

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

UNİLATERAL MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU
DİSEKSİYON CERRAHİSİNDE İTERKOSTOBRAKİAL
SİNİR BLOKAJININ POSTOPERATİF AKUT VE KRONİK
AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYŞE TUĞBA TECİRLİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. NURTEN İNAN

ANKARA-2013

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ayşe Tuğba TECİRLİ
Baba Adı	Mustafa
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/13.03.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	30.07.2007/3927
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:“Unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu cerrahisinde interkostobrakial sinir blokajının postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine etkisi”

JÜRİ KARARI:29/08/2013 tarihinde saat 10.00 da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu “Unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu cerrahisinde interkostobrakial sinir blokajının postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine etkisi” isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof Dr.Mehmet Akçabay

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı 7



ÜYE

Prof. Dr.Ömer KURTİPEK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Öğretim Üyesi

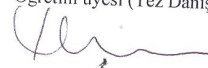


ÜYE

Doç.Dr.Nurten İNAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Öğretim üyesi (Tez Danışmanı)



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve onay	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	v
Tablolar	viii
Şekiller	x
Resimler	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin anatomisi	3
2.1.1. Arteriyel beslenme	4
2.1.2. Venöz boşalım	5
2.1.3. Lenfatik drenaj	5
2.1.4. Memenin sınırları	6
2.1.5. Aksilla içindeki yapılar	7
2.2. Ağrı	8
2.2.1. Ağrı fizyolojisi ve nöroanatomisi	8
2.3. Ağrının sınıflandırılması	17
2.3.1. Süreye bağlı sınıflandırma	17
2.3.1.1. Akut ağrı	17
2.3.1.2. Kronik ağrı	17
2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma	18

2.3.2.1. Nöroseptif ağrı	18
2.3.2.2. Psikojenik ağrı	18
2.3.2.3. Nöropatik ağrı.....	18
2.3.2.3.1. Nöropatik ağrı fizyopatolojisi.....	18
2.3.2.3.2. Nöropatik ağrıda tanı yöntemleri.....	20
2.3.2.3.3. Nöropatik ağrı tedavisi	22
2.4. Postoperatif Ağrı	23
2.4.1. Tanımı	23
2.4.2. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi ve Olumsuz Etkileri	23
2.4.3. Postoperatif ağrı değerlendirilmesi.....	24
2.4.4. Postoperatif ağrı ve ölçüm yöntemleri	25
2.4.4.1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	25
2.4.4.2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri.....	27
2.4.4.3. Ağrı ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler	28
2.5. Postoperatif kronik ağrı sendromu.....	28
2.6. Preemptif analjezi	30
2.7. Postoperatif analjezi tedavisi	31
2.7.1. Hasta kontrollü analjezi	32
2.8. Opioid analjezikler	38
2.8.1. Tramadol.....	40
2.9. Lokal anestezipler.....	45
2.9.1. Etki mekanizmaları	45
2.9.2. Yapısı.....	50

2.9.3. Klinik profili	51
2.9.4. Bupivakain.....	53
3.GEREÇ VE YÖNTEM	58
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	91
7. KAYNAKLAR.....	93
8. ÖZET	107
9. SUMMARY	109
10. EKLER	111
10.1. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü onayı.....	111
10.2. Keçiören Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	115
11. ÖZGEÇMİŞ	116

KISALTMALAR

ACS	: Analog Choromatic Continuous Scale(Analog renkli skala)
ASA	: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziyologlar Derneği)
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca⁺	: Kalsiyum
CGRP	: Calcitonin gene related peptide (Kalsitonin gen ilişkili Peptit)
COX:	: Siklooksijenaz
CCK	: Kolesistokinin
DN4	: Douleur Neuropathique 4 (4 sorulu nöropatik ağrı Skalası)
Dem	: Bolus
Del	: İstek
Dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiogram
FS	: Face scala (Yüz ifadesi skalası)
GABA	: γ-Aminobütirik asit
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IASP	: International Association for the Study of Pain (Uluslararası ağrı çalışmaları birliği)
İKBS	: İnterkostobrakial sinir

İm	: İntramuskuler
İv	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
K⁺	: Potasyum
KT	: Kemoterapi
LANNS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi)
MPQ	: McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Anketi)
MAO	: Monoamin oksidaz
Na⁺	: Sodyum
NA	: Nöropatik ağrı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NPQ	: Neuropathic Pain Questionnaire (Nöropatik ağrı anketi)
NPS	: Neuropathic Pain Scale (Nöropatik ağrı skalası)
NRS	: Numerical Rating Scale (Sayısal ağrı skalası)
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OAB	: Ortalama arter basıncı
PABA	: Paraaminobenzoik asid
pKa	: Dissosiasyon katsayısı
PMS	: Postmastektomi sendromu
POBK	: Postoperatif bulantı kusma
PPI	: Present pain index (Mevcut ağrı indeksi)
PPX	: Pipekolilksilidin

RİVA	: Rejyonel intravenöz anestezi
RT	: Radyoterapi
S_LANNS	: Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (Kendi kendine uygulanabilir LANNS)
SEP	: Somatosensoryel uyarılmış potasiyel
SF-MPQ	: Short Form McGill Pain Questionnaire (Kısa formulu McGill ağrı anketi)
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SSRİ	: Selektif seratonin geri alım inhibitörü
TEA	: Torakal epidural analjezi
TENS	: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu
VAS	: Visual analogue scale(Vizüel analog skala)
VDS:	: Verbal Descriptor Scale (Sözel tarif skalası)
WDR	: Wide Dynamic Range

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1. Periferik kaynaklı nöropatik ağrı nedenleri	20
Tablo 2. Santral kaynaklı nöropatik ağrı nedenleri.....	20
Tablo 3. Cerrahi sonrası kronik postoperatif ağrı	29
Tablo 4. Postmastektomi ağrısının klinik sınıflandırılması	29
Tablo 5. Sinir Liflerinin Sınıflandırılması	49
Tablo 6. Lokal anesteziğin farmakolojik özellikleri	53
Tablo 7. Bupivakainin erişkinler için önerilen dozları	56
Tablo 8. Sedasyon skorlaması.....	61
Tablo 9. Grupların Demografik Özellikleri	63
Tablo 10. OAB değerleri	64
Tablo 11. KAH değerleri.....	65
Tablo 12. Solunum sayısı değerleri.....	66
Tablo 13. Bulantı, kusma şikayetleri	67
Tablo 14. Sedasyon skoru.....	68
Tablo 15. Postoperatif 48 saat ilaç doz değerleri.....	69
Tablo 16. Postoperatif 48 saat VAS değerleri	71
Tablo 17. Postoperatif 1.hafta, 1.ay, 3.ay VAS değerleri	73
Tablo 18. Kronik nöropatik ağrı gelişen hasta sayısı.....	74
Tablo 19. Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde yaş ortalaması	75
Tablo 20. Nöropatik ağrı düzeyleri.....	75

Tablo 21. Gruplarda nöropatik ağrı şikayet özellikleri	77
Tablo 22. Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde nöropatik ağrı şikayet özellikleri	78
Tabo 23. Kronik nöropatik ağrı gelişmeyenlerde nöropatik ağrı şikayet özellikleri	79

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1. Ağrı ve nosisepsiyon diyagramı	9
Şekil 2. DN4 Kronik Nöropatik Ağrı Değerlendirme Formu	22
Şekil 3. Sayısal ağrı skala	26
Şekil 4. Vizüel analog skala	26
Şekil 5. Tramadol	41
Şekil 6. Bupivakain.....	53
Şekil 7. Postoperatif 48 saat HKA ile tüketilen ilaç doz eğrisi	69
Şekil 8. Postoperatif 48 saat VAS değerleri	72
Şekil 9. Postoperatif 48 saat VAS değişim eğrisi	72
Şekil 10. Postoperatif 1.hafta, 1.ay, 3.ay VAS değerleri.....	73
Şekil 11. Kronik nöropatik ağrı gelişen hasta sayısı	74

RESİMLER

	Sayfa No
Resim 1. Normal meme anatomisi	3
Resim 2. Memenin dolaşım sistemi	5
Resim 3. Memenin sinirleri	7
Resim 4. HKA cihazı	59
Resim 5. İnterkostobrakial sinir bloğu	60

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser nedenidir. Bu nedenle meme kanseri cerrahisi çok sık uygulanmaktadır¹. Bu hastaların %40 kadarı persistan kronik postoperatif ağrı gelişimine de öncülük eden ciddi akut postoperatif ağrıdan yakınmaktadırlar^{2,3,4}. Postmastektomi sendromu (PMS), meme kanseri cerrahisinden sonra en sık (%52,9) görülen nöropatik ağrı çeşididir⁵.

Postmastektomi sendromunu; fantom meme ağrısı, interkostobrakial nöralji (İKBN), nöroma ağrısı, ve diğer sinir hasar ağrıları diye dört farklı grupta inceleyebiliriz⁶.

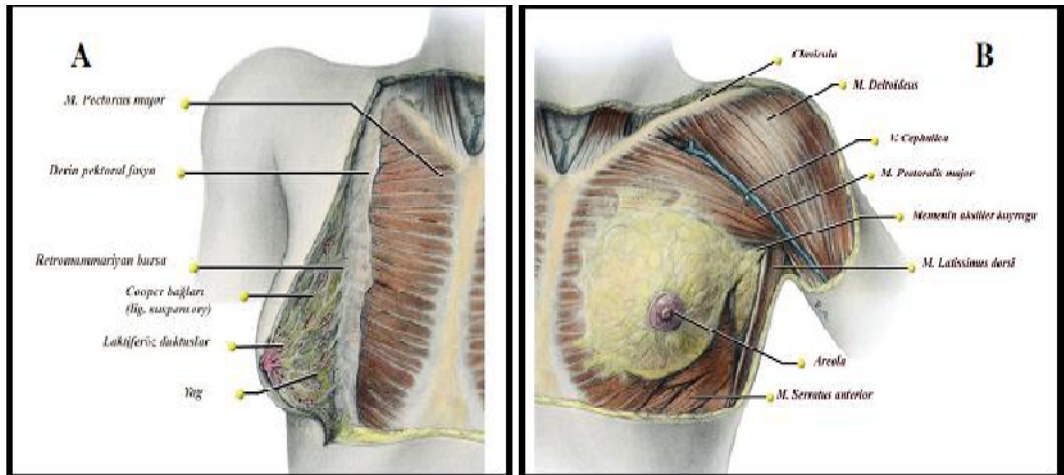
Postmastektomi sendromunu etkileyen faktörler arasında genç yaş, interkostobrakial sinirin (İKBS) kesilmesi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulaması yer almaktadır. Meme kanseri tedavisi olarak endokrin ve radyoterapi (RT) uygulanması, östrojen reseptör pozitifliği, tümör büyüklüğü, hastanın vücut kitle indeksinin ve yaşı 30'dan yüksek olması gibi faktörler PMS gelişimini etkilememektedir⁷. Postoperatif dönemde 6. ayda gelişen bu ağrının (%52,6) nedeni İKBS hasarı veya kesilmesidir⁵. Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştiği düşünülürse ilerleyen yıllarda meme cerrahisi geçirmiş kadın sayısının artacağı açıktır. Bu nedenle meme cerrahisi sonrası etkili bir ağrı kontrolünün önemi artmaktadır⁸⁻¹¹. Mastektomi sonrası postoperatif analjezi amacıyla bir çok yöntem denenmiştir. Subkutan yara yeri lokal anestezi infiltrasyonu ve kateter uygulaması¹²⁻¹³, paravertebral sinir blokajı ve kateter uygulaması, cerrahi sırasında lokal anestezi ile brakial pleksus irrigasyonu ve interkostal sinir blokajı,

epidural analjezi, preoperatif periferik sinir bloğu, İKBS koruyucu cerrahi¹⁴⁻¹⁸, farmakolojik tedaviler¹⁹⁻²⁸ bu yöntemlerin bazılarıdır. Biz bu çalışmamızda unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sırasında İKBS'nin %0,05'lik bupivakain ile blokajının mastektomi sonrası postoperatif analjezik tüketimine ve kronik ağrı oluşumuna etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi

Meme organı genç erişkin kadınlarda büyük oranda toraks ön duvarında yer almakla birlikte her bireyde değişik miktarlarda laterale ve aksiller bölgeye uzanım gösterebilir. Vertikal olarak 2–3. kosta seviyesinden 6. kosta seviyesine kadar, transvers olarak medialde sternum kenarından orta aksiller çizginin lateraline kadar uzanır. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pectoralis major kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin fasya boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir (aksiller kuyruk)²⁹. Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve onu destekleyen stromal dokudan oluşur. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü pectoralis major kası üzerinde bulunur. Dışta serratus anteriorun, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (Resim 1)³⁰.

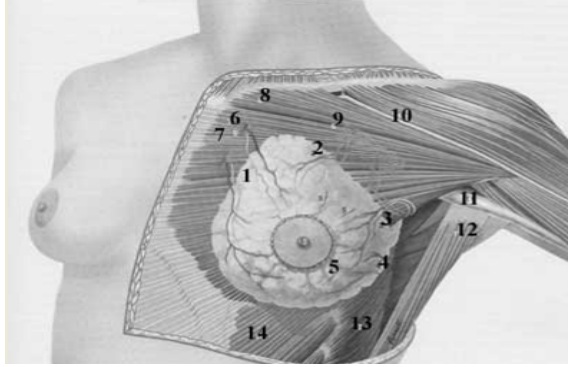


Resim 1. Normal meme anatomisi

Memenin şekil, büyüklük ve yapısı kadın hayatı boyunca sürekli bir değişim içersindedir. Ayrıca ırk ve yaş faktörleri yanında; doğum, menstrüasyon, gebelik, emzirme ve menapoz gibi çeşitli fizyolojik faktörlerle hayatın her döneminde değişiklikler gösterir. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikro yapısında belirgin değişiklikler izlenmektedir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150- 400gr ağırlığında, 10- 12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısımda 5- 7 cm'dir. Laktasyonda ağırlığı 500 gramın üzerine çıkar^{29,30}. Malign meme lezyonlarında meme derisinin içeri çekilmesi bu yapıların infiltrate olması ve fibrozisinden kaynaklanır³⁰. Arkada submammarian boşlukta meme ile derin fasya arasında gevşek bağ dokusu yer alır. Bu tabaka memenin derin fasyayı üzerinde bir miktar hareketine izin verir. Bazen küçük bir meme dokusunun fasyayı geçerek kas tabakası altına uzanım göstermesi normaldir. Meme dokusu normalde her iki tarafta simetrik paterndedir. Memenin arteriyel beslenmesi, venöz boşalımı ve lenfatik boşalımı meme hastalıklarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir³⁰.

2.1.1. Arteriyel beslenme

Her iki meme aksiller arterin dalları, internal torasik arter ve bazı interkostal arterler tarafından beslenir. Memenin üst dış kadran ve kuyruk kesimi aksiller arterin dalları olan süperior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler tarafından, anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları tarafından beslenir. Torasik aortadan çıkan iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı-areolayı ve memeye komşu yapıları besler (Resim 2)^{29,30}.



Resim 2. Memenin dolaşım sistemi

1-2; İnternal mammarian ve torakoabdominal arterin perforan dalları

3-4; Lat. torasik ve torakodorsal damarlar

5; İnterkostal ven

6; İnternal mammarian ven

2.1.2. Venöz boşalım

Areola çevresinde sirküler venöz bir ağ mevcuttur. Bu bölgenin ve glandüler dokunun venöz drenajı arterleri ile aynı adı alarak ve onlara eşlik ederek sağlanır. Venöz yapıda kişisel birçok varyasyon izlenir^{29,30} (Şekil 4).

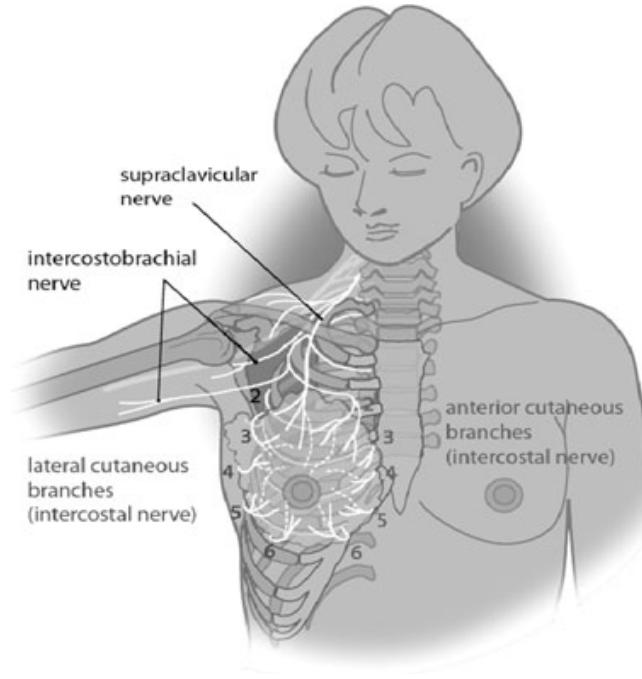
2.1.3. Lenfatik boşalım

Memenin lenfatik boşalımı oldukça değişkendir. İnterlobüler bağ dokusundaki lenfatik ağlar, laktiferöz kanalların duvarlarındaki ve areola çevresindeki lenfatik kanallar bağlantılıdır. Ayrıca normal lenfatik boşalımda önemli rolleri olmayan, ancak ana lenfatik kanallarda tıkanıklık sonrası temel boşalım yolları olan ve erken dönem meme kanserlerinin yayılımında önemli bir yol olan alttaki derin fasyaya uzanan kısa lenfatik kanallar mevcuttur. Koltuk altı lenf nodları meme lenfatik boşalımının %75'den fazlasını alır. Pektoral (anterior),

subkapsüler (posterior), santral ve apikal olarak gruplanmış 20–40 adet lenf nodu bulunur. Cerrahi olarak pektoralis minör kasına göre tanımlanan kasın altında uzanan alçak lenf nodları (level 1), kasın tüm arka yüzeyi boyunca yerleşen orta grup (level 2) ve kasın üst sınırı ile klavikula arasında yer alan üst ve apikal (level 3) lenf nodları olarak gruplandırılırlar. Geriye kalan memenin lateral ve medial bölümlerinin drenajı, internal torasik arterin perforan dallarına eşlik eden kanallar ile parasternal lenf nodlarıdır. Ara sıra lateral interkostal arterin kutanöz dallarını takip eden lenfatik kanallar yolu ile interkostal nodlara boşalırlar³⁰. Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama yakını koltuk altıdır. Memenin lateral kesiminin ve areolanın lenfleri pektoral nodlara gider. Sternum kenarındaki meme derisinin boşalımı parasternal lenf nodlarıdır³⁰.

2.1.4. Memenin Sinirleri

İnterkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları, memenin duyusunu sağlar. Memenin üst bölümündeki küçük deri bölgesinin innervasyonu servikal pleksusun dalları tarafından sağlanır. İnterkostal sinirlerin lateral dalları serratus anterior içine girer ve anterolateral toraks duvarını innerve eder^{31,33} (Resim 3). İkinci interkostal sinirin r. cutaneus lateralis'i aksiller bölgede deri altına çıkar ve kolun iç bölgesi derisinde dağılır. Buna n. İnterkostobrakialis denir³⁴ (Resim 4).



Resim 3. Memenin sinirleri

2.1.5. Aksillanın içindeki yapılar

Aksiller damar sinir demeti, aksillanın tepesinden geçtikten sonra üst tarafta ilerleyerek kola kadar gelir. Bu demetin içinde aksiller arter ve ven ile brakial pleksus bulunur. Brakial pleksusa ait elemanların meme ile fazla bir ilgileri yoktur. Buna karşın aksiller ven cerrahi açısından çok önemlidir. Aksiller disseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksiller ven aksiller arterden ve sinir demetlerinden oldukça uzakta bulunur. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Serratus anterior kasına giden Bell siniri, aksillanın apeksinde, damar sinir demetinin arka tarafından brakial pleksustan ayrılır. Bu

sinir aksiller disseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “scapula alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur³⁵.

2.2. AĞRI

Ağrı (pain) latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain =I.A.S.P.) tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre ‘vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şeklidir³⁶.

2.2.1. Ağrı Nöroanatomi ve fizyolojisi

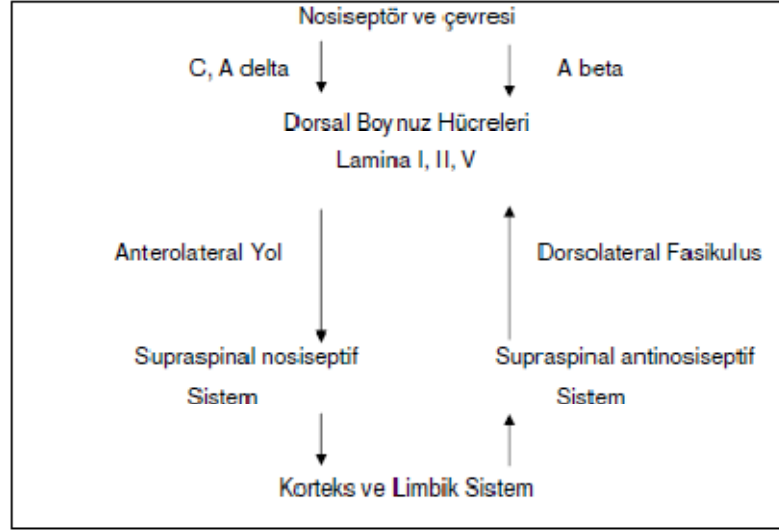
Ağrı kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmesine karşın, nörofizyolojide ağrı terimi çoğunlukla "nositsepsiyon" ile birlikte kullanılır. Nositsepsiyon bedenin bir bölgesinden kaynaklanan, nositseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge ve nöral yapıda entegre edilerek zararlı tehdit durumunun (noksiyus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, biyosimik, psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nositsepsiyon içinde bir algılama olayıdır³⁷.

Ağrının nöroanatomi ve iletim yolları anlatım kolaylığı sağlaması açısından, ileti olayına katılan bölgeleri ve sistemleri 4 başlık altında inceleyebiliriz (Şekil 1).

1. Nositseptörler ve çevresi
2. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi

3. Afferent sistemler

4. Antinoseptif sistemler



Şekil 1. Ağrı ve nosepsiyon diyagramı

1. Nosiseptörler ve çevresi

Nosiseptörler, tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A-delta liflerinin uçları çoğunlukla uyarının tipine göre termal ya da mekanik nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörlerden kalkan afferent uyarılar A-delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülür. Sonuç olarak bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici, ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar ve impulsları 0,5-2 m/sn hızla, yavaş olarak iletirler^{38,39}.

Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluşturur. Nosiseptörler mekanik tipte uyarımlar ile uyarılabildikleri gibi (derinin ani mekanik distorsiyonu), endojen aljezik maddeler denen biyokimyasal maddeler (serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandinler ve substans-P gibi) ile de uyarılabilirler; ya da bu maddeler ile duyarlılıkları artabilir^{37,40}.

Nosiseptörlerin ağrı oluşmasında önemli yerleri olmasına karşın bazı nörolojik kökenli ağrıların oluşmasında gerekli olmayabilir. Deafferentasyon ağrısı, fantom ağrısı gibi olaylarda ağrı kaynağı omurilik dorsal boynuz hücrelerinin hiperaktivitesi ile ilgili olabilir. Kozalji, refleks sempatik distrofi ya da kimi nevraljilerde periferik nosiseptörler birinci derecede önem taşımazlar. Özellikle parsiyel sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kozaljide yanıcı ağrıların yanı sıra periferik sempatik hiperaktivite de görülür. Burada önemli mekanizmalardan bir tanesi afferent nosiseptif sinir lifi ile efferent sempatik sinir lifi arasında yapay periferik bir sinaps meydana getirmiş olmasıdır. Buna "*Ekaptik Geçiş*" veya "*Cross Talk*" adı verilir. Böylece efferent sempatik C lifinden gelen impulslar sinir gövdesi üzerinden zedelenmiş duysal nörona, örneğin nosiseptör A-delta veya C-lifine kısa devre yapıp atlayarak, periferik ağırlı afferent impuls bombardımanını arttırırlar. Bazı nevraljilerin gelişmesinde "*ekaptik geçiş*" sorumlu tutulmaktadır³⁷.

2. Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi

A-delta ve C-lifleri omuriliğe girişte ikiye ayrılırlar ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyrederek lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar.

Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri, dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina I) ile Substantia Gelatinosa (lamina II ve III) da yer alan nöronlar ile sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları ise daha derinde lamina V hücrelerine ulaşırlar³⁷. Dorsal boynuzda üç tip nöron bulunmaktadır:

Projeksiyon Nöronları (santral geçiş hücreleri): Bu hücreler uyarıldıklarında meydana gelen sinyal ve impulsar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezlerce algılanır. Bu nöronların aktivitesi bazı daha küçük ara nöronlar ile kontrol edilir.

Lokal Eksitatör Ara Nöronlar: Bunlar gelen duysal bilgiyi veya ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirir ve eksite olmalarına yol açar. Genellikle C ve A-delta liflerinden gelen sinyaller ile aktive olan bu lokal ara nöronlar, böylece ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmekle görevlidirler.

İnhibitör Ara Nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağırlı inflamasyonun akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle geniş çaplı miyelinli A-Beta grubu afferent lifler ile uyarılırlar ve bunlar nosiseptif sinyalleri iletmezler. Ancak bu ara nöronlar, geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler³⁷.

Projeksiyon nöronları da iki grupta incelenir: Lamina I' de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile eksite olan projeksiyon nöronları "*nosiseptif spesifik*" dir. Lamina I ve V'de ikinci grup projeksiyon nöronu bulunur. Bunlar hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar, bu nedenle "*Wide Dynamic Range*" (WDR) nöronları adını alırlar. Ağırlı sinyalleri geçirmede başlıca iki tip nörotransmitter, dorsal boynuzda görev

yapmaktadır. Bunlardan bir tanesi glutamattır. Glutamat A-delta liflerinin terminal uçlarından salgılanmaktadır. Glutamat, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Milisaniyeler içindeki kısa uyarıcı etki glutamatın "ligand-gated" Na^+ , Ca^{+2} / K^+ iyon kanallarını açması ile olur. Yüzlerce milisaniye süren uzun depolarizasyon ise glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aracılığı ile oluşturduğu etkidir. Nosisseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C-lifleri uyarısı ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) sayılabilir. C liflerinin santral uçlarından birden fazla nöropeptid aynı anda salgılanabilir. C liflerindeki nöropeptidler özellikle omuriliğe, ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C-lifi ucundan da salgılanarak periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik olayları tetikler³⁷.

Projeksiyon nöronları üzerine özellikle beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir ve sinaps yapar. Bu inisi bağlantılar bu nöronlar üzerinde inisi antinosiseptif kontrol sağlamaya yönelik çalışırlar.

3. Nosisseptif Çıkıcı Sistemler

Nosisseptif çıkıcı sistemde başlıca üç yol bulunmaktadır; bu yolların projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior komissurda çapraz yaparak omurilik beyaz cevherinin anterolateral kolonunda yer alırlar^{37,40,41}.

Spinotalamik Yol

Lamina I, V ve VII nöronlarından köken alır ve talamusun ventralis posterolateralis çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağrılı impulsları en hızlı ileten ve somatotopik lokalizan değeri en yüksek olan liflerdir. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsar daha çok sensoryal uyanmayı sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirirler. Ayrıca talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal / subkortikal dikkati sağlarlar^{37,40,41}.

Spinoretiküler Yol

Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verir. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminar çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollateraller de karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlanır. Spinoretiküler sistem ağrılı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir^{37,40,41}.

Spinomezensefalik Yol

Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içinde yer alarak ve spinoretiküler yola çok yakın olarak, yukarıya mezensefalik periakvaduktal gri cevhere dek yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla da sinaps yapar. Bu yolun periakvaduktal bölgeye

bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görünmektedir. Burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Bu nedenle buraya özel bir nosiseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır^{37,40,41}.

Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrılı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptir. Fakat birinci derecede önem taşımazlar. Örneğin ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmektedir³⁷.

Serebral Korteks ve Ağrı

Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler 1 ve 2. duysal alanlar, frontal lob, özellikle 9 ve 12. alanlar ve posterior bölgelerle, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleridir. Birinci duysal alan (postsantral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyum tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu, posterior pariyetal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun 9 ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz, ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanı sıra şiddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı

reaksiyonlarını saptayan önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmının kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir^{37,39,41}.

4. Antinosiseptif İnici Sistemler

Kapı kontrol kuramı yeni bir fikir ortaya atmıştır. Ağrı varlığı ve ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivitesine duyarlı bir olaydır. Sadece dorsal boynuzda değil, aynı zamanda beyin sapındaki merkezlerde ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir^{37,40,41}. Bunlar üç grupta incelenebilir:

a. Mezensefalik periaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar.

Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Hipotalamik kökenli nöronların endorfin taşıdığı düşünülmektedir. Enkefalinerjik mezensefalik nöronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantosellülarisde bulunan serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Giderek bu nöronlar da omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler³⁷.

b. Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler söz

konusudur. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu sistem yine dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte

olurlar. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenerjik reseptörler yolu ile etkili olurlar³⁷.

c. Antinosiseptif spinal segmental mekanizma diğer bir analjezi grubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol alırlar. Dimorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C lifleri hem de delta liflerinden gelen kollateraller ile eksite olurlar ve böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler. Spinal enkefalinerjik nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisiyasyon inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler³⁷.

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K⁺ iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak γ -aminobütirik asit (GABA)'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitör etkiler yaptığı gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir^{7,41}.

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

2.3.1. Süreye bağlı sınıflandırma

2.3.1.1. Akut Ağrı: Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki bulunan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur. Ameliyat sonrası ağrı, renal kolik ağrısı, miyokard enfarktüs ağrısı, pankreatit ağrısı gibi tablolar tekrarlayan aralıklar ile intermittan özellik taşımaktadırlar. Bazen bu süre 3-6 ayı aşarak kronik ağrı niteliğini kazanabilir⁴¹.

2.3.1.2. Kronik Ağrı: Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşmesinden 3 veya daha fazla ay süren ağrılı durumlarda kronik ağrıdan bahsedilir⁴². Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde; gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Somatik yapılarda, iç organlarda, periferik sinir sisteminde uzun süreli fonksiyon bozukluğu, kronik patolojik hasar kronik ağrıya neden olur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel,

fiziksel, ekonomik yük getirir⁴¹. Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur.

2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma

2.3.2.1. Nosiseptif Ağrı: Fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan, nosiseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarması ile ortaya çıkar. Somatik ve visseral ağrı olarak ayrılır. Somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif ağrı sızlama şeklinde, bıçak saplanır gibi, zonklama, basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Nosiseptif ağrılar opioid etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Nosiseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler^{41,43,44}.

2.3.2.2. Psikojenik ağrı: Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon ve hipokondriazis bu ağrı tipine örnektir. Ağrılı bir durum mevcut olabilirse de, asıl sorun psikolojik olup hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorunu, aşırı şekilde hissedilmektedir⁴¹.

2.3.2.3. Nöropatik ağrı: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik ağrıyı (NA) “sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamaktadır.

2.3.2.3.1. Nöropatif Ağrı Fizyopatolojisi

Nöropatik ağrının fizyopatolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Günümüze değin konu ile ilgili olarak çeşitli insan ve hayvan çalışmaları

yapılarak fizyopatoloji açıklanmaya çalışılmış ve tedavi seçenekleri geliştirilmiştir⁴¹.

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediatörler rol oynamaktadır. Bu yolların her birinin aktivasyonu statik allodini, hiperaljezi, spontan ağrı ve ‘wind-up’ gibi nöropatik ağrı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal korda arka boynuz, spinal kord, beyin sapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapıların birinde ya da daha fazlasında nöropatik ağrıya yol açan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının ortaya çıkmasından ikisi periferde olmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur⁴⁵:

1. Periferik sensitizasyon:

2. Ektopi deşarj:

3. Aβ liflerinin reorganizasyonu:

4. Santral sensitizasyon:

5. Spinal kordaki inen medulatuvar ağrı yollarındaki değişiklikler:

Nöropatik ağrıları kaynaklandıkları bölgelere göre:

1. Periferik kaynaklı nöropatik ağrı (Tablo 1).
2. Santral kaynaklı nöropatik ağrı olarak (Tablo 2) ayırabiliriz.

Tablo 1. Periferik kaynaklı nöropatik ağrı nedenleri

Mononöropatiler
Travma → Kompresyon, Kesi→ Post-torakotomi, Amputasyon (Fantom, Gündük ağrısı) , Ağrılı skarlar
Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu II
Diyabetik mononöropati
Konnektif doku hastalıkları
Malignite ve radyasyon pleksopatileri
Tuzak nöropatiler
Borreliazis
Polinöropatiler
Metabolik/Nutrisyonel →Diyabetik, Alkolik, Amiloid, Pellegra, Beri-beri
İlaç/Toksin →İzoniiazid, Sisplatin, Arsenik, Vinkristin, Nitrofurantoin, Kursun, Disülfiram Talyum
Enfeksiyon → Herpes zoster, İnfeksiyöz mononükleozis, Syphilis, Lepa, Difteri, HIV
Kanser ilişkili →Kompresif, İnfiltratif, Paraneoplastik, İatrojenik

Tablo 2. Santral kaynaklı nöropatik ağrı

Spinal Kök / Dorsal Kök Gangliyonu →Prolabe disk, Araknoidit, Postherpetik Nevralji, Tümör, Trigeminal nevralsi, Kök avulsiyonu, Cerrahi rizotomi
Spinal Kord →Travmaya bağlı kompresyon, Siringomiyeli ve İntrinsik tümörler, Sifiliz
Multiple skleroz Vasküler: AVM, İnfarkt, hemoraji, Vitamin B12 eksikliği, HIV
Anterolateral kordotomi
Beyin Kökü → Lateral medullar sendrom, Tümörler, Multiple skleroz, Tüberküloz
Talamus →İnfarkt Hemoraji, Tümör, Cerrahi lezyonlar

2.3.2.3.2. Nöropatik ağrı tanı yöntemleri

Ağrının lokalizasyonu, yayılımı, tipi, başlangıç tarihi, süresi, arttıran ve azaltan sebepler yanında kullandığı ilaçlar, mevcut hastalık varsa onunla ilişkisi, travma, cerrahi, enfeksiyon öyküsü sorgulanır. Ağrı şiddeti VAS ile skorlanır. Ağrının nöroanatomik dağılıma uygun olması, periferik veya santral somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık ya da lezyon varlığını düşündüren hikayenin olması yanında, destekleyici muayene ve/veya testlerin varlığı önemlidir. Ağrı hafif bir uyaran ile tetiklenebilir. Normalde ağrı uyandırmayan dokunma, fırçalama, soğuk gibi uyaranlar hastada ağrıya sebep oluyorsa buna ‘allodini’, çatal iğne (pinprick) ya da sıcak gibi ağrı uyandıran bir uyaran ile artıyorsa buna hiperaljezi denir. Pozitif duyuusal semptomlar arasında parestezi

(karıncalanma), dizestezi (hoş olmayan bir duyu), iğnelenme, yanıcı ağrı ve elektriklenme sayılabilir. Negatif duyu semptomları arasında ise uyuşukluk sayılabilir. Muayenede hafif dokunma, iğne, vibrasyon, pozisyon duyuları test edilerek, hipoestezi, hiperestezi, allodini, hiperaljezi saptanabilir⁴⁶.

Nöropatik Ağrıda Tarama Testleri

- **LANSS** (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi.
- **S_LANNS** (Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). Kendi kendine uygulanabilir LANNS.
- **DN4** (Douleur neuropathique 4 questions). 4 sorulu nöropatik ağrı skalası.
- **PAIN DETECT**
- **NPQ** (Neuropathic Pain Questionnaire). Nöropatik ağrı anketi
- **ID-Pain**
- **NPS** (Neuropathic Pain Scale). Nöropatik ağrı skalası
- **SF-MPQ** (Short Form McGill Pain Questionnaire)

Günlük pratikte türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, kolay ve hızlı bir test olan (DN4) Anketi uygulanabilir (Şekil 2). Nöropatik ağrı tanımlanan bölgede, yanma, ağrılı soğuk hissi, elektrik çarpması, karıncalanma, iğnelenme, hissizlik ve kaşınma gibi 7 semptom yanında dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezisi ve fırça allodini gibi 3 muayene bulgusunun her birinin varlığı 1 puan olarak değerlendirilir. Böylece toplamda 10 soru ve 10 puan olarak hesaplanan bu ölçek için 4 ve üzeri puan alan hastalar ‘nöropatik ağrılı’ olarak değerlendirilir⁴⁶.

KRONİK AĞRI**DN4 SORGULAMA****SORU 1:** Ağrı, aşağıdaki veya daha fazla özelliğe sahip mi?

- | | | |
|----------------------|------------------|-------------------|
| 1.yanma | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 2.Ağrılı soğuk hissi | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 3.elektirik çarpması | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |

SORU 2: Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

- | | | |
|-----------------|------------------|-------------------|
| 4.Karıncaalanma | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 5.iğnelenme | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 6.hissizlik | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 7.kaşınma | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |

HASTANIN MUAYENESİ**SORU 3:** Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

- | | | |
|------------------------|------------------|-------------------|
| 8.dokunma hipoestezisi | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
| 9.iğne hipoestezisi | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |

SORU 4: Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor yada artırabiliyor mu?

- | | | |
|--------------|------------------|-------------------|
| 10.fırçalama | <u>EVET.....</u> | <u>HAYIR.....</u> |
|--------------|------------------|-------------------|

Hastanın puanı:...../10

SONUÇ: evet işaretlerinin toplamı 4 ve yukarısı ise hastanın yakındığı ağrının nöropatik ağrı olma ihtimali yüksektir**Şekil 2. DN4 Kronik Nöropatik Ağrı Değerlendirme Formu****2.3.2.3.2. Nöropatik ağrı tedavisi**

Nöropatik ağrıda tedavi multidisipliner olmalıdır. Ancak genellikle medikal tedavi ilk seçenektir. Klasik analjeziklere cevap yok denecek kadar azdır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaç grupları arasında ilk sırada antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin başta olmak üzere), antidepresanlar [(trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)], ikinci sırada tramadol ve opioidler, topikal ajanlar sayılabilir. Bu ajanların kombine kullanımları da seçilmiş vakalarda önerilebilmektedir. Farmakoterapi yanında fizik tedavi, bilişsel davranışçı tedavi yaklaşımlar da önemlidir. Seçilmiş vakalarda girişimsel ağrı tedavi yöntemleri; sinir blokları, sempatik bloklar,

radyofrekans yöntemler, spinal kord stimölasyonu ve cerrahi yöntemler devreye girebilmektedir⁴⁶.

2.4. Postoperatif Ağrı

2.4.1. Tanımı

Postoperatif ağrı mevcut patoloji veya cerrahi işlemler ya da kombinasyonları ile perioperatif dönemde gelişen, kronikleşme potansiyelinde taşıyan bir akut ağrıdır⁴⁷.

2.4.2. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi ve Olumsuz Etkileri

Cerrahi insizyon: sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetikleyen travmatik bir uyarandır. İnflamatuvar yanıt; periferik nosiseptörleri aktive ederek uyarının spinal kordun arka boynuzuna ve bu bölgedeki modölasyon sonunda beyine iletilmesini tetikler. Doku hasarı olmadan ve kısa süreli nosiseptörlerin aktivasyonu uyarısı ile doğru orantılı yanıt oluştururken, şiddetli doku hasarı ile birlikte tekrarlayan uyarılar periferik ve santral ağrı yollarında oluşturduğu değışiklik ve modölasyonlar ile oluşan periferik ve santral sensitizasyon ile ağrının algılanmasında artışa ve kronik postoperatif ağrı sendromunun oluşumuna neden olur.

Cerrahi uyarıya refleks yanıtlar; segmental, suprasegmental ve kortikal yanıtlar olarak üç gruba ayrılır. Spinal segmental refleks yanıtlar; iskelet kas tonusunda artış, kas spazm ile oksijen tüketiminde artış ve laktik asit oluşumu, sempatik sinir sistemi stimölasyonu ie taşikardi, atım hacmi artışı, kardiyak iş ve miyokard oksijen tüketim artışı, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalmasıdır. Supra-segmental refleks yanıt ile sempatik sistem aktivasyonu

artarken hipotalamik stimölasyon metabolizma ve oksijen tüketimi artışına neden olur. Kortikal yanıtlar ise anksiyete, huzursuzluk, davranışsal yanıtlar ve emosyonel stresi içerir⁴¹.

2.4.3. Postoperatif ağrı değerdendirilmesi

Ağrı; eksojen veya endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesi ile oluşan hoş olmayan bu his, organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır ve kişiye özgü, subjektiftir. Ağrının;

1. Sensoriyal-diskriminatif
2. Kognitif
3. Affektif (Emosyonel)
4. Vejetatif ve somatomotor olmak üzere 4 komponenti var.

Sensoriyal-diskriminatif komponent: Ağrılı uyarının, nosiseptif sistemde, impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin, şiddetinin belirlenmesini oluşturur.

Kognitif komponent: Süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerdendirilerek bilişsel olarak algılanmasını sağlar.

Ağrının affektif komponenti: Bilişsel olarak değerdendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıttır (korku, huzursuzluk, rahatsızlık vs).

Vejetatif somatomotor komponent: Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal refleks cevaptır⁴⁸.

2.4.4. Postoperatif Ağrı ve Ölçüm Yöntemleri

2.4.4.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS)

a)Kategori Skalaları: Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır. Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna en uygun olanı seçer. ‘Şiddetli-Orta-Hafif-Yok’ gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir. En basiti eş zamanlı görünme yöntemi olup, doğrudan sayısal sıralamada kullanılan ya da sözel sıralamalarda ardı ardına gelen tam sayı ayrımını yapar⁴⁸.

b)Sözel Değerlendirme Skalaları: Hem hastanın ağrısının tanımında kullanılabilen hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Verbal (sözel) değerlendirme skalaları, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sayısal skalalar benzerler. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması en az şiddetlisinden en çok şiddetlisine doğru yapılır. **Avantajları:** kolay uygulanır. Skorlaması basittir. Geçerli ve inanılır düzeydedir. Ağrının çok yönlü değerlendirmesi açısından başarılıdır. **Dezavantajları:** Ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır. Bir çok faktörden duygusal ve etkilenim nedeniyle sözel değerlendirmede değişiklik olmaktadır.

Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale;NRS)

Ağrını şiddetini değerlendirmeye yönelik bu program, hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz

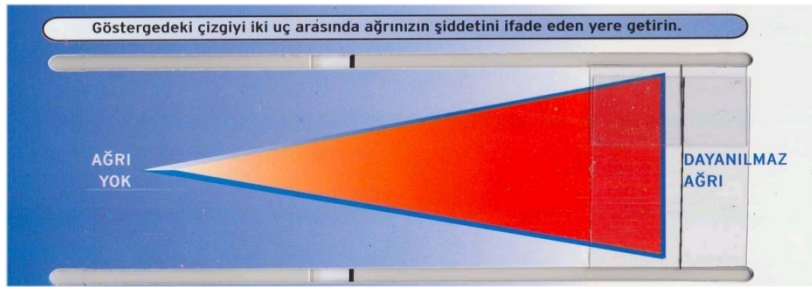
ağrı (10-100 vb. gibi) düzeyine varır. Sayısal skalalar ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımını kolaylaştırmasını, skarlama ve kayıta kolaylığı sağladıkları, tavan ve taban etkisini değerdendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir (Şekil 3).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0: Ağrı yok					10: Dayanılmaz ağrı					

Şekil 3. Sayısal ağrı skala (NRS)

Görsel Analog skala (Visual Analogue Scale; VAS)

Hem ağrı şiddetini, hem de ağrının geçmesini ölçmek için kullanılabilir. Özellikle, tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda yatay ya da dikey; ‘Ağrı Yok’ ile başlayıp ‘Dayanılmaz Ağrı’ ile biten cetveldir. Bu cetvel sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konulmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Sözlü ağrı değerdendirilmesi ile karşılaştırıldığında tedavi etkinliklerinin değerdendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür (Şekil 4).



Şekil 4. Vizüel Analog Skala

Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Choromatic Continuous Scale-ACCS)

VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'ik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar renk değişikliği olan şerit vardı. Ağrısızlıkla, dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçüler ile değerlendirme yapılabilmektedir. Çocuklarda da etkili olarak kullanılmaktadır.

Yüz İfadesi Skalası (Face Scale-FS)

Bu skala VAS cetvelinin ya da 5 tanımlı skalanın kullanılmadığı, lisan ve mental kapasite yetersizliklerinde ve daha çok çocuklarda kullanımı uygundur.

Dermatomal Ağrı Çizimi

Basit kullanımı kolay bir yöntemdir. Ağrı patolojilerinin kesin saptanmasında ve tedavi amaçlı girişimlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir. Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanabilir veya sadece hasta tarafından işaretlenebilir⁴⁸.

2.4.4.2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

- **McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ)**
- **Darthmounth Ağrı Anketi (Dartmounth Pain Questionnaire; DPO)**
- **Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assesment Card, MPAC)**
- **Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP)**

- **Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross-Modality Matching; CMM)**

2.4.4.3. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Objektif Yöntemler

Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri sözlü olarak yapılan ağrı değerlendirme yöntemlerine olan güvensizlik, ağrının değerlendirilmesinde fizyolojik ve davranışsal değerlendirme yöntemlerinin araştırılma ve geliştirilmesinde önemli etken olmuştur. Daha inanılır sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz mental yetersizliği olan yetişkinleri çocuklar ve hayvanlarda kullanılabilmektedir⁴⁸.

- Davranışsal Yöntemler
- Fizyolojik Ölçümler
- Nörofarmakolojik Yöntemler
- Biyokimyasal Ölçümler
- Elektroensefalik Değerlendirme

2.4. Postoperatif kronik ağrı sendromu

Postoperatif dönemdeki ilk yedi günde görülen ağrı ‘akut ağrı’, yedi günü geçerse ‘uzamış ağrı’, üç aydan uzun sürerse ‘kronik postoperatif ağrı’ ya da ‘dirençli postoperatif nöropatik ağrı’ olarak tanımlanmaktadır. Torakotomi, sternotomi, mastektomi, inguinal herni ve amputasyon sonrası kronik nöropatik ağrı gösterilmiştir.

Son yıllarda üzerinde durulan konulardan biri de ‘akut postoperatif nöropatik ağrı’ dır. Postoperatif 24 saat içinde başlamaktadır. Akut postoperatif nöropatik ağrı sinir hasarından hemen sonra oluşmaya başlayabilir ve

operasyondan saatler ya da birkaç gün sonra ortaya çıkar. Burada nöropatik ağrı nosiseptif ağrı ile birliktedir. Hasar sonrası ağrı ve hipersensivite kronik ağrıya neden olabilen periferik ve santral sinir sistemindeki değişikliklerden kaynaklanabilir⁴⁵.

Kronik postoperatif ağrı sendromu olarak tanımlanan cerrahi sonrası uzun süreli şiddetli ağrı; iyileşmeyi ve normal günlük yaşama dönmeyi geciktiren majör faktördür (Tablo 3). İnsidans cerrahi girişim türüne göre %5-80 arasında değişmektedir. Özellikle mastektomi, torakotomi, inguinal herni onarımı ve ekstemite amputasyonları sonrasında sık görülmektedir. Meme cerrahisi sonrası görülen postmastektomi ağrısı kol, boyun, omuz, aksilla, göğüs duvarında ve memede olur. Birlikte parestezi, allodini, hiperaljezi ve omuz disfonksiyonu da görülebilir^{41,45} (Tablo 4).

Tablo 3. Cerrahi sonrası kronik postoperatif ağrı

CERRAHİ	AĞRI SENDROMU
Ekstremitte Amputasyon	Fantom
Torakotomi	Posttorakotomi Sendromu
Meme Cerrahisi	Postmastektomi Sendromu
İnguinal Herni	Kasık Ağrısı

Tablo 4. Postmastektomi ağrısının klinik sınıflandırılması

Klinik tablo	Tanım
Fantom meme ağrısı	Meme halen yerindeymiş gibi ağrı
İnterkostobrakial nöralji	İnterkostobrakial sinir dağılımında ağrı ve sensoriyal değişiklikler
Nöroma ağrısı	Perküsyonla şiddetlenen meme skarı, göğüs duvarı veya kolda ağrı
Diğer sinir hasarı ağrısı	İnterkostobrakial sinir alanı dışındaki, başka sinirlerin hasarına bağlı gelişen ağrı (n.pektoralis med ve lat, n.torasikus longus, interkostal sinirler)

Postoperatif yetersiz ağrı tedavisi sonucu şiddetli ağrı deneyimi yaşanması da kronik postoperatif ağrı sendromunun oluşumunda etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir. Mekanizmasında etkili olan santral sensitizasyonun önlenmesi için postoperatif dönemde optimal dinamik ağrı tedavisi sağlayan multimodal analjezi yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Santral ve periferik sinir blokları, siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin, NMDA antagonistlerinin birlikte kullanımı ile kronik postoperatif ağrı sendromu oluşumunun önlenebileceği ileri sürülmektedir. Doku ve sinir hasarını en aza indiren cerrahi yöntemin seçilmesi de en az ağrı tedavisi kadar önemlidir^{41,45}.

2.6. Preemptif Analjezi

Yoğun ağrılı uyarının santral sinir sistemini sonraki uyarılara duyarlı hale getirmesi ve spinal kordun arka boynuzunda fonksiyonel değişikliklere neden olması olarak tanımlanan ve postoperatif ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olan santral sensitizasyonu engellemek için antinosiseptif tedavinin ağrılı uyarı öncesinde uygulanmasıdır. Preemptif analjezinin etkinliği teorik olarak kabul edilse ve deneysel olarak gösterilebilse de klinik çalışma sonuçları çelişkilidir. Etkinlik için en önemli faktör tedavinin zamanlanması ve uyarı süresince devamlılığıdır. Preemptif etkinliği en çok araştırılan yöntem ve ajanlar; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, ketamin, periferik lokal anestezi uygulaması ve epidural analjezidir.

Preemptif analjezinin kronik ağrı sendromlarını da önlediği ileri sürülmektedir. Cerrahi öncesi epidural analjezi uygulanması ile fantom ağrı

insidansının azaldığı gösterilse de kesin etkinlik için yeterli delil olmadığı düşünülmektedir⁴¹.

2.7. Postoperatif analjezi tedavisi

Etkin postoperatif ağrı tedavisinin temel şartları; uygun analjezik ajanların, uygun dozda ve doz aralığında, hızlı titre edilerek multimodal yöntemle uygulanması ve yan etkilerin tedavi edilmesidir.

1. Yöntemler

- HKA iv
- HKA epidural
- Spinal
- Periferik sinir bloğu
- Yara yeri infüzyonu
- Paravertebral blok
- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur
- Psikolojik yöntemler: kognitif-davranışçı yöntemler

2. İlaçlar

Opioid Uygulaması

- İntramusküler (im) enjeksiyon
- Subkütan (intermittan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)
- Oral (tablet, karışım)
- Hasta kontrollü analjezi (HKA)

- Rektal
- İntravenöz (iv) (intermitan bolus, sürekli infüzyon, bolus+infüzyon)
- Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon, bolus+infüzyon)
- Sublingual
- Oral transmukozal
- İntranazal

Nonopioid Analjezik Uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (oral, rektal, im, iv, intraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, im, iv)
- Lokal anestezikler
- Adjuvanlar⁴⁸.

2.7.1. Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Yöntem, önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirli bir yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon yöntemidir⁴⁹. HKA yönetiminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Ayrıca konvansiyonel intramusküler opioid uygulamalarında intramusküler opioid absorpsiyonundan veya hemşireden kaynaklanan

gecikmelerin olumsuz etkisi HKA yönteminde ortadan kaldırılabilmekte, böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır. HKA, belirli bir grup analjezik veya belirli bir veriliş yolu ile sınırlı değildir. Herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hasta tarafından, hemen ve gereken miktarda verilebiliyorsa bu yöntem HKA olarak tanımlanabilir⁵⁰.

Hasta kontrollü analjezide kullanılan kavramlar

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme dozu: Yüklem dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Yeterli yüklem dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar⁴⁹.

Bolus doz: HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesinin azalmasına sebep olur. Bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlar. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı [demand/delivery (Del/Dem) ratio] hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir⁴⁹.

Kilitli kalma süresi: Kilitli kalma süresi, HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre, hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir dozun

alınmasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır. Ek olarak analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi, bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir⁴⁹.

Limitler: Limitler, HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç, ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir. Bu limitler aşılabılır. Fakat önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir⁴⁹.

Bazal infüzyon: HKA'nın sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Bir çok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Analjeziğin plato düzeyine varması için gereken zamanı, seçilen ilacın yarı ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasılanaljezik ihtiyacı farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır⁴⁹.

Program seçimi: Hastalar cihaza bağlı, aktive edici bir düğmeye basarak pompayı çalıştırır. Her düğmeye basma "analjezik istek" olarak ifade edilmekte, sadece başarılı olan pompa aktivasyonları "bolus" doz verilmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu bolus dozun sınırları birinci nesil cihazlarda 0,5-2.5 ml arasında, ikinci nesil cihazlarda ise 0,1-5 ml arasında değişmektedir. Bu doz 10-30

saniyelik bir süre içerisinde verilmektedir. Bolus dozun verilisindeki doğruluk ile ilgili endüstri standardı, programlanan dozun % 0,5'i kadardır⁴⁹. Kullanılan teknolojiye bağlı olarak bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre (mg/ml veya µg/ml), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12-24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır, iyi bir hasta eğitimi ve yeterli bolus doz ile istek ve bolus sayısı arasındaki oran 1,0'a yaklaşır. Bazı HKA pompaları başarılı bolus verildiğini ifade eden duysal veya görsel işaret verir. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenmiş olan bu zaman zarfında yeni bir doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Bu durum HKA güvenlik mekanizmasının anahtarıdır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli bir zaman içerisinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı 1 veya 4 saat olarak seçilebilir. Bir saatlik maksimum doz sınırının sağladığı avantaj pompanın programlanmış doz miktarının üzerinde ilaç vermesi durumunda uyarıcı sinyal vermesidir. Maksimum doz sınırı, yüksek düzeyde opioid toleransı olan hastalarda ve çok ağrılı bir girişim geçirmiş olan hastalarda kullanılmayabilir. Bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süresi birçok HKA sisteminin klinisyen tarafından programlanan fonksiyonlarıdır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı, hastaya yaklaşık 30-60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

Hasta kontrollü analjezide çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Bunlar sadece bolus doz, bolus doz + bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon ve bolus doz + ek doz şeklindedir. En popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı, hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir. Bolus doz + bazal infüzyon, genellikle fentanil gibi kısa etkili opioidlerde kullanılır. Üçüncü bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı hastanın sistemin hızını arttırarak doz aşımına uğrayabilmesidir

Hasta kontrollü analjezi cihazının özellikleri

Günümüzde HKA teknolojisinin ulaştığı noktada bir HKA sisteminde mutlaka bulunması gereken özellikler şunlardır:

Güç Kaynağı

Tekrar şarj edilebilir alkalın ve lityum piller kullanılabilmesi ve pilin ömrü uzun olmalıdır.

Güvenlik Özellikleri

Güvenlik kod girişi mümkün olmalı, kilitlenme özelliği ve geri akımı önleyen valvler olmalıdır.

Programlanabilme

Konsantrasyon ve hacim ayarlayabilme, infüzyon ve bolus parametreleri ayarlanabilmelidir⁴⁹.

Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları

1. Allerji hikayesi
2. İlaç bağımlılığı hikayesi
3. Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
4. Psikiyatrik hastalar
5. Deneyimsiz sağlık personeli
6. Hastanın reddetmesi⁴¹.

Hasta kontrollü analjezide kullanılan ilaçlar

Hasta kontrollü analjezinin klinik olarak yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980'li yılların sonlarından itibaren HKA ile ilgili birçok klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunu iv HKA uygulamaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda neredeyse tüm opioid ajanlar kullanılmıştır. Son yıllarda opioid dışı ajanların da HKA kullanımına girmesi ile;

-Lokal anestezikler, Antiemetikler, Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

-Klonidin, Ketamin

gibi birçok farklı ajan HKA uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır⁴¹.

Hasta kontrollü analjezi uygulama yolları

-İntravenöz, İntramusküler, Subkutan, Oral, Rektal, Epidural, İntranazal

-Diğer (sublingual, transdermal)

Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan subkutan HKA ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda iv HKA kadar etkin olduğu bildirilmektedir. Bazı klinik çalışmalarda subkutan HKA uygulamalarında daha az dozda ilaç ile iv uygulamalara eşdeğer analjezi bildirilmesi ile giderek daha fazla uygulama alanı

bulmaktadır. Genel olarak lipid solubilitesi düşük ajanlar önerilmektedir. Subkutan-HKA'nın yeni bir uygulama şekli de insizyon hattına yerleştirilen bir kateter yolu ile kullanılması olup, lokal anesteziğin kullanıldığı bu çalışmalarda iv HKA kadar etkili olduğunu bildiren sonuçların yanı sıra, yeterli analjezinin sağlanamadığını bildiren sonuçlar da vardır^{41, 49}.

2.8. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler çok uzun zamandan beri ağrı tedavisinde kullanılan, bilinen en eski ve en güçlü analjezik maddelerdir. Opioid (afyon) alkaloidlerinden olan morfin ve kodein, morfin benzeri etki oluşturan sentetik ve semisentetik ilaçlar, santral ve periferik sinir sisteminde doğal olarak bulunan bazı endojen peptidler ve bunların agonist ve antagonistlerinin tümüne opioid adı verilir. Opioid analjezikler doğal, yarı sentetik ve sentetik olmak üzere üç gruba ayrılırlar.

1-Doğal alkaloidler: Morfin, kodein, tebain

2-Yarı sentetik opioid analjezikler: Hidromorfon, oksimorfon, hidrokodon, oksikodon, heroin

3-Sentetik opioid analjezikler:

-Morfinon grubu

-Fenilpiperidin grubu (meperidin, fentanil)

-Fenilpeptilamin grubu (difenilhepton, heptenon)

Bu gruptaki ilaçlar güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra santral sinir sisteminde yaygın depresyon oluşturlar. Hepsinin ilaç bağımlılığı ve tolerans

yapma potansiyelleri vardır. Bunların dışında sedasyon, öfori, bulantı, kusma ve solunum depresyonu yapabilirler^{51,52}.

Tüm opioid reseptörleri inhibitör G proteinlerine kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve K^+ 'un hücre dışına akımını arttırıp (hiperpolarizasyon), Ca^{+} 'un hücre içine girişini azaltarak nöral ateşlemeyi ve nörotransmitter salınımını engeller^{53,54}.

Opioid analjezikler, opioid reseptörler üzerinden farmakolojik etkilerini oluştururlar. Radyoligand bağlama yöntemleri ile mü, kappa, lambda, delta, sigma, epsilon olmak üzere toplam 6 adet opioid reseptörü gösterilmiştir. Reseptörler serebral korteks, limbik sistem, ekstrapiramidal alan, medulla spinalis, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik nöronlarda saptanmıştır. Opioidler hem spinal kord hem de yüksek merkezlerdeki reseptörlerini etkileyerek analjezinin yanı sıra sedasyon da oluştururlar. Spesifik etkileri reseptörlere olan afinitelerine göre değişir. Mü, delta, kapa ve epsilon reseptörleri naloksan tarafından bloke edilirken sigma reseptörleri bloke edilemezler^{52,53}.

Bir opioidin reseptör ile etkileşimi sonucu oluşacak olan etkiler, opioidin bağlandığı reseptör bölgesine, reseptörün miktarına, opioidin reseptöre afinitesine ve reseptöre bağlanan ilacın aktive etme yeteneğine bağlı olarak değişir^{51,52}.

Reseptöre bağlanan, reseptörü aktive ederek farmakolojik etkilerini oluşturan ve etkileri saf bir opioid antagonisti olan naloksan ile antagonize edilen ajanlara (morfin, fentanil, petidin) agonist, az sayıda reseptöre bağlandığında ölçülebilir etki oluşturmeyen fakat çok sayıda reseptöre bağlandığında maksimum etki oluşturan ajanlara (bupranorfin) parsiyal agonist, agonistin etkisini ortadan

kaldıran ajanlara da (naloksan) antagonist adı verilir. Karma etkili agonist-antagonist ajanlar da vardır (nalorfin). Bunlar bir grup reseptörde agonist etkili iken diğer reseptörlerde antagonist etki gösterirler⁵².

Lipid solubilitesi, opioidlerin analjezi oluşturma ve idame ettirmelerinde en önemli faktördür. Fentanil gibi lipid çözünürlüğü yüksek ilaçlar hızla serebrospinal sıvıdan substansia gelatinosaya geçerler. Aynı şekilde sistemik dolaşıma geri dönmeleri de hızlıdır. Bu nedenle etkileri çabuk başlar, çabuk biter⁵⁵. Suda eriyen opioidler ise serebrospinal sıvıda depolanır ve sinir dokularına özellikle de gri matrikse penetre olduklarından etkileri geç başlar ve geç biter.

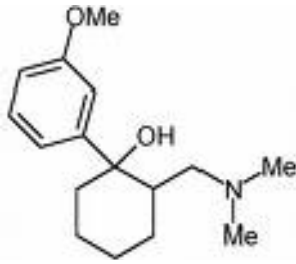
Erken postoperatif dönemde genellikle kuvvetli opioidler (morfin, petidin) daha geç dönemde ise zayıf opioidler (kodein) kullanılır. Postoperatif 2-3 gün opioid analjezik kullanılması bağımlılığa yol açmadığı gibi opioid dozu hastanın gereksinimine göre titre edildiğinde klinik öneme sahip solunum depresyonuna da rastlanmamaktadır.

Ağrının opioidlerin santral depresan etkilerinin fizyolojik antagonisti gibi davrandığı ve bu nedenle de ağrısı olan hastaya opioid verilmesinin solunum depresyonuna yol açmadığı bildirilmektedir.

2.8.1. TRAMADOL HCL

Tramadol, aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioiddir (Şekil 5). Opioid agonist özelliği olan ve ağrının monoaminerjik spinal inhibisyonunu aktive eden santral etkili bir analjeziktir. Opioid reseptörlerine düşük afinitesi vardır. Karaciğerde O metilasyonla meydana gelen M1 metaboliti (O-demetil

tramadol) opioid reseptörlerine yüksek afinitelidir. Monoaminerjik aktivite üzerine olan etkisi nedeni ile diğer opioidlerden farklı olarak sadece opioid antagonisti naloksan tarafından parsiyel olarak inhibe edilmektedir. Tramadol, noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Spinal düzeyde nosiseptif impulsların monoaminerjik inhibisyonu, analjezik aktiviteye belirgin olarak yardımcı olur. Tramadolün mü reseptörlerine selektivitesi vardır ancak mü reseptör agonist etkisi analjezik aktivitenin yalnızca %30'undan sorumludur.



Şekil 5. Tramadol

Tramadol iki enantiyomerin rasemik karışımıdır. Enantiyomerlerden her biri çeşitli reseptörlere değişik afinite gösterirler. (+) tramadol mü reseptörlerinin selektif agonistidir ve serotonin geri alımını inhibe eder. (-) tramadol ise noradrenalin geri alımını inhibe eder. Bu iki enantiyomerin aktiviteleri birbirini tamamlayıcı ve sinerjiktir, böylece tramadolün analjezik etkisini oluştururlar⁵⁵.

Tramadol; oral, rektal, epidural, iv ve im uygulanabilir. Orta ve şiddetli postoperatif ağrılarda veya im tramadolün genellikle petidine eşit, nalbufinin beşte biri, fentanilin ise binde biri kadar etkili olduğu ispatlanmıştır. 50-150 mg tramadol, cerrahiyi takiben orta dereceli ağrılarda 5-15 mg morfine eşit analjezi sağlar. Buna rağmen epidural uygulandığında morfinin otuzda biri kadar etkilidir.

Oral tramadolün kanser ağrılarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu özellikleri ile tramadol orta şiddetli akut ve kronik ağrılarının tedavisinde opioid analjeziklere alternatif olarak kullanılabilir. Morfin ve petidin güçlü tipik opioid agonistlerle ve parsiyel agonist olan bupranorfin ile karşılaştırıldığında daha düşük solunum depresyonu, kardiyak depresyon ve bağımlılık potansiyeline sahiptir⁵⁵.

Farmakokinetik

Tramadol oral kullanımda 15-45 dakika içinde plazmaya geçer ve 20-60 dakika içinde etkisi başlar. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşması ortalama 2 saattir. Biyoyaralanımı tek dozla %68, tekrarlayan dozlarda %90-100'dür. Plazma proteinlerine %20 oranında bağlanır. İv kullanımda etkinin başlama süresi 5-10 dakika olup %16'sı değişmeden atılır. İm kullanımda ise 10-20 dakikada etki başlar. Biyoyaralanımı im kullanımda %100 iken, rektal kullanımda bu oran %78'dir. İv ve im olarak kullanılan tramadolün maksimum analjezik etkisi 1-2 saatte ortaya çıkar ve 5-6 saat devam eder.

Reseptör bağlanma çalışmalarında tramadolün M1 metabolitinin mü opioid reseptörüne afinitesinin, tramadole göre 4-200 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşın M1 metaboliti, tramadolün analjezik etkisine katkıda bulunmamaktadır.

Diğer metabolitlerinin hiçbiri metabolik olarak aktif değildir. Tek doz tramadolün laktasyondaki kadınlarda süt içine %0,1 oranında geçtiği bulunmuştur, bu miktarın infansta önemli etkiler oluşturmayacağı düşünülmektedir.

Metabolizma ve Eliminasyon

Tramadol %86 oranında karaciğerde metabolize olur. Atılımın %90'ı böbrek, %10'u feçes yoluyla. Tramadol karaciğerde faz-I reaksiyonuyla biyotransformasyona uğrayarak iki ana metabolik yola girer ve N ve O-demetilli bileşenleri oluşur. Faz II reaksiyonuyla tramadol O-demetilli bileşenleri tekrar konjuge olur. Faz I'den 5, Faz II'den 6 metabolit oluşur. Tek doz oral veya iv tramadolün, genç sağlıklı gönüllülere verilmesini takiben eliminasyon yarı ömrü 5,1-5,9 saat olarak saptanmıştır. Aktif metabolit M1'in eliminasyon yarı ömrü ise 6,7 saattir.

Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler bulantı, sedasyon, sersemlik, ağız kuruluğu, kusma, baş ağrısı ve terlemedir. Yan etkileri azaltmak için iv enjeksiyonlar yavaş yapılmalıdır.

Tramadol intoksikasyonunda diğer opioidlere benzer şekilde myozis, bulantı, kusma, kardiyovasküler kollaps, solunum depresyonu görülebilir. Tedavide semptomatik tedavinin yanı sıra naloksan kullanılabilir. Tramadolle birlikte santral sinir sistemi (SSS)'ni deprese eden ilaçlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri kullanılmamalıdır. Diğer opioidler gibi mü reseptörlerinin stimülasyonu ile kas rijiditesine neden olabilir. Ancak bu etki morfinden daha azdır. Mesane boynundaki düz kaslarda kontraksiyon ve üriner retansiyon yapabilir. Tramadolün bağımlılık potansiyeli düşüktür. Tedavi süresi 6 aya kadar uzayan hastalarda bile hafif fiziksel bağımlılık gözlenmiş fakat analjezik etkisine tolerans saptanmamıştır.

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Kreatin klirensi 5-80 ml/dk arasında olan böbrek yetmezlikli hastalarda tramadolün eliminasyon yarı ömrü 1,5-2 kat daha uzun bulunmuştur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda da eliminasyon yarı ömrü 2-3 katına çıktığından, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralıklarının artırılması tavsiye edilmektedir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kalp hızı ve kan basıncı üzerine belirgin etkisi yoktur. 100 mg iv bolus olarak verilen tramadolün enjeksiyondan sonraki 5-8 dakika içinde kalp hızı ve kan basıncında hafif artışlara neden olduğu bildirilmektedir.

Tramadolün iv bolus kullanımında, periferik vasodilatasyona sekonder hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyon görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Bu durum ilacın yavaş verilmesi ve bolus dozlarının azaltılması ile önlenabilir.

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Tramadol, diğer opioidler gibi nöbet aktivitesine neden olabilir. Antiepileptik, trisiklik antidepresan ve seratonin geri alınımını inhibe eden ilaç kullananlarda konvulsiyon riski daha fazladır. Baş ağrısı ve baş dönmesi sık görülebilir. Tramadole bağlı halüsinasyon ve konfüzyon nadirdir.

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Tramadol, kemoreseptör triger zon üzerinden bulantı ve kusmaya neden olabilir. Morfine oranla konstipasyon daha az görülür ve intestinal sistem üzerine etkisi morfinin aksine daha çok periferik enterik opioidler ve seratoninerjik sistem aracılığı ile olmaktadır. Oddi sfinkteri üzerine etkisi bildirilmemiştir.

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Parenteral yüksek dozları respiratuar depresyon, dispne ve apneye neden olabilir. Diğer opioidlerin aksine terapötik dozlarda solunum sistemi üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Yardımcı faktörlerin varlığında bronkospazma neden olabileceği bildirilmiştir. Tramadol, santral serotoninerjik etki ile öksürük refleksini inhibe eder ve bu etki naloksan ile ortadan kaldırılamaz⁵⁵.

2.9. Lokal Anestezikler

2.9.1. Etki mekanizmaları

Lokal anestezik ilaçlar, sinir impulslarının iletimini aksonal membran düzeyinde geçici olarak bloke etmektedirler. Tipik bir nöronun yapısını; hücre gövdesi, dentritler, hücre gövdesine bitişik birçok küçük dallar ve her nöron için tek bir akson oluşturmaktadır. Duyusal nöronlar, dorsal kök gangliyonunda hücre gövdelerine sahiptirler. Daha uzun olan dalı perifere, daha kısa olan dalı spinal korda uzanan yalnız bir akson gövdeye bağlanmıştır. İmpulslar, nöronun reseptör komponentinde küçük periferik akson dallarında meydana getirilmekte ve sinir uçları da; deri, eklemler, kaslar, visseral ya da konnektif dokuda bulunmaktadır. Primer afferent liflerin sinaps yaptığı yer; spinal kordun dorsal boynuzudur. Motor nöronların hücre gövdeleri spinal kordun ventral boynuzunda olup perifere doğru uzun bir akısı takip eden bir akson ve buna ek olarak birçok dentrite sahip olacak şekilde multipolar yapıdadırlar. Motor nöronun dentritleri ve hücre gövdesi, impulsla olusan output aktiviteyi belirlemek amacıyla postsinaptik akımları tamamlamak üzere spesifik olarak gelişmiştir. Akson bu impulsları; efektör organları aktive etmek üzere, nörotransmitter içeren kendi distal terminal

dallarına iletmektedir⁵⁶. Klasik olarak “*aksonal membran*” protein tabakaları arasında sıkışmış iki lipid tabakasından oluştuğu kabul edilir. Fakat bu şekil günümüzde pek kabul görmemektedir. Singer⁵⁷’in açıkladığı membran yapısı bugün için en geçerli modeldir. Buna göre: aksonal membran bimoleküler yapıda lipid bir matriks içerir. Bu lipid moleküllerin polar uçları iki ayrı sıvı ile temastadır; içte hücre sitoplazması, dışta ise ekstrasellüler sıvı. Lipid matriks içine değişik tipte büyük protein yapılar gömülmüştür. Bunların bazıları membranı geçerek içerde yer alırken bazıları dışarıda bulunur. Membran proteinleri sodyum (Na^+) ve potasyumun (K^+) membrandan geçmesi için gerekli olan kanalların çatısını oluştururlar ve spesifik lokal anestetik reseptörleri bu kanallarda yer alır. Bu membran, lipid ve proteinler arasında dinamik bir etkileşmeyi içeren bir membran yapısıdır. Lokal anestetikler aksonal membrandaki aksiyon bölgesine ulaşmadan önce birtakım yapılardan geçerek diffüze olmaktadır. Periferik sinirler, afferent ve efferent aksonların her ikisini de kapsamaktadırlar. Bu aksonlar ve onlara ait schwann hücreleri, birçok lokal anesteziğin kolayca difüzyonuna izin veren ve iyi bir konnektif doku tabakası olan endonörium ile sarılmıştır. Akson paketleri, skuamöz sellüler kılıf ile kaplanmış olup; birçok hücre tabakası kapsayan ve lokal anestetiklere yarı geçirgen olarak davranan bu kılıfa perinörium denmektedir. Bir ya da daha fazla perinöral paketler ise; en dışta, kolayca geçirgen bir konnektif doku tabakası olan epinörium ile örtülmüştür. Bu tabaka, daha büyük sinirlerin besleyici kan damarlarını da kapsamaktadır. Aksonların içine lokal anestetik difüzyonunda önemli etkiye sahip olan faktörler; perinörium, aksonların miyelinli olup olmadığı, çapının büyüklüğü, anatomik

pozisyonu, sinirin daha dış ya da iç bölümlerinde bulunmalarıdır⁵⁷. Bugünkü bilgilerimizle “*periferik sinir aksonlarının*” değişik çaplarda ($0,3\mu-22\mu$) oldukları, miyelinle çevrildikleri ve değişik hızlarda ($0,1\text{ m/sn}-120\text{ m/sn}$) aksiyon potansiyelini ilettiklerini biliyoruz. Buna göre, sinir aksonları, eğer sabit aralıklarla miyelinsiz aksonal alanlar olan Ranvier düğümleri ile ayrılmış. Schwann hücreleriyle çevrili ise miyelinli, çevrili değilse miyelinsiz olarak kabul edilmektedir.

Uyarılabilme özelliği olan sinirde ve kas hücrelerinde impulsların üretimi ve yayılımı; plazma membranında bulunan kanallara doğru spesifik iyon akımına bağlı olmaktadır. Hücre membranında oluşan elektriksel potansiyele cevap olarak ya da impuls yayılımını bloke eden lokal anesteziklerin gösterdiği etkiyle; bu kanallar açık ya da kapalı olabilmektedir. Bir hücre içindeki K^+ iyonlarının konsantrasyonu, ekstrasellüler K^+ konsantrasyonundan yaklaşık olarak 10 kat daha büyüktür ve Na^+ iyonları için tersi söz konusudur. Membrandaki özel bir protein (Na^+/K^+ pompası), enerji kaynağı olarak adenosin trifosfatı (ATP) kullanarak K^+ ’u hücre içine ve Na^+ ’u hücre dışına aktif olarak transport etmektedir. İstirahat halindeki hücre membranında K^+ iyonlarının selektif permeabilitesiyle; net olarak küçük bir miktarda K^+ iyonunun dışarı akısına izin verilmekte ve böylece hücre dışı elektrik olarak pozitif olurken, aksoplazma elektrik olarak negatif (polarize) olmaktadır. Bu durum; birçok hücre için istirahat potansiyeli olarak değerlendirilir ve tipik olarak -60 ile -90 mV arasında bir değerdir⁵⁶. Elektriksel stimülasyon veya diğer bazı etkenler belirli şiddette olurlarsa, uygulandıkları noktadan aksiyon potansiyeli oluştururlar. Aksiyon

potansiyelinin oluşması; sinir membranının Na^+ 'a karşı istirahat halinde düşük olan permeabilitesinin aniden ve ileri derecede artmasına bağlıdır. Akson membranındaki spesifik Na^+ kanalları açıldığı zaman, Na^+ 'a özgü bir permeabilite ortaya çıkmakta ve Na^+ yüksek konsantrasyonda olduğu hücre dışı ortamdan düşük konsantrasyonda olduğu hücre içine, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girmektedir. İçeriye doğru büyük Na^+ akımı, impulsun depolarize fazı olarak sayılmaktadır ve bu fazda; membranın başlangıçtaki istirahat potansiyeli değeri giderek yükselerek pozitif bir değere (+30 ile +45 mV arasında) ulaşmaktadır.

Aksiyon potansiyelleri kısa süreli ve geçici olaylar olup; uyarılan sinir lifinde Na^+ 'a karşı permeabilite artması 1 milisaniyeden daha kısa bir süre (0,1-0,2 msn) devam etmektedir. Depolarizasyonun başlamasından sonra hücre membranının K^+ permeabilitesi de artmakta ve bu iyon konsantrasyon gradiyentine uyarak hücre dışına çıkmaktadır. Permeabilitenin Na^+ 'a azalması ve K^+ 'a artması, membran potansiyelinin istirahat potansiyeli düzeyine gerilemesine neden olur ve bu durum repolarizasyon fazı olarak adlandırılır. Her sinir impulsu ile Na^+ iyonlarının eğilimi hücreye girmek, K^+ iyonlarının eğilimi ise hücreden çıkmaktır. Bununla birlikte intrasellüler Na^+ 'un yükselmesi ile aktif hale gelen $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{--ATP}$ ase (Na^+/K^+ pompası); ATP enerjisini kullanarak Na^+ iyonunu uzaklaştırırken, ekstrasellüler K^+ iyonunu ilk durumuna getirecektir⁵⁷. Aksiyon potansiyeli, miyelinsiz akson membranlarında, miyelinli aksonlara (3,0-120m/sn) göre belirgin olarak daha düşük hızda (0,1-2,0 m/sn) yayılır. Termal, kimyasal veya mekanik ağırlı uyaranlarla aktive edilen duysal sinir sonlanmaları olan

nosiseptörler, en yavaş iletimin olduğu iki grup olan, ince myelinli A delta ve miyelinsiz C liflerin uçlarıdır (Tablo 5). B liflerinde, pregangliyonik otonomik aksonlarda sinyal ileti hızı yaklaşık olarak A delta lifleriyle aynıdır⁴¹.

Aksonların periferik ucundaki reseptörlerde algılanan ve aksonal membranda aksiyon potansiyelinden doğan “ağrı”, bir yandan primer afferent sinir terminallerinde ve dorsal kök gangliyonlarında ilerleyerek yoluna devam ederken, bir yandan spinal kordun gri maddesinde inen ve çıkan yollarıyla kesişerek şekillenir ve neticede nöral matrikste sonlanırken, uğradığı her durakta yeni bir cevabın oluşumuna katkıda bulunarak serüvenini tekrar doğduğu yere doğru farklı bir biçimde sürdürür⁴¹. Lokal anestezikler; Na⁺ kanallarının fonksiyonunu kesintiye uğratarak, Na⁺ iyonlarına karşı permeabilite artışını önlemekte ve böylece sinir membranını stabilize ederek, sinirdeki uyarılabilmeyi ve impuls iletimini engellemektedirler. İn vivo olarak yapılan impuls bloğu için, izole olmuş (in vitro) sinirdekinden çok daha fazla ilaç gerekmektedir. Bunun nedeni; klinik koşullar altında periferik kılıfın lokal anesteziklerin difüzyonuna karşı etkili bir bariyer gibi davranması ve enjekte edilen lokal anestezik dozun aslında yalnız %5 kadarının sinirin içine doğru penetre olabilmesidir⁵⁶.

Tablo 5. Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sinir Lifi	Myelin	Çap	İletim hızı	Lokalizasyonu	Fonksiyonu
A (alfa)	(+)	-22	30-120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon&motor
(B)	(+)	-22	30-120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon&motor
(gamma)	(+)	-6	15-35 m/sn	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
(delta)	(+)	-4	5-25 m/sn	Afferent duyu sinirleri	Ağrı,Isı,Dokunma
B	(+)	3	3-15 m/sn	Postgang. Sempatik	Otonomfonksiyon
C (Sc)	(-)	1	0,1-2 m/sn	Postgang. Sempatik	Otonomfonksiyon
(d C)	(-)			Afferent duyu sinirleri	Ağrı,Isı,Dokunma

2.9.2. Yapısı

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkoloidlerin suda eriyen tuzları olup şu 3 bölümden oluşur.

- Aromatik-lipofilik grup
- Ara zincir-ester veya amid
- Hidrofilik grup-sekonder veya tersiyeramin

Aromatik lipofilik grup; negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir. Hidrofilik grup; pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyer amin yapısındadır. Ara zincir; genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır⁵⁸. Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezikler ester (amino-ester) veya amid (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestezik arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır.

Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asid (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir. Bütün lokal anestezikler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır^{58,59} (Tablo 6).

Emilim: Lokal anestezikler sağlam ciltten emilmezler. Enjekte edilen bir lokal anesteziğin tamamı, dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyon pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması gibi etkenlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma geçer. Blok tipine göre absorpsiyon hızı; interkostal > kaudal > brakiyal plexus > siyatik-femoral blok olarak sıralanabilir. Emilime uğradıktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur⁵⁰.

Dağılım: Lokal anesteziklerin çoğu plazma proteinlerine bağlanarak bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma ters orantılı olup biri artarken diğeri azalır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler “alfa-1 asit glikoprotein ve albumindir”. Lokal anestezikler kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aşarken, mideden emilmezler⁵⁰.

Yıkım: Ester tipi lokal anestezikler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbrek ile atılır^{50,59}.

2.9.3. Klinik profili

Bir lokal anesteziğin klinik profilini oluşturan özellikleri; etkinliği, etki süresi, etki hızı ve diferansiyel blok yapma özeliğidir. Bunlar da her ilacın yağda erirlik, proteine bağlanma ve pKa gibi fiziko-kimyasal özellikleri ile belirlenir. Lokal anestezik ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda erirliğidir yağda erirlik arttıkça anestezik etkinlikte de artar. Lokal anesteziğin etki süresini etkileyen

faktörlerden biri, ilacın membran ve plazma proteinlerine olan afinitesidir ki bu ikisi birbirine paraleldir. Önemli faktörlerden bir diğeri de periferik damarlardaki etkisidir. Vazokonstrüktif etkili kokain dışındaki lokal anestetikler bu bakımdan dual etkili olup düşük yoğunluklarda konstrüktör, klinik yoğunlukta dilatatör etkilidirler. Lokal anestetikler etkinlik ve etki sürelerine göre şöyle gruplandırılmaktadır:

- Zayıf güçte, kısa etkililer: Prokain, klorprokain
- Orta etkinlikte, orta etki süreli: Lidokain, mepivakain, prilokain
- Güçlü ve uzun etkililer: Ametokain, bupivakain, etidokain

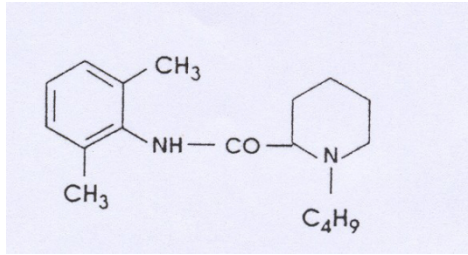
İnvitro olarak lokal anesteziğin etki hızını belirleyen en önemli etken ilacın pKa'sı iken, invivo olarak ise sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğudur. Diferansiyel blok, bir lokal anestetik ilacın sensoriyal ve motor liflerinin farklı derecelerde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu, özellikle bupivakainde belirgin olup, motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Bu da obstetrik analjezi de istenen bir özelliktir⁵

Tablo 6.Lokal anestetiklerin farmakolojik özellikleri

İLAÇ	Potansiyel	Başlangıç	Ka	Proteine bağlanma	Lipid/Su Partisyon katsayısı	Maksimum dozlar (mg/kg)
Prokain	1	Hızlı	8,9	5,8	0,02	12
Tetrakain	16	Yavaş	8,7	75,6	4,1	3
Lidokain	1	Hızlı	7,9	64,3	2,9	4,5 epinefrinsiz 7 epinefrnli
Mepivakain	1	Orta	7,6	77,	0,8	4,5 epinefrinsiz 7 epinefrnli
Prilokain	1	Hızlı	7,9	55,0	0,9	8
Etidokain	4	Hızlı	7,7	94,0	141	4
Bupivakain	4	Yavaş	8,1	95,6	27,5	3
Ropivakain	4	Orta	8,1	94,0	2,9	3
Levobupivakain	4	Yavaş	8,1	97,0	-	3

2.9.4. Bupivakain HCL

Bupivakain uzun etki süresi, derin iletim blokajı ve duyu bloğu ile motor bloğun belirgin şekilde birbirinden ayrılması özelliklerini kombine olarak taşıyan ilk lokal anesteziiktir (Şekil6).



Şekil 6. Bupivakain

Farmakolojisi

Bupivakain HCL, amid sınıfından güçlü ve uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Lidokainden yaklaşık dört kat daha güçlü bir anesteziik ajandır. Bupivakain, diğer lokal anesteziikler gibi, sinir membranından sodyum iyonlarının geçmesini önleyerek sinir lifleri boyunca uyarıların iletilmesini geri dönüşümlü olarak bloke eder.

Bupivakain 5 mg/ml ya da 7,5 mg/ml konsantrasyonlarında tek bir epidural enjeksiyondan sonra 25 saat, periferik sinir bloğunda 12 saate kadar devam eden uzun etki süresine sahiptir. Etkisi 5-10 dakikada başlar. Bu süre kaudal ve peridural enjeksiyonda 20 dakikayı bulur. Motor ve sensoriyal blokaj 3 ila 10 saat arasında değişebilir. Plazmada en üst düzeye 35-45 dakika sonra ulaşır.

Böbreklerle atılan az bir kısmı dışında, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Özellikle büyük sinirlerin anestezisinde etkisi lidokaine göre daha geç ortaya çıkar. Düşük konsantrasyonlarda (2,5 mg/mL ya

da daha düşük) kullanıldığında motor sinir lifleri üzerinde daha az etkilidir ve etki süresi daha kısadır. Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda, postoperatif ağrının azaltılmasında kullanılabilir.

Bupivakainin pKa sabiti 8,1'dir ve yağda çözünürlüğü lidokainden daha yüksektir. Sistemik emilim hızı uygulanan doza, uygulama yoluna ve enjeksiyon bölgesinin kanlanmasına bağlıdır. En yüksek plazma konsantrasyonuna, hızlı emilmesi nedeniyle interkostal bloklarda ulaşılır (400 mg'lık dozdan sonra 1 – 4 mg/Lt). En düşük plazma konsantrasyonları abdominal subkutan uygulamalarda görülür. Epidural ve büyük pleksus bloklarında plazma konsantrasyonları orta derecededir. Çocuklarda kaudal bloktan sonra hızlı emilim ve yüksek plazma düzeyleri (3 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu 1 – 1,5 mg/Lt) görülebilir. Adrenalin emilimini yavaşlatabilir.

Bupivakainin plazma klirensi 0,58 L/dakika, sabit durumdaki dağılım hacmi 73 litre, eliminasyon yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatik ekstraksiyon oranı 0,40'tır. Başta alfa – 1 – asit glikoprotein olmak üzere plazmada %96 oranında bağlanmış olarak bulunur.

Yenidoğanlarda terminal eliminasyon yarılanma süresi 8 saate kadar uzayabilir. Üç aylıktan büyüklerde eliminasyon yarılanma süresi erişkinlerdeki ile aynıdır. Bupivakain plasentayı kolaylıkla geçer ve serbest ilaç düzeyleri dengelenir. Plazmada bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür ve bu durum fetüsteki toplam plazma konsantrasyonunun anneye göre daha düşük olmasına neden olur. Bununla birlikte anne ve fetüsteki serbest bupivakain konsantrasyonu aynıdır.

Uygulanan bupivakainin yaklaşık %6'sı 24 saatte idrarla değişmeden, %5'i piprekolilksilidin (PPX) olarak atılır.

Endikasyonları

Lokal infiltrasyon anestezisi, küçük ve büyük sinir blokları, epidural blok dahil farklı anestezi yöntemlerinde kullanılır. Bütün blok tiplerinde kullanılabilen bupivakain düşük yoğunluklarda motor blok yapmadan analjezi sağlar. Gebelerde kullanımından sonra fetüsteki düzeyi fazla yükselmez. Bu sebeple doğum analjezisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kontrendikasyonları

Bupivakain, amid grubu lokal anesteziyelere ya da bileşiminde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

Uygulanan turnikenin gevşemesine bağlı olarak sistemik dolaşıma geçen bupivakain akut sistemik toksik reaksiyonlara yol açabileceğinden rejiyonel intravenöz anestezi (RİVA Bier bloğu) kontrendikedir.

Kullanım şekli ve dozu

Bupivakain enjeksiyonundan önce ve enjeksiyon sırasında enjektörün pistonu kısa aralıklarla geriye çekilerek damar içinde olmadığından emin olunmalıdır. Epidural blok gibi yüksek dozların kullanılacağı durumlarda, bupivakainin tercihen adrenalini içeren 35 ml'lik test dozu enjekte edilmelidir. Uygulanacak toplam doz yavaş olarak, 2550 mg /dk. hızında veya aralıklı bolus olarak enjekte edilmelidir.

Tablo 7’de sık kullanılan uygulama yöntemleri için önerilen dozlar verilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde 24 saat içinde 400 mg’a kadar olan dozlar iyi tolere edilir. Genelde toplam doz 150 mg’ı ve 2 mg/kg’ı geçmemelidir.

Tablo 7. Bupivakainin erişkinler için önerilen dozları

BLOK TİPİ	Doz (mg)	Etki başlama(dk)	Etki süresi (saat)
Lokal infiltrasyon	≤150	1-3	4-8
İnterkostal	10-15	3-5	4-8
Aksiller	150-200	15-30	4-8
Supraklavikular	100-150	15-30	4-8
Siyatik	50-100	15-30	4-8
Lomber Spinal	10-20	3-4	3-4
Lomber Epidural	75-150	15-30	2-3
Toraksik Epidural	25-50	10-15	2-3

Yan etkileri

Önerilen dozların aşılması ve damar içi yoldan uygulanmaması koşuluyla, lokal anesteziklerin yan etkileri çok seyrek görülür. Doz aşımı ya da yanlışlıkla damar içine ilaç verilmesi durumunda şiddetli etkiler görülebilir.

Alerjik reaksiyonlar : Nadir görülür. En ağır olan şekli anafilaktik reaksiyondur.

Nörolojik belirtiler : Başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar, daha sonra bütün sistemler deprese olduğundan, belirtiler başlangıçta stimülasyon, daha sonra depresyonla karakterizedir.

Stimülasyon belirtileri : Kortikal uyarılma ile, heyecan, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, oryantasyon bozukluğu, kasılma, konvüzyonlar; medüller merkezlerin uyarılması ile kan basıncı ve nabız sayısında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı ve kusma gelişir.

Depresyon belirtileri : Kortikal yolla, oryantasyon bozukluğu, bilinç kaybı; medüller yolla kan basıncında düşme, nabızda hızlanma veya durma, solunum ritminde değişiklik veya apne gelişir.

Hastada baygınlık hissi veya bayılma, ağlama, ajitasyon ve huzursuzluk diğer bulgulardandır⁶⁰.

Akut sistemik toksisite :Yanlışlıkla damar içine enjekte edilmesi durumunda toksik etkiler 1 – 3 dakika içinde ortaya çıkar. Damar içine uygulanmayan doz aşımalarında enjeksiyon bölgesine bağlı olarak en yüksek plazma düzeyine 20 – 30 dakika içinde ulaşılır ve toksisite belirtileri gecikebilir. Toksik reaksiyonlar merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir.

Merkezi sinir sistemi toksisitesinde belirtiler yavaş yavaş şiddetlenir. İlk belirtiler ağız çevresinde parestezi, dilde his kaybı, baş dönmesi, sersemleme, hiperakuzi ve kulak çınlamasıdır. Görme bozuklukları ve musküler tremorlar daha ciddidir ve jeneralize konvülsiyonlardan önce ortaya çıkar. Bu belirtiler nörotik davranış olarak algılanmamalıdır.

Birkaç saniye ile birkaç dakika arasında devam eden grand mal tipi konvülsiyonlar ile şuur kaybı görülebilir. Artan musküler aktivite ile solunum bozulması nedeniyle konvülsiyonlardan sonra hipoksi ve hiperkarbi hızla ortaya çıkar. Ağır durumlarda apne görülebilir. Asidoz lokal anesteziklerin toksik etkilerini güçlendirir.

Ağır toksisite durumlarında kardiyovasküler sistem belirtileri ortaya çıkabilir. Sistemik yoğunluğun yüksek olmasına bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi, aritmi ve kalp durması görülebilir⁶⁰.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize kontrollü çift kör olarak tasarlanan bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Ameliyathanesi'nde Mayıs/2012-2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Keçiören Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.05.2012 tarihli B.10.4 sayılı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü onayı (18.05.2012 tarihli 0045316 sayılı) alınan çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi Esasları'na uygun olarak yürütüldü.

Çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alınan, 18-65 yaş arasında ASA (Amerikan Anesteziyologlar Derneği) I-II fiziksel statüde, elektif tek taraflı mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu planlanan 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif nöropatik ağrı teşhisi konulan, kronik ağrı nedeniyle herhangi bir analjezik tedavi alan, lokal anestezi ve tramadole ilaç allerjisi olan, 65 yaş üzeri veya 18 yaş altı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar, preoperatif vizitte HKA (Abbot Pain Management Provider, IL60045 USA) cihazının (Resim 4) kullanımı ve ağrı değerlendirmesinde kullanacakları (0 = ağrı yok, 10 cm = dayanılmaz ağrı) VAS hakkında bilgilendirildiler.

Operasyon masasına alınan hastalara iv kanül (20 G) ile ameliyat olmayacak taraftaki el sırtından periferik damar yolu açılıp 5-7 ml/kg/saat serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Premedikasyon amacı ile tüm hastalara 0.01 mg/kg iv midazolam uygulandı. Operasyon öncesi ve sırasında tüm hastalar kalp atım

hızları (KAH) ve elektrokardiogram (EKG) ile, periferik oksijen saturasyonları (SpO_2) pulse oksimetreyle ve kan basıncı non invazif yöntemi ile (DRAGER, Infinity Vista XL, REF MS 18986, USA) monitörize edilerek takip edildi. Operasyon öncesi KAH, ortalama arter basıncı (OAB), solunum sayısı değeri kaydedildi. Tüm hastaların anestezi indüksiyonu iv 2 mg/kg propofol, 0,2 μ g/kg/dk remifentanil ve 0,6 mg/kg rokuronyum ile, anestezi idamesi ise %40 oksijen içinde sevofluran ve iv remifentanil infüzyonu (0,1-0,2 μ g/kg/dk) ile sağlandı.



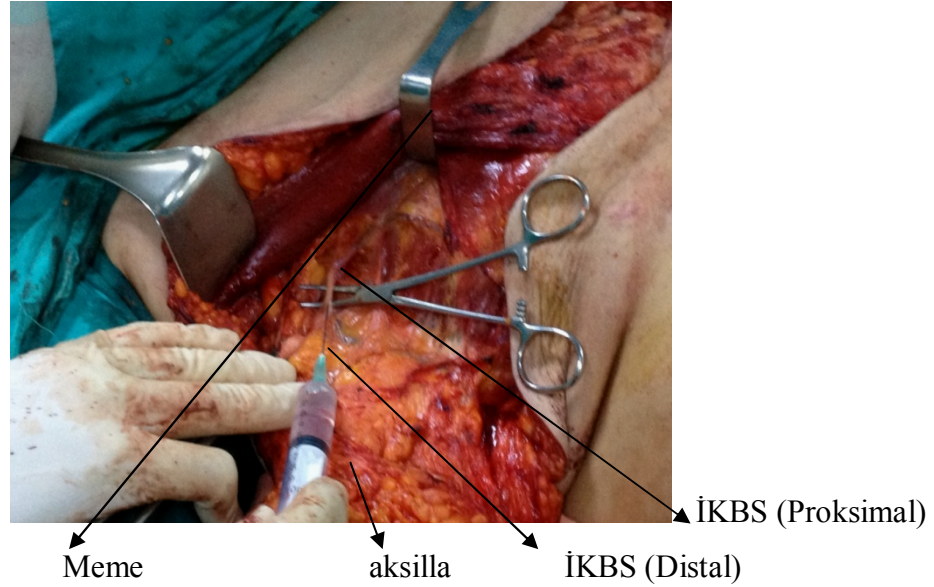
Resim 4. HKA cihazı

Entübasyon sonrası ventilatör ayarları standart olarak tidal volüm 6-8 ml/kg, frekans 10-12 olarak ayarlandı.

Hastalar kapalı zarf usulü ile 2 gruba randomize edildi;

- Grup BT: Genel anestezi ve İKBS blokajı uygulandı. Postoperatif dönem analjezi, HKA ile tramadol uygulamasıyla sağlandı (n=30).
- Grup T: Genel anestezi uygulandı. İKBS blokajı uygulanmadı. Postoperatif dönem analjezi HKA ile tramadol uygulaması şeklinde sağlandı (n=30).

Her iki gruba da genel anestezi uygulandı. Grup BT'ye operasyon sırasında İKBS bloğu yapıldı, Grup T'ye herhangi bir sinir bloğu uygulanmayıp kontrol grubu olarak kabul edildi. Blok işlemi operasyon sırasında İKBS'nin toraks duvarından çıktığı hizada, sinirin proksimaline (toraksa uzanan) toplam 10 ml % 0,5 bupivakain cerrah tarafından sinirin kılıfına enjekte edildi. Blok işleminden 5 dakika sonra ise sinirin distal (aksillaya uzanan) kısımdan kesilme işlemi gerçekleştirildi (Resim 5).



Resim 5. İnterkostobrakial Sinir Bloğu

Postoperatif bulantı, kusma (POBK) profilaksisi için ekstübasyondan 30 dk önce metoklopramid HCl 10 mg iv infüzyon şeklinde ve ekstübasyon sonrası ondansetron 8 mg iv uygulandı.

Hastalar, anestezi sonrası derlenme odasına alındıktan sonra ağrı değerlendirmesi VAS ile yapıldı. Hastanın VAS skoru, 4'ten büyük olduğunda VAS skoru 4'ün altına düşünceye kadar 25 mg bolus tramadol uygulandı. Anestezi derlenme odasında her iki grupta da 4'ün altında olduğunda yeterli

analjezi düzeyi olarak kabul edilip, tüm hastalara postoperatif dönemde tramadol ile HKA başlandı. HKA için 100 cc serum fizyolojik içine içine 500 mg tramadol eklendi. HKA protokolü; bolus dozu 25 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saatlik limit 300 mg olarak düzenlendi, infüzyon uygulanmadı. Tüm hastalar yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde hemodinamik (OAB, Solunum sayısı) parametreler, total tramadol dozu, VAS değerleri, bulantı, kusma, sedasyon skoru gibi yan etkileri açısından takip edildiler (Tablo8).

Tablo 8. Sedasyon skorlaması

1	Uyanık
2	Sesli uyarana cevap var
3	Ağrılı uyarana cevap var
4	Cevap yok

Hastalarda gelişen kronik nöropatik ağrı değerlendirilmesi The Douleur Neuropathique 4-question (DN4) ağrı formu (Şekil 2) ve VAS ile yapıldı. Hastaların DN4 muayene formuna göre nöropatik ağrı ve VAS sorgulaması preoperatif, postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay dönemlerinde yapıldı. Kronik nöropatik ağrı muayenesi, aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanan tarafta, İKBS duyu dalının innerve ettiği alan olan kolun iç, medial kısmında yapıldı.

DN4 formu sorgu ve muayene olmak üzere iki bölümden oluşmakta olup 10 parametre içermektedir. Bu 10 parametrenin ilk 7'sinde koldaki ağrının yanma, ağrılı soğuk hissi, elektrik çarpması gibi özelliğe sahip olup olmaması ve bu ağrının karıncalanma, iğnelenme, hissizlik, kaşınma gibi yakınmaların eşlik edip

etmemesi sorgulanmakta, diğer 3'ünde ise kolda dokunma ve iğne hipoestezisi muayenesi ve fırçalama testi yapılmaktadır. Dokunma ve iğne hipoestezisi muayenesi, opere taraf kolda diğer sağlam kolla karşılaştırılarak yapıldı. Hipoestezi varsa test pozitif kabul edildi. Fırçalama testi opere taraf kolda ağrıya neden olduysa fırçalama testi pozitif kabul edildi. DN4 ağrı formuna göre 10 parametreden 4 ve üzeri pozitifse kronik nöropatik ağrı olma olasılığı yüksek olarak kabul edildi.

Hastaların verilerini SPSS for Windows Version 15.0 paket programında değerlendirildi. Değişkenler uygun tanımlayıcı istatistikler ile (ortalama, standart sapma, yüzde vb.) özetlendi. Gruplar arasında niteliksel değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile, sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanmadığına göre bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney U testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin zaman içi değişimleri tekrarlı ölçümlerde varyans analizi veya Friedman testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik veriler

Olguların demografik özellikleri Tablo 9’da verildi. Yaş ve ASA grubu olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) . Çalışmaya katılan tüm hastalar içinde en genç hasta 26 yaşında, en yaşlı hasta 65 yaşında idi. Grup BT yaş ortalaması $52,6\pm10,84$ iken, Grup T yaş ortalaması $51,2\pm10,01$ bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Demografik Özellikleri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)	P
YAŞ (yıl)	52,6 $\pm$ 10,84 (28-65)	51,2 $\pm$ 10,01 (26-65)	0,47
ASA (I/II)	11/19	12/18	0,79

Hemodinamik Veriler

Grupların ortalama arter basıncı

Gruplar arası preoperatif ortalama arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında veriler, istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Olguların postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde ölçülen ortalama arter basınçları Tablo 10’da verildi. Gruplar arası postoperatif ortalama ortalama arter basınç değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. OAB değerleri, mm/Hg,(Ort $\pm$ SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
Bazal	86,8 $\pm$ 12,3	92,3 $\pm$ 11,8
Yüklm	102 $\pm$ 17,4†	101,4 $\pm$ 14,3†
1.sa	91,2 $\pm$ 12,3	93,3 $\pm$ 13,6
2.sa	85,8 $\pm$ 9,2	91,1 $\pm$ 10,3
4.sa	87,3 $\pm$ 8,4	87,9 $\pm$ 9,3
6.sa	86,5 $\pm$ 9,1	88,4 $\pm$ 8,6
8.sa	83,2 $\pm$ 8,7	84,8 $\pm$ 9,3
12.sa	80,8 $\pm$ 10,5	84,6 $\pm$ 8,7
18.sa	84,6 $\pm$ 9,5	81,6 $\pm$ 7,5
24.sa	86,5 $\pm$ 9,5	82 $\pm$ 8,6
36.sa	82,9 $\pm$ 8,6	81,4 $\pm$ 10,8
48.sa	82,2 $\pm$ 8,3	81,4 $\pm$ 7,8
Toplam=60	n=30	n=30

† $p<0,05$ (Grup içi)

Olguların postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde ölçülen OAB’lerinin, preoperatif OAB değerine göre grup içinde karşılaştırıldığında, her iki grubun yükleme dönemindeki OAB değerleri bazal değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grupların kalp atım hızı

Olguların ortalama kalp atım hızı verileri Tablo 11’de verildi. Gruplar arası ortalama KAH’ ları karşılaştırıldığında veriler, iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Olguların postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde ölçülen KAH’ larının, bazal kalp atım hızı değerlerine göre grup içinde karşılaştırıldığında , iki grupta da istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. KAH değerleri, atım/dk (Ort±SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
Bazal	79,3±10,04	78,2±11,66
Yükleme	77,2±17,2	76,8±18,7
1.sa	75,4±10,4	75,5±8,6
2.sa	76,2±9,4	77±8,8
4.sa	77,1±9,2	79,7±8,2
6.sa	77,3±8,8	79,3±7,5
8.sa	77,8±9,3	78,5±8,2
12.sa	76,9±9,3	78,1±8,2
18.sa	80,1±9,1	79,8±9,5
24.sa	80,1±10,3	81,9±10,8
36.sa	82,6±9,5	81,5±8,1
48 sa	78,8±7,4	82±8,6

$P>0,05$

Grupların solunum sayısı hızı

Olguların solunum sayısı hızları Tablo 11’de verildi. Olguların yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde ölçülen solunum sayısı iki grup arasında karşılaştırıldığında , istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grupların kendi içinde postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. solunum sayısı, bazal değerlerine göre karşılaştırıldığında, Grup BT’de

yükleme, 1, 4, 12, 18, 36. saatlerde ve Grup T’de yükleme, 1, 2, 18, 24. saatlerde solunum sayısı bazale göre artışı anlamlı artış izlendi ($p<0,05$).

Tablo 12. Solunum sayısı değerleri, sayım/dk (Ort $\pm$ SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
Bazal	21,53 $\pm$ 2,48	21,43 $\pm$ 1,65
Yükleme	20,8 $\pm$ 1,5†	22,3 $\pm$ 9,1†
1.sa	22,5 $\pm$ 2†	23,1 $\pm$ 2,2†
2.sa	23 $\pm$ 1,8	22,6 $\pm$ 1,6†
4.sa	23,5 $\pm$ 1,4†	23 $\pm$ 1,5
6.sa	23,3 $\pm$ 1,5	23,2 $\pm$ 1,3
8.sa	23,4 $\pm$ 1,5	23,4 $\pm$ 1,4
12.sa	23,4 $\pm$ 1,4†	23,3 $\pm$ 1,8
18.sa	23 $\pm$ 1,7†	23,3 $\pm$ 1,8†
24.sa	23,2 $\pm$ 2,	22,8 $\pm$ 1,4†
36.sa	23,5 $\pm$ 1,7†	23,2 $\pm$ 1,3
48.sa	22,7 $\pm$ 1,9	23 $\pm$ 2,2

† $p<0,05$ (Grup içi)

Hastada Gelişen Yan Etkiler

Bulantı, kusma

Hastalarda postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde gelişen bulantı, kusma şikayetleri Tablo 13’de verildi. Gruplar arası yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde gelişen bulantı, kusma gibi yan etkiler karşılaştırıldığında grup T’de grup BT’e göre 48. saatte bulantı, kusma şikayeti daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Grup içi bulantı, kusma şikayetleri değerlendirildiğinde Grup T’ de 12. ve 24. saatlerde bulantı, kusma istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup BT’de bulantı, kusma şikayeti istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 13 . Bulantı, kusma şikayetleri

	Grup BT (n=30)		Grup T (n=30)	
	N	%	N	%
Yükleme	9	30,0%	9	30,0%
1.sa	7	23,3%	6	20,0%
2.sa	6	20,0%	4	13,3%
4.sa	6	20,0%	3	10,0%
6.sa	6	20,0%	3	10,0%
8.sa	7	23,3%	7	23,3%
12.sa	8	26,7%	11	36,7%†
18.sa	8	26,7%	8	26,7%
24.sa	8	26,7%	9	30,0%†
36.sa	5	16,7%	8	26,7%
48.sa	3	10,0%	11*	36,7%*

† $p<0,05$ (Grup içi) * $p<0,05$ (Gruplar arası)

Sedasyon skorlaması

Hastalarda postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde sedasyon skala [ss: sedasyon skorum (1=uyanık, 2=sesli uyarana cevap var, 3=ağrılı uyarana cevap var, 4=cevap yok)] yönünden değerlendirmeleri Tablo 14’de verildi. Grup BT’de postoperatif 48 saat boyunca, hastalar %90 ile %100 arasında uyanık (sedasyon 1) ve Grup BT’de ise hastalar %83,3 ile %96,3 arasında uyanık (sedasyon 1) izlenmiş olup, iki grup arasında sedasyon skoru açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 14. Sedasyon skoru verileri

	Grup BT (n=30)				Grup T (n=30)			
	Sedasyon skala=1		Sedasyon skala=2		Sedasyon skala=1		Sedasyon skala=2	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1.sa	27	90	3	10	25	83,3	5	16,7
2.sa	28	93,3	2	6,7	25	83,3	5	16,7
4.sa	28	93,3	2	6,7	25	83,3	5	16,7
6.sa	28	93,3	2	6,7	27	90	3	10
8.sa	29	96,3	1	3,3	28	93,3	2	6,7
12.sa	29	96,3	1	3,3	29	96,3	1	3,3
18.sa	29	96,3	1	3,3	29	96,3	1	3,3
24.sa	29	96,3	1	3,3	29	96,3	1	3,3
36.sa	30	100	0	0	29	96,3	1	3,3
48.sa	30	100	0	0	29	96,3	1	3,3

$p>0,05$

Hasta Kontrollü Analjezi Uygulamasında Toplam Verilen Tramadol İlaç Miktarı

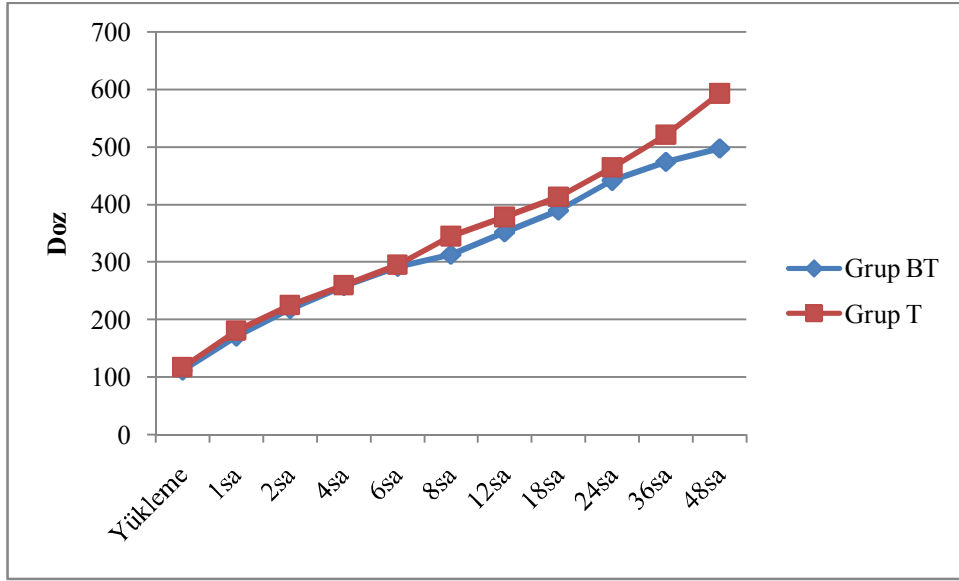
Postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde HKA ile verilen ortalama toplam tramadol dozu Tablo 15 ve Şekil 7’de verildi, iki grup arasında postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde HKA ile verilen ortalama toplam tramadol dozu karşılaştırıldığında fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Grup BT ve Grup T’de 24 ve 48.saat lerde HKA ile verilen ortalama toplam ilaç dozunun, yükleme dönemleri ile farkları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 15 . Postoperatif 48 saat ilaç doz değerleri, mg (Ort±SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
Yükleme	111,7±52	117,5±47,4
1.sa	170,8±60,2	180,8±45,8
2.sa	218,3±84,3	225±52,5
4.sa	258,3±90,6	260±65,5
6.sa	292,5±98,1	295,8±73,4
8.sa	313,3±104,6	345±107,4
12.sa	352,5±117,9	378,3±120,5
18.sa	390±141,2	413,3±124,9
24.sa	441,7±181,9	464,2±130,3
36.sa	475±205,4	521,7±148,8
48.sa	498,3±220,2	593,2±188,6
Yükleme-24.saat	330,0±170,4	346,7±117,6
Yükleme-48.saat	386,7±209,3	475,7±175,8

$P>0,05$



p>0,05

Şekil 7. Postoperatif 48 saat HKA ile tüketilen ilaç doz eğrisi

Grupların Görsel Ağrı Skalası (VAS) Değerleri

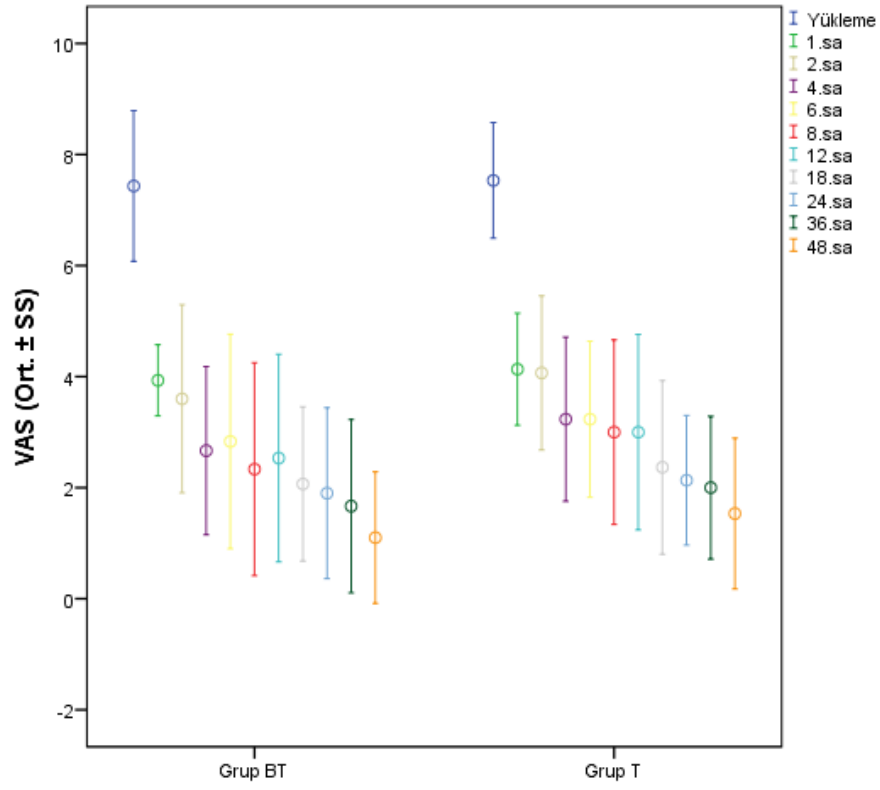
Postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde ölçülen ortalama VAS değerleri Tablo 16, Şekil 8 ve Şekil 9 'da verildi, iki grup arasında postoperatif yükleme, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48. saatlerinde VAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Postoperatif 48 saat VAS değerleri (Ort $\pm$ SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
Yükleme	7,43 $\pm$ 1,35	7,53 $\pm$ 1,04
1.h	3,93 $\pm$ 0,63	3,93 $\pm$ 0,63
2.h	3,6 $\pm$ 1,69	4,0 $\pm$ 1,38
4.h	2,66 $\pm$ 1,51	3 $\pm$ 1,47
6.h	2,83 $\pm$ 1,93	3,23 $\pm$ 1,4
8.h	2,3 $\pm$ 1,91	3 $\pm$ 1,66
12.h	2,3 $\pm$ 1,87	3 $\pm$ 1,76
18.h	2 06 $\pm$ 1,38	2,36 $\pm$ 1,56
24.h	1,9 $\pm$ 1,53	2,13 $\pm$ 1,16
36.h	1,66 $\pm$ 1,56	2 $\pm$ 1,28
48.h	1,1 $\pm$ 1,18	1,53 $\pm$ 1,35
Yükleme-24.saat	5,5 $\pm$ 1,4	5,4 $\pm$ 1,4
Yükleme-48.saat	6,3 $\pm$ 1,7	6,0 $\pm$ 1,7

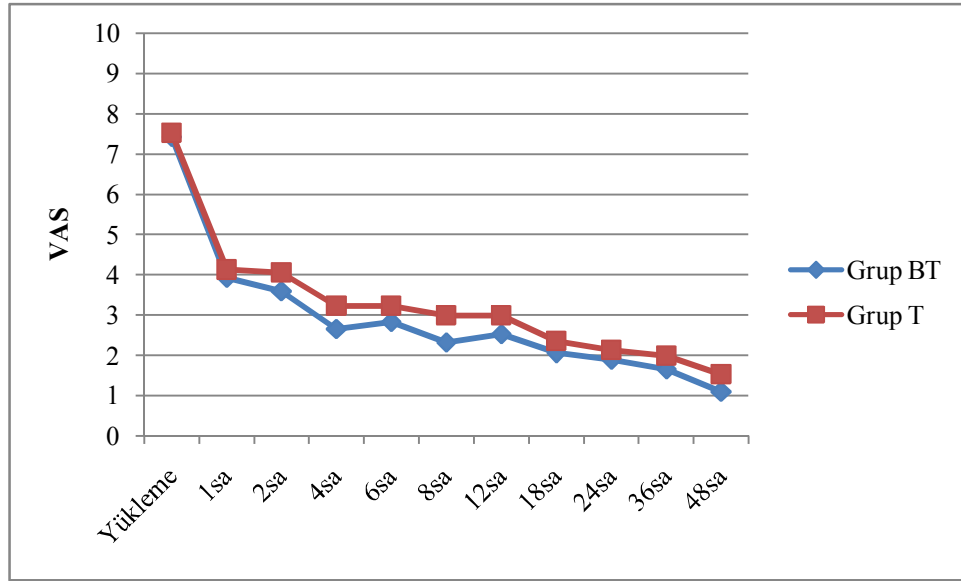
P>0,05

Grup BT ve Grup T'nin kendi içlerinde 24 ve 48. VAS değerleri, yükleme dönemine göre farkları, her iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).



$p>0,05$

Şekil 8. Postoperatif 48 saat VAS değerleri



$p>0,05$

Şekil 9. Postoperatif 48 saat VAS değişim eğrisi

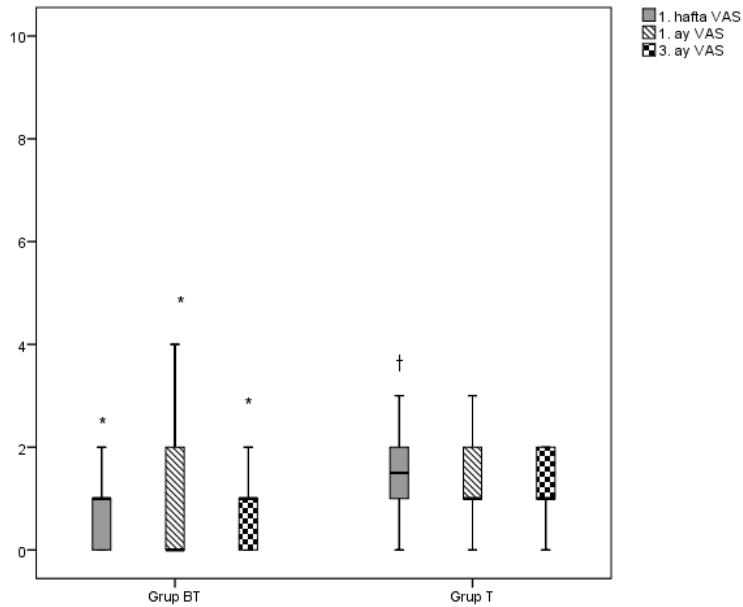
Postoperatif 1.hafta, 1. ay ve 3. ayda ölçülen VAS değerleri Tablo 17 ve Şekil 10’da verildi. Grup BT ile Grup T karşılaştırıldığında, postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda ölçülen VAS değerleri, Grup T’de anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Gruplar kendi içinde VAS değerleri karşılaştırıldığında Grup T’ de 1. hafta VAS değerinde 1. ve 3. Aya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup BT’ de kendi içinde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 17. Postoperatif 1.hafta, 1.ay, 3.ay VAS değerleri (Ort±SS)

	Grup BT (n=30)	Grup T (n=30)
1.hafta	1,0 ±1,0	†1,9±1,5 *
1.ay	0,9 ±1,1	1,4±1,2*
3.ay	0,8 ±0,9	1,1±0,9*

† $p<0,05$ (Grup içi) * $p<0,05$ (Gruplar arası)



Şekil 10. Postoperatif 1.hafta, 1.ay, 3.ay VAS değerleri

* $p<0,05$ (Gruplar arası) † $p<0,05$ (Grup içi)

DN4 Kronik Ağrı Formu Değerlendirilmesi

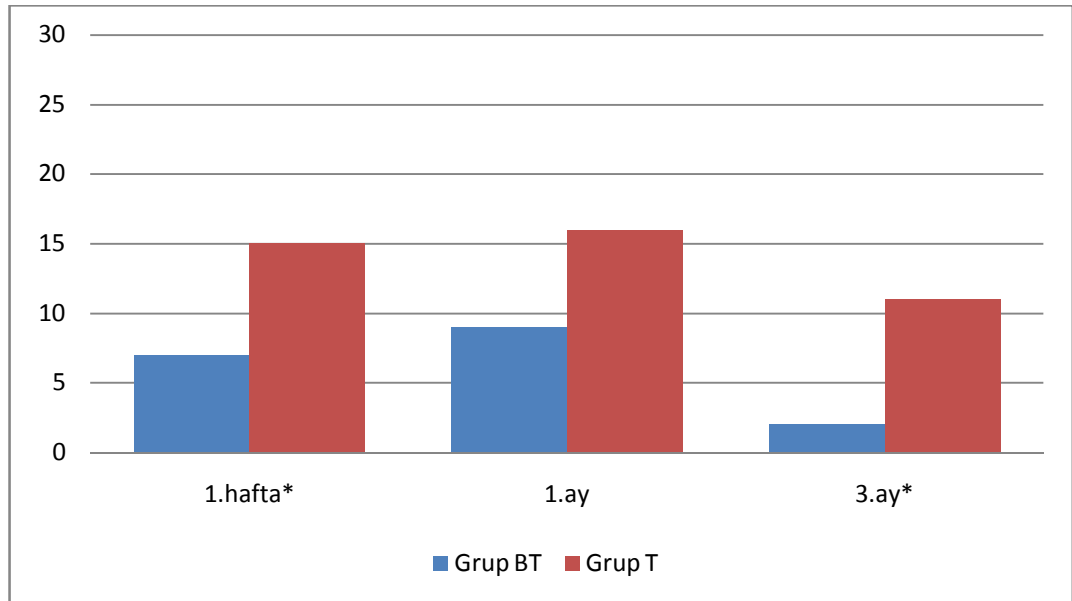
Gruplarda kronik nöropatik ağrı gelişimi

Gruplarda kronik nöropatik ağrı (DN4 skoru ≥ 4) gelişimi Tablo 18 ve Şekil 11’ de verildi. İki grup arasında postoperatif 1. ayda kronik nöropatik ağrı gelişenlerin sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), postoperatif 1. hafta ve 3. ayda Grup T’de Grup BT’e göre kronik nöropatik ağrı gelişimi daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo18 . Kronik nöropatik ağrı gelişen hasta sayısı

	Grup BT(n=30)		Grup T(n=30)	
	n	%	n	%
1.hafta	7	23,3	15*	50
1. ay	9	30	16	53,3
3.ay	2	6,7	11*	36,7

* $p<0,05$ (Gruplar arası)



* $p<0,05$ (Gruplar arası) **Şekil 11. Kronik nöropatik ağrı gelişen hasta sayısı**

Kronik ağrı gelişen hastalarda demografik özellik

Kronik nöropatik ağrı gelişen hastalar Tablo 19’ da verildi, kronik nöropatik ağrı gelişmeyen (DN4 skor ≤ 3) hastalarla yaş ortalaması yönünden karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 19. Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde yaş ortalaması (Ort $\pm$ SS)

1.hafta	Kronik ağrı gelişmeyen (n=38)	52,5 $\pm$ 11,2
	Kronik ağrı gelişen (n=22)	51,0 $\pm$ 8,8
1.ay	Kronik ağrı gelişmeyen (n=35)	51,9 $\pm$ 11,4
	Kronik ağrı gelişen (n=25)	51,9 $\pm$ 8,8
3.ay	Kronik ağrı gelişmeyen (n=47)	52,0 $\pm$ 11,0
	Kronik ağrı gelişen (n=13)	51,5 $\pm$ 8,2

P>0,05

Kronik nöropatik ağrı gelişen hastalarda nöropatik ağrı düzeyi

Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde nöropatik ağrı derecesi Tablo 20’de gösterildi. İki grupta da kronik nöropatik ağrı gelişenlerde nöropatik ağrı düzeyleri (DN 4 skor) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 20. Nöropatik ağrı düzeyleri

1.hafta	Grup BT (n=7)	4,9 $\pm$ 1,6
	Grup T (n=15)	6,0 $\pm$ 1,9
1.ay	Grup BT (n=9)	5,6 $\pm$ 1,5
	Grup T (n=14)	5,4 $\pm$ 1,8
3.ay	Grup BT (n=2)	6,0 $\pm$ 1,4
	Grup T (n=11)	5,2 $\pm$ 1,2

p>0,05

Nöropatik ağrıda klinik özellikler

Olguların postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay'da nöropatik ağrıyla ilgili bulgular Tablo 21'de verildi. İki grup postoperatif 1. hafta, 1. ve 3. ay kronik ağrı klinik özellikleri karşılaştırıldığında, 1. ayda farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), 1. haftada Grup T' de, , *kaşınma*, *iğne hipoestezisi*, *fırçalama*, *elektrik çarpması* bulguları Grup BT' e göre daha sık görüldü ($p<0,05$), 3. ayda ise Grup T'de Grup BT'e göre *fırçalama bulgusu* daha fazla bulundu, aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

Postoperatif 1. hafta, 1. ay , 3. ay'da, grupların kendi içinde nöropatik ağrı klinik özellikleri değerlendirildiğinde, Grup BT'de 1. hafta da ve 1. ayda, *iğne hipoestezisi*, *dokunma hipoestezisi*, *fırçalama bulguları*, *diğer bulgulara göre* daha sık görüldü ($p<0,05$). Grup T'de ise 1. haftada *iğne hipoestezisi*, *fırçalama* bulguları diğer bulgulara göre daha yüksek ($p<0,05$), 1. ayda *fırçalama*, *iğne hipoestezisi*, *dokunma hipoestezisi* diğer bulgulara göre daha yüksek ($p<0,05$), 3. ayda ise *iğne hipoestezisi*, *fırçalama*, *dokunma hipoestezisi*, *karıncalanma* bulguları diğer bulgulara göre daha fazla görüldü ($p<0,05$).

Tablo 21. Gruplarda nöropatik ağrı şikayet özellikleri

	1.hafta					1.ay					3.ay				
	Grup BT (n=30)		Grup T (n=30)		P	Grup BT (n=30)		Grup T (n=30)		P	Grup BT (n=30)		Grup T (n=30)		P
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Yanma	5	16,7	8	26,7	0,53	6	20	6	20	1,00	2	6,7	6	20	0,25
Ağrılı soğuk hissi	2	6,7	5	16,7	0,42	2	6,7	5	16,7	0,42	1	3,3	3	10	0,61
Elektrik çarpması	2	6,7	9*	30*	*0,05	2	6,7	5	16,7	0,42	3	10	5	16,7	0,71
Karıncalanma	6	20	10	33,3	0,38	5	16,7	6	20	1,00	4	13,3	11	36,7†	0,07
İğnelenme	7	23,3	7	23,3	1,00	5	16,7	7	23,3	0,75	2	6,7	2	6,7	1,00
Hissizlik	6	20	9	30	0,55	7	23,3	8	26,7	1,00	3	10	7	23,3	0,30
Kaşınma	0	0	11	36,7*	*0,01	9	30	9	30	1,00	5	16,7	7	23,3	0,74
Dokunma hipoestezi	11†	36,7	11†	36,7	0,20	11†	36,7	18	60†	0,12	6	20	12	40†	0,16
İğne hipoestezisi	12†	40	21†	70*	*0,04	12†	40	18	60†	0,20	7	23,3	15	50†	0,06
Fırçalama	11†	36,7	20	66,7*	*0,04	11†	36,7	19	63,3†	0,07	4	13,3	13	43,3†	*0,02

† p<0,05 (Grup içi) * p<0,05 (Gruplar arası)

Kronik nöropatik ağrı gelişen hastalarda nöropatik ağrı klinik özellikleri

Kronik nöropatik ağrı gelişen hastaların nöropatik ağrı klinik özellikleri Tablo 22’de verildi. Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde iki grup arasında postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay’da nöropatik ağrı klinik özellikleri karşılaştırıldığında 1. ayda fark gözlenmezken ($p>0,05$), 1. haftada grup T’de grup BT’ye göre *kaşınma* bulgusu ve 3. ayda *iğnelenme bulgusu* daha fazla görüldü ($p<0,05$).

Tablo 22. Kronik nöropatik ağrı gelişenlerde nöropatik ağrı şikayet özellikleri

	1.hafta					1.ay					3.ay				
	Grup BT (n=7)		Grup T (n=15)		P	Grup BT (n=9)		Grup T (n=14)		P	Grup BT (n=2)		Grup T (n=11)		P
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Yanma	4	57,1	6	40	0,65	4	44,4	5	35,7	1,00	0	0,0	3	27,3	1,00
Ağrılı soğuk hissi	1	14,3	4	26,7	1,00	2	22,2	4	28,6	1,00	0	0,0	2	18,2	1,00
Elektrik çarpması	1	14,3	8	53,3	0,17	2	22,2	5	35,7	0,66	0	0,0	5	45,5	0,49
Karınalanma	3	42,9	9	60	0,65	4	44,4	5	35,7	1,00	2	100,0	9	81,8	1,00
İğnelenme	3	42,9	7	46,7	1,00	4	44,4	6	42,9	1,00	2	100,0	1	9,1*	*0,04
Hissizlik	4	57,1	7	46,7	1,00	6	66,7	8	57,1	1,00	1	50,0	6	54,5	1,00
Kaşınma	0	0	8	53,3*	0,02*	4	44,4	8	57,1	0,68	1	50,0	5	45,5	1,00
Dokunma hipoetezi	5	71,4	11	73,3	1,00	8	88,9†	11	78,6†	1,00	2	100,0	8	72,7	1,00
İğne hipoestezisi	7†	100	15	100†	-	8	88,9†	13	92,9†	1,00	2	100,0	11	100,0†	-
Fırçalama	6	85,7	14	93,3†	1,00	8	88,9†	12	85,7†	1,00	2	100,0	8	72,7	1,00

† p<0,05 (Grup içi) * p<0,05 (Gruplar arası)

Her iki grup kendi içinde, nöropatik ağrı gelişen hastalarda 1. hafta, 1. ay, 3. ay'da nöropatik ağrı klinik özellikleri değerlendirildiğinde, Grup BT'de 1. haftada *iğne hipoestezisi* tüm hastalarda görüldü (p<0,05) ve 1. ayda *dokunma hipoestezisi*, *iğne hipoestezisi*, *fırçalama* bulguları diğer bulgulara göre daha yüksek bulundu (p<0,05). Grup T'de ise 1. haftada, *iğne hipoestezisi*, *fırçalama* bulguları diğer bulgulara göre daha sık bulundu (p<0,05), 1. ayda *iğne hipoestezisi*, *fırçalama*, *dokunma hipoestezisi* diğer bulgulara göre daha sık görüldü (p<0,05) ve 3. ayda, *iğne hipoestezisi* diğer bulgulara göre daha sık gözlemlendi (p<0,05).

Kronik nöropatik ağrı gelişmeyen hastalarda nöropatik ağrı şikayet özellikleri

Kronik nöropatik ağrı gelişmeyen hastaların nöropatik ağrı şikayet özellikleri Tablo 23'de verildi. Kronik nöropatik ağrı gelişmeyenlerde iki grup

arasında postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay'da nöropatik ağrı şikayetleri karşılaştırıldığında, 1. ay ve 3. ayda fark gözlenmezken ($p>0,05$), 1. haftada grup T' de grup BT' e göre *kaşınma bulgusu* daha sık bulundu ($p<0,05$).

Kronik nöropatik ağrı gelişmeyen hastalar grup içi karşılaştırılırsa, Grup BT' de 1. haftada, *iğne hipoestezisi, dokunma hipoestezisi, fırçalama, iğnelenme bulguları diğer bulgulara göre* daha sık görüldü ($p<0,05$), Grup T' de ise 1. haftada *dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezisi, fırçalama* bulguları diğer bulgulara göre daha sık bulundu ($p<0,05$), 1. ayda *dokunma hipoestezisi, fırçalama, iğne hipoestezisi* bulguları diğer bulgulara göre daha sık görüldü ($p<0,05$).

Tablo 23. Kronik nöropatik ağrı gelişmeyenlerde nöropatik ağrı şikayet özellikleri

	1.hafta					1.ay					3.ay				
	Grup BT(n=23)		Grup T (n=15)		P	Grup BT(n=21)		Grup T (n=16)		P	Grup BT(n=28)		Grup T (n=19)		P
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Yanma	1	4,3	2	13,3	0,55	2	9,5	1	6,3	1,00	2	7,1	3	15,8	0,38
Ağrılı soğuk hissi	1	4,3	1	6,7	1,00	0	0,0	1	6,3	0,43	1	3,6	1	5,3	1,00
Elektrik çarpması	1	4,3	1	6,7	1,00	0	0,0	0	0,0	-	3	10,7	0	0,0	0,26
Karıncalanma	3	13	1	6,7	1,00	1	4,8	1	6,3	1,00	2	7,1	2	10,5	1,00
İğnelenme	4	17,4	0	0	0,14	1	4,8	1	6,3	1,00	0	0,0	1	5,3	0,40
Hissizlik	2	8,7	2	13,3	1,00	1	4,8	0	0,0	1,00	2	7,1	1	5,3	1,00
Kaşınma	0	0	3	20*	0,05*	5	23,8	1	6,3	0,21	4	14,3	2	10,5	1,00
Dokunma hipoetezi	6	26,1	6	40†	0,48	3	14,3	7	43,8†	0,07	4	14,3	4	21,1	0,70
İğne hipoestezisi	5	21,7	6	40†	0,29	4	19,0	5	31,3†	0,46	5	17,9	4	21,1	1,00
Fırçalama	5	21,7	6	40†	0,29	3	14,3	7	43,8†	0,07	2	7,1	5	26,3	0,10

† $p<0,05$ (Grup içi) * $p<0,05$ (Gruplar arası)

TARTIŞMA

Çalışmamızda Genel Cerrahi Ameliyathanesi'nde unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan 60 olguda, intraoperatif bupivakain ile yapılan interkostobrakial sinir bloğunun postoperatif analjezik tüketimine ve kronik ağrı oluşumuna etkileri araştırılmıştır. Sinir bloğu uygulanmayan grupla karşılaştırıldığında, sinir bloğunun kronik ağrı düzeyinde ve nöropatik ağrı gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Akut ağrı düzeyleri ve tramadol tüketimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Postoperatif 48 saatte bulantı, kusma şikayeti Grup BT'de, Grup T'e göre anlamlı düzeyde düşük izlendi.

Meme kanseri tüm kadınların %10'unda görülür ve kadınlarda görülen en sık tümör grubudur. Erken tanı ve tedavinin, meme kanseri hastalarının yaşam sürelerini ve kalitesini de arttırmasında önemlidir. Sık meme operasyonları da kronik postoperatif ağrı konusunu önemli hale getirmiştir^{61,62}. Literatürde, tahmini olarak meme cerrahisi sonrası kronik ağrı prevalansı yaklaşık %20-65 olarak gösterilmiştir,^{4,61-63-65}. Çalışmamızda interkostobrakial sinir bloğu yapılan grupta postoperatif 1. hafta ve 3. ayda DN4 kronik nöropatik ağrı insidansı (%23.3,%6.7), sinir bloğu yapılmayan grup T'e (%50,%36.7) ve literatürdeki diğer çalışmalara (%17-50) göre düşük izlendi^{6,66-69}. Sinir bloğu yapılan grup BT'de 1. hafta, 1. ay, 3. ayda bakılan ortalama VAS değerleri (1,0.9,0.8), Grup T'e (1.9,1.4,1.1) ve literatürle^{24,26,70} karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Postoperatif uzun dönemde VAS skorunun ve DN4 nöropatik ağrı insidansının

düşük olması, İKBS bloğunun kronik ağrı gelişimini azalttığının önemli göstergeleridir.

Meme cerrahisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, nöropatik ağrı değerlendirilmesinde, McGill Ağrı Anketi sık kullanılsa da, son zamanlarda bir dizi başka testler de kullanılmaktadır. Bunlar, LANSS, DN4, NPQ, pain DETECT, ID-pain, and STEP questionnaire⁷¹⁻⁷⁵ dir. DN4 anketi, nosiseptif ağrının nöropatik ağrıdan ayırımının kolay ve hızlı (1 dakikalık test) yapıldığı objektif bir testtir⁷⁶. LANSS testi ile karşılaştırıldığında, DN4 testi yüksek oranda duyarlılık (%95) ve özgüllük (%96,6) gösterdiğinden⁷⁷ çalışmamızda nöropatik ağrı gelişimi DN4 ile değerlendirildi.

Literatür taramalarında meme cerrahisi sonrası nöropatik ağrı muayene testi olarak DN4 skala ile uygulanan çalışmalar nadir olup, DN4 testi uygulanan bu az sayıdaki çalışmalarda da nöropatik ağrı özellikleri belirtilmemiştir^{66,70}. Van Seventer R ve ark⁷⁸ çeşitli kronik hastalıkları içeren hastalarda DN4 testi ile genel nöropatik ağrı taramaları uygulamışlar en sık, *fırçalama (hiperestezi/allodini)*, *ağrılı soğuk hissi*, *hissizlik* şikayetlerini sık görmüşlerdir. Golan-Vered ve ark⁷⁹ meme kanseri tedavisi olarak kemoterapi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, nöropatik ağrı muayenesini DN4 skala ile uygulamış, *iğne hipoestezisi*, *dokunma hipoestezisi* şikayetlerini yüksek oranda gözlemişlerdir. Son dönemlerde meme cerrahileriyle ilgili yapılan çalışmalarda, inatçı postoperatif duyu bozukluğu prevalansı %54'e kadar çıkmış, postoperatif duyu bozukluğu sıklığı bu hastaların yarısında hipoestezi, üçte bir kısmında hiperestezi geliştiği rapor

edilmiştir⁸⁰⁻⁸². Çalışmamızda benzer şekilde, nöropatik ağrı gelişen hastalarda *hipoestezisi ve hiperestezi* bulguları (%70'in üzerinde) sık gözlenmiştir

Yapılan bazı çalışmalarda meme kanserine bağlı görülen kronik nöropatik ağrı gelişim nedenleri iki grupta incelenmiştir⁴. Birincisi olarak meme kanseri cerrahisi sonrası postoperatif dönemde görülen nöropatik ağrı, ikinci olarak ise cerrahi tedavi dışında uygulanan adjuvan (kemoterapi, radyoterapi) tedavilere bağlı olarak gelişen nöropatik ağrı olarak sınıflandırılmıştır. Meme cerrahisi sonrası postoperatif dönemde gelişen kronik nöropatik ağrı postmastektomi sendromu olarak da bilinmektedir⁴. PMS, meme kanseri adjuvan (kemoterapi, radyoterapi) tedavisine bağlı gelişen nöropatik ağrıya göre daha sık gözlenmektedir⁴. Postmastektomi sendromunun en sık operasyon sırasındaki İKBS hasarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴. Postmastektomi sendromunun gelişmesinin diğer nedenleri hastanın kendisine ve cerrahiye ait faktörler olarak ayrılır. Preoperatif ağrı duyarlılığı, cerrahi öncesi ağrı varlığı, akut postoperatif ağrı, devamlı güçlü analjezik kullanımı cerrahi sonrası ağrıyı tetikler. Diğer tetikleyici nedenler ise anksiyete, psikolojik faktörler, genç yaş (40 yaş altı), operasyon tipi, adjuvan radyoterapi veya kemoterapi olarak sayılabilir⁶³⁻⁸³. Postmastektomi sendromu gelişmesinde genç yaşın predispozan faktör olduğu gösterilse de^{61,84,85}, bizim çalışmamızda da kronik ağrı gelişen hastalarda yaş ortalamasında pek çok çalışmalardaki^{4,86,68,87-89} gibi anlamlı fark gözlenmedi.

Modifiye radikal mastektomi ameliyatlarında İKBS hasarı, PMS gelişmesinde etkili bulunmuştur⁹⁰. İnterkostobrakial sinirin kesildiği operasyonlarda hastalarda gelişen duyu kaybı, İKBS korunan vakalara göre daha

az rastlanmaktadır. Lumpektomi ve aksiller diseksiyon yapılan meme koruyucu cerrahilerdeki İKBS hasarı verme olasılığı mastektomi ameliyatlarındaki kadardır ve hastalarda PMS gelişim oranları benzerdir^{83,91}. Abdullah ve ark¹⁸ PMS'i engellemek için meme cerrahisinde farklı teknik uygulamışlardır. Hastaları iki grupta randomize olarak ayırdıkları çalışmada, ilk grup hastaya rutin cerrahi uygulama olan interkostobrakial sinirin kesildiği meme cerrahisi tekniği uygulamışlar, diğer gruba da interkostobrakial sinir korunması hedeflenen sinir koruyucu meme cerrahisi tekniği uygulanmıştır. İKBS koruyucu cerrahi uygulamış hastaların sadece %65'inde interkostobrakial siniri koruyabilmişlerdir. Taburculuk sonrası ağrı, hissizlik, duyu değişikliği, duyu defisiti şikayetleri İKBS kesilen grupta (%30, %54, %60, %40) İKBS korunan gruba (%16, %25, %38, %22) göre anlamlı yüksek görülmüştür. Postoperatif 3. ayda ağrı, hissizlik, duyu değişikliği yönünden iki grup arasında fark gözlenmeyip, sadece duyu defisiti şikayeti İKBS kesilen grupta (%84), İKBS korunan gruba (%53) göre anlamlı yüksek görülmüştür. Çalışmamızda iki grup arasında akut dönemde ağrı skoru farkı olmasa da, kronik dönemde nöropatik ağrı insidansı, İKBS bloğu yapılan grupta (%6,7) olup, Abdullah ve ark¹⁸ yaptığı bu çalışmaya (%53) göre daha düşük gözlenmiştir. İnterkostobrakial sinir koruyucu cerrahide, teknik zorluğu ve cerrahi başarının tam olmadığı düşünüldüğünde operasyon sırasında İKBS bloğu, İKBS koruyucu cerrahi yonteme göre daha pratik ve nöropatik ağrı insidansı yönünden daha başarılıdır.

Freeman ve ark⁹² çalışmasında, İKBS kesilen ve İKBS korunan iki grup hasta da, 3. ayda ağrı derecesi, duyu kaybı, kol motor muayenesine bakıldığında,

iki grupta da fark gözlenmemiştir. Operasyondan 3 yıl sonra hastaların yapılan muayenesinde iki grup arasında, ağrı ve kol hareketlerinde yine fark gözlenmeyip, İKBS korunan grupta daha az duyu değişikliği ($p<0,006$), ve duyu kaybı şikayeti ($p<0,01$) bulunmuştur. Buna göre kısa dönemde yapılan hasta muayenesinin, kronik nöropatik ağrı tanısı için kesin bilgi vermediğini, postoperatif uzun dönemde hasta muayenesinin yapılmasının daha uygun olduğu ortadadır. Sonraki İKBS bloğu uygulanacak çalışmalarda geç dönem değerlendirmelerin yapılması uygun olacaktır.

Jung ve ark⁶'nın 21 çalışmayı içine alan, meme cerrahisi geçiren hastaların 1 ile 96 ay izlendiği derlemesinde, postmastektomi sendromu gelişen hastalarda, interkostobrakial nöralji (tüm meme cerrahilerinde %16-39, meme koruyucu cerrahilerde % 14-61), fantom meme ağrısı (%3-44), ve nöroma (%23-49) şeklinde bulmuştur. Çalışmamızda interkostobrakial sinir blokajı ile postmastektomi sendromunda en sık gözlenen interkostobrakial nöralji gelişimini % 6,7'lere kadar azaltmıştır.

Postoperatif ağrı tedavisinde etkinliğin yetersiz kalması hastanın beklentilerinin, opioidlerin doz sınırlarının ve etki sürelerinin yeterince bilinmemesine, yan etkilerinden ve bağımlılıktan korkulmasına bağlanabilir⁹³. Tramadol santral etkili, sentetik bir analjezik ajandır. Zayıf opioiddir, hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır ve postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır⁹⁴. Yan etki emniyeti sunması, güçlü opioidlere göre monitörizasyon gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanım alanı bulmasına neden olmuştur⁹⁵. Tramadol ile hasta kontrollü analjezi

yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada petidin, morfin ve fentanil gibi güçlü opioidlerin eşdeğer dozları ile karşılaştırıldığında analjezik olarak benzer etki gösterdiği, daha az yan etkiye yol açması nedeniyle güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır⁹⁶. Postoperatif analjezide HKA yöntemiyle tramadol uygulamamızla hastalarda sedasyon gözlenmeden analjezi sağlandı. Herhangi bir kardiyak yan etki ve solunum depresyonu gözlenmedi.

Tramadol ile yapılan çalışmalarda yan etki olarak en sık bulantı-kusma ile karşılaşılmaktadır^{97,98}. Bu etkinin, diğer opioidlerde olduğu gibi kemoreseptör trigger zona etki ederek ortaya çıktığı, insidansının “peak” serum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁹⁹. Postoperatif bulantı ve kusma (POBK) anestezi ve cerrahi sonrası görülen en sık komplikasyonlardandır^{100,101}. Meme cerrahisi sonrası POBK etyolojisi tamamen açıklanamasa da, POBK’yı etkileyen faktörlerin, hastanın kendisine ait, cerrahi prosedür ve anestezi tekniği ile ilişkili veya postoperatif derlenmeye bağlı olabileceği düşünülmektedir¹⁰². Multivaryant analizlere göre, POBK açısından meme cerrahisi yüksek risk hasta grubu kabul edilmiş, özellikle kadın cinsiyetin predispozan faktör olduğu gösterilmiştir^{103,104}. Özellikle aksiller diseksiyon ve mastektomi cerrahisi geçirmiş hastalarda POBK yüksek oranda görülmekte olup, herhangi bir antiemetik tedavi almayan hastalarda POBK insidansı %60-80, antiemetik profilaksisi uygulanan hastalarda POBK insidansı %10-50 bildirilmiştir^{105,106}. Çalışmamızda, postoperatif analjezi yöntemi olarak tramadol tedavisi, cerrahi olarak modifiye radikal mastektomi uygulanması ve hastaların kadın cinsiyette olması gibi tüm bu bulantı, kusmayı arttırıcı nedenlerden dolayı hastalara profilaktik antiemetik tedavi olarak

intraoperatif ve postoperatif iki gün boyunca metpamid ve ondansetron iv uygulandı. Profilaktik antiemetik tedavimize rağmen en düşük %10, en yüksek %36 oranında bulantı, kusma görüldü. Sinir bloğu uygulanan grupta postoperatif 48. saatte bulantı, kusma oranı daha yüksek görüldü. Çalışmamızdaki POBK insidansını belirtecek yeterli hasta sayısı olmadığından, İKBS bloğunun bulantı, kusma üzerine etkisi hakkında yorum yapmak tartışmalıdır.

Birçok çalışmada postoperatif analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemin VAS olduğundan çalışmamızda istirahat esnasındaki VAS skorları değerlendirildi. Hastaların postoperatif 48 saat boyunca akut dönem VAS düzeylerini incelediğimizde, iki grup arasında anlamlı fark gözlemedik. Postoperatif yükleme zamanında her iki grupta VAS düzeyi 7-7.6 cm arasında olup diğer çalışmalara^{13,26,27,66,107} göre yüksek bulunmuştur, 4. saatten sonra ise iki grupta VAS düzeyleri 3.5 cm'in altında izlendi. Çalışmamızda iki grupta da postoperatif 4. saatten sonraki 48 saat boyunca ölçülen VAS düzeyleri, meme cerrahisi sonrası akut ağrı düzeyinde başarılı olmuş benzer çalışmalarla^{13,66,107,108} göre düşük gözlenmiştir ve bunun nedenini, postoperatif analjezi tedavi yöntemi olarak HKA uygulamasına bağlanmaktadır. Uygulanan tramadol ilaç düzeyleri ve postoperatif 48 saat boyunca ölçülen VAS skorlarının iki grup arasında farklı olmamasını ise, uyguladığımız İKBS bloğunun akut ağrıyı önlemede etkin olmadığını düşündürmektedir.

Meme cerrahisinde ağrı kontrolü için paravertebral blok ya da paravertebral alan lokal anestezi infüzyonu, torasik veya epidural blok, yara yerine lokal anestezi infiltrasyon veya infüzyonu¹³, cerrahi sırasında brakial

pleksus bloğu veya irrigasyonu, interkostal sinir bloğu gibi rejyonel yöntemler¹²⁻²⁶ uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin uygulandığı çoğu çalışmalar, postoperatif ağrıyı azaltması ve hasta memnuniyeti iyi olduğu için önerilmektedir⁷⁰. Kairaluoma ve ark⁶⁷ meme cerrahisi geçirecek hastalara uyguladığı paravertebral blok ile postoperatif 12 ay boyunca VAS, NRS skoru (2cm'in altı) ve nöropatik ağrı insidansı (%43) , kontrol grubu VAS, NRS skoru (3cm'ün üzeri) ve nöropatik ağrı insidansına göre (%77) anlamlı düzeyde düşük bulmuştur. Uyguladığımız interkostobrakial sinir bloğunun, pratik oluşu, nöropatik VAS skorunun (1cm'in altı) daha düşük olması ve İKBS'in innerve ettiği alanda kronik ağrı insidansını %30 azaltması nedeniyle paravertebral bloğa göre daha uygun kılınmaktadır.

Doss NW. ve ark¹⁰⁹ 60 hastadan oluşan randomize çalışmasında, meme cerrahisi sonrası ağrı kontrolü için hastalara torakal epidural analjezi (TEA) uygulamışlar. TEA uygulanan hastalarda postoperatif 2 gün boyunca VRS değeri (%0,%0,%0), diğer gruba göre (%21,%16,%8) anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir. Epidural blok teknikleriyle ilgili çalışmalarda akut ağrı düzeyi düşük bulunsada, kronik dönem nöropatik ağrı düzeyi incelenmemiştir. Epidural bloklarla ilgili teknik zorluklar nedeniyle, literatürde hiç rastlamadığımız interkostobrakial sinir bloğu uygulanmıştır.

Raghavendra GK ve ark¹² meme cerrahisinde de, opere taraf yara yerine uygulanan kateter tekniğiyle lokal anestezi infüzyon tedavisi uygulamıştır. Kontrol grubuna göre lokal anestezi infüzyonu uyguladığı hastalarda postoperatif VAS skoru ve opioid ihtiyacı anlamlı düzeyde düşük gözleyip, herhangi bir yan etki gözlemeden bu tekniği güvenle önermiştir. Lokal anestezi infüzyon tekniği

yeni bir uygulama olup, akut dönemde ağrı kontrolü sağlasa da postmastektomi sendromuna en çok neden olan interkostobrakial nöraljiye etkinliği bilinmemektedir.

Operasyon sırasında^{26,70,110} ya da operasyon başlamadan genel anestezi sonrası²⁰ interkostal sinir blok uygulamaları, yapılmıştır. Albi-Feldzer ve ark⁷⁰ çalışmasında ropivakainle subkutan meme ve aksilla bölgesine ve 2. ve 3. interkostal infiltrasyon uygulanmış, diğer grubu da kontrol grubu kabul edip diğer tüm işlemleri serum fizyolojikle uygulamışlardır. Postoperatif 48 saat boyunca ölçülen VAS değerinde, ropivakain uygulanan grupta VAS skoru (2,5 cm'in altında) kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir. Postoperatif 3, 6, 12. aylarda bakılan DN4 nöropatik ağrı insidansı yönünden iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Postoperatif 3. ay DN4 nöropatik ağrı insidansı interkostal blok yapılan grupta %24 olup, bizim çalışmamızdaki DN4 nöropatik ağrı oranına (%6,7) göre yüksek gözlenmiştir. Postmastektomi sendromunda en çok gözlenen interkostobrakial nöralji şikayetini engellemek için sadece interkostal sinir bloğu yerine, interkostobrakial sinir (n. interkostal sinirin lateral dalı) blok tekniğini kullanmak daha uygun olacaktır.

Farmakolojik ajanlar, meme kanseri cerrahisi analjezi yöntemlerine ilave olarak multimodal analjezi şeklinde kullanılmaktadır. Fassoulaki ve ark²⁶ multimodal analjezi uygulanan çalışmasında, gabapentin (oral), cerrahi alana, brakial pleksus bölgesine ve 3, 4, 5. interkostal bölgeye ropivakainle enjeksiyon yapılan hastalarda postoperatif 8. güne kadar ölçülen VAS düzeyleri ve parasetamol ihtiyacı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük gözlenmiştir.

Postoperatif 3. ayda multimodal tedavi alan grupta aksilla ve kol ağrısı (%45,%59), analjezik ilaç kullanımı(%0), kontrol grubu aksilla, ve kol ağrısına (%14,%23) ve analjezik ilaç kullanımına (%23) göre daha düşük izlenmiş olup, duyu kaybı yönünden fark görülmemiştir, ancak 6. ayda aksilla, göğüs ve kol ağrı insidansında, ve ilaç kullanımında iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Iohom ve ark¹¹¹ paravertebral bölgeye sürekli lokal anestezi infüzyonu ve iv asetaminofen ve parecoxib uygulanan multimodal tedavi grubundaki hastalarda, postoperatif 5 gün boyunca istirahat ve hareket halindeki VAS değerleri kontrol grubuna ($p \leq 0,04$) anlamlı düşük gözlemlendi ve postoperatif 10. haftada kontrol grubuna göre daha düşük mevcut ağrı indeksi (PPI) izlendi. Çalışmamızda İKBS blokajına ek olarak analjezi yöntemi olarak tramadol ile HKA uygulamamız, multimodal analjezi tekniğinin postoperatif kronik ağrıyı azalttığı düşüncesini desteklemektedir.

Kontrolsüz akut postoperatif ağrının, kronik ağrı geliştirmesiyle ilgili örnek vericek olursak, Mohamed SA. ve ark¹⁸, meme kanseri cerrahisinde, hastaları 4 gruba ayırdığı çalışmasında, serum fizyolojik, bupivakain plain , bupivakain plain+ 150 µg klonidin, bupivakain+200 µg klonidinle yara yeri kapanmasından önce cerrahi alan irrigasyonu uygulamıştır. Kontrol grubunda VAS skoru 3'ün üzerinde bulmuştur. Postoperatif kronik nöropatik ağrı (DN4) insidansını sırasıyla 1. ayda (%31.43,%11.43,%17.14,%14.29) ve 2. ayda (%34.29,%14.29,%17.14,%14.3) , kontrol grubuna göre diğer 3 grupta kronik nöropatik ağrı gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlemiştir⁶⁶. Bizde çalışmamızda uyguladığımız interkostobrakial sinir blokajı ve tramadol ile

HKA tedavisi sayesinde postoperatif akut ağrı düzeyi oldukça düşük ve kabul edilebilir oranda bulduk. Ancak iki grupta da akut ağrı ve tramadol gereksinimi arasında fark bulunamadı.

Çalışmamızda kullanılan operasyon sırasında İKBS'nin kılıfına enjeksiyon yapılması, literatürde rastlamadığımız yeni bir yöntemdir. İntraoperatif uygulanan İKBS blokajının pratik olması ve kronik nöropatik ağrı gelişimini azaltması özelliğiyle diğer tekniklere üstünlük sağlayabileceği gösterilmiştir.

SONUÇ

Unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon cerrahisi geçiren hastalarda, operasyon sırasında interkostobrakial sinir blokajının postoperatif analjezik tüketimine ve kronik ağrı oluşumuna etkilerini araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz verilerde;

1. Sinir bloğu yapılan grupta postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ay VAS düzeyi ve postoperatif 1. hafta ve 3. ayda nöropatik ağrı (DN4 skoru ≥ 4) gelişimi, sinir bloğu yapılmayan gruba göre daha düşüktür ($p < 0,05$). Sinir bloğu uygulanan grupta, kronik nöropatik ağrı gelişimi azalmıştır.
2. Grup BT ve Grup T'nin ASA grubu ve yaş ortalaması değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$), nöropatik ağrı gelişen grupla, diğer nöropatik ağrı gelişmeyen grup arasında da yaş ortalaması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).
3. Hastaların postoperatif 48 saat boyunca OAB, KAH, solunum sayısı gibi vital bulgu değerleri ve ilaç yan etkisi olarak bulantı-kusma ve sedasyon skala bulguları yönünden çoğu zaman iki grup arasında fark izlenmedi ($p > 0,05$).
4. İki grup arasında, postoperatif 48 saat boyunca HKA ile tüketilen tramadol ilaç düzeyi ile VAS skoru karşılaştırılmasında, anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). İnterkostobrakialsinir bloğu akut ağrıyı azaltmamıştır.

5. İnteroperatif uygulanan interkostobrakial sinir bloğunun meme cerrahisi sonrası kronik nöropatik ağrı gelişimini yani postmastektomi sendromunu engellemede başarılı olan ve literatürde rastlamadığımız yeni bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD et al. *The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. Cancer Epidemiol.* 2012 Jun;36(3):237-48.
2. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. *Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain* 2006; 7: 626–34.
3. Shapiro FE. *Anesthesia for outpatient cosmetic surgery. Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 704–10.
4. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H et al. *Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. J Am Med Assoc* 2009; 302: 1985–92.
5. Alves Nogueira Fabro E, Bergmann A, do Amaral E Silva B, Padula Ribeiro AC, de Souza Abrahão K, da Costa Leite Ferreira MG, et al. *Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risks Breast.* 2012 Jun ;21(3):321-5.
6. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH: *Neuropathic pain following breast cancer surgery: Proposed classification and research update. Pain* 2003; 104:1–13.
7. Clifford Gevirtz, MD, MPH. *Chronic Pain Syndromes After Mastectomy* . Lippincott Williams & Wilkins,2010; 800-787-8981.

8. Naja Z, Lonnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia* 2001; 56:1184–8.
9. Richardson J, Lonnqvist PA. Thoracic paravertebral block. *Br J Anaesth* 1998; 81: 230–8.
10. Weltz CR, Greengrass RA, Lysterly HK. Ambulatory surgical management of breast carcinoma using paravertebral block. *Ann Surg* 1995; 222: 19–26.
11. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Shah RD, Goulden C. A prospective, randomized comparison of interpleural and paravertebral analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75:405–8.
12. G.K.G. Raghavendra, R.H. Sreenivasa², K. Ashok³, P. Chitsabesan², N.R. McLean¹, M. Youssef¹ et al. Surgically placed wound catheters (SPWC) and local anaesthetic infusion in breast surgery: Efficacy and safety analysis *Breast Disease* 2011/2012;33: 1–8.
13. Vigneau A, Salengro A, Berger J, Rouzier R, Barranger E, Marret E. A double blind randomized trial of wound infiltration with ropivacaine after breast cancer surgery with axillary nodes dissection. *BMC Anesthesiol.* 2011 Nov 24;11:23.
14. Aufforth R, Jain J, BSC, Morreale J, Baumgarten R, Falk J et al. Paravertebral Blocks in Breast Cancer Surgery: Is There a Difference in Postoperative Pain, Nausea, and Vomiting *Ann Surg Oncol* 2012;19:548–552.
15. Sidiropoulou T, Buonomo O, Fabbi E, Silvi M, Kostopanagiotou G, Sabato AF. Prospective Comparison of Continuous Wound Infiltration with

Ropivacaine Versus Single-Injection Paravertebral Block After Modified Radical Mastectomy. Anesth Analg. 2008 Mar;106(3):997-1001.

16. Kotake Y, Matsumoto M, Morisaki H, Takeda J. The effectiveness of continuous epidural infusion of low-dose fentanyl and mepivacaine in perioperative analgesia and hemodynamic control in mastectomy patients. *Journal of Clinical Anesthesia* 2004;16:88—91.

17. Patricia M. Riezebos, Marc M. Snoeck, Henry J. Kleine Koerkamp, A field block for breast cancer surgery: technical aspects and a pilot study. *The Breast Journal*, 2011; Volume 17 Number 5, 550–552.

18. Abdullah TI, Iddon J, Barr L, Baildam AD, Bundred NJ. Prospective randomised controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998;85: 1443±5.

19. Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. *Journal of Postgraduate Medicine* 2002;48(2):109—12.

20. Bosek V, Cox CE. Comparison of analgesic effect of locally and systemically administered ketorolac in mastectomy patients. *Annals of Surgical Oncology* 1996;3(1):62—6.

21. Legeby M, Segerdahl M, Sandelin K, Wickman M, Östman K, Olofsson C. Immediate reconstruction in breast cancer surgery requires intensive post-operative pain treatment but the effects of axillary dissection may be more predictive of chronic pain. *The Breast* 2002;11:156—62.

22. Crousier M, Cognet M, Khaled M, Gueugniaud PY, Piriou V. *Effect of ketamine on prevention of postmastectomy chronic pain. A pilot study. Ann Fr Anesth Reanim.* 2008 Dec;27(12):987-93.
23. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. *Perioperative Intravenous Lidocaine Decreases the Incidence of Persistent Pain After Breast Surgery. Clin J Pain* 2012;28:567–572.
24. Amr YM, Yousef AA. *Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain.* 2010 Jun;26(5):381-5. Available from: URL: yasser.amr@gmail.com.
25. O. J. Vilholma, S. Coldb, L. Rasmussenc and S. H. Sindrupa *Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. Eur J Neurol.* 2008 Aug;15(8):851-7.
26. Fassoulaki A, Triga A, Melemen A, Sarantopoulos C: *Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Anesth Analg* 2005; 101:1427–32.
27. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemen A, Hogan Q. *Regional Block and Mexiletine: The Effect on Pain After Cancer Breast Surgery Regional Anesthesia and Pain Medicine*,2001(May-June); Vol 26, No 3: pp 223–8.
28. Rowbotham D. *Gabapentin: a new drug for postoperative pain? British Journal of Anaesthesia* 2006;96(2):152—5.

29. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast.* Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
30. April EW. *Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast.* 3rd edition. Williams&Wilkins AWaverly Company, 1996; 12–14.
31. Spratt JS, Tabin GR. *Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philedelphia. London: W.B.Saunders. 1995;22- 42.*
32. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. *Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1.Türkiye, İstanbul. Nobel,2002; 537- 542.*
33. Bland I. Kirby, Michael P. Veziridis, Copeland EM, *The breast comprehensive management of benign and malignant disease. Schwartz Principles of Surgery Geçim E. seventh edition Meme,2005; 14: 545- 579.*
34. Sinnatamby CS .*Last’s Anatomy Regional and Applied. 10 th ed. Edinburg, Lon-don :Churchill & Livingstone; 1999; P.10, 174-8, 211-13.*
35. Romrell LJ, Blend KI. *Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders,1995; 16-21.*
36. Merskey H, Bogduk N: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle:1994;S:394.*

37. Bonica JJ: *Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990; p 28-94.*
38. Cerero F, Mersky H: *What is a Noxious Stimulus? Pain Forum*1995; 5(3): 157-161
39. Yegül : *Ağrı ve Tedavisi (Yapım Matbaacılık, İzmir). 1993, S:1-15.*
40. Aydın I: *Ağrının Fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 51(Özel Ek B2005; 8-13.
41. Erdine S: *Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul),2007.*
42. Warren KA, Rothenberg R: *The Nature of Pain: Pathophysiology. JCR: J Clin Rheumatol*,2005; 11(2): 11-15.
43. Galluzzi KE: *Management of Neuropathic Pain. J Am Osteopath Assoc* 2005;105:12-19
44. Harden RN: *Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Neurologist*,2005; 11: 111-122.
45. Tan E. *Nöropatik Ağrı, 2009.*
46. Tan E. *Nöropatik Ağrı Kılavuzu, 2013.*
47. *ASA Task Force Anesthesiology* 1995;82: 1071-1081.
48. Yücel A. *Postoperatif Analjezi, 2004.*
49. Yücel A. *Hasta kontrollü analjezi el kitabı. 2. Baskı. İstanbul: And Matbaacılık, 1998:5-30,243-53.*
50. Esener Z. *Klinik anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007:28-30,435-52,544-637.*

51. Kayaalp SO. *Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Ulucan Matbaacılık, Ankara 1988; 2: 1884-928.
52. Tulunay M. *Postoperatif Ağrı Tedavisinde Opioid Ve Nonopioid Analjezikler.* Ağrı Derg 1992; 4(2): 12-26.
53. Dökmeci , Ulugöl A. *Opioid Analjezikler. Farmakoloji. Dökmeci , Saray Medikal Yayıncılık, İzmir 1996; 433-47.*
54. Bovill JG. *Opioid Drugs. In: Anaesthetic Physiology And Pharmacology.* Mac Caughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM, Churchill Livingstone, London 1997; 227-53.
55. Raffa RB, Friederich E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. *Opioid And Nonopioid Components Independently Contribute To The Mechanism Of Action Of Tramadol An “Atypical” Opioid Analgesic. J.Pharmacol. Exp. Therapy* 1992; 260: 275-285.
56. Strichartz GR: *Neural physiology and local anesthetic action. In: Neural blokade in clinical anesthesia and management of pain, 3rd ed, (ed): MJ Cousins, PO Bridenbaugh. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998; pp 35-54.*
57. Dahl JB, Kehlet H: *Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Eds), Wall and Melzack’s Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2006;635-651.*
58. Miller RD, Hondeghem LM. *Lokal Anestezikler (çeviri: Z. Özünler). Katzung BG (Ed) Temel ve Klinik Farmakoloji Lange. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995;s.520-40.*

59. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*. Philadelphia: Lea Febiger, 1993:1232-81,1317-49.
60. Kayaalp O, *Lokal anestezikler, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 10. Baskı, Ankara, Hacettepe taş kitapçılık, 2002;792804.
61. Aasvang E, Kehlet H: *Surgical management of chronic pain after inguinal hernia repair*. *Br J Surg* 2005; 92:795–801.
62. Aasvang E, Kehlet H: *Chronic postoperative pain: The case of inguinal herniorrhaphy*. *Br J Anaesth* 2005; 95:69–76.
63. Perkins FM, Kehlet H. *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors*. *Anesthesiology* 2000;93:1123–33.
64. Macrae WA. *Chronic pain after surgery*. *Br J Anaesth* 2001;87:88–98.
65. Macrae WA. *Chronic post-surgical pain: 10 years on*. *Br J Anaesth* 2008; 101:77–86.
66. Mohamed SA, Abdel-Ghaffar HS *Effect of the addition of clonidine to locally administered bupivacaine on acute and chronic postmastectomy pain* *J Clin Anesth*. 2013 Feb;25(1):20-7.
67. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. *Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery*. *Anesth Analg* 2006; 103:703–8.
68. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. *Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer*. *Br J Cancer* 1996; 74:2024–31.

69. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68:343–7.
70. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme E E, Hamouda S, Motamed C, Dubois PY, Jouanneau L et al. Double-blind Randomized Trial of Wound and Intercostal Space Infiltration with Ropivacaine during Breast Cancer Surgery: Effects on Chronic Postoperative Paint Anesthesiology. 2013 Feb;118(2):318-26.
71. Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire–short form. *Clin J Pain* 2003;19:315-6.
72. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57.
73. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20.
74. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1555-65.
75. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6:e1000047.
76. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36.

77. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. *A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish Version of DN4. J Pain* 2010;11:1129-35.
78. Van Seventer R, Vos C, Giezeman M, Meerding WJ, Arnould B, Regnault A et al. *Validation of the Dutch Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. Pain Pract.* 2012 Oct 31.
79. Golan-Vered Y, Pud D. *Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain and Its Relation to Cluster Symptoms in Breast Cancer Patients Treated with Paclitaxel Pain Pract.* 2013 Jan;13(1):46-52.
80. Romundstad L, Breivik H, Skolleborg K, Roald H, Romundstad P, Stubhaug A. *Chronic pain and sensory changes after augmentation-mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. Pain* 2006;124:92–9.
81. Kaasa T, Romundstad L, Roald H, Skolleborg K, Stubhaug A. *Hyperesthesia one year after breast augmentation surgery increases the odds for persisting pain at four years: a prospective four-year follow-up study. Scand J Pain* 2010;1:75–81.
82. Aasvang EK, Brandsborg B, Jensen TS, Kehlet H. *Heterogeneous sensory processing in persistent postherniotomy pain. Pain* 2010;150:237–42.
83. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. *Postoperative hyperalgesia: Its clinical importance and relevance. Anesthesiology* 2006; 104:601–7.

84. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. *Assessment of morbidity from complete axillary dissection. Br J Cancer* 1992;66:136–8.
85. Krøner K, Krebs B, Skov J, Jørgensen HS. *Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. PAIN* 1989;36:327–34.
86. Smith WC, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. *A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. Pain* 1999; 83:91–5.
87. Andersen KG, Kehlet H. *Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. J Pain* 2011;12:725–46.
88. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH. *Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. J Pain* 2008;9:813–22.
89. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. *The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. Br J Cancer* 2008;99:604–10.
90. Paredes JP, Puente JL, Potel J. *Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. Am J Surg* 1990;160(5):525–8.
91. Wicksell RK, Olsson GL. *Predicting and preventing chronic postsurgical pain and disability. Anesthesiology* 2010; 113:1260–1.

92. Freeman SR, Washington SJ, Pritchard T, Barr L, Baidam AD, Bundred NJ. Long term results of a randomised prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve Department of Surgery, University Hospitals of South Manchester. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Apr;29(3):213-5.
93. Aypar Ü. Postoperatif analjezi ilkeleri ve analjezik, antiinflamatuvar ilaçların yeri. In: Gökçe Kutsal Y, ed. *Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı*. Ankara 1999; 90-101.
94. Rafa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267(1):331-285.
95. Spacek A. Combination infusion analgesia: an alternative to PCA [Review]. *AnesthesiolIntensivmed* 1999;34:363-6.
96. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Mec* 1997;25:207-13.
97. Kate L, Daryl L. Williams: Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:461-465.
98. Panaratana R.Yimyaem et al: Postoperative pain management by acute pain service in a University Hospital, Thailand. *Acute Pain* 2006;8:161-167.
99. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998;5: 155-159.

100. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-184.
101. Kovac AL: Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-243.
102. Fujii Y: Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for breast surgery. *Clin Drug Invest* 2006;26:427-437.
103. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Seifrin P et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:495-501.
104. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91:109-118.
105. Oddby-Muhrbeck E, Jakobsson J, Andersson L, Askergrén J: Postoperative nausea and vomiting: a comparison between intravenous and inhalation anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:52-56.
106. Hammas B, Thorn SE, Wattwil M: Superior prolonged antiemetic prophylaxis with a four-drug multimodal regimen-comparison with propofol or placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:232-237.
107. Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, Ocegüera-Villanueva A, Gómez-Romo S, Alvarez Villaseñor AS et al. Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer Gómez-Hernández et al. *BMC Cancer*. 2010 Dec 23;10:69

108. Şitilci A. T, Özyuvacı E, Alkan Z, Demirgan S, Yiğit Ö. *Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi. AĞRI 2010;22(3): 109-116.*

109. Doss NW, Ipe J, Crimi T, et al. *Continuous thoracic epidural anesthesia with 0.2% ropivacaine versus general anesthesia for perioperative management of modified radical mastectomy. Anesthesia & Analgesia 2001;92(6):1552 -7.2001;26(5):444—50.*

110. Gonzalez-Arrieta ML, Martinez-Huerta MA, Ramirez-Ramirez Mde L. *Analgesic alternatives for the control of postoperative pain in radical mastectomy. Cir Cir.2004 Sep-Oct;72(5):363-8.*

111. Iohom G, Abdalla H, O'Brien J, Szarvas S, Larney V, Buckley E. *The associations between severity of early postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentration of stable nitric oxide products after breast surgery. Anesth Analg 2006; 103:995–1000.*

ÖZET

UNİLATERAL MASTEKTOMİ VE AKSİLLER LENF NODU DİSEKSİYON CERRAHİSİNDE İTERKOSTOBRAKİAL SİNİR BLOKAJININ POSTOPERATİF AKUT VE KRONİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

Meme kanseri cerrahisi sonrası görülen nöropatik ağrı postmastektomi sendromu olarak bilinir ve çok sık gözlenmektedir. Bu çalışmada, operasyon sırasında interkostobrakial sinirinin blokajının postoperatif analjezik tüketimine ve kronik ağrı oluşumuna etkilerini incelenmesi amaçlandı. Meme kanseri için modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan 60 hasta rastgele iki gruba ayrıldı, ilk gruba interkostobrakial sinir bloğu, 10 cc % 0,5 bupivakain ile cerrah tarafından operasyon esnasında sinirin kılıfına enjekte edildi (Grup BT, n=30). Blok işleminden 5 dakika sonra ise sinirin distal (aksillaya uzanan) kısımdan kesilme işlemi gerçekleştirildi. İkinci gruba ise herhangi bir blok işlemi uygulanmadı (Grup T, n=30). Her iki gruba da genel anestezi uygulandı ve postoperatif analjezi yöntemi olarak tamadol ile HKA (25mg bolus, 15 dakika kilit süresi, 4 saatlik doz 300 mg protokolü) tedavisi verildi.

Postoperatif 48 saat boyunca hastalar belli aralıklarla hemodinamik parametreler, total tramadol miktarı, bulantı-kusma, sedasyon gibi olası ilaç yan etkileri ve VAS skoru açısından takip edildiler. Meme cerrahisinden 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra, kronik nöropatik ağrı gelişimi, VAS skoru ve DN4 ağrı skoru ile

değerlendirildi. DN4 ağrı skoru 4 ve üzeri ise, kronik nöropatik ağrı pozitif kabul edildi.

Grupların postoperatif 48 saat boyunca VAS değerleri, tramadol ilaç düzeyi, hemodinamik parametreleri ve ilaç yan etkileri karşılaştırıldığında fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak hastaların postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ay VAS ve 1. hafta ve 3. ay DN4 kronik nöropatik ağrı skoru, interkostobrakial sinir bloğu yapılan grupta, diğer gruba göre düşük gözlendi ($p<0,05$).

Literatürde rastlanmayan interkostobrakial sinir bloğu yeni bir teknik olup, meme cerrahisi sonrası görülen kronik nöropatik ağrı gelişimini azaltmada başarılı olmuştur. Ancak postoperatif akut ağrı üzerine herhangi bir olumlu etki tespit edilmemiştir.

SUMMARY

THE EFFECTS OF INTERCOSTOBRACHIAL NERVE BLOCK ON ACUTE AND CHRONIC POSTOPERATIVE PAIN AFTER UNILATERAL MASTECTOMY AND AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION SURGERY

The postmastectomy pain syndrome (PMPS) is a common situation regarded as a chronic neuropathic pain condition after surgery for breast cancer. In this study we have investigated the effects of intercostobrachial nerve blockade during breast surgery on postoperative analgesic consumption and chronic pain incidence. 60 patients underwent modified radical mastectomy with axillary dissection for breast carcinoma were randomly divided into two groups, on the first group intercostobrachial nerve block was performed by the surgeon during surgery with on 10cc % 0,5 bupivacaine injected than nerve was sectioned from the distal part five minutes after injection (Group BT; n=30); intercostobrachial nerve block was not performed on the second group (Group T; n=30). Both groups underwent general anesthesia and postoperative analgesia with tramadol PCA (a bolus dose of 25 mg, a lock-out time of 15 minute and a maximum dose of 300 mg with 4 hours limited were performed) was administered.

Pain severity (VAS), analgesic consumption, hemodynamics, and side effects were recorded in the first 48 hours postoperatively. The frequency of neuropathic pain was assessed using the Douleur Neuropathique 4-question survey (DN4) and visual analog scores (VAS) in the first postoperative week, first

and third postoperative months. If patients DN4 score is above 4 we have noted positive for neuropathic pain.

Intercostobrachial the nerve block group DN4 scores on the 1st postoperative week and 3rd postoperative month and VAS scores on the 1st week, 1st and 3rd postoperative month after surgery were significantly lower in the Grup BT compared to control group.

No significant difference was observed in acute postoperative pain scores, tramadol consumption, hemodynamics and adverse effects such as nausea-vomiting between groups.

The intercostobrachial nerve block is a new technique that is not found in the literature, and it is an effective method to reduce the chronic neuropathic pain development after a breast cancer but did not decrease acute postoperative pain.

EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İlaç Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Başkan Yardımcılığı

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Evrak Birimi Gözetim Servisi
Tarih: 18.05.2012 Evrak No: 0045316
007007640324
İş Takip No: 640324 Evrak Ek:

Sayı : B.10.1.ITK.0.08.00.00
Konu : Klinik Araştırma [2012-T4137-03-185]

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON A. D.
ANKARA

İlgi : (a) Bakanlık evrak kayıt 16.05.2012 tarih, 44580 sayılı yazımız
(b) Bakanlık evrak kayıt 17.05.2012 tarih, 35078 sayılı ve 640324 e-takip no' lu yazınız

Doç. Dr. Nurten İnan' ın sorumluluğuna yapılması planlanan ve "Unilateral mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu cerrahisi sırasında bupivakainle interkostabrakial sinir blokajının postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine etkisi" konulu çalışma ile ilgili olarak;

İlgi (a) sayılı yazımız ile koşullu uygunluk verilmiştir. İlgi (b) sayılı yazınızla sunulan koşul/koşulların yerine getirildiği görülmüş olup, çalışmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin koordinatör merkez, Etik Kurul ve ilgili diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Demet Aydıllı

Dr.Ecz. Hilal İLBARS Y.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No: 5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

09.05.2012

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

"unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon cerrahisi sırasında bupivakainle interkostabrakial sinir blokajının postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine etkisi"adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.


Doç.Dr. K.Okhan AKIN
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

ASLI GİBİDİR

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	unilateral mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyon cerrahisi sırasında bupivakainle interkostabrakial sinir blokajının postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ.DR. Nurten İNAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anestezi ve Reanimasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☒			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer ise belirtiniz Akademik Çalışma (Uzmanlık tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

ASLI GİBİDİR

Zelma ÖZBİLGE

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri



KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:72	Tarih: 09 / 05 / 2012			
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. K. Okhan AKIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. K. Okhan AKIN Bşk.	Biyokimya ve Klinik Biyokimya	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Op.Dr.Ömer Faruk Taner Bşk. Yrd.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr Deniz Erbaş	Fizyoloji	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa N. İlhan	Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hastalıkları	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr Nermin Çapan	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer. Eğ. Ve Arş.Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr Ülkü Yazıcı	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer. Eğ. Ve Arş.Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr Emel Türkbey	Farmakoloji (PhD)	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr Baran Acar	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Derun Taner Ertuğrul	Endokrinoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Cem Hasan Razi	Çocuk Alerjisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Berkan Reşorlu	Üroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Reyhan Sönmez Özcan	Avukat	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR

Zelma ÖZBİLGE

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

ÖZGEÇMİŞ

- Adı** : Ayşe Tuğba
- Soyadı** : Tecirli
- Doğum yeri ve tarihi** : Ankara- 13/03/1983
- Eğitimi** : Araştırma Görevlisi Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi ve Reanimasyon AD. 2009- Halen
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007
Dikmen Süper Lisesi, 2001

Ankara Tevfik İleri Ortaokulu, 1997

İbni Sina İlköğretim Okulu, 1992
- Yabancı dil** : İngilizce
- Üye olduğu bilimsel kuruluşlar** : Yok
- Bilimsel etkinlikler** : Unilateral Mastektomi ve Aksiller Lenf Nodu Diseksiyon Cerrahisinde İnterkostobrakial Sinir Blokajının Postoperatif Akut ve Kronik Ağrı Üzerine Etkisi. Tez çalışması.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 46. Ulusal Kongresi Katılımı.

Sinir Stimülatörü ve Ultrason Uygulamalı Periferik Sinir Blokları Kursu Katılımı.