

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

SPİNAL ANESTEZİDE, ANESTEZİ KALİTESİ VE
POSTOPERATİF ANALJEZİYE SİRKADİYEN RİTMİN
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. GAMZE KILIÇARSLAN

ANKARA
TEMMUZ 2018

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

SPİNAL ANESTEZİDE, ANESTEZİ KALİTESİ VE
POSTOPERATİF ANALJEZİYE SİRKADİYEN RİTMİN
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. GAMZE KILIÇARSLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. METİN ALKAN

ANKARA
TEMMUZ 2018

KISALTMALAR

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

SKN: Suprakiazmatik Nükleus

LGN: Lateral Genikulat Nükleus

BMAL1: Brain And Muscle ARNT-Like 1

CRY: Cryptochrome

GABA: Gamma Aminobütirik Asit

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

PER: Period

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

HMG-KoA: 3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A

NO: Nitrik Oksit

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sirkadiyen Ritim.....	3
2.1.1. Suprakiazmatik Nükleus.....	4
2.1.2. Moleküler Saat	5
2.1.3. Melatonin	7
2.2. Kronobiyoloji.....	9
2.2.1. Kronobiyoloji Ve Anestezi	11
2.2.2. Kronobiyoloji Ve Ağrı	13
2.3. Postoperatif Ağrı.....	14
2.3.1. Postoperatif Ağrı Patofizyolojisi	15
2.4. Spinal Anestezi	18
2.4.1. Anatomi	18
2.4.2. Subaraknoid Boşluktaki Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	21
2.4.3. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	23
2.4.4. Dermatomlar.....	24
2.4.3. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları	25
2.4.5. Spinal Anestezinin İstenmeyen Etkileri	25
2.4.6. Spinal Anestezi Komplikasyonları	26
2.5. Lokal Anestezikler.....	26
2.5.1. Etki Mekanizması.....	27
2.5.2. Farmakokinetiği.....	28
2.5.3. Metabolizması	30
2.6. Bupivakain.....	30
2.6.1. Farmakokinetik Ve Farmakodinamik Özellikleri.....	30

2.6.2.	Klinik Kullanım.....	32
2.6.3.	Toksisitesi.....	32
2.7.	İnguinal Herni.....	33
2.8.	Anorektal Cerrahi	35
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1.	İstatistiksel Analiz	38
4.	BULGULAR.....	39
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇ	57
7.	KAYNAKLAR	58
8.	ÖZET	72
9.	ABSTRACT.....	74
10.	EKLER	76
11.	ÖZGEÇMİŞ.....	78

TABLÖLAR

Tablo 1. Kronik Postoperatif Ağrı Gelişimi İçin Risk Faktörleri	16
Tablo 2. Cerrahi Prosedürler İçin Spinal Anestezi Dermatome Seviyeleri	24
Tablo 3. Gruplardaki olguların demografik özellikleri [Ort±SS (Min-Maks), n] .	39
Tablo 4. Gruplardaki olguların ek hastalık verileri [n,(%)]	40
Tablo 5. Operasyon süresi, cerrahi için yeterli anestezi düzeyi oluşma süresi, girişim seviyesi ve operasyon türleri [Ort±SS (Min-Maks)].....	41
Tablo 6. Gruplarda kalp atım hızlarının (atım/dk) dağılımı [Ort±SS (Min-Maks)]	42
Tablo 7. Sistolik arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (Min- Maks)]	43
Tablo 8. Diyastolik arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (Min- Maks)]	44
Tablo 9. Ortalama arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (Min- Maks)]	45
Tablo 10. Perioperatif yan etkiler [n (%)]	46
Tablo 11. Analjezi süresi, ilk mobilizasyon ve idrar yapma zamanları ve sonda uygulanan hasta verileri [Ort±SS (Min-Maks)]	47
Tablo 12. Hastanın anesteziden memnuniyeti [Ort±SS (Min-Maks)].....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Saat genlerinin transkripsiyonel olarak aktivasyonu	6
Şekil 2. Bupivakainin kimyasal yapısı	31



1. GİRİŞ

Günlük yaşamda etkisi altında kaldığımız birkaç ritim vardır. Bunlardan en önemlisi anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenen sirkadyen ritimdir. Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık bir günlük fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eder. İnsanda uyku-uyanıklık döngüsü, en temel ve belirleyici sirkadiyen ritimdir [1].

Sirkadiyen ritim ilaçların doğru zamanda alımı açısından büyük önem taşır. Sirkadiyen ritim nedeni ile ilaçların doğru zamanda alımı ilacın maksimum etkinliğinin sağlanması ve minimum toksisite oluşturması, yani; ilacın farmako/toksikodinamiği ve de farmako/toksikokinetiği açısından önemlidir.. Bu değişiklikleri inceleyen bilim dalına “kronofarmakoloji” denir.. Kronobiyoloji kaynaklı ilaç yan etkilerini inceleyen bilim dalına ise “Sirkadiyen toksikoloji” adı verilir.

Fransız cerrah Virey’in , bir opioid bileşiğinin akşam geç saatlerde verildiğinde en etkili olduğunu bildirmesiyle, hem ağrı algısında hem de analjezik ilaçların etkinliği ve toksisitesinde sirkadiyen varyasyonlar saptanmıştır [2]. Bu nedenle, ağrı şiddeti en yüksek olduğunda, en azından akut ağrı için, ilaçlar uygulandığında, analjeziklerin en yüksek verimi ve / veya toleransı ortaya çıkacaktır [3].

Deneyisel hayvan çalışmaları, genel anesteziklerin maksimum hipnotik etkisinin genellikle insanlar da geceye karşılık gelen dinlenme safhasında elde edildiğini göstermiştir. Maksimum morfin analjezik etkisi farelerde aktivite

döneminde ortaya çıkarken, minimal analjezik etki dinlenme periyodu sırasında elde edilmiştir [4].

İlaç kinetiğinin zamansal paterni, hayvanlarda ve insanlarda, lokal anestezi de dahil olmak üzere 100' den fazla ilaç için rapor edilmiştir. Lokal anesteziklerin uygulama süresine göre etki süresindeki önemli farklılıklar diş cerrahisi, cilt analjezi ve epidural analjezi de dahil olmak üzere birçok alanda gösterilmiştir [5-7].

İnsan dışında ve derisinde lidokain ile indüklenen lokal anestezi süresinin saat 15: 00' te en uzun olduğu gösterilmiştir [6]. Debon ve ark. [8] doğumun ilk evresinde uygulanan epidural ropivakainin, gündüz periyodunda (sabah ve öğlen) gece periyoduna (akşam ve gece) göre anlamlı olarak daha uzun bir etki gösterdiğini gözlemlediler.

Dağılım, metabolizma, eliminasyon, membran geçirgenliği ve iyon kanallarına erişimin zamansal değişkenlikleri lokal anestezi etkinliğindeki zamansal değişikliklerden kısmen sorumlu olabilir [9].

Bu kanıtlardan yola çıkarak literatürde spinal anestezinin sirkadiyen varyasyonu ile ilgili yeterli insan çalışması olmadığını gördük. Dolayısıyla yaptığımız bu çalışmada sirkadiyen ritmin spinal anestezi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen terimi, circa (yaklaşık) ve dies (gün) anlamına gelen iki Latince kelimenin birleşiminden meydana gelmiştir. Yaklaşık bir günü ifade etmekte kullanılır. Ritmin tek bir döngüsü için geçen zaman dilimi periyot, ritme ait başlangıç ve sonlanma gibi özellikler faz olarak tanımlanır [10-12]. Sirkannual ritimler yaklaşık bir yıllık ritimlerdir. Günde birden fazla döngüsü olan ritimler ultradiyen, bir günden fazla süren, örneğin; haftalar ya da aylar süren ritimler de infradiyen ritimler adını alır. Sirkadiyen ritimler ise yaklaşık bir gün sürer [13-16]. Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık bir günlük fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eder. İnsanda en temel ve belirleyici sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsüdür [10-12].

Biyolojik ritim çalışmasının kökleri, 1700'lere ve *Mimosa Pudica* bitkisinin günlük yaprak hareketlerini anlatan bir monografi yayınlayan Fransız bilim adamı De Mairan'ın çalışmalarına dayanıyor. De Mairan, bitkinin karanlık bir odaya yerleştirildiğinde bile yaprakların günlük hareketinin devam ettiğini gözlemlemiştir. Bu bulgu, hareketlerin güneşe basit bir tepkiden daha fazlasını temsil ettiğini ve bir iç saat tarafından kontrol edildiğini öne sürdü [17]. Çevrenin zamansal özellikleri döngüsel değişiklikler ile yapılandırıldığı için, yani kaynaklar ve düşmanlar periyodik olarak değiştikçe, evrim sırasında endojen biyolojik saatler gelişmiştir [18].

En çok incelenen biyoritim sirkadiyen ritimdir. Bunlar, Dünya'nın rotasyonunun bir sonucu olarak gün ışığı, sıcaklık ve diğer birçok çevresel faktör

gibi periyodik değişikliklerden etkilenen evrimsel bir uyarlamadır. Bu salınımlar diğer biyoritimlerin senkronizasyonu için anahtar olabilirler yani insan sağlığı için önemlidirler [19].

Sirkadiyen ritim, biyolojik saat olarak da adlandırılır ve 24 saatlik bir zaman ölçeği üzerinde belirlenebilen değişiklikler ile karakterizedir. Bu saat aynı zamanda organizmanın çevreye uyumuna yardım eder [20, 21]. Karakteristik özelliği ışık-karanlık döngüsü gibi dış zaman belirleyicileriyle senkronize olmasıdır. Sirkadiyen ritimler; hücre döngüsü proteinlerini, büyüme faktörlerini, pıhtılaşma faktörlerini, immün fonksiyonları ve birçok genin ekspresyonunu düzenlemekte, kan basıncının kontrolü, kalp atımı ve kan şekerinin düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik işlemler ile doku homeostazında kritik rolü olan hücresel yollarlarda önemli yere sahiptir [14, 16, 20, 22].

2.1.1. Suprakiazmatik Nükleus

Sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkez, anterior hipotalamusta bir çift yapı olarak bulunan suprakiazmatik nükleus (SKN)'tur [23]. Vücut çekirdek ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) salgılanması SKN kontrolündedir [24].

Retinaya ışık gelmesi ile SKN 'retinohipotalamik yol' adı verilen bir sinir demeti üzerinden aktive edilir. Retinadan SKN' ye dolaylı ikinci bir yol daha bulunmaktadır. Bu yol, optik sinirlere giden görme uyarılarının genikülat çekirdek adı verilen bölgelerdeki nöron ağları tarafından SKN' ye yönlendirilmesiyle oluşur. Lateral genikülat çekirdeği, gözlerden oksipital lobdaki primer görme korteksine

giden ana görsel yoldaki önemli bir noktadır. Bu yollar aracılığıyla retinadaki ışık durumundan haberdar edilen SKN, diğer beyin bölgelerini uyararak canlının vücut ritimlerinin düzenlemesini sağlar [10, 25]. Şaşırtıcı bir şekilde, LGN ve SKN' yi birbirine bağlayan yolun, gürültülü sesler gibi ışık dışı eksternal işaretlere karşı hassasiyette özellikle önemli bir rol oynadığı görülmektedir. SKN, çekirdek ve kabuk bölgelerinden oluşmakta ve bu katmanlaşma uyarı iletimi ve koordinasyonun sağlanması için özelleşmiştir. Işığa duyarlı hücreler; büyük ölçüde SKN merkezindeki ritmik olmayan hücrelerin bulunduğu “kor” bölgesinde bulunur, ışıkla indüklenen genleri eksprese eder ve ritmin oluşmasından sorumludur. SKN' nin “kabuk” bölgesi ise diğer hücelere ritimle ilgili uyarıların gönderilmesi ve koordinasyonun sağlanmasında görev almaktadır [26, 27]

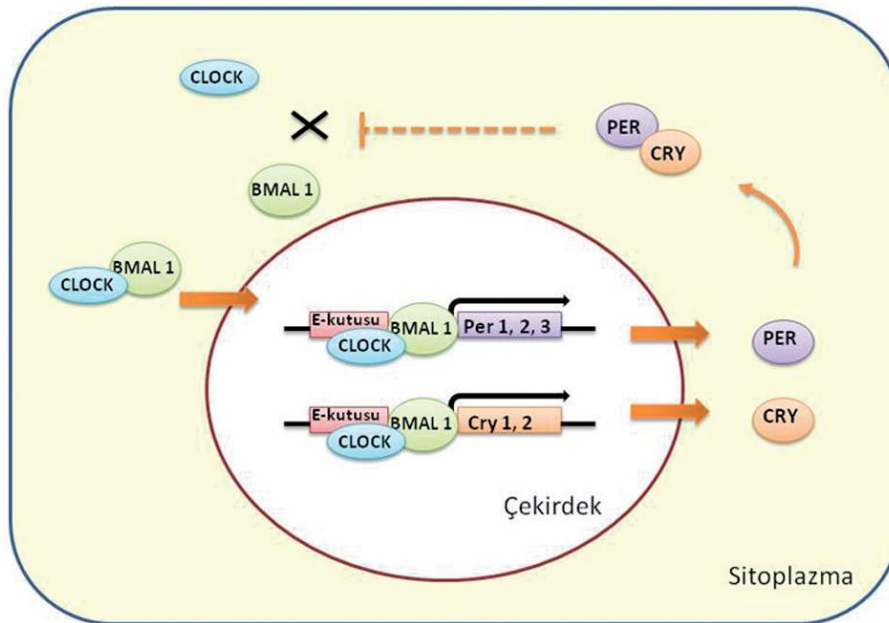
2.1.2. Moleküler Saat

Sirkadiyen saatler moleküler düzeyde, transkripsiyon-translasyon düzenleyici sistemde organize olan ‘saat genleri’ ürünlerinden meydana gelir. Saat genlerinin bazıları transkripsiyonal aktivatörleri kodlarken bazıları da kendi ekspresyonlarını inhibe edebilecek proteinleri kodlar [22, 28].

SKN' deki iç saat, insanlar da dahil olmak üzere memeliler için baskın görünmesine rağmen karaciğer, kas, böbrek, kalp, kemik iliği ve lökosit gibi hücrelerde periferik saatler bulunmuştur [29, 30].

Sirkadiyen ritmin arkasındaki temel moleküler mekanizmalar bu saat genleri tarafından oluşturulur. Bu genler iki transkripsiyon faktöründen (CLOCK ve BMAL1) ve bu transkripsiyon faktörlerinin hedefi olan Period (Per 1, 2, ve 3),

Cryptochrome (Cry 1 ve Cry 2) genlerinden meydana gelir [16, 20, 31, 32]. CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) bir histon asetil transferazdır. BMAL 1 (brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1) ile heterodimerize olduğunda aktive olur. Bunun sonucunda Per 1, 2, 3 ve Cry 1, Cry 2 gibi diğer saat genlerinin transkripsiyonu gerçekleşir. Per proteinleri içerdikleri iki PAS bölgesi sayesinde bir diğeri ve diğer proteinler ile etkileşebilirler. Per 1 ve Per 2 saatin merkezi bileşenleridir, Per 3 ise saat kontrolündedir ama ritmin oluşturulması için gerekli değildir [22]. PER ve CRY proteinleri; CLOCK/BMAL1 aktivitesini inhibe eder ve böylece kendi ekspresyonlarını inhibe etmiş olurlar (negatif feedback) [16, 20, 21, 28, 31, 32]. Daha sonra PER proteinleri BMAL1'in transkripsiyonunu ilerletmek için pozitif yönde hareket ederler. BMAL1, CLOCK-BMAL1 heterodimerizasyonunu sağlayarak döngünün yeniden başlamasını sağlar (Şekil 1) [22, 24].



Şekil 1. Saat genlerinin transkripsiyonel olarak aktivasyonu [24]

2.1.3. Melatonin

Melatonin, epifiz bezi tarafından üretilen ve uyku-uyanma döngüsünü düzenleyen nokturnal bir hormondur [33, 34].

Vücut ısısı, kalp hızı ve hormon salgılanması gibi sirkadiyen dalgalanmayı gösteren çeşitli fizyolojik değişkenler arasında olan pineal melatonin ritmi; SKN pacemaker hücrelerine yakın ilişkisi olması ve aynı tür içinde benzer salınım paterni nedeniyle sirkadiyen ritmin en iyi göstergesi olarak kabul edilir [33, 35-37]. Melatonin sekresyonu gündüz normal olarak düşüktür, karanlık başlangıcından kısa bir süre sonra artar ve gecenin ortasında zirve yapar. Gecenin ikinci yarısında da yavaş yavaş düşer [38].

Pineal bezde melatoninin sentezi, suprakiazmatik nükleus tarafından 24 saatlik aydınlık/karanlık siklusuna göre düzenlenir. Karanlık dönemde melatoninin sentez ve salınımı artmakta, ışık ile inhibe olmaktadır. Retinadan gelen fotik bilgi hipotalamusun suprakiazmatik nükleusundan geçerek pineal beze taşınmaktadır. SKN' ye ulaşan bu fotik bilgi gündüz periyodunda retinal fotoreseptör hücreleri hiperpolarize duruma geçirir ve böylece norepinefrin salınımı inhibe olur. Bu sırada retino-hipotalamik sistem sessizleşir ve oldukça az miktarda melatonin salgılanır [39-41].

Melatonin üretiminin gece artışı için gerekli olan primer stimulus pineal beze gelen adrenerjik sempatik uyarılardır [42]. Karanlığın başlamasıyla superior servikal ganglionlarda bulunan sempatik nöronlardan norepinefrin salgılanmaya başlar [43]. Salgılanan norepinefrin pinealosit membranında bulunan postsinaptik α_1 ve β_1 reseptörleri ile etkileşir [44-46]. Pinealosit β_1 reseptörleri cAMP üretimini

uyarır. Bu da melatonin sentezini regüle eden N-asetiltransferaz aktivitesini artırır. Nokturnal melatonin artışının %85'inden β -adrenerjik reseptör stimülasyonu sorumludur [47, 48]. Pinealosit $\alpha 1$ reseptörlerinin stimülasyonu, fosfoinozitol sistemini ve özellikle proteinkinaz C üzerinden β_1 adrenerjik reseptör yanıtını artırır [49-51].

Epifiz bezinden melatonin üretimi antijenik stimülasyon, inflamasyon, sitokinler, histamin, prostaglandinler ve opioidler gibi birçok immünolojik faktörle modifiye edilir [52].

Melatonin bir antioksidan ve bir immünomodülatör görevi görür; antitümör aktivitesi vardır. Bakterilerden insanlara kadar çeşitli hücrelerde bulunmaktadır. Kemik iliği hücreleri [53] ve dolaşımdaki lenfositler [54] hem sirkadiyen hem de bağışıklık sistemini modüle edebilen melatonin üretmektedir.

Kronobiyotik, antihipertansif, anksiyolitik ve sedatif olduğu ispatlanan melatoninin bunların yanında analjezik rolünü destekleyen çalışmalar vardır [55, 56]. Klinik çalışmalar fibromiyalji, irritabl barsak sendromu, migren gibi kronik ağrılı hastalarda melatoninin analjezik yararını göstermiştir [57, 58]. Deneysel çalışmalar da melatoninin doz bağımlı olarak potent analjezik etkilerini göstermiştir [59, 60]. Melatoninin analjezik etkisinin altındaki fizyolojik mekanizma henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Analjezik etki G_i melatonin reseptörlerinin, G_i -opioid μ reseptörleri veya GABA-B reseptörlerindeki, dolaylı olarak ağrı ve anksiyetede azalmaya yol açan, tam olarak bilinmeyen değişimlerle ilişkili olduğu düşünülür. Dört farklı melatonin reseptör alt tipi mevcuttur. İkiisi membran bağımlı reseptörler diğer ikisi nükleer reseptörlerdir. Membran melatonin reseptörleri MT1 (Mel 1a) ve MT2 (Mel 1b) dir. GABA-B, opioid ve melatonin membran

reseptörleri Gi-protein kenetli reseptörlerdir ve uyarı ile ikincil haberci c-AMP konsantrasyonunu azaltır. GABA-B reseptörü agonistlerinin analjezik özelliğe sahip oldukları gösterilmiştir [61, 62]. Günümüzde melatoninin opioid ve GABA-B reseptörleri üzerindeki modülasyon fonksiyonu ve intrasellüler olarak temel ikincil haberci olan c-AMP üzerinde yarattığı değişiklikler bilinmemektedir. Ayrıca melatoninin tekrarlayan uygulamaları uykuyu düzenler ve böylece anksiyeteyi ve dolayısıyla da ağrı seviyesini azaltıyor olabilir [63].

Birçok deneysel çalışmada naloksanın melatoninin antinosiseptif etkilerini azalttığı gösterilmiştir ancak son zamanlarda melatoninin opioid reseptör alt tiplerine bağlanmaktan ziyade beta-endorfin salınımını artırarak analjezik etki gösterdiği düşünülmektedir [64].

Melatonin ritmisitesinde bozukluklar klinik olarak önemlidir. Yaşla ilişkili melatonin eksikliğinin, özellikle de serotonin ile ilişkili olarak organizmada yaşlanmayı artırdığı düşünülmektedir [65]

Melatonin tedavisi, sirkadiyen ritim bozuklukları ile jet lag ve vardiyalı çalışma nedeniyle oluşan uyku bozukluklarının tedavisinde başarı ile kullanılmıştır [66].

2.2. Kronobiyoloji

Biyolojik ritimlerin günlük, haftalık, mevsimsel veya yıllık olarak sınıflandırılmasıyla “kronobiyoloji” bilim dalı ilgilenir. Sirkadyen ritimleri ayarlayan dış kaynaklara “zeitgeber; time giver” adı verilir. Bu ‘zeitgeber’lerden en önemlisi “gün ışığı”dır.

Sirkadiyen ritim ilaçların doğru zamanda alımı açısından büyük önem taşır. Sirkadiyen ritim nedeni ile ilaçların doğru zamanda alımı ilacın maksimum

etkinliğinin sağlanması ve minimum toksisite oluşturması, yani; ilacın farmako/toksikodinamiği ve de farmako/toksikokinetiği açısından önemlidir.. Bu değişikleri inceleyen bilim dalına “kronofarmakoloji” denir. Kronofarmakoloji ilacın hem akut hem de kronik kullanımıyla ortaya çıkabilecek etkileri inceler. Ayrıca farklı uygulama yolları ve dozaj formlarıyla gün içinde görülebilecek değişiklikleri belirlemeye çalışır. Kronobiyoloji kaynaklı ilaç yan etkilerini inceleyen bilim dalına ise “Sirkadiyen toksikoloji” adı verilir [67].

Sirkadiyen ritimler ve spesifik hastalık durumları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, klinik pratikte ve hasta sonuçlarında önemli değişikliklere neden olabilir . İlaç tedavisinden ana cerrahiye kadar değişen terapötik müdahalelerin zamanlaması, bu biyolojik sistemlerin anlaşılmasına dayanarak değiştirilebilmektedir [68, 69]. Kronoterapide yapılan araştırmalar, birçok ilacın terapötik indeksini geliştirerek mit verici sonuçları ortaya çıkarmıştır [9]. Örneğin, kolesterol sentezindeki sirkadiyen varyasyonların bir sonucu olarak (hız kısıtlayıcı enzim HMG-CoA redüktazın dirnel ritmikliği yoluyla) kolesterol düşürücü statin ilaçlarının etkinliği yatmadan önce alındığında artar. Kronoteraptiklerin ilk geniş ölçekli uygulamalarından biri 1960'larda ve sentetik kortikosteroidler ile ilgiliydi [70]. Bununla birlikte, sonuçlar modern klinik uygulamada büyük değişikliklere yol açmadı [71, 72].

Son zamanlarda antihipertansif ilaçlar ile yapılan çalışmalar, yatmadan önce uygulamaların sabah saatlerinde uygulamadan daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, uyku sırasında kan basıncında azalma, hastalarda kardiyovasküler riskin azalmasının en önemli göstergesi olarak tanımlanmıştır.

Antihipertansif ilaçların yatmadan önce alınması önemli bir iyileşmeye yol açabilir [68, 73]

2.2.1. Kronobiyoloji Ve Anestezi

Hem anestezi hem de sirkadiyen saat birbirini etkileyebilir. Bazı anestezi ilaçları doğrudan saatin kendisine etki ederek farklı bir faza sürükleyebilirler. Bazı çalışmalar anestezi ilaçlarının açık faz kayma etkilerini göstermektedir [74, 75]. Genel anesteziyi takiben kalitesiz uyku, duygudurum bozuklukları ve birkaç gün boyunca açıklanamayan yorgunluk anestezi ajanları tarafından uyarılan merkezi sirkadiyen pacemakerda faz kaymasının sonucudur. Anestetik ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli nonfotik uyarıların sirkadiyen pacemakerda faz kayması yapabildiği iyi bilinmektedir. Anesteziye aracılık ettiği bilinen GABA reseptörlerinin farmakolojik manipülasyonları, kemirgenlerde sirkadiyen ritimlerin faz kaymasına yol açtığı gösterilmiştir [76]. Opioidler, eter ve benzodiazepinler kemirgenlerde aktivite, sıcaklık ve kalp hızı ritmini de içeren birkaç sirkadiyen ritimde faz kaymasına neden olmaktadır [77, 78]. Challet ve ark. [79] cerrahi olmadan propofol uygulanmasının sıçanlarda aktivite üzerinde 1 saatlik bir faz kaymasına neden olduğunu göstermiştir. Propofolün oluşturduğu faz kaymasının anesteziyle indüklenen hipotermi veya motor aktivite eksikliği nedeniyle indüklenmediğini de gösterdiler. Ketamin ve pentobarbital, pineal melatonin sekresyonunun ve lokomotor aktivitenin sirkadiyen ritmi üzerinde farklı etkilere sahiptir ve bu etkiler sirkadiyen varyasyon göstermektedir. Hemen hemen tüm anestezi ajanları, aynı zamanda SKN' de bulunan GABA-A ve NMDA reseptörleri üzerinde etkilidir [80]

Öte yandan, sirkadiyen saatin de anesteziyi etkileyebileceği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda, genel anestezi ajanların uygulandığı zamana göre anestezi etkisinin zamansal değişiklikleri bildirilmiştir [81].

2.2.1.1. Genel Anestezikler

Kemirgenler ve tavşanlarda anestezi etkinliğinin; aktif faz ile karşılaştırıldığında, dinlenme fazında daha iyi olduğu saptanmıştır [82]. Ratlarda, pentobarbitalin saat 09:00'da 35 mg / kg enjeksiyonu ile indüklenen ortalama anestezi süresi 53 dk' dan, aynı doz ile saat 19:00' da indüklendiğinde 90 dakikaya kadar uzamış, pentobarbitalin etkinliği saat 17:00 ile 20:00 arasında maksimuma ulaşmıştır [83, 84]. Farelerde, çalışılan zamanlarda ketamin farmakokinetiği farklı olmamasına rağmen ketaminin saat 10:00' daki hipnotik etkisi yaklaşık 50 dakika iken, ilacın saat 22.00' de enjekte edildiğinde hipnotik etkisi 70 dakikadır [85]. GABA-A reseptör fonksiyonundaki günlük varyasyonlar; bir hamsterin serebral korteksinde, aktivasyon periyodu boyunca maksimal reseptör bağlanma afinitesi ve GABA- A reseptör aktivitesi ile tanımlanmıştır [86]. Ayrıca, sıçanların beyinde NMDA reseptör kanallarının ekspresyonunda sirkadiyen bir patern ve benzodiazepin reseptörlerinin sayısı ve aktivitesinde sirkadian varyasyon bildirilmiştir [87, 88].

2.2.1.2. Lokal Anestezikler

Birçok çalışma, lokal anesteziklerin toksisitesi, farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde sirkadiyen zaman bağımlı farklılıkları göstermiştir [81].

Amid tipi ajanlar için en yüksek toksisite kemirgenlerde aktivitenin başlangıcında veya dinlenme fazının sonunda gözlenmiştir [3]. İnsanlarda lokal

anestetiklerin etkinliğine olan zaman bağımlılığı da gösterilmiştir. Öğleden sonra saat 15:00' de lidokain, mepivakain ve betoksikinin etkisinin en uzun olduğu gözlenmiştir [5]. Ayrıca, epidural ropivakain tarafından üretilen analjezi süresi, gece 13:00 ile 19:00 arasında daha yüksektir [8]. Benzer şekilde spinal bupivakain için öğlen bir tepe noktası gözlenmiştir [89]. Lokal anestetiklere deri geçirgenliği, sirkadiyen zaman bağımlı farklılık gösterir. Bruguerolle ve ark. [7] çocuklarda ve sıçanlarda lidokainin transkutanöz geçişindeki zamansal varyasyonları göstermiştir. Lidokain plazma konsantrasyonları, akşam; günün herhangi bir saatinde olduğundan daha yüksek bulunmuştur.

2.2.2. Kronobiyoloji Ve Ağrı

Deney hayvanlarıyla yapılan ağrı çalışmaları; ağrı eşiklerinin aktif periyodlarının sonunda en düşük, dinlenme periyodlarının sonunda da en yüksek olduğunu göstermiştir [90, 91]. İnsanlarda da birçok klinik durumda ağrının oluşumu ve şiddeti üzerindeki zamansal değişiklikler tanımlanmıştır [92]. Bu zamansal paternler ağrı giderici tedavilerin tasarımında ilk adım olmalıdır.

1814' te Fransız cerrah Virey, *lapadanum'* un (doğal bir opioid bileşiği), akşam geç saatlerde verildiğinde en etkili olduğunu bildiren ilk kişidir [2]. Hem ağrı algısında hem de analjezik ilaçların etkinliği ve toksisitesinde sirkadiyen varyasyonlar mevcuttur. Bu nedenle, ağrı şiddeti en yüksek olduğunda ilaç uygulaması, en azından akut ağrı için, analjeziklerin en yüksek verimi ve / veya toleransını ortaya çıkaracaktır.

Klinik durumlarda ve deneysel ağrı modellerinde bulunan ağrı algısının sirkadiyen ritmisitesi, opioid peptitlerin zamana bağlı değişkenliği ile ilişkili görünmektedir [3].

Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında, opioid peptitler, 5 hidroksitriptamin, bradikinin, glutamat, NO, P maddesi, sitokinler (IL1, IL6) ve prostanoidlerin beyin düzeylerinde sirkadiyen patern görülmüştür. Bu kimyasal ajanlar nosiseptörlerin aktivasyonunda yer alır ve bu nedenle analjezikler için potansiyel hedeflerlerdir. Örneğin, P maddesinin beyin konsantrasyonları, sıçanlarda sirkadiyen zamana bağımlıdır ve en yüksek değerler nokturnal aktivite süresi boyunca bulunur [93]. Opioid peptid seviyelerindeki zamansal değişiklikler ve beta-endorfin konsantrasyonundaki sirkadiyen varyasyonlar, sıçanın farklı beyin bölgelerinde de gösterilmiş olup, hayvanların dinlenme periyodunda geç gerçekleşen pik seviyelerine neden olmaktadır [91]. Benzer şekilde, farelerde beyindeki metenkefalin seviyelerinin, aktif dönemde herhangi bir zamana göre iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [93]. Bu gerçekler, farelerde gece gösterilen yüksek analjeziye iyi bir şekilde karşılık gelmektedir [90].

2.3. Postoperatif Ağrı

Ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışması Derneği tarafından; “mevcut ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim” olarak tanımlanmıştır [94].

Ağrıya fizyolojik yanıtın potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle, postoperatif ağrının etkin kontrolü ve yönetimi, hastayı ilgilendiren ve cerrahın önem verdiği temel kaygıdır. Postoperatif ağrının yetersiz tedavisi önemli bir klinik sorun olmaya

devam etmekte, sadece postoperatif dönemde daha kötü sonuçlara yol açmakla kalmamakta, aynı zamanda persistan postoperatif ağrı riskini de arttırmaktadır. Persistan postoperatif ağrı, 1 ile 2 aylık tipik iyileşme süresinin ötesine geçen ağrı, cerrahi sonrası önemli bir konu olarak giderek daha fazla fark edilmekte ve amputasyon, torakotomi, mastektomi ve inguinal herni onarımı gibi bazı ameliyatlardan sonra % 30 ve üzerinde görülebilmektedir [95].

Yetersiz ağrı kontrolü; bakım sağlayıcıların bilgisi, ilaç yan etkileri korkusu ve yetersiz hasta hazırlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı ortaya çıkar. Postoperatif ağrının optimal yönetimi, ağrının patofizyolojisini, bireysel hastalarda ağrının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemleri ve ağrı kontrolü için kullanılabilen çeşitli seçeneklerin farkında olunmasını gerektirir. Dikkate alınacak temel faktörler, cerrahi prosedürün tipi, cerrah ve anesteziistin becerileri , hastanın endişeleri ile hemşire ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarının deneyim ve işbirliğidir. Bu anlayış temeline dayanarak, prosedüre özgü, multimodal perioperatif ağrı tedavisinin kullanımı, postoperatif iyileşmenin ve morbiditenin azaltılmasında rasyonel bir temel sağlar [96-98].

2.3.1. Postoperatif Ağrı Patofizyolojisi

Akut postoperatif ağrı, cerrahi girişime normal bir yanıttır ve ameliyat sonrası gecikmiş iyileşme ve taburcu olmanın yanı sıra artmış yara yeri enfeksiyonu riski ve solunum / kardiyovasküler komplikasyonlar için bir nedendir [99]. Tedavi edilmeyen akut ağrı, hasta memnuniyetinin azalmasına, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur ve ayrıca hastaya ve sağlık sistemine finansal açıdan yük bindirir. Devam eden akut ağrı, cerrahi sonrası kronik ağrı (CPSP) olarak

adlandırılır. CPSP, uyku ve duygusal duygudurum bozuklukları da dahil olmak üzere, hastanın yaşam kalitesi ve günlük aktiviteleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [95, 99]. Cerrahi sonrası 1 aydan fazla süren ağrı genel prosedürler sonrasında bireylerin %10 ile %50' sinde görülmekte, ve bu hastaların % 2 ile % 10' u da ciddi kronik ağrı yaşamayı sürdürmektedir [100].

Tablo 1. Kronik Postoperatif Ağrı Gelişimi İçin Risk Faktörleri [94]

- Bir aydan uzun süren orta-şiddetli ağrı
- Tekrarlayan cerrahi
- Katastrofize etme
- Anksiyete
- Kadın cinsiyet
- Erişkin yaş grubu
- İşçi tazminatı
- Cerrahinin sinir hasarı şiddeti
- Radyasyon tedavisi
- Nörotoksik kemoterapi
- Nevrotiklik

Ameliyat sonrası akut ağrı, doku travmasından kaynaklanan inflamasyona veya doğrudan sinir hasarına sekonder olarak ortaya çıkar ve nosiseptif veya nöropatik olarak sınıflandırılabilir. Doku travması, hiperaljezi (bir yarayı çevreleyen alandaki uyaranlara artmış duyarlılık) veya allodini (ağrılı olmayan

uyaranın ağrı olarak algılanması) oluşturan lokal inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Hiperaleji ve alldiniye katkıda bulunan diğler mekanizmalar arasında periferik ağrı reseptörlerinin duyarlılaşması (primer hiperaleji) ve merkezi sinir sistemi nöronlarının artmış uyarılabilirliği (ikincil hiperaleji) sayılabilir [101]. Giderek daha fazla tanınan genetik faktörlerin; ağrı ve analjeziye olan tepkileri etkileyen fizyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerle etkileşimi göz önüne alınmalıdır [94]. Opioid farmakokinetiği (metabolize edici enzimler, taşıyıcılar) ve farmakodinamiklerini (reseptörler ve sinyal iletimi öğeleri) düzenleyen genetik faktörler, postoperatif opioid gereksinimlerinde hastalar arasında büyük bir değişkenliğe katkıda bulunur.

Spesifik örnekler arasında, kodein ve tramadolün aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını ve ayrıca metadonun plazma konsantrasyonlarını etkileyen genetik polimorfizmler bulunur [94].

Ağrı kontrolünde geleneksel olarak, ağrı algısında yer alan merkezi mekanizmaları hedefleyerek opioid analjezi kullanılmaktadır. Cerrahi ağrının patofizyolojisini tanıyan multimodal yaklaşım, ağrı reseptör aktivitesini azaltmak ve yaralanmaya karşı lokal hormonal cevabı azaltmak için birden fazla ajan kullanır [101, 102]. Bu yaklaşım, tek bir ilaç ve mekanizmaya olan bağımlılığı azaltır. Örneğin lokal anestezikler ağrı reseptör aktivitesini doğrudan engelleyebilir, antiinflamatuvar ajanlar yaralanmalara karşı hormonal cevabı azaltabilir ve asetaminofen, ketamin, klonidin, deksmedetomidin, gabapentin ve pregabalin gibi ilaçlar spesifik nörotransmitterleri hedefleyerek analjezi üretebilir [101].

Ağrı şiddeti ve analjezik ihtiyacı gün içerisinde farklılık göstermekte ve genellikle de klinik uygulamalarda dikkate alınmamaktadır. Günlük ağrı profili, bir hastaya analjezik ilaç verilmesi için en uygun zamanı belirlemek için kullanılmalıdır. Bununla birlikte, yetersiz ağrı kontrolü o kadar sık görülür ki, analjezik etkinin kronofarmakolojik bir yaklaşım kullanılarak geliştirilip geliştirilemeyeceğinin belirlenmesi önemlidir.

2.4. Spinal Anestezi

Spinal anestezi, lokal anesteziklerin tek başına veya ilave ilaçlar ile birlikte subaraknoid aralığa enjeksiyonu sonucu geçici duyu, motor ve sempatik blok ile karakterize santral tip bir rejonel anestezi tekniğidir. Tarihte ilk spinal anestezi uygulaması 1899'da August Bier tarafından kokain ile gerçekleştirilmiştir [103].

Spinal anestezide, lokal anesteziklerin spinal kord üzerine etkileri ön ve arka boynuzlardan sodyum ve kalsiyum kanallarının bloke olması, p madde salınımının azalması ve reseptöre bağlanmasının önlenmesi, GABA alımının ve klirensinin önlenmesi şeklindedir. Spinal sinir kökleri üzerine etkisi ise sodyum kanallarının bloke olması şeklindedir [103].

Spinal anestezi alt abdomen, ürolojik, rektal, anal, vajinal, perineal, alt ekstremiteler ameliyatlarında endikedir [103].

2.4.1. Anatomi

Spinal blokajın fonksiyonel anatomisini incelerken, omurga, omurilik ve omurga sinirleri hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal segment olmak üzere 33 vertebradan

oluşur. Vertebral kolon genellikle üç eğri içerir. Servikal ve lomber eğriler, konveks anteriordur ve toraks eğrisi, posteriorda konveksdir. Vertebral kolon eğrileri, yerçekimi, lokal anestetiklerin barisitesi ve hasta pozisyonu; subaraknoid boşlukta lokal anesteziğin yayılımını etkiler.

Spinal kolonu bir arada tutan beş ligament vardır. Supraspinöz ligamentler, spinöz proseslerin apekslerini yedinci servikal vertebradan (C7) sakruma bağlar. Supraspinöz ligament, C7 'nin üzerindeki alanda ligamentum nucha olarak bilinir. Interspinöz ligamentler spinöz prosesleri birbirine bağlar. Ligamentum flavum veya sarı ligament, laminaları yukarıda ve aşağıda birleştirir. Son olarak, posterior ve anterior longitudinal ligamentler, vertebral cisimleri birbirine bağlar.

Spinal kordu koruyan üç membran, dura mater, araknoid mater ve pia materdir. Dura mater en dış tabakadır. Dural kese, ikinci sakral vertebraya (S2) uzanır. Araknoid mater orta tabakadadır ve subdural boşluk dura mater ile araknoid mater arasında yer alır. Araknoid mater dural kesede olduğu gibi S2'de biter. Pia mater, omuriliğin yüzeyine tutunur ve omuriliğin sakruma tutunmasına yardımcı olan filum terminale olarak sonlanır. Araknoid ve pia mater arasındaki boşluk subaraknoid boşluk olarak bilinir , Bu alan aynı zamanda BOS un ve spinal sinirlerin bulunduğu alandır [104].

Beyin omurilik sıvısı, özellikle lateral ventriküllerde bulunan koroid pleksusdan üretilir. Buradan salgılanan BOS *foramen Monro' dan* geçerek 3.ventriküle ve buradan da *Aqueductus Sylvii* yoluyla 4.ventriküle girer. Buradan iki lateral recessus yoluyla *foramen Luschka' dan*, recessus posterior yoluyla da *foramen Magendia' den* geçerek beyin ve omuriliğin subaraknoid boşluğuna çıkar.

Bu şekilde salgılanan ve subaraknoidal boşlukta dolaşan BOS, araknoid membrandan ven sinüslerine giren araknoid villuslarıyla emilerek rezorbe olur. Santral kanalı dolduran beyin omurilik sıvısının toplam miktarı 100-150 ml kadar olup bunun sadece 25-35 ml' si spinal kompartmandadır [105, 106].

Orta hat yaklaşımı kullanılarak spinal anestezi uygulandığında, (posteriordan anteriora doğru) anatomi tabakaları cilt, cilt altı yağ dokusu, supraspinöz ligament, interspinöz ligament, ligamentum flavum, dura mater, subdural boşluk, araknoid mater ve nihayetinde subaraknoid boşluktur. Paramedian tekniği uygulandığında, spinal iğne cilt, cilt altı yağ dokusu, ligamentum flavum, dura mater, subdural boşluk, araknoid materden geçer ve subaraknoid boşluğa ulaşılır. Subdural boşluğun anatomisi özel dikkat gerektirir. Subdural boşluk, dura ile araknoid mater arasında uzanan, kafatasından ikinci sakral vertebraya uzanan bir meningeal düzlemdir [107]. Yapılan detaylı incelemeler, burada bulunan nörotelyal hücrelerin yırtılmasından sonra kazanılmış bir alan olduğunu göstermiştir [108]. Subdural boşluk, dorsal sinir kökü ve ganglion etrafında lateral olarak uzanır. Ventral sinir köklerine komşu subdural boşluğun daha az potansiyel kapasitesi vardır. Bu subdural blok sırasında anterior motor ve sempatik liflerin korunmasını açıklayabilir.

Spinal kordun uzunluğu yaşa göre değişir. İlk trimesterde spinal kord omurganın ucuna kadar uzanır, ancak fetus yaşlandıkça, omurga korddan daha fazla uzar. Doğumda, kord yaklaşık L3' te sonlanır. Yetişkinde, konus medullaris olarak bilinen kordun terminal ucu, yaklaşık L1' de bulunur. Konus medullaris T12 ve L3 arasında herhangi bir yerde bulunabilir [109]. Kord içine enjeksiyonu büyük hasara

ve felce neden olabileceği için, nöroaksiyal anestezi uygulandığında omuriliğin uzunluğu her zaman akılda tutulmalıdır [110].

Servikal bölgedeki spinal sinirler, çıktıkları üst servikal vertebral cisme göre adlandırılır. Ancak sekizinci servikal sinir yedinci servikal vertebra gövdesinin altından çıkar ve bu adlandırma yöntemi torasik ve lomber bölgelerde de devam eder. Spinal sinir kökleri ve spinal kord, spinal anestezi için hedef bölgelerdir [104].

2.4.2. Subaraknoid Boşluktaki Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Lokal anesteziklerin farmakokinetiği, ilacın alınmasını ve ortadan kaldırılmasını içerir. Lokal anestetiklerin subaraknoid alandan nöronal dokuya alınmasında dört faktör rol oynar; (1) BOS' taKİ lokal anestezik konsantrasyonu, (2) BOS' a maruz kalan sinir dokusunun yüzey alanı, (3) sinir dokusunun lipid içeriği, (4) sinir dokusuna kan akışı [111, 112].

Lokal anestezik alımı, BOS' taki en yüksek konsantrasyonda en yüksek , bu alanın üstünde ve altında azalmıştır. Spinal enjeksiyondan sonra lokal anesteziklerin alınması ve yayılması, doz, hacim ve lokal anestetiklerin barisitesini ve hastanın pozisyonlanmasını içeren birçok faktör tarafından belirlenir.

Subaraknoid boşluğa lokal anesteziklerin enjeksiyonundan sonra hem sinir kökleri hem de kord bunları alır. Sinir kökünün daha fazla yüzey alanı BOS'a maruz kaldığında, lokal anestezik alım miktarı artar [113, 114]. Spinal kordun lokal anestezik alımı için iki mekanizması vardır. İlk mekanizma, BOS' tan *pia mater*' e ve korda difüzyondur. Omuriliğin sadece en yüzeysel kısmı lokal anesteziklerin difüzyonundan etkilenir. Lokal anestezik alımındaki ikinci mekanizma, merkezi

sinir sistemine giren kan damarlarını çevreleyen pia mater bölgeleri olan *Virchow-Robin* boşluklarıdır. *Virchow-Robin* boşlukları omurilikteki sinir hücresi gövdelerini çevreleyen ve omuriliğin daha derin alanlarına nüfuz eden perinöronal yarıklarla birleşir. Lokal anesteziğin alımını lipit içeriği belirler. Subaraknoid boşluktaki ağır miyelinli dokular enjeksiyondan sonra daha yüksek lokal anesteziğin konsantrasyonları içerir. Miyelin yüksek lipit içeriğine sahip olduğu için, miyelinizasyon derecesi ne kadar yüksekse lokal anesteziğin konsantrasyonu da o kadar yüksek olur. Bir sinir kökü alanı miyelin içermiyorsa, bu alanda sinir hasarı riski artmaktadır [115].

Kan akışı, omurilik dokusundan lokal anesteziğin uzaklaştırılma hızını belirler. Kan akış hızı ne kadar fazlaysa, anesteziğin daha hızlı yıkanır. Bu; ön kordun *Virchow-Robin* boşlukları sayesinde daha kolay erişilebilir olmasına rağmen, arka kordda lokal anesteziğin konsantrasyonunun öne göre neden daha büyük olduğunu açıklayabilir. Spinal anesteziğin uygulandıktan sonra, uygulanan belirli lokal anesteziğe bağlı olarak, spinal korda kan akımı artabilir veya azalabilir, örn; tetrakain kan akışını artırır, fakat lidokain ve bupivakain azaltır [116-118].

Subaraknoid alandan lokal anesteziğin eliminasyonu, epidural boşluk ve subaraknoid boşluktaki vasküler emilim yoluyla sağlanır. Lokal anesteziğin dura boyunca her iki yönde hareket eder. Epidural boşlukta, subaraknoid boşlukta olduğu gibi vasküler emilim mevcuttur. Omuriliğin beslenmesi, omurilikte ve pia materda bulunan damarlardan sağlanır. Omurilikte vasküler perfüzyon değiştiği için lokal anesteziğin eliminasyon oranı da değişmektedir [111].

Nöral blokajın regresyonu, nöral olmayan dokuya dağılım ve en önemlisi vasküler emilim nedeniyle ortaya çıkan BOS' taki ilaç konsantrasyonundaki azalmanın sonucudur. Blok gerileme zamanı da BOS hacmi ile ters orantılıdır. İlaç, sistemik dolaşıma girmeden önce pia materdeki ya da epidural alandaki damarlar tarafından geri difüzyon yoluyla emilir.

BOS' da hiçbir ilaç metabolizması gerçekleşmez. Eliminasyon oranı da lokal anestezi dağılımına bağlıdır; daha büyük yayılım, ilacı vasküler emilim için daha geniş bir alana ve böylece daha kısa bir etki süresine maruz bırakacaktır. Lipit çözünür lokal anestezi (örneğin, bupivakain), epidural yağ dokuya bağlanarak emilimlerini yavaşlatırlar [104].

2.4.3. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Spinal blok düzeyinin olası belirleyicileri olarak birçok faktör öne sürülmüştür [119]. Dört ana faktör ; (1) lokal anestezi çözeltinin özellikleri, (2) hasta özellikleri, (3) spinal blokaj tekniği ve (4) difüzyondur.

Lokal anestezi çözeltinin özellikleri arasında, barisite, doz, konsantrasyon ve enjekte edilen hacim bulunur. Hasta özellikleri arasında yaş, kilo, boy, cinsiyet, intraabdominal basınç, omurganın anatomisi, omurilik sıvısı özellikleri ve hasta pozisyonu yer alır [. Spinal blokaj teknikleri ise; enjeksiyon yeri, enjeksiyon hızı, iğne eğiminin yönü, kuvvetli enjeksiyon ve vazokonstriktörlerin eklenmesidir. Düşük dozlarda hiperbarik bupivakain hariç, hiperbarik solüsyonlar kullanıldığında, hastanın pozisyonu ve barisitesi blok yüksekliğini belirlemede en etkili faktörlerdir [120].

2.4.4. Dermatolar

Vertebral kanalı terkeden sinirlerin derideki yayılım alanları dermatoları belirler. Dermatolar anestezi düzeyinin ve komplikasyonların değeriendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Dermatolar sadece deri için geçerli olup dermatom haritaları ile gösterilir. Bazı özellikli dermatolar řu şekilde belirtilir [104]:

- ✓ T1-2 dermatomu: Kol ve önkolun iç yüzü
- ✓ T4 dermatomu: Meme başı hizası
- ✓ T6-7 dermatomu: Ksifoid hizası
- ✓ T10 dermatomu: Göbek hizası
- ✓ L1 dermatomu: İnguinal bölge
- ✓ S1-4 dermatomu: Perine

Tablo 2. Cerrahi Prosedürler İçin Spinal Anestezi Dermatol Seviyeleri

Alt abdomen cerrahileri	T4
Jinekolojik, obstetrik ve ürolojik cerrahiler	T6
Transüretral prostat rezeksiyonu	T10
Vajinal doğum ve kalça cerrahisi	T10
Uyluk cerrahisi ve alt bacak amputasyonları	L1
Ayak ve bilek cerrahisi	L2
Perineal ve anal cerrahi	S2-S5

2.4.3. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları [104]

Kesin Kontrendikasyonlar: Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, hastanın istememesi, koagülopati veya diğer kanama diyatezleri, ciddi hipovolemi, kafa içi basıncında artış, ciddi aort darlığı, ciddi mitral darlık.

Göreceli Kontrendikasyonlar: Sepsis, kooperasyon kurulamayan hasta, önceden mevcut nörolojik defisit, demiyelizan lezyonlar, stenotik kalp kapak hastalığı, sol ventrikül dış akım obstrüksiyonu (hipertrofik obstürktif kardiyomyopati), ciddi spinal deformite.

Tartışmalı Kontrendikasyonlar: Enjeksiyon yapılacak bölgede eski sırt cerrahisi, komplikasyonlu cerrahi, uzun cerrahi süre, major kan kaybı, solunumu riske atan manevralar.

2.4.5. Spinal Anestezinin İstenmeyen Etkileri

Spinal anestezide spinal sinir köklerinde efferent otonomik iletimin engellenmesi sempatik blokaj oluşturur. Buna karşılık vagal sinir tutulmaz, korunur . Bu nedenle nöraksiyel blokajın fizyolojik yanıtları azalmış sempatik tonus ve/veya karşılıksız parasempatik tonustan kaynaklanır. Çoğunlukla kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, renal sistem ve termoregülasyon sistemi etkilenir. Sempatik blokaja sekonder oluşan venöz dilatasyon; periferde kanın göllenerek kalbe venöz dönüşün azalmasına, arteriyel dilatasyon; sistemik vasküler rezistansın azalmasına yol açarak hipotansiyon ile sonuçlanır. T1-4 seviyesine çıkan spinal anestezide ise kardiyoakseleratör liflerin tutulması; bradikardi ve kardiyak kontraktilitede azalmaya neden olabilir. Yükselen blok seviyesi ile karın kasları ve yardımcı solunum kaslarının tonusu azalır, ekspirasyonda ve öksürmede

zorlanılır. Hipotansiyon sonucu beyin sapı hipoperfüzyonuna bağlı apne ve bulantı-kusma gelişebilir. Lomber ve sakral sinir kökleri tutulumu ile idrar retansiyonu görülebilir. Sempatik blok sonucu vagal tonus hakimiyeti ile sfinkterlerde gevşeme, intraluminal basınçta artış olur. Hipotermiye neden olabilir [103].

2.4.6. Spinal Anestezi Komplikasyonları

Spinal anestezi komplikasyonları; girişime ve kullanılan lokal anesteziğe bağlı olabilir. Girişime bağlı olanlar; spinal hematoma, enfeksiyon, başağrısı, sinir hasarı ve subdural enjeksiyondur. Lokal anesteziğe bağlı olarak ise; toksisite, alerji, hipotansiyon, bradikardi, solunum bozukluğu, kardiyak arrest, idrar retansiyonu ortaya çıkabilir.

Blok sırasında görülen komplikasyonlar: Yetersiz spinal anestezi, yüksek ya da total spinal blok, kardiyak arrest, solunum arresti, sistemik toksik reaksiyon, hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusmadır.

Blok sonrası görülen komplikasyonlar: Baş ağrısı, spinal ponksiyon yerinde ağrı, menenjit veya menengismus, nörolojik sekeller, idrar retansiyonu, enfeksiyondur [95].

2.5. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler çeşitli cerrahi ve cerrahi olmayan prosedürlerde (akut ve kronik ağrı tedavisi, perioperatif stresin azaltılması, perioperatif sonuçların iyileştirilmesi, ritim bozukluklarının tedavisi) anestezi/ analjezi sağlamak için kullanılır. Merkezi ve periferik sinir yolları boyunca geri döndürülebilir sinir blokajı oluştururlar. Lokal anesteziklerin konsantrasyonlarının giderek artmasıyla

otonomik, somatik duyu ve somatik motor uyarıların iletimi kesilir ve otonom sinir sistemi blokajı ile duyu anestezisi ve sinirle uyarılan bölgede iskelet kası paralizisi meydana gelir.

Lokal anestezipler bir hidrofobik zincirle ayrılmış bir lipofilik ve bir hidrofilik kısımdan oluşur. Hemen hemen her durumda bir ester (-CO-) veya bir amid (-NHC-) bağı hidrokarbon zincirini lipofilik aromatik halkaya bağlar. Bağlanan hidrokarbon zincirinin doğası, ester lokal anestezipler olarak iletim blokajı üreten ilaçların sınıflandırılmasının temelidir.

Ester grubu lokal anestezipler; kokain, prokain, klorprokain ve tetrakain iken amid grubu lokal anestezipler ise artikain (kartikain), lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, ropivakain ve levobupivakaindir [121].

2.5.1. Etki Mekanizması

Lokal anestezipler sinir zarlarındaki iyon seçici sodyum kanalları yoluyla sodyum iyonlarının geçişini engelleyerek sinir uyarılarının iletilmesini engeller (iletim blokajı). Sodyum iyonu kanal geçirgenliğindeki artışın başarısız olması depolarizasyon hızını yavaşlatarak eşik potansiyele ulaşımı önler ve aksiyon potansiyeli oluşturamaz [121].

Lokal anesteziplerin aktivitesini belirlemede metabolizma kadar lipit çözünürlük, protein bağlanması ve pKa etkinliği de önemlidir [122]. Lokal anestezipler, fizyolojik pH'nın biraz üstünde pK değerlerine sahip olan zayıf bazlardır (lokal anestezi madde % 50'si fizyolojik pH'da lipide çözünen noniyonize formda bulunur). Fizyolojik pH'ya en yakın pK'ler ile lokal anestezi, iyonize edilmemiş ilaç fraksiyonuna optimal bir oranın varlığını yansıtarak, en hızlı

aksiyon başlangıcını sağlar. Lipit çözünürlüğü lokal anesteziklerin potansini yansıtır. Düşük lipit çözünürlüğü, sinir blokajı elde etmek için daha yüksek lokal anestezi konsantrasyonlarının verilmesi gerektiğini göstermektedir. Protein bağlanması, lokal anestetiğin etki süresini belirler [104]. Daha yüksek oranda proteine bağlanması, daha uzun etki süresiyle sonuçlanır. İntrinsik vazodilatör aktivitesi, belirgin güç ve etki süresine de neden olacaktır (Lidokainin arttırılmış vazodilatör özelliği, mepivakain ile karşılaştırıldığında, sistemik absorpsiyonun artmasına ve lidokainin daha kısa etki süresi ile sonuçlanmasına neden olur) [121].

2.5.2. Farmakokinetiği

Absorpsiyon-Dağılım: Sistemik absorpsiyonun hız ve derecesi; total lokal anestezi dozunu, uygulanan yer, lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri ve vazokonstriktör de dahil pek çok faktörden etkilenmektedir. Lokal anesteziklerin nihai plazma konsantrasyonu, doku dağılım oranı ve ilacın klirens oranı tarafından belirlenir.

- ✓ Doz: Lokal anestezi dozunu ne kadar çoksa; sistemik absorpsiyon alanı ve peak plazma konsantrasyonu da o kadar yüksek demektir. Konsantrasyon artışı blok derinliğini ve toksisite riskini de artırır.
- ✓ Uygulanan Yer: Perinöral dokunun perfüzyon miktarı sistemik absorpsiyonu anlamlı olarak etkilemektedir. Yüksek perfüzyonlu nöral dokulara lokal anestezi uygulaması daha yüksek peak plazma konsantrasyonu ve bu konsantrasyona daha kısa sürede ulaşma ile sonuçlanır.

İnterplevral>interkostal>kaudal>epidural>brakial plexus>siatik/femoral>subkutan doku.

- ✓ Fizikokimyasal Özellik: Daha güçlü ve lipid çözünür lokal anestezikler, düşük sistemik absorpsiyona sahiptir. Daha yüksek lipid çözünürlüğü olan ajanın hem aksonal membran hem de perinöral dokuların lipidden zengin kompartmanlarında birikmesi daha muhtemeldir.
- ✓ Vazokonstriktör Eklenmesi: Epinefrinin etkileri tartışılmıştır ve çoğu lokal anesteziğin doğal vazodilatör karakteristikleriyle zıt etkiye sahiptir. Epinefrinle ilişkili olarak, peak plazma konsantrasyonun azalması; düşük lipid çözünür lokal anesteziklerde daha belirgindir.

Plasental Transfer: Anne ve fetus arasında lokal anesteziklerin önemli miktarda transplasental aktarımı söz konusudur. Yüksek derecede protein bağlı (yaklaşık % 95) bupivakain, lidokain (yaklaşık % 70) için 0.73 oranı ile karşılaştırıldığında 0.32 gibi daha düşük bir umbilikal ven-maternal arteriyel konsantrasyon oranına sahiptir. Fetusta asidoz lokal anesteziklerin birikmesine neden olur (iyon tutucu).

Renal Eliminasyon ve Klirens: Lokal anesteziklerin zayıf suda çözünürlüğü, değişmemiş olan ilacın renal atılımını %5'in altına kadar sınırlar (istisna kokain, %10-12' si değişmeden kalan ilacın idrarla toplanması mümkündür). Lokal anesteziklerin suda çözünür metabolitleri, örneğin ester lokal anesteziklerin metabolizmasından kaynaklanan para-aminobenzoik asit gibi, kolayca idrarla atılır [121].

2.5.3. Metabolizması

Amid lokal anestezikleri öncelikle karaciğerde bulunan mikrozomal enzimler tarafından değişik metabolizma oranlarına uğrar. Prilokain en hızlı metabolizmaya uğrar; lidokain ve mepivakain orta düzeyde, etidokain, bupivakain ve ropivakain amidler arasında en yavaş metabolizmaya uğrayanlardır. Ester lokal anestezikleri ile karşılaştırıldığında metabolizmaları daha yavaş ve karmaşıktır. Bu nedenle sistemik toksisite ve kümülatif ilaç etkileri ester lokal anesteziklere göre daha olasıdır.

Ester lokal anestezikleri (kokain istisna) kolinesteraz enzimi ile esasen plazmada ve daha az miktarda karaciğerde hidroliz geçirmektedir. Hidroliz oranı değişkendir; klorprokain en hızlı, prokain orta ve tetrakain en yavaş metabolize olmaktadır. Ortaya çıkan metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir, ancak para-aminobenzoik asit daha sonraki alerjik reaksiyonlardan sorumlu olabilir. Sistemik toksisite hidroliz oranı ile ters orantılıdır [121].

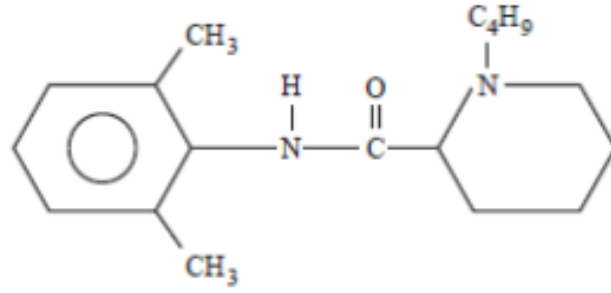
2.6. Bupivakain

Bupivakain, 1957 yılında İsveç’de Ekenstan ve arkadaşları tarafından sentez edilmiş ve ilk kez 1963 yılında L.J. Tolvuo tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur.

2.6.1. Farmakokinetik Ve Farmakodinamik Özellikleri

Amid yapıda, uzun etkili, latent zamanı kısa lokal anestezik ajandır. Mepivakainden farkı; piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu

içermesidir. Kimyasal yapısı *N*-butyl-piperidin 2 carboxyl acid-2,6-dimethylanilid-hidrokloriddir. Ticari ismi Marcaine' dir.



Şekil 2. Bupivakainin kimyasal yapısı [104]

Bupivakainin dissosiyasyon katsayısı (pKa) 8.1, partiyon katsayısı (lipid çözünürlüğü) 3420 olup, proteinlere %96 oranında bağlanır. α 1-Asit glikoprotein, bupivakainin en önemli plazma bağlanma yeridir ve konsantrasyonu postoperatif travma da dahil olmak üzere birçok klinik durumda artar [123]. Daha kısa etkili ajanlara oranla lipofilik özelliği fazladır. Plazma düzeyleri verilen total doza bağlıdır. % 10 kadarı 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır, kalanı karaciğerde N-dealkilasyon, aromatik hidroksilasyon, amid hidrolizi ve konjugasyon ile metabolize edilir. Yarı ömrü 9 saattir [124].

Periferik sinir bloklarında uygulanan tek enjeksiyon 12 saatten uzun cerrahi anestezi ve 24 saate kadar uzayabilen duyuusal analjezi sağlayabilir. Doğum için epidural analjezi ve akut postoperatif ağrı yönetiminde en yaygın kullanılan lokal anestetik olması, bupivakaine özgü bir karakteristik özelliktir [123].

2.6.2. Klinik Kullanım

Total dozu 3 mg/kg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir. Uzun etkili oluşu, metabolitlerinin inaktif olması, neonatal davranışlarda yan etki yapmaması ve sensoryal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha belirgin derecede seçici etki (diferansiyel blok) yapması nedeniyle obstetride epidural anestezi uygulamasında tercih edilir. Bu özellikleri bupivakaini günü birlik cerrahide de tercih edilen bir konuma getirmiştir. %0.25 ve %0.5'lik solüsyonlar minimal motor defisit ile postoperatif analjezi ve obstetrik epidural analjezi için, %0.75'lik solüsyonlar daha derin motor blokla majör cerrahi işlemler için kullanılır. Bupivakain; rejyonal intravenöz anestezi, presakral ve paraservikal bloklar için önerilmez [125].

2.6.3. Toksisitesi

Aşırı dozun neden olduğu yüksek plazma yoğunlukları, hızlı absorpsiyon ve en sık olarak da yanlılıkla damar içi enjeksiyon sonucu ortaya çıkar. Kardiyak depresyon yapıcı etkisi, diğer lokal anestezi ajanlarından fazladır. Kazara iv enjeksiyonu derin hipotansiyon, kardiyak aritmiler, atriyoventriküler kalp bloğu ile sonuçlanabilir. Hamilelik kardiyotoksik etkilerine duyarlılığı artırabilir. Taşikardi kardiyak sodyum kanallarının frekansa bağlı blokajını arttırarak kardiyak toksisiteye katkıda bulunur. Santral sinir sisteminde; ağız çevresinde uyuşma, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme, tremor ve bunları izleyen uyku hali, konvülsiyonlar, bilinç kaybı, ve apne şeklinde etkileri olabilir. Yüksek oranda proteine bağlanması nedeniyle, bupivakain nedenli kardiovasküler kollapsı takiben

kardiyak resusitasyon daha zor ve başarısızdır. Asidoz, hiperkapni ve hipoksi belirgin şekilde bu ilacın kardiotoksisitesini potansiyalize eder. Lidokain ve mepivakainin aksine geçici nörolojik semptomlar çok nadir görülür [121, 123].

2.7. İnguinal Herni

Kasık fıtığı, dünya çapında çok sayıda insanı ilgilendiren yaygın bir sorundur. Yaşam boyu görülme oranı- visseral veya adipoz dokuların inguinal veya femoral kanala protrüzyonu – erkeklerde % 27-43 ve kadınlarda % 3-6' dır [126]. Kasık fıtıkları, nüfusun yaklaşık %3-8' inde görülür [127] Her iki cinstede en sık indirekt inguinal herni görülür. Femoral herni ise kadınlarda sık görülür [128]. Kasık fıtıkları hemen her zaman semptomatiktir ve tek tedavisi cerrahidir. Az sayıda hasta asemptomatiktir, ancak bu grupta '*watch and wait*' yaklaşımı bile 5 yıl içinde yaklaşık % 70 oranında cerrahi ile sonuçlanmaktadır. Dünya çapında kasık fıtığı onarımı, yılda 20 milyondan fazla insan üzerinde yapılan en yaygın ameliyatlardan biridir. Olguların çoğunda cerrahi tedavi başarılı olmakla birlikte, nükslerin % 10-15' i tekrar cerrahiye gitmekte, hastaların % 10-12' sinde ise kronik ağrıya bağlı (3 aydan uzun süren ağrı) morbidite görülmektedir. Hastaların yaklaşık %1- 3' ü şiddetli kronik ağrıya sahiptir. Bu, küresel olarak sağlık ve sağlık maliyetleri üzerinde muazzam bir olumsuz etkiye sahiptir [129].

Ondokuzuncu yüzyılın sonunda McVay ve Bassini, inguinal kanalın patolojik anatomisini ayrıntılı olarak tanımlamışlar ve kasık fıtıklarının onarımı için uygun teknikler geliştirmişlerdir. Fıtıklar için altın dönem kabul edilen 1750-1850 yıllarında; Hunter, Cooper, Hasselbach, Scarpa, Gimbernant, Thompson ve Morton gibi bilim adamlarının anatomik tanımlamalar katkıları ile fıtık cerrahisinde çağ

atlanmıştır [127]. İnguinal fıtığın etiyolojisinde ve onarımında inguinal kanalın arka duvarının önemi sonradan anlaşılmıştır. Fıtıkların ortaya çıkışında, transvers kas aponörozu ile transvers fasyadaki defektin önemli rol aldığı belirlenmiştir. Onarımda amaç; fasya transversalisin gerginliğine yol açmayacak şekilde yeniden oluşturmaktır [130].

Fıtık tamirindeki komplikasyonları erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak iki grupta inceleyebiliriz. Erken dönem komplikasyonlar üriner retansiyon, idrar yolları enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, insizyon hattı altında seroma ve hematoma, skrotal ödem ve nüksdür. Özellikle laparoskopik fıtık tamirinde görülen ve peroperatuar ciddi erken komplikasyonlar arasında gösterilebilen ince barsak obstruksiyonu, inferior epigastrik ve obturatar damarlarda yaralanma, internal fıtık oluşması, mesane perforasyonu, omentum enfarktüsü ve visseral perforasyon hayatı tehdit edici durumlar oluşturabilir. Port giriş yerinde fıtık oluşması, testiküler atrofi, kronik ağrı yakınması ve nüks ise geç dönem komplikasyonlar arasında sayılabilir [131, 132].

İnguinal herni onarımı cerrahisinde seçilen cerrahiye göre genel, rejyonel ve lokal anestezi teknikleri kullanılabilir. Rejyonel anestezi amacıyla epidural, spinal ve paravertebral blok uygulanabilir. Seçilecek anestezi tekniği; iyi bir perioperatif ve postoperatif analjezi sağlamalı, immobilité ile optimal çalışma koşulları sağlamalı, az sayıda komplikasyonla ilişkili olmalı, erken taburculuğa olanak sağlamalı ve uygun maliyetli olmalıdır.

2.8. Anorektal Cerrahi

Anorektal hastalıkların büyük kısmı benign kökenli olup erişkin nüfusta rastlanma sıklığı ABD için %4–5'dir. Cerrahi tedavisi basit bir perianal apsenin insizyon ve drenajından başlayıp anorektal malignitenin rezeksiyonuna kadar geniş bir spektrumu kapsar. Anorektal cerrahi girişimlerinin çoğu günübirlik cerrahi şeklinde uygulanabileceğinden, seçilen anestezi tekniğinin uygulama sonrasında hastayı mümkün olan en kısa sürede eve gönderilebilir hale getirmesi ve buna karşın ağrı, idrar retansiyonu gibi istenmeyen etkilerinin en az olması gereklidir [133]. 20–30 yıl öncesinde anorektal cerrahiler gerek operasyon alanındaki ağrı; gerekse yandaş organlarda gelişebilen fonksiyonel bozukluklar nedeniyle son derece ağrılı bir cerrahi olarak tanımlanırdı. Bunun sebebinin sadece operasyon olmadığı, yetersiz postoperatif bakım ve analjezinin de bu durumda önemli rol oynadığı daha sonra anlaşılmıştır. Çoğu anorektal girişimler nispeten basit ise de anestezinin yeterli olmaması durumunda operasyon yerinde ağrı, refleks vücut hareketleri, takipne ve laringeal spazm (*Brewer–Luckhardt reflex*) görülebilir. Bu nedenle seçilecek anestezi yönteminin ilk hedefi ağrılı stimülasyonu yeterli bastırabilmesidir. Bu nedenle genel, rejyonel (spinal, epidural, kaudal) veya lokal anestezi yöntemlerinden biri seçilebilir veya kombine edilebilir.

Amerikan Kolon ve Rektum Cerrahları Derneği görev grubunun standartları amacıyla 2003'de yayınlanan çalışmada anorektal cerrahinin çoğu olgunun günübirlik cerrahi şeklinde güvenli ve maliyet-yarar açısından etkili olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir [134]. Bununla birlikte hastanın uygulanacak tekniği kabul edebilecek kapasitede olması ve hekimi ile birlikte yakın işbirliği yapması gereklidir

Anorektal cerrahide en sık görülen sorun ameliyat sonrası ağrıdır. Hastaların ameliyattan kaçınmalarında da büyük rol oynamaktadır. Farklı nedenlerle oluştuğu bilinen ağrının gelişiminde ameliyatın kendisi, anksiyete, açlık, anestezi ajanları, idrar retansiyonu, immobilizasyondan biri veya birkaçı birlikte etiyolojide rol alabilir [135].

Anorektal cerrahide ağrıdan sonra ikinci sıklıkta görülen sorun idrar retansiyonudur. Spinal anestezi süresince hipotansiyonu kontrol altına almak amacıyla fazla sıvı uygulanması hastada dolaşan volümü artırdığı için idrar retansiyonunun en büyük nedenidir [136-138]. Bununla birlikte hastada normal sıvı verilmesi bu istenmeyen etkiyi azaltır. Bu nedenle olabildiğince sıvı kısıtlamasına gidilmelidir (5–7 ml/kg/saat). Böylece erken mobilizasyonda sağlanacaktır ve buna bağlı olarak ise ameliyat sonrası derlenme dönemi kısalır, hastanın operasyondan önce idrar yapması sağlanmalıdır. Ameliyat sonrası ağrı kontrolünün yeterli yapılamamış olması da idrar retansiyonu gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle ağrı kontrolü sağlanmış olmalıdır. Postoperatif dönemde mesane bölgesinde distansiyon hissedilirse, 8 saat geçmesine karşın konservatif önlemlere rağmen (alt karına termofor yardımı ile sıcak su uygulaması) spontan idrarını yapamamış ise idrar sondası takılmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Fakülte Etik Kurulu onayı (28.12.2015-182) alındıktan sonra spinal anestezi altında genel cerrahi ameliyathanesinde ingüinal herni ve anorektal cerrahi (Perianal fistül, hemoroid ve anal fissür) geçiren ASA I-II-III grubu ile 18-65 yaş grubu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, dosya kayıtlarından ve postoperatif analjezi takip formlarından hasta verileri taranarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya anestezi yöntemi olarak spinal anestezi uygulanmış olan ASA I-II-III grubu 18-65 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Spinal anestezi dışında herhangi bir anestezi yöntemi uygulanan, yetersiz dosya kayıtları ve yetersiz postoperatif analjezi takip formu kayıtları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların dosyaları incelenerek yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg), boy (cm), cinsiyet gibi demografik verileri, ASA skorları (I-II-III) spinal anestezinin yapılış zamanı, anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Hastalarda mevcut hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi ek hastalıklar sorgulandı. Kayıtlardan işlemden önce (kontrol), intraoperatif dönemde 5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda (dk) ve işlem bitiminde (bitiş) kaydedilen sistolik arteriyal basınç (SAB), diyastolik arteriyal basınç (DAB), ortalama arteriyal basınç (OAB), kalp atım hızları (KAH) verileri toplandı. İntraoperatif ve postoperatif (perioperatif) dönemde gelişmiş istenmeyen yan etkiler [bulantı-kusma, hipotansiyon, bradikardi, idrar retansiyonu, titreme, kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi ve geçici nörolojik semptomlar (TNS) gibi], spinal aralığa girişim seviyesi (L 2-3, L3-4, L 4-5), cerrahi için yeterli anestezi düzeyine

(T-10) ulaşma zamanı, yapılan operasyon türleri (inguinal herni, anorektal cerrahi) dosya kayıtlarından elde edilerek kaydedildi. Hastaların postoperatif dönemde ilk analjezi gereksinim süreleri (dk), ilk yürüme (mobilizasyon) zamanları (dk), ilk idrar yapma zamanları (dk) ve idrar sondası mevcudiyeti kayıtlarda mevcutsa belirlenerek hasta takip formlarına işlendi. Postoperatif dönemde 5 noktalı skalayla (0= kötü, 1= vasat, 2= iyi, 3= çok iyi, 4= mükemmel) değerlendirilen hasta memnuniyetleri belirlenerek kaydedildi.

Hastalar dosya kayıtlarından elde edilen veriler ışığında saat 06.00 ile 12.00 (Grup 1) ve saat 12.00 ile 18.00 (Grup 2) arasında spinal anestezi altında cerrahi işlem geçiren hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve takip formlarına kaydedildi.

3.1.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, median, (Min-Maks), n (%)] olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ASA I-II-III grubunda toplam 302 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplardaki olguların demografik özellikleri [Ort±SS (Min-Maks), n]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Yaş (yıl)	48.97±15.39 (18-85)	45.58±17.02 (18-81)	0.083
Vücut ağırlığı (kg)	78.48±13.29 (52-130)	76.54±13.07 (54-115)	0.246
Boy (cm)	171.05±7.74 (151-190)	172.44±7.87 (155-190)	0.170
Cinsiyet (K/E)	42/143	22/85	X ² =0.431 p=0.511
ASA (I/II/III)	93/69/5	57/43/2	

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda görülen ek hastalıklar gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplardaki olguların ek hastalık verileri [n,(%)]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
HT	32	15	$X^2=0.879$ p=0.348
DM	11	5	$X^2=0.325$ p=0.569
KAH	11	5	$X^2=0.325$ p=0.569
KOAH	5	6	$X^2=1.339$ p=0.247

Gruplar arasında operasyon süreleri karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığı, her iki grupta operasyon sürelerinin ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 5).

Cerrahi girişim için gerekli olan duyu bloğunun oluşma zamanı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark belirlenmedi (Tablo 3).

Operasyon türleri gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta da en çok inguinal herni operasyonu yapıldı (Tablo 3).

Her iki grupta da en çok L3-4 bölgesinden olmak üzere, girişim bölgeleri gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 3).

Tablo 5. Operasyon süresi, cerrahi için yeterli anestezi düzeyi oluşma süresi, girişim seviyesi ve operasyon türleri [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Operasyon süresi (dk)	40.17±22.18 (10-142)	42.82±21.50 (10-120)	0.714
Cerrahi için yeterli anestezi düzeyi oluşma süresi (dk) (T10)	4.40±1.82 (1-10)	4.83±2.19 (2-15)	0.172
Girişim seviyesi (L2-3, L3-4,L4-5)	4/161/21	4/91/11	X ² =0.705 p=0.703
Operasyon türleri (İnguinal herni/anorektal cerrahi)	101/84	55/51	X ² =1.339 p=0.247

Gruplara ait KAH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında Grup 2’ de 25. ve 30. dk ölçümlerinde Grup 1’ e göre anlamlı olarak düşük düşük bulundu (p=0.034, p=0.039, sırasıyla) (Tablo 4). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da KAH ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplarda kalp atım hızlarının (atım/dk) dağılımı [Ort±SS (Min-Maks)]

Zaman	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Kontrol	85.39±16.04 (48-141)	86.63±18.11 (49-147)	0.397
5. dk	81.85±14.92 (41-129)	81.24±16.66 (47-130)	0.753
10. dk	81.87±15.54 (43-138)	78.02±16.23 (50-130)	0.052
15. dk	78.23±14.93 (44-124)	75.55±14.80 (48-124)	0.161
20. dk	75.80±14.30 (46-125)	73.71±14.86 (38-117)	0.273
25. dk	75.75±13.06 (51-119)	71.54±14.65 (48-119)	0.034
30. dk	75.14±12.21 (52-122)	71.01±14.22 (48-121)	0.039
Bitiş	75.17±12.79 (52-114)	72.34±13.55 (48-115)	0.081

Sistolik arter basıncı (SAB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 5’ te görülmektedir. Gruplara ait SAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da SAB ortalama değerlerinin, 5. dk ölçümü hariç diğer ölçüm zamanlarının

kontrol SAB ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Sistolik arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort $\pm$ SS (Min-Maks)]

Zaman	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Kontrol	146.38 $\pm$ 21.57 (99–209)	143.39 $\pm$ 21.25 (92-192)	0.258
5. dk	132.77 $\pm$ 21.87 (85-207)	131.50 $\pm$ 18.84 (88-176)	0.621
10. dk	126.78 $\pm$ 20.33+ (81-184)	123.54 $\pm$ 19.43+ (79-173)	0.191
15. dk	122.00 $\pm$ 17.92+ (63-166)	122.18 $\pm$ 18.42+ (79-174)	0.937
20. dk	119.64 $\pm$ 16.65+ (81-164)	122.00 $\pm$ 17.43+ (85-162)	0.291
25. dk	120.09 $\pm$ 17.77+ (82-179)	120.01 $\pm$ 17.62+ (85-162)	0.974
30. dk	119.66 $\pm$ 15.43+ (84-164)	118.81 $\pm$ 16.51+ (82-158)	0.714
Bitiş	121.17 $\pm$ 17.11+ (82-188)	120.74 $\pm$ 14.89+ (92-158)	0.830

⁺ : $P<0.05$ (grup içi kontrol ile karşılaştırıldığında)

Diyastolik arter basıncı (DAB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 8’de görülmektedir. Gruplara ait DAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da DAB ortalama değerlerinin, kontrol DAB ortalamasından 5. dk ölçümü hariç diğer ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 8).

Tablo 8. Diyastolik arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (Min-Maks)]

Zaman	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Kontrol	84.67±13.49 (51–124)	82.43±13.53 (46-117)	0.180
5. dk	76.81±14.03 (39-138)	74.03±12.99 (43-109)	0.100
10. dk	73.99±12.65+ (47-110)	71.26±12.21+ (41-106)	0.078
15. dk	71.56±11.45+ (40-106)	70.52±12.17+ (48-107)	0.488
20. dk	70.63±11.59+ (42-108)	69.62±11.82+ (42-97)	0.511
25. dk	70.14±10.79+ (45-100)	68.55±11.40+ (44-97)	0.308
30. dk	70.49±10.00+ (40-98)	67.95±11.54+ (44-99)	0.105
Bitiş	70.93±10.87+ (40–108)	68.31±10.96+ (44-99)	0.053

⁺ : $P<0.05$ (grup içi kontrol ile karşılaştırıldığında)

Ortalama arter basıncı (OAB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 9’de görülmektedir. Gruplara ait OAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da OAB ortalama değerlerinin, kontrol OAB ortalamasından 5. dk ölçümü hariç diğer ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 9).

Tablo 9. Ortalama arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (Min-Maks)]

Zaman	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Kontrol	107.51±16.89 (70–155)	104.81±16.67 (66-145)	0.197
5. dk	97.00±17.26 (43-156)	95.56±14.78 (64-134)	0.478
10. dk	93.55±14.25+ (59-130)	91.38±13.63+ (60-123)	0.211
15. dk	89.83±13.46+ (47-143)	89.93±13.80+ (60-134)	0.955
20. dk	88.60±12.72+ (53-130)	90.09±13.40+ (53-124)	0.381
25. dk	88.74±12.15+ (63-138)	88.48±13.22+ (55-118)	0.882
30. dk	88.95±11.08+ (61-131)	88.14±12.69+ (53-121)	0.641
Bitiş	89.18±12.01+ (61-143)	88.57±11.96+ (54-121)	0.684

⁺ : $P<0.05$ (grup içi kontrol ile karşılaştırıldığında)

Perioperatif dönemde belirlenen yan etkiler tablo 10’da verildi. Tespit edilen yan etkilerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. En sık görülen yan etki iki grupta da bulantı-kusma olarak tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Perioperatif yan etkiler [n (%)]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	P
Bulantı-kusma	15 (9.3)	8 (9.3)	-
Hipotansiyon	13 (8.1)	7 (8.1)	-
Bradikardi	3 (1.9)	3 (3.5)	$X^2=0.625$ $p=0.429$
Titreme	2 (1.2)	0 (0)	$X^2=1.721$ $p=0.544$
Kaşıntı	1 (0.6)	1 (1.2)	$X^2=0.195$ $p=0.659$
Baş ağrısı	1 (0.6)	3 (3.5)	$X^2=2.735$ $p=0.098$
Baş dönmesi	8 (5.0)	5 (5.8)	$X^2=0.079$ $p=0.778$
İdrar retansiyonu	13 (8.1)	5 (5.8)	$X^2=0.424$ $p=0.515$
TNS	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Postoperatif ilk analjezik ihtiyacı zamanı grup 1’ de grup 2’ye göre daha uzun saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$), (Tablo 11).

İlk mobilizasyon zamanları, ilk idrar yapma zamanları ve sonda uygulanan hasta sayısı gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Analjezi süresi, ilk mobilizasyon ve idrar yapma zamanları ve sonda uygulanan hasta verileri [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Analjezi süresi (dk)	328.04±184.70 (45-890)	226.90±130.46* (37-560)	<0.0001
İlk mobilizasyon zamanı (dk)	462.16±130.69 (110-840)	452.87±139.85 (165-1095)	0.609
İlk idrar yapma zamanı (dk)	445.03±119.41 (200-960)	430.78±103.80 (180-675)	0.413
Sonda	15	5	$\chi^2=0.857$ p=0.354

* : $p<0.05$ (grup 1 ile karşılaştırıldığında)

Hasta memnuniyeti gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 12. Hastanın anesteziiden memnuniyeti [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup 1 (n=185)	Grup 2 (n=107)	p
Hasta memnuniyeti	3.03±0.99 (0–4)	3.22±0.83 (1–4)	0.194

5. TARTIŞMA

Biyolojik ritimlerin lokal anestezi, hipnotik, analjezik ve kas gevşetici gibi anestezi ajanların farmakolojisini ve etkilerini değiştirdiği gösterilmiştir. İnsanlarda kullanılan anestezi ajanların çoğu için çalışmalar eksik olsa da son bulgular, anestezi ajanların kullanımında kronobiyojinin de göz önüne alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla anestezi pratiğinde kullanılan çeşitli ilaçların, bu ilaçların uygulandığı yolların ve anestezi yöntemlerinin etkinliğinde kronobiyojik saatlerin etkili olabileceği bir gerçek gibi görünmektedir.

Çalışmamızda demografik veriler açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edemedik. Ayrıca inguinal herni operasyonları ve anorektal cerrahi için gerekli spinal anestezide sensöryel bloğun T10' a ulaşma zamanında gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Spinal anestezinin sensöryel seviyesiyle ilişkili olarak dolaşımın stabilitesinde önemli değişimlerin olduğu bilinmektedir. Spinal anestezi uygulaması sonrası oluşan sempatik blokajın dolaşım regülasyonunu, hem venöz dönüşü azaltarak hem de sistemik vasküler rezistansı azaltarak etkilediği bilinmektedir. Hipotansiyon gelişme sıklığı oldukça yüksek oranda görülmektedir ve intravenöz sıvı tedavisi ya da vazopressörlerle çoğu zaman başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Yine gösterilmiştir ki arteriyel kan basıncı sabahın erken saatlerinde zirveye, gece saatlerinde en düşük değerlere ulaşan sirkadiyen bir ritim paterni izlemektedir [139]. Bizim çalışmamızda SAB, DAB ve OAB' de gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Ancak grup içi kontrol değerlerine göre 5. dakikadan sonraki tüm ölçüm değerlerinde anlamlı düşüklük tespit edildi. Bu aslında

beklenen bir durum idi. Çünkü 5. dakikadan sonraki değerlerin düşüklüğü sempatik blok gelişme zamanına ve seviyesine bağlı olarak spinal anestezide beklediğimiz bir durumdur. Buna karşın öğleden önceki ve öğleden sonraki zaman dilimlerinde aldığımız hastalar arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Kalp atım hızlarında ise grup içi kontrol değerlerine göre herhangi bir farklılık tespit edilememesine rağmen gruplar arasında 25. ve 30. dakikalarda anlamlı farklılık tespit ettik. Öğleden önce aldığımız Grup 1 hastalarda 25. ve 30. dakikalardaki kalp atım hızlarının Grup 2' ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Otuzuncu dakikadan sonraki değerleri kaydetmediğimiz için bu durum 25. dakikadan sonraki kalp hızlarının Grup 1 hastalarda Grup 2' ye göre anlamlı derecede yükseldiğini düşündürmektedir. Bu durumun sabah saatlerindeki kortizolün yüksek diüurnal ritmine bağlı olabileceğini, istatistiksel olarak anlamlı (75.75 ± 13.06 ve 75.14 ± 12.21 karşı 71.54 ± 14.65 ve 71.01 ± 14.22 , sırasıyla) gibi görünse de klinik yönden bir anlam ifade etmediğini düşünüyoruz.

Memelilerde sirkadiyen zamanlama sisteminin hiyerarşik bir şekilde organize edildiği düşünülmektedir. Ana sirkadiyen saat anterior hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SKN) yer almaktadır. Bununla birlikte, diğer birçok beyin bölgesi ve çoğu periferel dokular da sürekli ritmiklik için SKN' ye bağlı olarak değişen seviyelerde sirkadiyen saatleri içerir [82, 140, 141]. Hem anestezi hem de sirkadiyen saat birbirini etkileyebilir. Bazı anestezi ilaçları doğrudan saatin kendisinde hareket ederek farklı bir faza geçebilirler. Bazı çalışmalar anestezi ilaçlarının açık faz kayma etkilerini göstermektedir [74, 75]. Ameliyat için uygulanan genel anestezinin melatonin ve kortizol seviyelerini etkilediği de gösterilmiştir. Öte

yandan, sirkadiyen saatin anesteziyi etkileyebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir

Sirkadiyen ritmin genel anestezi ajanları üzerindeki etkinliği ve toksisiteleri ile ilgili de çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Hayvan çalışmaları, genel anestezi ajanlarının maksimum hipnotik etkisinin, genellikle insanlarda geceye karşılık gelen dinlenme safhasında elde edildiğini göstermiştir. Sıçanlarda, saat 09:00' da 35 mg/kg pentobarbital enjeksiyonu ile indüklenen ortalama anestezi süresi 53 dk' dan, aynı doz ile saat 19:00' da indüklendiğinde 90 dakikaya kadar değişim göstermiştir [83]. Yapılan bu çalışmalarda ayrıca ilaç metabolizmasındaki değişikliklerin de sirkadiyen ritimle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Barbitüratların maksimal etkinliğinin sürmesiyle uyumlu olarak, post sinaptik tip A GABA' erjik aktivitenin nokturnal saatlerde arttığına dair kanıtlar bulunmuştur [142].

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada midazolamın santral duyarlılığının ve eliminasyon yarı ömrünün sirkadiyen varyasyon gösterdiği tespit edilmiştir (saat 14:00' de en kısa ve saat 02:00' de en uzun) [143]. Ratlarda yapılan bir çalışmada ise halotanın MAK' ı saat 12:00' de % 1.26 iken, saat 20:00' de % 1.45'e çıktığı tespit edilmiştir [144]. Farelerde propofol anestezisinin süresinde sirkadiyen ritmin etkili olduğu gösterilmiştir [79]. Propofol esas olarak hepatik mikrozomal sistemlerle metabolize edilmektedir [145]. Sıçan hepatik enzim aktivitesinde karanlık (aktivite) fazda yüksek değerler ve ışık (dinlenme) fazındaki düşük değerler ile sirkadiyen dalgalanmalar bildirilmiştir [146, 147]. Dolayısıyla propofol anestezisi süresindeki gün içindeki zamana bağlı farklılıklar teorik olarak bu ilacın karaciğer metabolizmasındaki sirkadiyen ritme bağlı olabilir.

Benzer şekilde ağrı ile ilişkili mediyatörlerin gün içinde varyasyonlar gösterdiği bilinmektedir. Aya ve ark. [147] doğum ağrısının algılanmasında sirkadiyen değişimi göstermişlerdir. Vizüel-analog skala (VAS) (0-100 mm) skorlarının gece (75.6 ± 15.1 mm'ye karşı 85.7 ± 14.1 mm) daha yüksek olduğu görülmüştür. En düşük ağrı skorlarını sabah periyodunda gözlemlediklerini belirtmişlerdir (72.9 ± 14.9 mm). Hem zayıf (tramadol) hem de güçlü (morfin ve morfinomimetikler) opioidler için analjezide sirkadiyen varyasyonlar açıkça kanıtlanmıştır [3]. Farelerde, aktivite döneminde morfin ve tramadolun pik aktivitesi elde edildiği gösterilmiştir [148, 149]. İnsan çalışmaları söz konusu olduğunda Auvil-Novack ve ark. [150] morfin ya da hidromorfonun en yüksek ve en düşük taleplerin sırasıyla sabahın erken saatlerinde ve gece boyunca meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca diğer çalışmalarda, hasta kontrollü analjezi (PCA) kullanılarak verilen opioid tüketiminde sabah pik değerlerinin elde edildiği gösterilmiştir [151, 152].

Son zamanlarda, Boom ve ark. [153] sağlıklı gönüllülerde 4 zamanlama anının fentanil kaynaklı antinosisepsiyon üzerindeki etkisini incelemiştir. Ağrı rahatlamadaki zirvenin öğleden sonra saat 17:30' da ve en düşük değerin sabahın erken saatlerinde (05:30) olduğu gözlenmiştir. İntravenöz sufentanil, alfentanil ve remifentanil ile ilgili veri yayınlanmamıştır.

Ağrı tedavisinin etkinliği ile ilgili olarak, morfinin maksimum analjezik etkisi farelerde aktivite döneminde ortaya çıkarken, minimal analjezik etki dinlenme periyodu sırasında elde edilmiştir [4, 144]. Yine elektif morbid obezite cerrahisi geçiren ve postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü analjezi uygulanan

hastalarda morfin kullanımının tepe noktası saat 09:00' da meydana geldiği ve morfin kullanımının saat 15:00' de en düşük olduğu gösterilmiştir [154].

Jinekolojik malignite için tanısal laparotomi uygulanan hastalarda, hasta kontrollü analjezi pompası ile morfin verilmesi sonrası en yüksek tüketimin 08:00 ile 12:00 saatleri arasında gerçekleştiği görülmüştür [151]. Buna karşın elektif kolesistektomi uygulanan bir grup hastada postoperatif dönemde fentanil ihtiyacı sabahın erken saatlerinde opere edilen hastalarda (08:00 -10:00) daha ilerleyen saatlerde opere olanlara (11:00-15:00) göre daha düşük bulunmuştur [155]. Karşılaştırılan bu saat dilimleri bizim çalışmamızdaki saat dilimlerine benzemektedir. Ayrıca sabah saatlerindeki fentanil ihtiyacının düşük olması bizim sonuçlarımızla paralel görünmektedir.

Sağlıklı gönüllülerde ağrılı uyarıları hafifletmek için tramadol ve dihidrokodeinin sabah doz uygulamasına kıyasla, akşam uygulandığında daha güçlü analjezik etkileri olduğu bildirilmiştir [156]. Dolayısıyla daha esnek bir doz şeması ile sabah yetersiz, akşam aşırı dozlardan kaçınılmış olunacaktır.

Ayrıca, genel anestezi sırasında kullanılan opioidlerin kronofarmakokinetik değişkenliği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. 48 saat boyunca 50 mcg / saat fentanil infüzyonu alan 6 gönüllüde fentanil klirensinde sirkadiyen herhangi bir değişiklik görülmemiştir [157]. Ancak Pan ve ark. [158] doğum analjezisinde uygulanan subaraknoid fentanilin analjezi süresinin gece boyunca 67 ± 21 dk, öte yandan öğleden sonra 92 ± 34 dakika sürdüğünü belirtmişlerdir. Debon ve ark. [159] subaraknoid sufentanil ile analjezi süresinde sirkadiyen bir varyasyon gözlemledi. Ortalama 24 saatlik analjezi süresi (mesor) 93.0 ± 3.8 dk idi. Ritim

analizi, iki pik ile oldukça anlamlı 12 saatlik bir ritmi ortaya çıkardı ($P < 0.01$; şekil 1): biri gece yarısı yakınında diğeri öğleden sonra idi. Maksimum (109.1 ± 5 dakika) ve minimum (76.9 ± 5 dakika) değerler arasındaki fark (32.2 dak), ortalama analjezi süresinin yaklaşık % 30' u idi.

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar opioid dozlarını ve dolayısıyla opioidlerin istenmeyen yan etkilerini azalttıkları için sıklıkla postoperatif multimodal analjezide kullanılmaktadırlar. Kronofarmakolojik çalışmalar indometasin ve ketoprofenin 07:00' da verildiğinde gündüz veya gece saatlerine göre daha yüksek plazma düzeylerine ulaştıklarını göstermişlerdir [160, 161].

Lokal anesteziğin, uygulama saatine göre etki süresi açısından çeşitli uygulama alanlarında önemli farklılıklar gösterilmiştir [5-7]. Bununla birlikte ropivakain etki süresinin doğumda epidural olarak enjekte edildiğinde sirkadiyen ritminin olup olmadığının test edildiği bir çalışmada; aynı dozda verilen ropivakainin analjezi süresi açısından veriliş zamanına göre belirgin farklılıklar gösterilmiştir. Analjezi süresinin diüurnal periyotta (117 ± 23 dak., 13:00' den 19:00' a) geceye (91 ± 23 dak, 19:00-01:00 saatleri arasında) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [8]. Analjezi süresi gündüz peryodunda % 20–28 daha uzun bulunmuştur [8].

Dental cerrahi sırasında lidokain, betoksikain, mepivakain ve artikain için lokal anestezi süresinin sirkadiyen ritmi gösterilmiştir. Kullanılan amid türevi lokal anesteziğin türüne bakılmaksızın tüm bu ajanlar için benzer bulgular gösterilmiştir. En uzun etkinliklerinin öğleden sonra yaklaşık 15:00' te uygulandığında ortaya çıktığı belirtilmiştir [5].

İntratekal plain bupivakain (2 mg) analjezi süresinin, gündüz % 25' lik varyasyon gösteren geçici bir paterni vardır [89]. İlginç olarak, spinal bupivakain; spinal sufentanil ve epidural ropivakain ile olduğu gibi öğle saatlerinde zirveye ulaşmıştır. Yine bizim çalışmaya benzer şekilde doğum hastalarında subaraknoid verilen 20 µg fentanil gündüz grubunda gece grubuna göre etki süresi anlamlı derecede uzun bulunmuştur (92 ± 34 dak. karşı 67 ± 21 dak.) [158].

Bizim çalışmamızda sabah grubunda (Grup 1) ilk analjezi gereksinim zamanını, öğleden sonraki zaman diliminde alınan Grup 2' ye göre anlamlı derecede uzun olarak tespit ettik (328.04 ± 184.7 karşı 226.90 ± 130.46). Sonuçlarımız, hem dental girişimlerde hem de deride lidokain ile indüklenen lokal anestezi süresinin sirkadiyen ritmini sergileyen metinde bahsedilen önceki çalışmalarda öğleden sonra saat 15:00' da görülen en uzun anestezi süresi ile uyumlu olarak görünmemektedir [6]. Ayrıca gebe hastalarda doğum analjezisinde epidural yoldan kullanılan ropivakainin gündüz peryodunda gece peryoduna oranla etki süresi daha uzun bulunmuş [8]. Ancak bu çalışmalar, gün boyunca dört veya altı kesin zaman noktasında lokal anestetik enjeksiyonu, ardından analjezi süresinin ölçülmesinden oluşmuştur. Bizim çalışmamızda gece grubu, kliniğimizde bu saat diliminde hasta alınmadığından dolayı mevcut değildir. Dolayısıyla sadece sabah ve öğleden sonra alınan hastaları karşılaştırma imkanımız olabildi. Belkide gündüz ve gece zaman dilimlerini içeren karşılaştırmalar daha uygun olacaktır. Ayrıca birçok mekanizmanın burada rol oynadığı belirtilmiştir. İlk olarak membran sinir hücresi geçirgenliğinin sirkadiyen ritim gösterdiği bildirilmiştir [162]. Aynı şekilde dışa doğru hücre K^+ akışının saat 15:00' te en düşük seviyede olduğu [163], katekolamin salınımının olası etkisi [164] ve progesteron gibi hormonal

mekanizmaların da rol oynadığı belirtilmiştir [165]. İnsanlarda kortizol seviyeleri gece boyunca artar ve sabah saat 07-08 civarında en yüksek seviyeye ulaşır ve dolayısıyla uyanmayla ilişkili stres durumlarında endokrin balansta önemli rol oynar [166]. Ayrıca asetilkolin düzeylerinin de aktif faz olan gündüz grubunda en yüksek seviyelerde olduğu bilinmektedir [167]. Çalışmalar göstermiştir ki antinösetif hormonlar (kortikotropin, β -endorfin) sabah saatlerinde daha yüksek plazma konsantrasyonlarında tespit edilerek diüurnal varyasyon göstermektedir [168, 169]. Bu hormonlar muhtemelen ağrının algılanmasında önemli rol oynamaktadırlar. Uygulanan anestezi yöntemi ve yolunun da diüurnal varyasyonda etkili olabileceği açıkça görünmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi sabah grubunda ilk analjezi gereksinim zamanının daha uzun olmasında tüm bu etkenlerin etkili olabileceğini düşünöyoruz.

Çalışmamızdaki bir başka bulgu olan ilk mobilizasyon zamanlarında gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu muhtemelen hastalara rutin olarak order edilen mobilizasyon zamanlarına bağlanabilir. Yine benzer şekilde hastaların ilk idrar yapma zamanlarında, zaman dilimleri açısından herhangi bir anlamlı farklılık bulamadık.

Birçok çalışma, lokal anesteziklerin toksisitesi, farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde zamana bağlı farklılıkları göstermiştir. Kemirgenlerde amid tipi ajanlar için en yüksek toksisite, aktivitenin başlangıcında veya dinlenme fazının sonunda gözlenmiştir [3]. Doğum analjezisinde kombine spino epidural teknikte spinal ve epidural yoldan ropivakain+fentanil uygulan hastalarda komplikasyonlar açısından (hipotansiyon, toksisite gibi) gece ve gündüz gruplarında herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir [170]. Bizim çalışmada da gündüz öğleden önce ve

öğleden sonra alınan gruplar arasında perioperatif görülen komplikasyonlar açısından herhangi bir fark tespit edemedik. Buna karşın en sık görülen yan etkinin bulantı- kusma olduğunu tespit ettik. Bu bulgu literatürdeki yüksek bulantı-kusma sıklığı ile paralel gibi görünmektedir [171]. Her ne kadar çalışmamızda komplikasyonlar açısından herhangi bir fark tespit edemediysek de sirkadiyen ritimlerde gelişebilecek komplikasyonlarda doktorların ve sağlık uygulayıcılarının performansının da etkili olabileceği açıktır. Wright ve ark. [172] 107.000 cerrahi hastadaki verileri gözden geçirdiler ve günün başlangıcına kıyasla öğleden sonra alınan vakalarda artmış anesteziik olay oranını belirlediler. Sabah saat 09:00’ da başlayan vakalar için % 1.0 oranında görülürken öğleden sonra başlayan vakalar için bu oran % 4.2 olduğunu belirttiler.

Yapılan çalışmalarda analjezi süresi diüurnal varyasyon göstereceği VAS değerleri açısından herhangi bir fark gösterilememiştir [8]. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için VAS değerlerini tespit edemedik. Ancak hasta memnuniyetlerini ölçebildik. Yaptığımız bu çalışmada da hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edemedik. Bu muhtemelen postoperatif dönemde tüm hastalara uygulanan rutin analjezik protokolünden kaynaklanmış olabilir. Çünkü hastaların ağrısı beklenmeden belli saatlerde analjezik almaları sağlandı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak fizyolojik fonksiyonlar, dolaşımdaki hormon seviyeleri, çalışanların performansları 24 saatlik zaman dilimi boyunca değişkenlik göstermektedir. Ayrıca bu gibi ritimlerin anestezide kullanılan ilaçların farmakolojisi ve farmakokinetiği ile seçilen anestezi yöntemi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak genel anestezide kullanılan ajanlar üzerine hayvan ve insan çalışmaları olmasına rağmen rejyonel anestezi ve bu amaçla kullanılan lokal anestezik ajanlar üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda genelde doğum analjezisiyle ilgili çalışmalardır. Biz bu hasta grubunda uygulanan spinal anestezinin sirkadiyen etkisi üzerine herhangi bir yayına rastlamadık. Dolayısıyla bu konudaki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz. Ancak bu konuda gece ve gündüz zaman dilimlerinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Gelecekte deneysel ve klinik araştırmaların kalitesini artırmak için kronobiyojinin göz önüne alınması gerektiğini düşünüyoruz. Biz sabah peryodunda aldığımız ve spinal anestezi uyguladığımız grupta ilk analjezi gereksinim zamanlarının öğleden sonra alınan gruba göre daha uzun olduğunu tespit ettik. Bu bilgiler ışığında yakın gelecekte sirkadiyen ritimlerin etkilerinin anestezi uygulamamıza dahil edilebileceğini düşünüyoruz. Çünkü günlük pratiğimizde kullandığımız anestezik ajanların etkinliğini maksimize etmek ve istenmeyen yan etki oranlarını azaltmak için uygulama saatine göre ilaç dozlarının ve uygulama sıklıklarının yeniden düzenlenebileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Akinci E, Orhan FÖ. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozukluklari: Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar* 2016, 8(2):178.
2. Virey JJ. *Ephémérides de la vie humaine, ou recherches sur la revolution journalière et la periodicité des ses phenomènes dans la santé et les maladies; thèse, etc; 1814.*
3. Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced drug delivery reviews* 2007, 59(9-10):883-895.
4. Lemmer B, Labrecque G. Chronopharmacology and chronotherapeutics: definitions and concepts. *Chronobiology international* 1987, 4(3):319-329.
5. Lemmer B, Wiemers R. Orcadian Changes in Stimulus Threshold and in the Effect of a Local Anaesthetic Drug in Human Teeth: Studies with an Electronic Pulp tester. *Chronobiology international* 1989, 6(2):157-162.
6. Reinberg A, Reinberg M-A. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 1977, 297(2):149-152.
7. Bruguerolle B, Giaufre E, Prat M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiology international* 1991, 8(4):277-282.
8. Debon R, Chassard D, Duflo F, Boselli E, Bryssine B, Allaouchiche B. Chronobiology of Epidural Ropivacaine Variations in the Duration of Action Related to the Hour of Administration. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2002, 96(3):542-545.
9. Chassard D, Duflo F, de Queiroz Siqueira M, Allaouchiche B, Boselli E. Chronobiology and anaesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2007, 20(3):186-190.
10. Çalıyurt O. Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritm. *Duygudurum Dizisi* 2001, 5:209-214.
11. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep medicine reviews* 2007, 11(1):59-70.
12. Tamam SL, Karakuş G, Tamam L, Gülsün M, Eker Ç, Akkaya C, et al. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar/Current Approaches in Psychiatry* Yıl: 2012. Cilt: 4. Sayı: 4. 2012.

13. Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *Journal of endocrinology* 2003, 177(1):3-6.
14. Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers. *The lancet oncology* 2001, 2(5):307-315.
15. Ishida N. Circadian clock, cancer and lipid metabolism. *Neuroscience research* 2007, 57(4):483-490.
16. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, Yu A, Koo D, Koeffler HP. The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Molecular cell* 2006, 22(3):375-382.
17. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Research and Health* 2001, 25(2):85-93.
18. Touitou Y, Haus E. Aging of the Human Endocrine and Neuroendocrine Time Structure a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994, 719(1):378-397.
19. Sharma VK. Adaptive significance of circadian clocks. *Chronobiology international* 2003, 20(6):901-919.
20. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology* 2007, 195(2):187-198.
21. Kondratov RV. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing research reviews* 2007, 6(1):12-27.
22. Beckett M, Roden L. Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer. *South African Journal of Science* 2009, 105(11-12):415-420.
23. Gooley JJ, Saper CB. Anatomy of the mammalian circadian system. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)*. edn.: Elsevier; 2005: 335-350.
24. Özbayer C, Değirmenci İ. Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* 2011, 38(4).
25. Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs: biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO reports* 2005, 6(S1):S9-S13.
26. Lee HS, Billings HJ, Lehman MN. The suprachiasmatic nucleus: a clock of multiple components. *Journal of biological rhythms* 2003, 18(6):435-449.
27. Kriegsfeld LJ, Leak RK, Yackulic CB, LeSauter J, Silver R. Organization of suprachiasmatic nucleus projections in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*): an anterograde and retrograde analysis. *Journal of Comparative Neurology* 2004, 468(3):361-379.

28. Hunt T, Sassone-Corsi P. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell* 2007, 129(3):461-464.
29. Badiu C. Genetic clock of biologic rhythms. *Journal of cellular and molecular medicine* 2003, 7(4):408-416.
30. Okamura H. Integration of molecular rhythms in the mammalian circadian system. *Molecular Clocks and Light Signalling* 2003, 199:161.
31. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Kang T-H, Reardon JT, Lee JH, Ozturk N. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS letters* 2010, 584(12):2618-2625.
32. Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep medicine* 2007, 8(6):547-556.
33. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiology international* 2006, 23(1-2):21-37.
34. Skocbat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin-the key to the gate of sleep. *Annals of medicine* 1998, 30(1):109-114.
35. Borjigin J, Liu T. Application of long-term microdialysis in circadian rhythm research. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2008, 90(2):148-155.
36. Kennaway D. Light, neurotransmitters and the suprachiasmatic nucleus control of pineal melatonin production in the rat. *Neurosignals* 1997, 6(4-6):247-254.
37. Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell and tissue research* 2002, 309(1):151-162.
38. Weitzman E, Weinberg U, D'eleto R, Lynch H, Wurtman R, Czeisler C, et al. Studies of the 24 hour rhythm of melatonin in man. *Journal of neural transmission Supplementum* 1978(13):325-337.
39. Binkley S, Mosher K, Rubin F, White B. *Xenopus* tadpole melanophores are controlled by dark and light and melatonin without influence of time of day. *Journal of pineal research* 1988, 5(1):87-97.
40. Reiter RJ. The pineal and its indole products: basic aspects and clinical applications. In: *The brain as an endocrine organ*. edn.: Springer; 1989: 96-149.
41. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends in neurosciences* 1990, 13(11):457-464.
42. Krause DN, Dubocovich ML. Regulatory sites in the melatonin system of mammals. *Trends in neurosciences* 1990, 13(11):464-470.

43. de Iraldi AP, Zieher LM. Noradrenaline and dopamine content of normal, decentralized and denervated pineal gland of the rat. *Life sciences* 1966, 5(2):149-154.
44. Deguchi T, Axelrod J. Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase activity in the pineal organ by the β -adrenergic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1972, 69(9):2547-2550.
45. Kebebian JW, Zatz M, Romero JA, Axelrod J. Rapid changes in rat pineal beta-adrenergic receptor: alterations in I-(3H) alprenolol binding and adenylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1975, 72(9):3735-3739.
46. Craft C, Morgan W, Jones D, Reiter R. Hamster and rat pineal gland β -adrenoceptor characterization with iodocyanopindolol and the effect of decreased catecholamine synthesis on the receptor. *Journal of pineal research* 1985, 2(1):51-66.
47. Klein DC, Sugden D, Weller JL. Postsynaptic alpha-adrenergic receptors potentiate the beta-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1983, 80(2):599-603.
48. Nilsson K, Reiter R. In vivo stimulation of Syrian hamster pineal melatonin levels by isoproterenol plus phenylephrine is not accompanied by a commensurate large increase in N-acetyltransferase activity. *Neuro endocrinology letters* 1989, 11(2):63-68.
49. Mikkelsen JD, Møller M. Neuropeptide Y in the mammalian pineal gland. *Microscopy research and technique* 1999, 46(4-5):239-256.
50. Shiotani Y, Yamano M, Shiosaka S, Emson PC, Hillyard CJ, Girgis S, et al. Distribution and origins of substance P (SP)-, calcitonin gene-related peptide (CGRP)-, vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-and neuropeptide Y (NPY)-containing nerve fibers in the pineal gland of gerbils. *Neuroscience letters* 1986, 70(2):187-192.
51. Matsushima S, Sakai Y, Hira Y. Peptidergic peripheral nervous systems in the mammalian pineal gland. *Microscopy research and technique* 1999, 46(4-5):265-280.
52. Skwarlo-Sonta K, Majewski P, Markowska M, Oblap R, Olszanska B. Bidirectional communication between the pineal gland and the immune system. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2003, 81(4):342-349.
53. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni GJ. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *Journal of pineal research* 2000, 28(4):193-202.

54. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *The FASEB Journal* 2004, 18(3):537-539.
55. Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA, Konduru NV, Fitz NF, Radio NM, et al. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *Journal of pineal research* 2009, 46(2):161-171.
56. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *Journal of pineal research* 2010, 48(4):297-310.
57. Citera G, Arias M, Maldonado-Cocco J, La M, Rosemffet M, Brusco L, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clinical rheumatology* 2000, 19(1):9-13.
58. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997, 17(4):511-517.
59. Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT 2 receptor-dependent. *Neuroscience letters* 2004, 360(1):41-44.
60. Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues ALS, Santos AR. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *Journal of pineal research* 2006, 41(4):382-389.
61. Odagaki Y, Nishi N, Koyama T. Functional coupling of GABA B receptors with G proteins that are sensitive to N-ethylmaleimide treatment, suramin, and benzalkonium chloride in rat cerebral cortical membranes. *Journal of neural transmission* 2000, 107(10):1101-1116.
62. Nash MS, Osborne NN. Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995, 36(1):95-102.
63. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *Journal of pineal research* 2011, 51(3):270-277.

64. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of β -endorphin an endogenous opioid. *Brain research bulletin* 2005, 64(6):471-479.
65. Grad B, Rozencwaig R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993, 18(4):283-295.
66. Zisapel N. The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Neurosignals* 1999, 8(1-2):84-89.
67. Baydar T. Geriatriye Sirkadiyen Ritim Değişiklikleri. *Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını* 2009:97-98.
68. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiology international* 2010, 27(8):1629-1651.
69. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism control by the circadian clock and vice versa. *Nature structural & molecular biology* 2009, 16(5):462.
70. Smolensky M, Reinberg A. The chronotherapy of corticosteroids: practical application of chronobiologic findings to nursing. *The Nursing Clinics of North America* 1976, 11(4):609-619.
71. Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, Zeng S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *International journal of clinical practice* 2008, 62(10):1560-1571.
72. De Giorgi A, Menegatti AM, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *European journal of internal medicine* 2013, 24(8):698-706.
73. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Mojón A, Fernández JR, Crespo JJ, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nature Reviews Nephrology* 2013, 9(6):358.
74. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Circadian disruption of body core temperature and rest-activity rhythms after general (propofol) anesthesia in rats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009, 110(6):1305-1315.
75. Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, Jouffroy L, Llew J, Challet E, et al. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009, 85(1):51-55.

76. Prosser RA. *Glutamate blocks serotonergic phase advances of the mammalian circadian pacemaker through AMPA and NMDA receptors. Journal of Neuroscience* 2001, 21(19):7815-7822.
77. Byku M, Gannon RL. *Opioid induced non-photic phase shifts of hamster circadian activity rhythms. Brain research* 2000, 873(2):189-196.
78. Marchant EG, Mistlberger RE. *Morphine phase-shifts circadian rhythms in mice: role of behavioural activation. Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* 1995.
79. Challet E, Gournelen S, Pevet P, Oberling P, Pain L. *Reciprocal relationships between general (propofol) anesthesia and circadian time in rats. Neuropsychopharmacology* 2007, 32(3):728.
80. Mihara T, Kikuchi T, Kamiya Y, Koga M, Uchimoto K, Kurahashi K, et al. *Day or night administration of ketamine and pentobarbital differentially affect circadian rhythms of pineal melatonin secretion and locomotor activity in rats. Anesthesia & Analgesia* 2012, 115(4):805-813.
81. Bienert A, Płotek W, Bartkowska-Śniatkowska A, Wiczling P, Przybyłowski K, Grzeškowiak E. *Selected aspects of chronobiological studies in anaesthesia. Anaesthesiology & Rescue Medicine/Anestezjologia i Ratownictwo* 2014(1).
82. Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. *Disruption of the circadian system by environmental factors: effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents. Advanced drug delivery reviews* 2010, 62(9-10):928-945.
83. Simmons D, Lesker PA, Sherman N. *Induction of sodium pentobarbital anesthesia. A circadian rhythm. Biological Rhythm Research* 1974, 5(1):71-75.
84. Scheving LE, Vedral DF, Pauly JE. *A circadian susceptibility rhythm in rats to pentobarbital sodium. The Anatomical Record* 1968, 160(4):741-749.
85. Sato Y, Kobayashi E, Hakamata Y, Kobahashi M, Wainai T, Murayama T, et al. *Chronopharmacological studies of ketamine in normal and NMDA ϵ 1 receptor knockout mice. British journal of anaesthesia* 2004, 92(6):859-864.
86. Kanterewicz BI, Rosenstein RE, Golombek DA, Yannielli PC, Cardinali DP. *Daily variations in GABA receptor function in Syrian hamster cerebral cortex. Neuroscience letters* 1995, 200(3):211-213.

87. Brennan M, Volicer L, Moore-Ede M, Borsook D. Daily rhythms of benzodiazepine receptor numbers in frontal lobe and cerebellum of the rat. *Life sciences* 1985, 36(24):2333-2337.
88. Ishida N, Matsui M, Mitsui Y, Mishina M. Circadian expression of NMDA receptor mRNAs, $\epsilon 3$ and $\zeta 1$, in the suprachiasmatic nucleus of rat brain. *Neuroscience letters* 1994, 166(2):211-215.
89. Chassard D, Boselli E, Thenoz N, Bouvet L, Scavone B, Lemmer B, et al. Chronobiology of spinal bupivacaine during initial phase of labor. *Anesthesiology* 2002, 96:542-545.
90. Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD. Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsivity to painful stimuli. *Science* 1977, 198(4318):756-758.
91. Wesche D, Frederickson R. Diurnal differences in opioid peptide levels correlated with nociceptive sensitivity. *Life sciences* 1979, 24(20):1861-1867.
92. Auvil-Novak SE. The chronobiology, chronopharmacology, and chronotherapeutics of pain. *Annual review of nursing research* 1999, 17:133-154.
93. Kelderlhuie B, Palkovits M, Karteszi M, Reinberg A. Circadian parathion in substance P, luviverin (LH-RH) and thyroliberin (TRH) contents in hypothalamic and extra hypothalamic brain nuclei of adult rats. *Brain Res* 1981, 206:405-413.
94. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM. Acute pain management: scientific evidence, vol. 491: Australian and New Zealand College of Anaesthetists Melbourne; 2010.
95. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology, vol. 15: McGraw-Hill New York; 2013.
96. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HBJ, Camu F, Group PW. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2007, 21(1):149-159.
97. Kehlet H. Updated Pain Guidelines What Is New? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2012, 117(6):1397-1398.
98. White PF, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management What Are the Unresolved Issues? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2010, 112(1):220-225.
99. Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, Skapinakis P, Nihoyannopoulos L, Macleod K, et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *The American journal of surgery* 2011, 201(1):122-131.

100. Grosu I, De Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiology clinics* 2011, 29(2):311-327.
101. Kodali B-S, Oberoi JS. Management of postoperative pain. In: UpToDate. edn.: UpToDate, Waltham (MA); 2014.
102. Management ASoATFoAP: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012, 116:248-273.
103. Yılmazlar A. Spinal, epidural, kaudal anestezi: Güneş Tıp Kitapevleri; 2012.
104. Richard Brull AJRM, Vincent W.S. Chan: Miller's Anesthesia, vol. 2, Eighth edn. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
105. Esener Z. Klinik Anestezi; Spinal epidural anestezi. İstanbul. Logos yayıncılık 1991, 1.
106. Anestezi KZAYG. Klinik Anestezi, 2. Baskı. Logos Yayıncılık 1997:604-606.
107. Agarwal D, Mohta M, Tyagi A, Sethi A. Subdural block and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 2010, 38(1):20-26.
108. Reina MA, Casasola ODL, López A, De Andrés JA, Mora M, Fernández A. The origin of the spinal subdural space: ultrastructure findings. *Anesthesia & Analgesia* 2002, 94(4):991-995.
109. Saifuddin A, Burnett SJ, White J. The variation of position of the conus medullaris in an adult population: a magnetic resonance imaging study. *Spine* 1998, 23(13):1452-1456.
110. Bromage P. Neurological complications of subarachnoid and epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997, 41(4):439-444.
111. Greene NM. Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1983, 62(11):1013-1024.
112. Stienstra R, Greene NM. Factors affecting the subarachnoid spread of local anesthetic solutions. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1991, 16(1):1-6.
113. Cohen EN. Distribution of local anesthetic agents in the neuraxis of the dog. *Anesthesiology* 1968, 29(5):1002-1011.
114. Kaneko S, Matsumoto M, Tsuruta S, Hirata T, Gondo T, Sakabe T. The nerve root entry zone is highly vulnerable to intrathecal tetracaine in rabbits. *Anesthesia & Analgesia* 2005, 101(1):107-114.

115. Takenami T, Yagishita S, Asato F, Hoka S. Neurotoxicity of intrathecally administered tetracaine commences at the posterior roots near entry into the spinal cord. *Regional anesthesia and pain medicine* 2000, 25(4):372-379.
116. Kristensen J, Karlsten R, Gordh T.: Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 1998, 42(6):685-690.
117. Dohi S, Matsumiya N, Takeshima R, Naito H. The effects of subarachnoid lidocaine and phenylephrine on spinal cord and cerebral blood flow in dogs. *Anesthesiology* 1984, 61(3):238-244.
118. Kozody R, Palahniuk RJ, Cumming MO. Spinal cord blood flow following subarachnoid tetracaine. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1985, 32(1):23.
119. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesthesia & Analgesia* 1985, 64(7):715-730.
120. Taivainen T, Tuominen M, Rosenber P. Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0.5% bupivacaine at the L3–4 or L4–5 interspace. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 1990, 64(5):542-546.
121. Robert K. Stoelting PF, James P. Rathmell, Steven Shafer. Wolters Kluwer.
122. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2001, 56(3):238-247.
123. Barash PG CB. Wolters Kluwer; 2017.
124. Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain* 1998, 3:55-95.
125. Charles B BERDE GRS. Local Anesthetics, eight edn: Elsevier.
126. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *The Lancet* 2003, 362(9395):1561-1571.
127. Kingsnorth A, Gray M, Nott D. Prospective randomized trial comparing the Shouldice technique and plication darn for inguinal hernia. *British journal of surgery* 1992, 79(10):1068-1070.
128. Korkmaz NB, Öğünç G, Mesci A. Laparoskopik ve konvansiyonel inguinal herni onarımının fiziksel aktiviteye etkisinin izokinetik ve izometrik olarak incelenmesi. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011, 27(1).
129. International guidelines for groin hernia management. *Hernia* 2018:1-165.

130. Robbins AW, Rutkow IM. Mesh plug repair and groin hernia surgery. *Surgical Clinics of North America* 1998, 78(6):1007-1023.
131. Bendavid R. Complications of groin hernia surgery. In: *Abdominal Wall Hernias*. edn.: Springer; 2001: 693-699.
132. Voyles CR, Hamilton BJ, Johnson WD, Kano N. Meta-analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal mesh prosthesis. *The American journal of surgery* 2002, 184(1):6-10.
133. Thompson-Fawcett M, Cook T, Baigrie R, Mortensen NM. What patients think of day-surgery proctology. *British journal of surgery* 1998, 85(10):1388-1388.
134. Place R, Hyman N, Simmang C, Cataldo P, Church J, Cohen J, et al. Practice parameters for ambulatory anorectal surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 2003, 46(5):573-576.
135. Li S, Coloma M, White PF, Watcha MF, Chiu JW, Li H, Huber PJ. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2000, 93(5):1225-1230.
136. Petros JG, Bradley TM. Factors influencing postoperative urinary retention in patients undergoing surgery for benign anorectal disease. *The American Journal of Surgery* 1990, 159(4):374-376.
137. Zaheer S, Reilly WT, Pemberton JH, Ilstrup D. Urinary retention after operations for benign anorectal diseases. *Diseases of the colon & rectum* 1998, 41(6):696-704.
138. Orbey B, Alanoglu Z, Yilmaz A, Erkek B, Ates Y, Kuzu MA. Do we still need to restrict preoperative fluid administration in ambulatory anorectal surgery under spinal anaesthesia? *Techniques in coloproctology* 2009, 13(1):35-40.
139. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and Non-Dipper Blood Pressure 24-Hour Patterns: Circadian Rhythm-Dependent Physiologic and Pathophysiologic Mechanisms. *Chronobiology international* 2013, 30(1-2):17-30.
140. Challet E, Caldelas I, Graff C, Pévet P. Synchronization of the molecular clockwork by light-and food-related cues in mammals. *Biological chemistry* 2003, 384(5):711-719.
141. Duguay D, Cermakian N. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiology international* 2009, 26(8):1479-1513.

142. Jaliffa CO, Saenz D, Resnik E, Sarmiento Malk, Rosenstein RE. Circadian activity of the GABAergic system in the golden hamster retina. *Brain research* 2001, 912(2):195-202.
143. Koopmans R, Dingemanse J, Danhof M, Horsten GP, van Boxtel CJ. The influence of dosage time of midazolam on its pharmacokinetics and effects in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1991, 50(1):16-24.
144. Munson ES, Martucci RW, El Smith R. Circadian variations in anesthetic requirement and toxicity in rats. *Anesthesiology* 1970, 32(6):507-514.
145. Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2001, 94(1):110-119.
146. Furukawa T, Manabe S, Watanabe T, Sharyo S, Mori Y. Sex difference in the daily rhythm of hepatic P450 monooxygenase activities in rats is regulated by growth hormone release. *Toxicology and applied pharmacology* 1999, 161(3):219-224.
147. Aya A, Vialles N, Mangin R, Robert C, Ferrer J, Ripart J, de La Coussaye J. Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *British journal of anaesthesia* 2004, 93(3):451-453.
148. Morris RW, Lutsch EF. Susceptibility to morphine-induced analgesia in mice. *Nature* 1967, 216(5114):494.
149. Liu X, Song J. Chronopharmacology of tramadol in mice. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica* 2001, 36(8):561-564.
150. Auvil-Novak S, Novak R, Smolensky M, Kavanagh J, Kwan J, Wharton J. Twenty-four hour variation in self-administration of morphine sulfate (MS) and hydromorphone (H) by post-surgical gynecologic cancer patients. *Ann Rev Chronopharmacol* 1988, 5:343-346.
151. Auvil-Novak S, Novak R, Smolensky M, Morris M, Kwan J. Temporal variation in the self-administration of morphine sulfate via patient-controlled analgesia in postoperative gynecologic cancer patient. *Annu Rev Chronopharmacol* 1990, 7:253-256.
152. Citron ML, Kalra J, Seltzer VL, Chen S, Hoffman M, Walczak MB. Patient-controlled analgesia for cancer pain: a long-term study of inpatient and outpatient use. *Cancer investigation* 1992, 10(5):335-341.

153. Boom M, Grefkens J, van Dorp E, Olofsen E, Lourenssen G, Aarts L, et al. Opioid chronopharmacology: influence of timing of infusion on fentanyl's analgesic efficacy in healthy human volunteers. *Journal of pain research* 2010, 3:183.
154. Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG. Morphine requirements using patient-. *Clinical pharmacy* 1983, 2:49-53.
155. Anastasopoulou-Sampani D, Sampanis E, Karargiris G. The need for analgesia in elective cholecystectomies influenced by the time of day the operation is performed. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996, 40(8):955-955.
156. Hummel T, Kraetsch H-G, Lötsch J, Hepper M, Liefhold J, Kobal G. Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening. *Chronobiology international* 1995, 12(1):62-72.
157. Gupta SK, Southam MA, Hwang SS. Evaluation of diurnal variation in fentanyl clearance. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1995, 35(2):159-162.
158. Pan PH, Lee S, Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2005, 103(3):595-599.
159. Debon R, Boselli E, Guyot R, Allaouchiche B, Lemmer B, Chassard D. Chronopharmacology of Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia Daily Variations in Duration of Action. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2004, 101(4):978-982.
160. Halsas M, Hietala J, Veski P, Jürjenson H, Marvola M. Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations. *International journal of pharmaceutics* 1999, 189(2):179-185.
161. Cui Y, Sugimoto K-i, Araki N, Fujimura A. Evaluation of chronopharmacodynamics of indomethacin by the kaolin-induced pain model in mice. *Chronobiology international* 2003, 20(3):473-484.
162. Njus D, Sulzman FM, Hastings J. Membrane model for the circadian clock. *Nature* 1974, 248(5444):116.
163. Moore Ede M, Brennan MF, Ball MR. Circadian variation of intercompartmental potassium fluxes in man. *Journal of applied physiology* 1975, 38(1):163-170.
164. Reinberg A, Ghata J, Halberg F, Gervais P, Abulker C, Dupont J, et al. Rythmes circadiens du pouls, de la pression artérielle, des excréctions urinaires en 17-hydroxycorticostéroïdes, catécholamines et potassium chez l'homme adulte sain, actif et au repos. *Ann Endocrinol (Paris)* 1970, 31(2):277-287.

165. Meis P, Buster J, Kundu N, Magyar D, Marshall J, Halberg F. Individualized cosinor assessment of circadian hormonal variation in third trimester human pregnancy. *Chronobiologia* 1983, 10(1):1-11.
166. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *Journal of Endocrinology* 2009, 200(1):3-22.
167. Kametani H, Kawamura H. Circadian rhythm of cortical acetylcholine release as measured by in vivo microdialysis in freely moving rats. *Neuroscience letters* 1991, 132(2):263-266.
168. Lindow S, Newham A, Hendricks M, Thompson J, Van der Spuy Z. The 24-hour rhythm of oxytocin and B-endorphin secretion in human pregnancy. *Clinical endocrinology* 1996, 45(4):443-446.
169. Räisänen I. Plasma levels and diurnal variation of β -endorphin, β -lipotropin and corticotropin during pregnancy and early puerperium. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1988, 27(1):13-20.
170. Desai S, Leong S, Yvonne L, Sia A. Chronobiology of parturients receiving neuraxial labour analgesia with ropivacaine and fentanyl: a prospective cohort study. *International journal of obstetric anaesthesia* 2009, 18(1):43-47.
171. Milner A, Bogod D, Harwood R. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section: a comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia* 1996, 51(9):871-873.
172. Wright M, Phillips-Bute B, Mark J, Stafford-Smith M, Grichnik K, Andregg B, et al. Time of day effects on the incidence of anesthetic adverse events. *BMJ Quality & Safety* 2006, 15(4):258-263.

8. ÖZET

SPİNAL ANESTEZİDE, ANESTEZİ KALİTESİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE SİRKADİYEN RİTMİN ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sirkadiyen ritim, günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız başlıca birkaç ritimden en önemlisidir. Lokal anesteziklerde dahil birçok ilacın etkisinin günlük zaman dilimlerinde değiştiği hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı spinal anestezi altında operasyon geçiren hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek spinal anesteziye sirkadiyen ritmin herhangi bir etkisinin olup olmadığını ve postoperatif analjeziye olan etkisini ortaya koymaktır.

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra; spinal anestezi altında genel cerrahi ameliyathanesinde inguinal herni ve anorektal cerrahi (Perianal fistül, hemoroid ve anal fissür) operasyonu geçiren ASA I-II-III grubu, 18-65 yaş grubu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, dosya kayıtlarından ve postoperatif analjezi takip formlarından hasta verileri taranarak gerçekleştirildi. Dosya kayıtlarından elde edilen veriler ışığında saat 06.00 ile 12.00 (Grup 1) ve saat 12.00 ile 18.00 (Grup 2) arasında spinal anestezi altında cerrahi işlem geçiren hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Postoperatif ilk analjezik gereksinim süreleri (dk), ilk yürüme (mobilizasyon) zamanları (dk), ilk idrar yapma zamanları (dk) ve 5 noktalı skalayla (0= kötü, 1= vasat, 2= iyi, 3= çok iyi, 4= mükemmel) değerlendirilen hasta memnuniyetleri belirlenerek kaydedildi. Hastaların dosyaları incelenerek yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg), boy (cm), cinsiyet gibi demografik

verileri, ASA skorları (I-II-III), spinal anestezinin yapılış zamanı, operasyon türü, anestezi ve cerrahi süreleri, mevcut ek hastalıklar, intraoperatif dönemde kontrol, 5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda (dk) ve işlem bitiminde kaydedilen SAB, DAB, OAB, KAH değerleri, intraoperatif ve postoperatif (perioperatif) dönemde gelişmiş istenmeyen yan etkiler, spinal aralığa girişim seviyesi (L 2-3, L3-4, L 4-5) kaydedildi.

Postoperatif ilk analjezik ihtiyacı zamanı Grup 1' de Grup 2' ye göre daha uzun saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplara ait KAH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında 25. ve 30. dk ölçümler; Grup 2' de Grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulundu. Yan etkilere bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, iki grupta da en sık görülen yan etkinin bulantı-kusma olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak spinal anestezi sonrası ilk analjezi gereksinim zamanının sabah diliminde alınan hasta grubunda öğleden sonra alınan hastalara göre anlamlı derecede uzun olduğunu tespit ettik.

9. ABSTRACT

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHM ON ANESTHESIA QUALITY AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN SPINAL ANESTHESIA

The circadian rhythm is the most important of the main rhythms that affect our daily lives. The time-dependency in the effectiveness of several drugs including local anesthetics has been shown by animal and human studies. The aim of this study is to prove whether circadian rhythm has an effect on spinal anesthesia and, if any, its effect on postoperative analgesia by retrospectively studying the patients operated under spinal anesthesia.

This study was carried out after getting the approval of the Faculty Ethics Committee (28.12.2015-182) by retrospectively scanning files of 18-65 year-old patients with ASA I-II-III who operated on for inguinal hernia and anorectal surgery (perianal fistula, hemorrhoid and anal fissure) under spinal anesthesia in the general surgery room and also by obtaining patient data from file records and postoperative analgesia follow-up forms. Patients were divided into two groups according to the time when they were taken into surgery: between 06.00-12.00 (Group 1) and 12.00- 18.00 (Group 2) and recorded in follow-up forms in view of the data obtained from the file record. Time to first analgesic request (min), time to start walking (min), time to first urination (min) and patient satisfaction evaluated and by means of a 5-point scale (0 = bad, 1 = moderate, 2 = good, 3 = very good, 4 = excellent) were detected and recorded. The files of the patients were examined

and their demographic data such as age (year), body weight (kg), height (cm), gender, ASA scores (I-III), time to perform spinal anesthesia, duration of anesthesia and surgery, patients' additional diseases, intraoperative systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) before the operation (control) and at the 5., 10., 15., 20., 25., 30. minute (min) and at the end of the process (end), side effects in the perioperative period, spinal range interference level (L 2-3, L3-4, L 4-5), time to reach adequate anesthesia level (T 10) for surgery were recorded.

The time to first analgesic request in postoperative period was longer in Group 1 when compared to Group 2, and this difference was found to be statistically significant ($p < 0.0001$). When HR averages of the groups were compared with regard to their changes over time, it was found out that they were significantly lower in Group 2 than in Group 1 in terms of 25. and 30. min-measurements. There was no statistically significant difference regarding the detected side effects between the groups and the most common side effect was nausea- vomiting in both groups.

As a result, we found out that the time to first analgesic request after spinal anesthesia was significantly longer for the morning group than evening group.

10. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Spinal anestezide, anestezi kalitesi ve postoperatif analjeziye sirkadiyen ritmin etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI İNİYAN/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Metin ALKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/BULUNDUĞU MERKEZ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları - Bireysel Araştırma Projesi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.11.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU				
	DİĞER				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 330	Toplantı tarihi: 30.04.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve 28.12.2015 tarihli toplantıda 182 sayı ile uygun bulunmuştur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi ve sorumlu araştırmacı olan Doç. Dr. Metin Alkan'ın kuruluza sunmuş olduğu 16.04.2018 tarihli bildirimine istinaden; Arş. Gör. Dr. Gamze Kılıçarslan'ın Mayıs 2017 tarihinden itibaren ilgili çalışmada aktif olarak çalışması nedeniyle "yardımcı araştırmacı" olarak araştırmaya dahil edilmesi ve yine araştırmacının tez araştırması olarak kabul edilmesi sebebiyle araştırma türünden "Uzmanlık Tezi" olarak değiştirilmesi talebi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				

Ekler:
Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (16.04.2018 tarih ve imzalı)
Ek 2- Sorumlu araştırmacının, Arş.Gör.Dr.Gamze Kılıçarslan'ın, ilgili Anabilim Da Başkanı'nın G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na konu ile ilgili dilekçeleri (16.04.2018 tarih ve imzalı)
Ek 3 "Başvuru Formu" araştırma ekibi ve görevleri kısmı (versiyon no:2 tarih:16.04.2018)
Ek 4- Arş.Gör.Dr.Gamze Kılıçarslan akademik özgeçmişi (tarih ve imzalı)
Ek: 5- Etik kurul karar örneği

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU										
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI										
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:										
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU										
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza		
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Bülent DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	GÜTF	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Gökçe AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Hüsnü BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	GÜTF	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Özner U. BOYLUNAOĞU ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Nesein ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarih ve Etik AD.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	☐ H			
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Pediyatri AD.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	CUHMMAT Lif	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	☐ H			
Doç. Dr. Muttu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji Bil.	Asik Namık Eğil ve Araştırma	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Doç. Dr. N. Arzu DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	AÜTF	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	☐ H			
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. C. Noc. Bil.	GÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Boyun Hastalıkları AD.	HÜTF	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Histoloji	GÜTF Histoloji	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Tıp AD.	Emekli Öğr. Üyesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	☐ H			

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Gamze

Soyadı: KILIÇARSLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: DENİZLİ 18.08.1988

Eğitimi:

2014-2018: GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi

2013-2014: Horasan Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekim 2007-2013: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007: Denizli Erbakır Fen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

e-mail: gamze88_ank@hotmail.com

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri:

* Spinal Anestezide, Anestezi Kalitesi Ve Postoperatif Analjeziye Sirkadiyen Ritmin Etkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Tez çalışması.

* Monoamniyotik Monokorionik Tek Yumurta İkizi (Siyam İkizi) İçin Multipar Gebeye Uygulanan Sezaryen Anestezi Yönetimi

Gamze Kılıçarslan, Berrin Günaydın, Salih Toruk, Merih Bayram, Gökçen Emmez, Ömer Kurtipek. 23. Uludağ Anestezi. Kış Sempozyumu Sözlü Bildiri 2017.

Katıldığı Kongre, Sempozyumlar Ve Aldığı Sertifikalar:

- ☐ 14-15 Mart 2015, European Resuscitation Council Ankara
- ☐ 50. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği Ulusal Kongresi, İstanbul
- ☐ 18- 20 Mart 2016, 22. Uludağ Anestezi Kış sempozyumu Bursa
- ☐ 10-12 Mart 2017, 23. Uludağ Anestezi Kış Sempozyumu Bursa
- ☐ 2017, Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Ankara