arasında opioid ve alfa-2 adrenerjik reseptör agonistlerini kullanan nöronal yollar mevcuttur, bunların etkileri tamamlayıcı ve sinerjiktir (57, 58). Hayvan deneyleri beyin sapındaki bazı adrenerjik nöron gruplarının spinal arka boynuzla aksonal bağlantısı olduğunu ve ağrı kontrolünde yer aldığını göstermiştir (59) Bu santral noradrenerjik nöronların alfa-2 agonistler tarafından stimülasyonu nosiseptif eşik değeri artırır(60). Her ne kadar opioid ve alfa-2 agonistlerin reseptörleri birbirinden farklı

olsa da bu iki reseptör aynı hücre üzerinde bulunabilir. Ayrıca, reseptör sonrasında sinyal aktarımı yolları da aynıdır ve aynı hücre üzerindeki iki reseptör tarafından paylaşılabilir (61).

Klinik uygulamada klonidin nörojenik ağrı ve kanser ağrısı gibi morfine dirençli olgularda ağrıyı ortadan kaldırmaktadır (62). Dexmedetomidinin morfin toleransı gelişen hastalarda morfine yeniden yanıt elde edilinceye kadar geçen sürede morfin yerine kullanılabilmesi görüşü de öne sürülmüştür (61). Alfa-2 agonistlerin anksiyolitik ve timoanaleptik özellikleriyle ameliyat sonrası ağrının emosyonel komponentini azaltması da ağrı kontrolüne katkıda bulunabilir (53, 63, 64). Bizim çalışmamızda da petidine deksmedetomidin eklendiğinde derlenme odasında ve ameliyat sonrasında 3. saate kadar elde edilen sedatif etkinlik hastalarda ağrı düzeyinin düşük olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bunun yanında hastalar sedatize olduğundan hastanın tedaviye doğrudan katılımı esasına dayanan HKA ile petidin kullanımı daha az gerçekleşmiş olabilir.

Deksmedetomidin ile premedikasyonun ardından bradikardik etkinin uzun sürdüğü bildirilmektedir (65, 66). Benzer şekilde hipotansif etkinin de ameliyat sonrasına dek uzadığı rapor edilmiştir (66, 67). Diğer opioid ajanların kalp hızı üzerindeki etkisi bradikardi yönünde iken petidinin kalp hızını arttırdığı bilinmektedir (24, 26, 27, 30). Alfa-2 adrenerjik etkisi ile kalp hızında belirgin azalmaya neden olan deksmedetomidin ile kalp hızını artırıcı petidinin kombine edilmesinin bradikardiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından uygun olacağını düşündük. Çalışmamızın sonucunda kalp hızı ve kan basıncı değerleri yönünden tek başına petidin veya petidin-deksmedetomidin grupları arasında farklılık saptamadık.

Ameliyat sonrası izlem boyunca hiçbir hastada solunum depresyonu (sol sayısı<10) veya desatürasyon epizodu (SpO₂<90) gözlenmedi. Deksmedetomidinin sağladığı derin sedasyon düzeylerine rağmen solunum depresyonu yapmadığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (34, 39, 68, 69). Alfa-2 adrenoseptörlerin solunum merkezinde aktif rolü olmadığı belirlenmiştir (70).

Bulantı ve kusma yapılan ameliyat ve hastaların yaş ve cinsiyetine bağlı olmak üzere ameliyat sonrası dönemde hastaların yaklaşık %75'ini etkileyen bir

problemdir (54). Alfa-2 reseptör agonistlerinin bulantı ve kusmayı azaltıcı etkisi olduğunu gösterilmiştir (31,38,71). Alfa-2 reseptör agonistleri vagal uyarıya bağlı olarak mide ve bağırsak motilitesi ve sekresyonlardaki artışı regüle eder ve stres sırasındaki mide sekresyonu artışını inhibe eder (38). Özellikle daha önceden bulantı ve kusma hikayesi olan hastalarda ameliyat sonrasında bulantı ve kusma beklentisi olmakta ve bu da çoğunlukla ameliyat sonrası bulantı ve kusmayla sonuçlanmaktadır. Bu durum adrenerjik aktivite artışıyla ilişkilendirilmektedir (54).

Deksmedetomidin presinaptik alfa-2 reseptörler üzerindeki etkisiyle noradrenerjik aktiviteyi azaltmaktadır, bulantı ve kusmayı giderici etkisi bununla bağlantılı olabilir. Midazolam ve subhipnotik dozlardaki propofolün antiemetik etkisi olduğu bilinmektedir. Deksmedetomidinin lokus coeruleus'teki adreno reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği sedatif etkisi de antiemetik özelliğine katkıda bulunabilir. HKA ile deksmedetomidin kullanımı özellikle tedaviye dirençli bulantı hikayesi olan hastalarda ameliyat sonrası bulantı ve kusmayla başa çıkmada akılcı bir strateji olabilir (54).

Bizim çalışmamızda petidine deksmedetomidin eklenmesi derlenme odasında daha düşük bulantı ve kusma insidansı ve metoklopramid ihtiyacıyla sonuçlanmıştır. Bu durum deksmedetomidinin alfa-2 agonist etkisiyle bulantıyı gidermesinin yanında, bulantı yapıcı etkisi olan petidin kullanımını azaltmasıyla da ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, hasta kontrollü analjezide petidin-deksmedetomidin kombinasyonu tek başına petidin kullanımıyla karşılaştırıldığında ameliyat sonrasında analjezik kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca petidin-deksmedetomidin kombinasyonu bulantı ve kusma sıklığı ile antiemetik kullanımında azalma görülmekte, hemodinamik ve solunumsal parametreler etkilenmemektedir.

ÖZET

Hasta kontrollü analjezide petidin ve petidin-deksmedetomidin kombinasyonunun analjezik etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Etik komite onayı alındıktan sonra genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi geçirecek ASA I-II grubuna dahil 40 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup I'deki (n: 20) hastalara cerrahi bitiminden 10 dk önce petidin 0.25mg/kg i.v. petidin verildi ve 50 ml %0.9 NaCl içinde 0.5 mcg/kg deksmedetomidin infüzyonu uygulandı. Grup II'deki hastalara ise 0.25 mg/kg i.v. petidin verildi ve 50 ml %0.9 NaCl infüzyonu uygulandı. Derlenme odasında her iki gruptaki hastalara verbal ağrı skoru 2'den küçük oluncaya kadar 5dk aralıklarla 10mg petidin verildi. Her iki gruptaki hastalara ameliyat sonrası 24 saat boyunca HKA uygulandı (15 dk kilitli kalma süresi ile Grup I için 5mg petidin+10mcg deksmedetomidin bolus doz, Grup II için 5 mg petidin bolus doz).

Derlenme odasında ve ameliyat sonrasında 3, 6, 12 ve 24. saatlerde verbal ağrı skoru, Ramsay sedasyon skoru, bulantı ve kusma skoru, petidin ve metoklopramid kullanımı ile hemodinamik ve solunumsal parametreler kaydedildi. Ameliyattan 12 ve 24 saat sonra hastaların memnuniyet düzeyi sorgulandı.

Ameliyat sonrası petidin kullanımı Grup I'de Grup II'den düşüktü. Ameliyattan sonra 3.saate kadar sedasyon skoru Grup I'den Grup II'den yüksekti. Hemodinamik ve solunumsal parametreler her iki grupta benzerdi. Derlenme odasında bulantı ve kusma skoru ile metoklopramid kullanımı Grup I'de Grup II'den düşüktü. Hastaların memnuniyet düzeyi her iki grupta benzerdi.

Hasta kontrollü analjezide petidine eklenen deksmedetomidinin sadece petidinle elde edilen analjezi düzeyini arttığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, Hasta Kontrollü Analjezi, Petidin

SUMMARY

We aimed to compare the analgesic effects of pethidine alone and pethidine-dexmedetomidine combination for patient controlled analgesia. After approval of ethic committee, 40 patients of ASA grades I and II scheduled for elective abdominal surgery under general anesthesia were randomly allocated into two groups. Patients in Group I received pethidine iv 0.25 mg/kg and dexmedetomidine 0.5 mcg/kg in 50 ml of saline solution infused during 10 minutes before the end of the surgery. Patients in Group II received pethidine iv 0.25 mg/kg and 50 ml of saline solution infusion. In the recovery room, the patients in both groups received iv pethidine 10 mg with five minutes intervals until that the patient's verbal pain score is lower than 2. Patients in both groups received patient controlled analgesia during 24 hours after surgery (pethidine 5 mg+dexmedetomidine 10 mg bolus for Group I, pethidine 5 mg for Group II with a lock-out time of 15 minutes).

Verbal pain score, sedation score, nausea and vomiting score, consumption of pethidine and metoclopramide, hemodynamic and respiratory parameters were recorded at the recovery room and, 3, 6, 12 and 24 hours after surgery. Patient's satisfaction were asked at 12 and 24 hours after surgery.

Postoperative pethidine consumption in Group I was lower than Group II. Sedation scores in Group I was higher than Group II until three hours after surgery. Hemodynamic and respiratory parameters were similar in both groups. Nausea and vomiting score and metoclopramide consumption during recovery room stay were lower in Group I than Group II. Patient satisfaction level was similar in both groups.

We conclude that the addition of dexmedetomidine to pethidine for patient controlled analgesia improved the analgesia offered by pethidine alone.

Key Words: Dexmedetomidine, Patient Controlled Analgesia, Pethidine.

KAYNAKLAR

1. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA. Ufuk Matbaacılık 1997;31-53.
2. Kunt N, Kafalı H. Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. Ağrı Dergisi, 1997;9(1): 28-35.
3. Takahiko Kamibayashi, Mervyn Maze. Clinical Uses of α_2 -Adrenergic Agonists. Anesthesiology 2000; 93: 1345-9.
4. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002;20-29.
5. Tüzüner F. Akut Ağrı Mekanizmaları. 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı. 1999;11(4): 39-40.
6. McKenzie R, Rudy T, Ponter-Hamill M: AANA J. Side effects of morphine patient-controlled analgesia and meperidine patient-controlled analgesia: a follow-up of 500 patients. 1992 Jun; 60 (3):282-6
7. Erdine S. Ağrı Nörofizyolojisi. Hipokrat Dergisi. 1996; 53: 9-12.
8. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi, Editör İbrahim Yegül 1993;1-18.
9. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. Nobel Tıp Kitabevi 2003; 293-306.
10. Uçkunkaya N. NSAİ İlaçlar ve Postoperatif Analjezide Kullanımı. 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 1999;11(4): 48-51.
11. Çeliker R. NSAİ İlaçlar. Etki Mekanizmaları ve Yan Etkiler. 1998;2(7): 22-27.
12. Gupta A, Devi LA. Mt Sina: J Med. 2006 Jul; 73 (4): 673-81.
13. Adams SM. Am Fam Physician 2006 Jun 15; 73(12): 2123
14. Morgan GE, Mikhail MS. Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2004; 164-169.

15. Öztekin D.S, Öztekin İ, İşsever H, Göksel O, Çınar S. Postoperative Effects of Opioid Analgesics Administered via Continuous Perfusion and Patient Controlled Analgesia after Open Heart Surgery. *Yakugaku Zasshi* 2006 Jul; 126(7) : 499-504.
16. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. Yapım Matbaacılık, İzmir 1993; 249-254.
17. Babacan A. Preemptif ve Postoperatif Analjezi. 6. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 2003; 68-72.
18. Özatamer O, Alkış N. Anesteziye Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 515-530.75
19. Ferrante M. Analgesia after abdominal surgery. Postoperative pain management. First ed Churchill, Livingstone 1993; 567-588.
20. Jamisan RN. Clinical measurement of pain. Postop pain management. First ed Churchill, Livingstone 1993;119-132.
21. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi, Editör: Yegül İ 1993; 19-28.
22. Önal SA. Hasta kontrollü analjezi uygulamaları, 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 1999;11(4): 63-68.
23. Kayaalp, S.O.: Tıbbi Farmakoloji. 4.Baskı 2.Cilt; Narkotik Opioid Analjezikler, Morfin, Meperidin. S: 1884-1923, 1988.
24. Stambaugh, J.E., Wainer, I.W., Sanstead, J.K., ET AL: The clinical pharmacology of meperidine : Comparison of routes of administration. *J. Clin. Pharmacol* 16: 245, 1976
25. Hartvig P, Tamsen A, Fagerlund C,Dahlstrom B. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.*1982; 74: 52-4
26. Matter, L.E., Tucker, G.T., Pflug, A.E., et al: Meperidine kinetics in man: intravenöz injection in surgical patients and volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 17:21, 1975

27. Szeto, H.H., Inturrisi, C.E., Houde, R., et al: Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med.* 86: 738, 1997
28. Anthony G. Doufas, Chun-Ming Lin, Mohammad-Irfan Suleman, ark. Dexmedetomidine and Meperidine Additively Reduce the Shivering Threshold in Humans. *Stroke.* 2003; 34 1218-23.
29. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Meperidine, clonidine, doxapram, ketanserin, or alfentanil abolishes short-term postoperative shivering. *Can J Anesth* 2003; 50:7:pp 635-637
30. Tamara Kredo, Rudy Onia. Pethidine-does familiarity or evidence perpetuate its use. *Samj* February 2005, Vol. 95, No. 2
31. Pekka Talke MD. Pharmacodynamics of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* Vol. 14, No. 2, pp. 271-283, 2000
32. Pekka Talke, Charles A. Richardson, Mika Scheinin and Dennis M. Fisher. Postoperative Pharmacokinetics and Sympatholytic Effects of Dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85: 1136-42.
33. Douglas B. Coursin, Drew B. Coursin, Gerald A. Maccioli. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care* 2001, 7: 221-226
34. Giuditta Angelini, Jonathan T. Ketzler, Douglas B. Coursin. The effects of alpha-₂ adrenoceptor agonists on circulation and respiration. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* Vol. 14, No.2, pp. 449-458, 2000
35. Joanna C Murrell, Ludo J Hellebrekers. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2005, 32, 117-127.
36. Nila Bhana, Karen L. Goa, Karen J. McClellan. Dexmedetomidine. *Adis New Drug Profile Drugs* 2000 Feb; 59 (2).

37. Ji QC, Zhou JY, Gonzales RJ, Gage EM, El-Shourbagy TA. Simultaneous quantitation of dexmedetomidine and glucuronide metabolites (G-Dex-1 and G-Dex-2) in human plasma utilizing liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2004, 18(15): 1753-1760.
38. Z.P.Khan, C. N. Ferguson and R. M. Jones. Alpha-₂ and imidazoline receptor agonist. *Anaesthesia*, 1999; (54), pp 146-165.
39. Richard M Venn, John Hell and R Michael Grounds. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000, 4: 302-308.
40. Journal Golembiewski Julie of perianesthesia Nursing, vol 20, No 4 (August), 2005: pp 289-291.
41. JR Cormack, RM Orme, TG Costello. *Journal of Clinical Neuroscience* (2005) 12(4), 375-378.
42. M. Aho, O. Erkola, A. Kallio, H. Scheinin, K. Korttila. Dexmedetomidine Infusion for Maintenance of Anesthesia in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940-6
43. Doze V, Chen BX, Li Z, Maze M. Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet Scand suppl.* 1989; 85: 61-4.
44. Ralph Getrler, H. Cleighton Brown, Donald H. Mitchell, Erin N. Silvius. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001; 14: pp 13-21.
45. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol.* 1991, 68(5): 394-398.
46. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000, 90(3): 699-705.

47. Pertovaara A, Kauppila T, Tukeva T. The effect of medetomidine, an alpha-2-adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol.* 1990, 179: 323-328.
48. Riku Aantaa Alpha₂-adrenoceptor antagonists. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* Vol. 14, No. 2, pp. 285-292, 2000
49. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology.* 1993, 78(5): 813-820.
50. Scheinin H, Jaakola ML, Sjivall S. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia: a comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-75
51. H. Unlugenç, M. Gunduz, T. Guler, O. Yagmur, G. Işık. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 386-391.
52. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P. Bispectral index- guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-14.
53. Jamal A. Alhashemi, Abdullah M. Kaki. Dexmedetomidine in combination with morphine HKA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy. *Can J Anesth* 2004; 51: 4 pp. 342-347.
54. Heath Park. Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine plus clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89 (3): 424-7
55. Marc F. De Kock, Georges Pichon, Jean-Louis Scholtes. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39: 6 pp.537-44
56. Shahbaz R. Arain, Renee M. Ruehlow, Toni D. Uhrich, Thomas J. Ebert. The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153-8.

57. Bentley GQ, Copeland YW, Stan J. The action of some alpha adrenoceptor agonists and antagonist in antinociceptive test in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1977; 4: 405-19.
58. Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha-2 adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur Pharmacol* 1987; 138: 169-77.
59. Sagen J, Proudfit HK. Effect of intrathecally administered noradrenergic antagonists on nociception in rats. *Brain Research* 1984; 310: 295-301.
60. Connor HE, Finch L. Postsynaptic spinal alpha adrenoceptors mediate effects of intrathecal clonidine. *Eur J Pharmacol* 1981; 76:97-100.
61. Yukio Hayashi, Tian-Zhi Guo, Mervyn Maze. Hypnotic and Analgesic Effects of the Alpha-2 Adrenergic Agonist Dexmedetomidine in Morphine-Tolerant Rats. *Anesth Analg* 1996; 83: 606-10.
62. Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. *Anesthesiology* 1989; 71:647-52.
63. Scheinin H, Virtanen R, Macdonald E. Medetomidine-anovel alpha-2 adrenoceptor agonist: a riview of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1989; 13: 650-1.
64. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JM. Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1617-8
65. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1991;67(4): 402-409.
66. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994;49(10):853-858.
67. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994;6(3):204-211.

68. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95(2):461-466).
69. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94
70. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase 1. *Anesthesiology* 1989; 71(5):640-646).
71. Gülen Güler, Aynur Akın, Zeynep Tosun, Sevgi Örs, Aliye Esmaoğlu, Adem Boyacı. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 762-766.