

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GASTREKTOMİ OLGULARINDA YARA YERİNE
UYGULANAN SÜREKLİ LEVOBUPİVAKAİN
İNFÜZYONUNA ADJUVAN MAGNEZYUM SÜLFAT
EKLENMESİNİN POSTOPERATİF ANALJEZİ KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuna BALCI

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Feyhan ÖKTEN

ANKARA

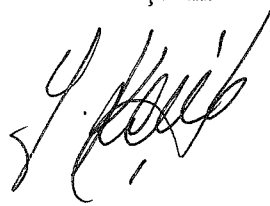
2011

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Gastrektomi Olgularında Yara Yerine Sürekli Levobupivakain İnfüzyonuna Adjuvan Magnezyum Sülfat Eklenmesinin Postoperatif Analjezi Kalitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi başlıklı , Dr.Tuna Balcı'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

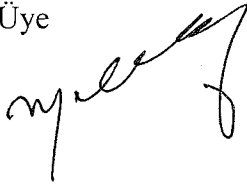
Tez Savunma Tarihi: 14/02/2011

Prof.Dr. Yüksel KEÇİK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkan Vekili
Jüri Başkanı

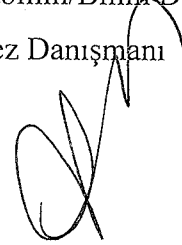


Prof.Dr.Melek TULUNAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı

Üye



Prof.Dr.Feyhan ÖKTEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı ,
Tez Danışmanı



ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm oluşum aşamalarında bilimsel desteğinin yanında sevgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Feyhan Ökten'e, Anesteziyoloji ve reanimasyon asistanlık öğrenimim süresince verdikleri destek ve sağladıkları katkılar için başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocamız Prof. Dr. Handan Cuhruk'a ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın oluşum ve yürütülme aşamalarında bilgi ve tecrübelerini paylaşarak, benimle beraber emek vermiş olan Prof. Dr. Neslihan Alkış, Doç. Dr. Zekeriyya Alanoğlu, Uzm. Dr. Ali Abbas Yılmaz ve Uzm. Dr. Başak Ceyda Meço'ya, başta Dr. G. Nevin Çakıcı Özünlü, Dr. Helin Aktaş, Dr. Ayşegül Tarhan, Dr. R. Selin Aybar olmak üzere çalışma verilerinin toplanması aşamasında bana yardımcı olan tüm arkadaşlarıma, tezimin yazım aşamasında çok kıymetli teknik bilgisini benimle paylaşan Uzm. Dr. Hakan Yılmaz'a;

Tez çalışmamın istatistiksel analizi konusunda yardımlarını esirgemeyen Zeynep Bıyıklı ve Can Ateş'e;

Cerrahi Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri ile birlikte tüm Ankara Tıp Fakültesi Cebeci Müşterek Ameliyathanesi çalışanlarına, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda görevli değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli mesai arkadaşım tüm hemşire, teknisyen ve personellere;

Bu satırları yazabilmemi borçlu olduğum, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim aileme ve tezimin yazım aşamasında sabır ve anlayışını benden esirgemeyen Lale Tunçyürek'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 AKUT AĞRI MEKANİZMASI.....	5
2.2 AĞRI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	10
2.3 POSTOPERATİF AĞRI NEDEN KONTROL ALTINA ALINMALIDIR	13
2.4 POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	15
2.5 POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNDE REJYONEL ANESTEZİ UYGULAMALARI	33
2.6 LOKAL İNFİLTRASYON.....	38
2.7 HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ.....	40
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
4 BULGULAR.....	53
5 TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	81
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Demografik verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	53
Tablo 2 Preoperatif Sistemik Hastalıklar	54
Tablo 3 Cerrahi süre, anestezi süresi ve cerrahi tipi	54
Tablo 4 Postoperatif analjezik ve analjezik yöntem yan etkileri	55
Tablo 5 İlk ek analjezik talebi zamanları	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	On-Q Pain Buster® Pain Relief System	39
Şekil 2	Soaker® kateter	40
Şekil 3	Periton kapatılıp, kateterler yerleştirildikten sonraki görünüm	50
Şekil 4	Cilt kapatıldıktan sonraki görünüm	50
Şekil 5	VAS (visual analog scale).....	52
Şekil 6	İstirahat VAS (visual analog scale) skorları	56
Şekil 7	Öksürük esnasındaki VAS (visual analog scale) skorları	57
Şekil 8	Yürüme esnasındaki VAS (visual analog scale) skorları.....	58
Şekil 9	İstirahat NRS (numerical pain rating scale) skorları	59
Şekil 10	Öksürme esnasındaki NRS (numerical pain rating scale) skorları	60
Şekil 11	Yürüme esnasındaki NRS (numerical pain rating scale) skorları.....	61
Şekil 12	İstirahat VRS (verbal pain rating scale) skorları	62
Şekil 13	Öksürük esnasında VRS (verbal pain rating scale) skorları	63
Şekil 14	Yürüme esnasında VRS (verbal pain rating scale) skorlarının karşılaştırılması.....	64
Şekil 15	Sedasyon skorları.....	65
Şekil 16	Pulse oksimetre satürasyon değerleri.....	65
Şekil 17	Sistolik kan basıncı düzeyleri	66
Şekil 18	Diastolik kan basıncı düzeyleri.....	66
Şekil 19	Kalp hızı.....	67
Şekil 20	Solunum frekansı	67
Şekil 21	HKA cihazı denenen bolus sayısı	68
Şekil 22	HKA cihazı verilen bolus sayısı.	69
Şekil 23	Hastaların ek analjezik gereksinimi açısından karşılaştırılması.	70
Şekil 24	Preoperatif ve postoperatif ilk üç gündeki magnezyum düzeyleri.....	71
Şekil 25	İlk mobilizasyon, ilk gaz çıkarma, ilk defekasyon, ilk oral alım ve taburculuk kriterlerine ulaşma süreleri	72

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi faktörler (girişim yeri, cerrahi kesi şekli vb.), kişinin psikolojik durumu ve ağrıya cevabı, uygulanan farmakolojik tedavi gibi birçok faktöre bağlı olması nedeniyle, ağrı tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen günümüzde optimizasyonu hala tam olarak sağlanamayan bir ağrı şeklidir. Cerrahi girişim; kesi yerinden prostoglandinler, histamin, serotonin vs. salınımı ile lokal doku hasarı oluşturur ki bu hasara organizmanın tepkisi 'ağrı' deneyimini oluşturur.

Cerrahi stres yanıtlarının ve organ disfonksiyonunun engellenmesi için yöntemler günümüzde multimodal konseptlerle tarif edilir ve ağrı tedavisi bu yöntemlerin en önemli parçasını oluşturur. İyi kontrol edilmeyen postoperatif ağrı, periferik ve santral sensitizasyonla kronik ağrı ve allodiniya dönüşebilmektedir¹.

Ağrı kliniğine başvuran hastaların %20'sinde geçirilmiş operasyon olduğu belirlenmiştir. Postoperatif dönemde %30-86 gibi orta-şiddetli ağrı olmakta ve hastaların sadece %25'i postoperatif analjeziden memnun kaldıklarını ifade etmektedirler².

Büyük operasyonlardan sonraki ağrının modern yaklaşımlarla tedavisinde birçok farklı analjezik yöntem tarif edilmesine rağmen, günümüzde yan etkisi olmayan bir yöntem henüz tanımlanmamıştır. Postoperatif ağrının konvansiyonel tedavisi opioidler ve nonopioid analjezik ilaçlarla sağlanmakla birlikte, bu ilaçların bilinen yan etkileri, zaman içinde dozlarının azaltılmasına yönelik tekniklerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur³.

Ağrının oluşumunda, trasdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarındaki yolaklarda multifaktöriyel patogenezin rol oynadığı düşünülürse, ağrının önlenmesi ve tedavisi de multimodal strateji ile sağlanabilir. Bu fikirden yola çıkarak multimodal analjezi kavramı oluşturulmuş, böylece farklı analjeziklerin küçük dozlarının sinerjistik etkilerinden yararlanılırken yan etkilerin minimal olması sağlanmıştır⁴. Düşük doz opioidler ve nonopioidler, lokal anestezipler, ketamin, asetaminofen, NSAİİ'ler ve periferik blokların

kombinasyonu bu amaçla kullanılmaktadır. Multimodal analjezinin olmazsa olmazı ise, en ucuz ve en etkin analjezik olan morfindir. Ancak, morfinin yüksek dozlarının yan etkileri, ağrının yan etkilerinin önüne geçebilmektedir. Bu bağlamda klinisyenler günümüzde lokal anestezi tekniklerine doğru yönelmişlerdir⁵. Epidural ve intratekal analjezi yöntemleri altın standart olarak kabul edilmelerine rağmen, pahalı, invazif ve sınırlı operasyonlarda etkili olmaları nedeniyle yeni teknikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Kesi yerine lokal anestezi infiltrasyonunun, hasar yerinden çıkan noxious impulsların transmisyonunu inhibe ederek periferik ağrıyı modüle ettiği gösterilmiştir^{6,7}.

Yara yerine lokal anestezi uygulamasını 1935’de ilk kez Capelle uygulamıştır⁸. Bu yöntem, 1950’de Blades ve Ford tarafından torakotomide tekrar uygulanmış ancak etki süresi kısa ve sağlanan analjezi yetersiz bulunmuştur. 1980’lerin başına kadar ilgi görmeyen bu teknik, uzun etkili lokal anesteziklerin bulunmasından sonra tekrar popüler olmuştur. Kapatma sırasında yarayı yıkama, yaraya tekrarlayan enjeksiyon ve elastometrik, elastomerik veya elektronik pompalarla infüzyon uygulaması bu tekniğin uygulama yollarıdır. Yara yeri lokal anestezi infüzyonu, delikli kateter/kateterlerin farklı anatomik katlara, ya da aynı kata yerleştirilerek basit şekilde sabit hızda bir elastomerik pompa aracılığıyla (ON-Q Pain Buster®, I-Flow Corporation) veya elektronik hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazıyla programlanabilir bir şekilde uygulamasına dayalı bir tekniktir. Bu teknik, günümüzde hemen hemen tüm cerrahi girişimlerde kolektomi⁹, herni tamiri¹⁰, mastektomi, major abdominal cerrahi¹¹, abdominal histerektomi¹², sezaryen¹³, sternotomi¹⁴, torakotomi¹⁵, spinal cerrahi¹⁶, kolesistektomi¹⁷, çeşitli ortopedik girişimlerde^{18,19} yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Major abdominal cerrahiden sonraki ağrının mekanizması, spinal ve supraspinal mekanizmalarla izah edilmekte ve tedavisi multimodal strateji gerektirmektedir. Bu amaçla, IV HKA morfin ve NSAİİ’ler ile epidural lokal anestezi ve opioid kombinasyonları altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemlerin yanı sıra, epidural lokal anestezi uygulamasına ek olarak, sadece ketamin²⁰ ve

ketamin-midazolam kombinasyonu da²¹ gastrektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmıştır.

Abdominal cerrahide yara yerine lokal anestezi infüzyon ve infiltrasyonu uygulanan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Peritonun geniş bir alanı kaplaması, cerrahi kesinin çeşitliliği ve abdominal organların duyu innervasyonunun karmaşık oluşu sonuçların çelişkili olmasının başlıca nedenleridir. Yayın taramasında sadece gastrektomi hastalarında yapılmış ve multimodal analjezi amacıyla ON-Q ağrı pompası kullanılarak lokal anestezi infüzyonu uygulanmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Benzer şekilde yara yerine uygulanan lokal anestezi infüzyonuna adjuvan olarak magnezyum eklenmesinin etkinliğini araştıran çalışmaya da rastlanmamıştır. Ayrıca kaynakların incelenmesinde major abdominal cerrahide yara yerine lokal anestezi infüzyon yada infiltrasyonu ile postoperatif analjezi oluşturulmasına dair çalışmalarda başarı veya başarısızlığın net şekilde ortaya koyulmadığı görülmektedir. Karın duvarı ile abdominal organların geniş bir yüzeyi vardır ve etkin bir analjezi için hangi tabakaya ne kadar lokal anestezi verilmesi gerektiği hakkında halen tam bir görüş birliği yoktur.

Magnezyum, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve bununla ilişkili iyon kanallarının blokajı aracılığıyla periferik nosiseptif stimülasyonla oluşan nosisepsiyon ve santral sensitizasyonu önlemektedir. Çalışmalarda, perioperatif magnezyum infüzyonunun opioid analjezik ihtiyacını azalttığı ve indüksiyonda bolus şekilde uygulanmasının daha iyi ağrı kontrolü ile hasta memnuniyeti sağladığı gösterilmiştir²². Ancak, IV magnezyum uygulamasının postoperatif analjezide etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{23, 24}.

Bu çalışmada, total ve subtotal gastrektomi girişimlerinden sonra, elastomerik ON_Q ağrı pompasına bağlı çok delikli iki adet Soaker® kateterin, parietal periton ve transvers fascia arasına karşılıklı olarak yerleştirilerek , bu kateterler aracılığıyla, yara yerine sürekli levobupivakain infüzyonu uygulanan hastalar ile levobupivakaine magnezyum ilave edildiği hastalarda, her iki grubun postoperatif

analjezik gereksinimlerinin, istirahatte, öksürme ve yürüme esnasındaki ağrı skorlarının, kullanılan ilaçların yan etkilerinin ve erken dönem gastrointestinal derlenme, mobilizasyon ile taburculuk kriterlerine ulaşma süresinin ve hasta memnuniyetinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT AĞRI MEKANİZMASI

Ağrı tanımı güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) Taksonomi Komitesi'ne göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar ile tanımlanabilen hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir.²⁵ Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoşça gitmeyen bir yapıda olduğundan her zaman öznelidir. Hasta, bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekim de bunu ağrı olarak kabul etmelidir. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Ağrıya yanıt kişiler arasında veya aynı kişide değişik zamanlarda farklılık göstermektedir.

Ağrının temel öğeleri; nosisepsiyon- ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlardır. Nosisepsiyon, nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturabilecek uyarılara karşı sinir sistemi içinde oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı algılanmasının birçok duysal, emosyonel, davranışsal etkenlerden etkilenen karmaşık bir olay olduğu akılda tutulmalıdır.

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

Transdüksiyon; duysal sinir uçlarında noksiyöz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yolların 3 bileşeni vardır; (a) spinal korda ulaşan primer sensöriyel afferent nöronlar, (b) spinal korddan, beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve (c) talamokortikal projeksiyondur.

Modülasyon; transmisyon iletinin inen nöronal yollarla baskılanmasıdır.

Persepsiyon; transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyonun birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özelliklerle etkileşerek ağrının algılanmasını sağladığı son aşamadır²⁵.

Bu olaylardan transdüksiyon anatomik olarak periferde, transmisyon periferde, spinal kordda ve talamokortikal dağılımda, modülasyon spinal kordda ve persepsiyon üst merkezlerde gerçekleşir. Buna göre nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımı 4 bölümde incelenebilir; nosisepsiyon ve çevresi, spinal kord dorsal boynuz nöronları, nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar ve ağırlı uyararı baskılayan antinosiseptif yollar²⁵.

Ağrıyı klinik olarak iki kategoriye ayırmak mümkündür. Akut ağrı; esas olarak nosisepsiyon kaynaklı ağrıdır. Kronik ağrı; nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla rol aldığı ağrıdır. Ağrı aynı zamanda patofizyoloji (nosiseptif veya nöropatik), etiyoloji (postoperatif veya kanser ağrısı) ve etkilenen bölgeye göre de (baş ağrısı veya sırt ağrısı) sınıflandırılabilir.

Nosiseptörler cilt, subkutanöz yapılar, periost, eklemler, kaslar ve viseral dokularda bulunur. Nosiseptörler kimyasal, mekanik ve termal uyarılarla aktive olur. Nosiseptörlerin aktivasyonu stimulusun şiddeti veya sürmekte olan stimulusun frekansı ile orantılıdır. Periferik sinirler A (alt grupları; α , β , γ , δ), B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Nosiseptörler A-delta ve C liflerinin uçlarıdır. Miyelinli A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptör adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ve çok kısa süreli ağrı oluşur. Miyelinsiz C liflerinin uçları olan polimodal nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur, yavaş ileti hızıyla künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşturur. Bu sinir uçlarının stimülasyonunu sağlayan maddeler, bradikinin, prostoglandinler, lökotrienler, P-maddesi, asetil kolin, histamin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddelerdir. A-delta ve C-polimodal nosiseptörler aynı zamanda sensitizasyona yol açabilir. Sensitizasyon, nöral impuls aktivasyonunun normalden daha düşük eşikli stimulusla oluşmasıdır²⁶.

Nosiseptif ileti A-delta ve C lifleri ile posterior kökten spinal korda ulaşır. Eğer ağrı baş ve boyun kaynaklıysa kraniyal sinirlerle beyin sapına taşınır. Baş

seviyesinin altındaki dokuların innervasyonunu sağlayan primer afferent liflerin çoğunun birinci nöronları spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda bulunur. V., VII., IX. ve X. kranial sinirlerde, primer afferent liflerin birinci nöronları ise sensöriyel gangliyonda bulunur. Büyük afferent sinirlerin terminallerinde, 'pacinian' cisimciği şeklinde sinir uçları morfolojik olarak özelleşmiş olabilir. Burada mekanik stimülasyon sodyum kanallarının geçici olarak açılmasına yol açarak aksiyon potansiyeli oluşturur. Diğer tarafta, özellikle C liflerinde, bu sinir terminalleri bariz bir fiziksel farklılık göstermeksizin 'serbest sinir uçları' şeklinde sonlanır. Afferent aksonların çoğunu yavaş lifler oluşturur²⁶.

Doku hasarına yol açan stimulusun aktive ettiği sistemler, kompleks bir düzende işlemektedir. Normal koşullar altında, nosiseptif primer afferentlerin, çok küçük spontan aktivitesi mevcuttur fakat doku hasarı sonrasında bu aktivitede ilerleyici bir artış olur. Bunun nedeni, doku hasarının serbest sinir uçlarını hassaslaştıracak veya uyuracak aktif faktörlerin salımına yol açmasıdır. Serbest sinir uçlarıyla ilişkili yapısal bir reseptör olmamasına rağmen, nosiseptif sensöriyel entegrasyonun periferal komponentleri, nosiseptörlerin etrafındaki dokuda yerleşmiştir. A-delta ve C liflerinin uçları küçük kan damarları ve mast hücreleriyle çevrilidir. Doku hasarının başlattığı periferal terminallerin antidromik aktivasyonu, P-maddesi ve glutamati da içeren pek çok nörotransmitterin salımına neden olur. Doku hasarı aynı zamanda araziidonik asit metabolitlerinin lokal konsantrasyonlarını artırır. Bu metabolitler ya direkt olarak C liflerini aktive ederek mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar ya da plazma ekstrasvazasyonuna ve ödeme yol açar. Mast hücrelerinden salınan maddeler (histamin ve sitokinler) nosiseptörlerin sensitizasyon ve aktivasyonuna yol açar. Çeşitli yerlerden kaynaklanan bu ajanlar, hep beraber reseptör sensitizasyonu ve afferent nosiseptif sinir liflerinin deşarjını sağlar. Bu fenomen, plazma ekstrasvazasyonu sırasında salgılanan kan kaynaklı aktif faktörler, lokal inflamatuvar hücreler tarafından salınan ajanlar ve primer afferent liflerin son uçlarından salınan nörotransmitterler tarafından düzenlenir²⁶.

Primer afferent lifler tarafından ağrı mesajları spinal korda taşınır. Lissauer traktı %80 oranında A-delta ve C liflerinden oluşur ve spinal kord dorsal boynuz yoluyla penetre eder. Spinal korda girdikten sonra bu lifler dorsal boynuzda bulunan ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce bir veya iki segment aşağı ve yukarı doğru gider. Dorsal boynuz, ağrı mesajlarının assendan merkezlere iletiildiği veya desendan sistemlerle mesajların inhibe edildiği kavşak bölgesidir. Dorsal boynuza ulaşan uyarılar özellikle iki tip nörona taşınır, bunlar: 1) Nosiseptif spesifik ve 2) Ağrılı ve ağrısız uyarılara geniş bir stimulus yoğunluğunda, dereceli bir şekilde cevap veren, wide-dynamic range (WDR) hücreleridir. WDR nöronlarının reseptif alanları, nosiseptif spesifik hücrelerden daha fazladır ve deri, kas ve organları içerir. Bu nöronlar direkt olarak ve multisinaptik yollarla kalın A- β , A- δ ve C afferent liflerinden input alır. Diğer bir deyişle, WDR hücreleri, uyarı trafiği akışını düzenler. Somatik ve visseral yapılardan kaynaklanan aksonların konverjansı sonucunda ‘yansıyan ağrı’ oluşur. Dorsal boynuzda impulsların bir kısmı direkt olarak veya ara nöronlar aracılığıyla aynı spinal kord segmenti ve komşu spinal kord segmentlerinin anterolateral kısmı ve anterior segmentindeki somatomotor ve preganglionik sempatik nöronlara geçerek onları aktive eder. Bu da segmental reflekslerin doğmasına sebep olur²⁶.

Transmisyon ağrı impulsunun sensöriyel sinir sistemi boyunca periferden santrale taşınmasını içerir. Anatomik olarak, ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan üç nöronlu sinir yolları bulunur. Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik afferent liflerin hücre cismi (1. nöron) arka kök ganglionlarında bulunur. Buradan çıkan lifler spinal korda girerek substantia gelatinosada arka boynuz hücreleri ile sinaps yaparlar (2. nöron). Bu nöronların aksonları ise kontrilateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. 2. nöronlar ile 3. nöronlar talamik nükleusta sinaps yapar. Bu nöronun uzantıları da internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral girusun postsantral girusuna ulaşan projeksiyonlar gönderir. Birinci nöronların spinal kord arka boynuzunda sinaps yaptıkları yerde gri cevher ‘rexed laminaları’ denilen 10 laminaya ayrılmıştır. Ağrı iletiminde substantia gelatinosa adıyla anılan lamina II ve III’ün yeri vardır. Bu seviyelerde GABA, endojen opioidler (enkefalin), asetil kolin, α 2-agonistler ve serotonin gibi

inhibitör nörotransmitterler rol oynamaktadır. Substantia gelatinosada bulunan enkefalinerjik ara nöronlar enkefalin ve substans-P salımını azaltarak presinaptik, ayrıca 1. nöronun 2. nörona iletimi baskılayarak postsinaptik iletimi engellerler. İkinci nöron aksonları rexed laminaları arasından substantia gelatinosayı geçerek karşı tarafta spinoretiküler ve spinotalamik spinomezensefalik traktuslardan oluşan ventriküler lateral funikulusa bağlantı yaparlar. Ventriküler lateral funikulusun lateral parçası (neospinotalamik sistem) lateral talamus ve serebral korteksle ilişkili olup, ağırlı uyarıların lokalizasyonu ve yer-zaman ilişkisinin analiz edilerek algılanmasında önemlidir²⁵.

Dorsal boynuz nöronlarının alıcı alan özelliklerinin değişebilir olduğu bilinmektedir. Primer duyuşal liflerden gelen sinaptik akım, normal şartlarda postsinaptik hücrelerden aksiyon potansiyeli deşarjı oluşturabilmek için çok düşük amplitüdedir. Postsinaptik eksitatör potansiyellerin aksiyon potansiyeli eşik değerini aşabilmesi için tekrarlamaş ve sumasyonu gerekmektedir. Alıcı alanın bir bölümünde, genellikle merkezinde yeterli uyarıların hücrede bir aksiyon potansiyeli oluşturabilecekleri bir 'ateşleme zonu' oluşur. Bunun çevresinde ise aksiyon potansiyeli oluşturamayan, eşik altı periferik akımlarla oluşturulan 'subluminal zon' bulunur. Bu mekanizma, 'alıcı alan plastisitesi' sayesinde nöronların artan eksitabilitesi ile eşik altı akımların eşik üstü cevaplara çevrilebilmesine uygun bir ortam sağlar. Sonuçta artmış eksitabilite, alıcı alan yüzeyinde genişleme, eşik üstü uyarılara karşı oluşan cevabın süresi ve şiddetinde artış ve eşik değerinin düşmesi ile mekanoreseptör cevabında artış gözlenir²⁶.

Sinaptik sinyal mekanizmasında, postsinaptik etkilerden sorumlu üç iyonotropik glutamat reseptörü mevcuttur. Bunlar, α -amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve kainat reseptörleridir. Bu reseptörler santral sinir sisteminde sinaptik sinyal mekanizmasında mediasyon ve modülasyonda önemli rol oynayan eksitatör nörotransmitterlerin reseptörleridir. Glutamaterjik nöronlarda bu üç reseptör de bulunmasına rağmen, sinaptik dağılımları farklılık gösterir. Eksitatör sinapşların çoğunda NMDA reseptör konsantrasyonu yüksek, buna karşın AMPA reseptör konsantrasyonu düşüktür.

Kainat reseptörlerinin ise eksitator sinapslarda glutamata postsinaptik cevap oluşumunda ve presinaptik inhibitör nörotransmitter olan γ -amino bütirik asit (GABA) salımının regülasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir²⁶.

Son yıllarda santral sensitizasyonda rol oynayan nörotransmitterler ve mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır. Santral sensitizasyonda ilk basamak dorsal boynuz nöronlarında A- δ ve C lifleri ile oluşan yavaş sinaptik potansiyellere bağlıdır. Bu potansiyeller A- β lifleri ile oluşturulan yavaş sinaptik potansiyellerden 2000 kez daha uzundur. Bu yavaş potansiyel oluşumundan, nosiseptör akson terminalleri, eksitator aminoasit nörotransmitter glutamat, nöropeptidler ve özellikle taşıkininler, substans-P ve nörokinin-A'nın sorumlu olduğu düşünölmektedir. Bu yavaş potansiyeller uzun dönemde düşük frekansta tekrar eden nosiseptör akımlar ile potansiyel sumasyona neden olurlar. Böylece progresif olarak artan ve uzun süren depolarizasyon oluşmasına sebep olurlar. Bu kümülatif depolarizasyon NMDA reseptörlerinin glutamat ile ve muhtemelen taşıkinin reseptörlerinin substans-P ve nörokinin-A ile aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile ligand ve voltaj bağımlı iyon kanallarıyla kalsiyum akımı, guanozin trifosfat (GTP) bağlı protein aktivasyonu, spinal nöron hücrelerinde ikincil haberci seviyelerinde fosforile edici protein ve protein kinaz aktivasyonunun artması gibi değişiklikler meydana gelir. Substans-P'ye cevap olarak oluşan protein kinaz aktivasyonunun spinal nöron NMDA reseptörleri üzerine, bu reseptörlerin magnezyum blokajına duyarlılığını azaltarak etkinliğini arttırıp, pozitif feed back etki oluşturdukları gösterilmiştir. İkincil haberciler erken gen aktivasyonu ile proteinlerin ekspresyon seviyelerini değiştirerek indirekt olarak etkilerler. Son yıllarda cerrahi uyarı başlamadan önce nosiseptörlerin bloke edilmesinin santral sensitizasyonu önleyerek daha etkin analjezi sağlayacağı düşünölmektedir²⁶.

2.2. AğRI ÖLÇÖM YÖNTEMLERİ

Hastayı hekime getiren ve insan hayatında çok önemli olumsuz etkileri olabilen ağrının ortak bir dille ölçölebilmesi, terapötik girişimlere karar verme ve tedavilerin etkinliğini değerlendirme açısından önemlidir. Ancak ağrı subjektif bir

deneyimdir ve psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Ağrı şiddeti ağrının objektif değerlendirilmesinde en önemli parametredir ve ölçümünde genellikle kişinin geçmişteki deneyimlerinden yararlanır. Ağrı ölçümünde kullanılan yöntemler tek ve çift boyutlu yöntemler olmak üzere iki grup altında incelenir.

2.2.1. Tek Boyutlu Yöntemler

- **Kategori Skalaları:** Bu tip skalaların sözel yanıtlı olanlarında hastadan ağrısını tanımlayan kelimeleri seçmesi istenir. Örnek olarak Merzak ve Targerson tanımlayıcı kelime olarak hafif, can sıkıcı, rahatsız edici, korkunç ve çok şiddetli kelimelerini sıralamışlardır. Bunun dışında ağrının değerlendirilmesi için yüz ifadelerini resimleyen bir skala geliştirilmiştir. Ayrıca, ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş dört nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur. Hastaların ağrıyı değerlendirirken listedeki mevcut kelimelere bağımlı olması ve uç kelimeler yerine ortada yer alan kelimeleri kullanma eğiliminde olması nedeni ile ağrı şiddetinin tam olarak değerlendirilmesi zordur.
- **Sayısal Skala (Numerical Rating Scale / NRS):** Subjektif ağrı değerlendirmesinde en basit ve en sık kullanılan yöntemdir. Hastaların 0'da hiç ağrılarının olmadığını 100'de ise olabilecek en şiddetli ağrıyı yaşadıklarını belirttikleri veya 0-10 arasındaki bir skalada hangi şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolay anlaşılır.
- **Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale / VAS):** Ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan basit, güvenilir ve kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir. On santimetre uzunluğunda yatay veya dikey bir çizginin bir ucunda ağrının olmadığı, diğer ucunda ise en şiddetli ağrının olduğu varsayılarak hastanın o andaki ağrısını bu çizgi üzerinde işaretlemesi istenir. Görsel analog skalanın en önemli avantajı uygulamanın kolay

olması, yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi, hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi ve oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde hasta uyukulu iken çok güvenilir değildir. Ayrıca değerlendirme anlaktır ve ağrı tek boyutlu olarak yani sadece şiddet açısından değerlendirilmiş olur.

2.2.2. Çok Boyutlu Yöntemler

- McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire / MPQ): Melzack ve Targerson tarafından ağrının niteliğini saptamak amacı ile geliştirilmiştir. McGill ağrı anketi semptomları tarif eden kelimeler listesidir ve ağrıyı üç temel boyutta tanımlamaya çalışır:
 1. Duyusal-diskriminatif (nosiseptif yollar)
 2. Motivasyonel-affektif (retiküler ve limbik yapılar)
 3. Kognitif-değerlendirici (serebral korteks)
- Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire)
- Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card)
- Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile)
- Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross Modality Matching)

2.2.3. Objektif Kriterli Yöntemler

- Elektrodiagnostik Yöntemler
- Elektromiyografi (EMG)
- Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyeller (SSEP)
- Motor Uyarılmış Potansiyeller (MEP)
- Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)
- İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (AEP)
- Elektroensefalografi (EEG)

Radyolojik Yöntemler

- Tanıya Yönelik: Direkt grafiler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme.
- Tedaviye Yönelik: Floroskopi ve anjiyografidir.
- Termografi

2.3. POSTOPERATİF AĞRI NEDEN KONTROL ALTINA ALINMALIDIR

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu durum önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Ağrı ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtın ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur. Ağrının dışında emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz ve enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtın oluşmasında rol oynarlar. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler. Major cerrahilerden sonra stres yanıt çok şiddetli olarak gözlenirken, küçük cerrahi müdahalelerden sonra daha hafif bir tablo ile karşılaşılır. Cerrahi travmayı takiben oluşan fizyopatolojik değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz;

- Ağrının algılanması sırasında hasarlı bölge ve komşu bölgelerde oluşan nörohumoral değişiklikler
- Medulla spinalis arka boynuzunda ki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif olaylardaki değişiklikler
- Hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi şeklinde nöroendokrin cevaplar
- Kalp hızı ve kan basıncında yükselme, rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyon.²⁷

Sempatoadrenal eksenin etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi nitrojen dengesinin elde edilmesi kullanılan tekniğin yan etki ve noninvazivliğini göz ardı ettirecek kadar önemli kritik faydalar sağlar. Özellikle kardiyovasküler ve

pulmoner hastalığa sahip hastalarda bu kazanç daha da belirgindir. Miyokard oksijen gereksiniminin azalması, solunum fonksiyonunun iyileşmesi, derin ven trombozu riskinin azalması gibi etkilerinin yanı sıra erken mobilizasyonun sağlanması da önemli fayda sağlar. Sistemler üzerinde bu denli olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması yalnızca insani açıdan önemli bir uygulama değil aynı zamanda bir tıbbi gerekliliktir. Postoperatif ağrı tedavisi özellikle ilk 48 saat içinde çok yoğundur. Ancak ağrının şiddetinin azalması ile beraber tedavinin yoğunluğu da azalır²⁷.

Postoperatif ağrı tedavisinin yetersiz kalması hem cerrahinin başarısına gölge düşürmekte hem de kronik ağrı sendromlarına yol açabilmektedir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkilemektedir. Ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Analjezi kalitesinin artması ile birlikte hastanede yatış maliyeti düşer ve daha düşük morbidite ve mortalite gelişir²⁸.

Ağrı, üretra ve mesane motilitesinde azalmaya yol açarak idrar yapmayı güçleştirir. Özellikle ileus olgularında bu etkiler daha da rahatsız edicidir ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olur. Erken ayağa kalkmayı ve mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması tromboembolik komplikasyonların gelişme riskini artırır²⁸. Ağrının şiddetli olması sempatik nöronların uyarılmasına ve katekolaminlerin aşırı miktarda salınmasına yol açar. Katekolaminlerin plazma konsantrasyonu normalin birkaç kat üzerine çıkar. Bunun sonucu olarak sistemik vasküler rezistans ve miyokard oksijen tüketimi artar. Miyokard iskemisi veya enfarktüsü riski ortaya çıkabilir²⁹.

Postoperatif ağrının psikolojik etkileri de vardır. Akut ağrı, basit nosiseptif algılamamanın ötesinde karmaşık bir duyumdur. Akut ağrıdaki santral süreçleri, korku, endişe, depresyon ve daha önceki ağrı deneyimleri etkiler ve şiddetlendirir. Hastanın psikolojik durumu akut ağrının psikolojik etkileri ile beraber değerlendirilmelidir. Postoperatif ağrının artması veya azalmasında korku, endişe, kontrol kaybı duygusu, izolasyon, ağrıya verilen ailesel ve kültürel yanıtlar, ağrı

ve acıya yönelik kişisel deneyim gibi faktörlerin önemli rolü vardır. Hastanın rahatlaması ile ağrının şiddeti doğru orantılı değildir. Çünkü yapılan araştırmalarda yeterli ağrı tedavisi yapıldığı düşünülen hastalarda bile hastanın ağrısının uyumayı veya konuşmayı engelleyebildiği açıklanmıştır²⁷.

2.4. POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Etkin postoperatif analjezi hastalar için çok önemlidir ve aynı zamanda klinik sonuçları da iyileştirebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yeterli analjezinin sağlanmasında orta derecede başarılı olunduğu, ameliyat sonrasında hastaların %30–86'sının orta derecede ve şiddetli ağrısı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bölümde postoperatif analjezi yöntemleri ve analjezikler özetlenecektir.

2.4.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olup genellikle hafif-orta şiddetli ağrılarda etkilidir. NSAİ ilaçların doku hasarı bölgesinde ve santral sinir sisteminde prostoglandin sentezini inhibe ederek etkilerini gösterdikleri bilinmektedir. Prostoglandinler, siklooksijenazın da katıldığı bir dizi enzimatik reaksiyon ile araşidonik asitten sentezlenir. Enflamasyon ve ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan NSAİ ilaçların siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ettiği bilinmektedir. COX'un üç izoformunun olduğu saptanmıştır. Bunlar COX–1 (yapısal), COX–2 (indüklenebilir) ve COX–3 (COX-1'in genetik bir varyantıdır) izoformlarıdır. COX–1 normal fizyolojik fonksiyonlardan sorumludur COX–2 ise enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda görevli prostoglandinlerin üretiminde rol oynar. COX–2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve enflamasyon ile ilgili prostoglandinlerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem, böbrekler ve damarlardaki prostoglandin üretimini engellemeden normal organ fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır. Terapötik dozlarda kullanıldıklarında NSAİ ilaçların birçoğu hem COX-1'i hem de COX-2'yi nonspesifik olarak inhibe etmektedir. Bu nonspesifik inhibisyon sonucunda, başta gastrointestinal sistemde

olmak üzere renal ve hematolojik sistemde yan etkiler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Siklooksijenaz inhibisyonu yapan bu ilaçların subkortikal düzeyde santral etkileri de gösterilmiştir. Diklofenakın analjezik etkisinin nalokson ile antagonize edilebildiğinin gösterilmesi ve eroin bağımlılarında diklofenak ile kesilme bulgularının azaltılması NSAİ ilaçların analjezik etkilerini santral opioid mekanizmalar yoluyla da gösterdiğini düşündürmektedir. Bu grup ilaçların istenmeyen yan etkileri daha çok COX-1 inhibisyonu ile oluşurken, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri COX-2 inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır³⁰. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kırıklarda kemik iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiş fakat COX-2 selektif inhibitörlerinde bu etkinin minimal olduğu iddia edilmiştir³¹.

COX-2 selektif ilaçlardan rofekoksibin uzun süreli kullanımının hastalarda damar yapısını bozan ve pıhtılaşmayı etkileyen sorunlara yol açtığı gösterilmiştir³². Bunun sonucunda hastalarda damar tıkanıklığı ve kalp krizi gibi sorunların sıklığının arttığı gözlenmiştir. Eylül 2004'ten itibaren tüm koksibler piyasadan çekilmiştir. Sonrasında yapılan incelemeler sonucunda bu grup ilaçların, kardiyak sorunu olmayan ve ileri gastrik yakınmaları bulunmayan hastalarda akut ağrı tedavisinde kısa süreli olarak kullanılmak üzere tekrar piyasaya sürülmesine karar verilmiştir. Ayrıca COX-3 enziminin varlığını gösteren ve örneğin parasetamolün bu enzim aracılığıyla etkisinin olduğunu ileri süren araştırmalar, ileride daha fazla sayıda siklooksijenaz enzim sistemi yolu bulunabileceğini düşündürmektedir³³.

Siklooksijenaz enzim tipi inhibisyonuna göre NSAİ ilaçlardan örnekler verecek olursak,

- Selektif COX-1 inhibitörleri: İndometazin, Ketoprofen, İbuprofen
- Selektif COX-2 inhibitörleri: Meloksikam, Nimesulid, Selekoksib
- Nonselektif COX inhibitörleri: Naproksen, Diklofenak, Piroksikam, Lornoksikam
- Selektif COX-3 inhibitörleri: Parasetamol³⁴

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanım endikasyonlarını sıralayacak olursak; baş ağrıları, diş ağrıları, kas-iskelet sisteminden kaynaklanan ağrılar, postoperatif ağrılar, posttravmatik ağrılar. Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisinde yeni ilaç ve yöntemlerin kullanıma sunulmasına rağmen uygulamaların yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu yetersizliğin nedenleri, ilaçlar hakkındaki bilgi yetersizliği, opioidlerin solunum depresyonu ve hastada bağımlılık yapacağı korkusu nedeniyle yetersiz dozda kullanılması ya da hiç kullanılmaması, yeni tekniklerle ilgili bilgi ve beceri eksikliği ve ekip yetersizliğidir. Cerrahi ekip ile anesteziist arasında bir işbirliği sağlanamadığı zaman da postoperatif ağrı tedavisi yetersiz kalabilmektedir. Hekim ve hemşirelerin orta ve şiddetli ağrıya yaklaşımı genellikle ağrıyı tamamen ortadan kaldırmak değil, kısmen azaltmak şeklinde olmaktadır. Bunun nedeni de postoperatif ağrının geçirilen operasyonun doğal bir sonucu olduğu bu yüzden çekilmesi ve dayanılması gerektiği şeklindeki inançtır²⁵.

Ameliyat sonrasında ağrı özellikle ilk 48 saat içerisinde çok yoğundur, daha sonra giderek azalır. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın ağrısını en aza indirmek ya da ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, dolayısıyla hasta konforunu arttırmak ve hastanede kalış süresini kısaltarak tedavi maliyetlerini düşürmektir. Ayrıca hastaların, ağrı tedavisinden daha fazla verim alabilmeleri için preoperatif dönemde, kullanılacak postoperatif analjezi yöntemleri hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Major abdominal, ortopedik ve torasik girişimlerden sonra tek başına kullanılan NSAİ ilaçlar yeterli postoperatif analjezi sağlayamaz. Bu tür operasyonlardan sonra opioidlerle kombine edilmeleri önerilir. Dengeli analjezi adı verilen bu yöntemde amaç, daha güçlü analjezik etkinlik elde ederken yan etki riskini azaltmaktır. Bu uygulamada sıklıkla NSAİ ilaçlar ve opioidler birlikte kullanılır. Bunun yanında, epidural opioid ve lokal anesteziik infüzyonları ya da bunlarla beraber parenteral NSAİ ilaç uygulamaları da yapılabilmektedir. Çeşitli cerrahi girişimlerden sonra NSAİ ilaçların kullanımı ile opioid dozlarının %30-50 düşürülmesi mümkün olmuştur.

2.4.2. Opioid Analjezikler

Morfin ve benzeri ilaçlar ‘narkotik analjezikler’ olarak adlandırılır. Güçlü analjezik etki ile birlikte merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar. Hepsinde az ya da çok ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli vardır. Narkoz deyimini geniş anlamıyla, MSS’nin ilaca bağlı olarak, uyuşukluk ve sedasyon halinden koma haline kadar değişen şiddette doza göre artan depresyonunu ifade eder. ‘Opiyat’ veya ‘opioid analjezik’ deyimleri uykuya ve şuur kaybına neden olmadan analjezi meydana geldiğini ifade ettiklerinden çok daha uygundur. Opioidlerin antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri yoktur. Analjezik etkinlikleri tamamen MSS üzerindeki etkilerinin sonucudur.

Opioid reseptörleri hücre membranında bulunan düzenleyici G-proteinleri ile ilişkilidir, dolayısıyla yedi transmembranal segmentli reseptör ailesinin bir üyesidir. Mü ve delta reseptörlerinin uyarılması ile hücre içine K^+ akımı başlamakta ve böylece sinir ucu stabilize (hiperpolarize) olmaktadır. Mü (μ) ve delta (δ) agonistlerinin beynin çeşitli bölgelerinde adenilat siklazı inhibe ettikleri gösterilmiştir. Kappa (κ) reseptörlerinin uyarılması ise hücre içine Ca^{++} girişini etkilemektedir³⁵.

- Mü (μ) : Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori, sedasyon, miyozis, intestinal motilitenin baskılanması, fiziksel bağımlılık
- Delta (δ) : Spinal analjezi, solunum depresyonu
- Kappa (κ) : Spinal analjezi, disfori, sedasyon, miyozis, solunum depresyonu, anoreksijen etki
- Sigma (σ) : Disfori, halüsinasyon, vazomotor stimülasyon
- Ksi (ξ) : İmmüsupresyon³⁵

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak üç grupta sınıflandırılabilir;

- Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri:

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein ve tebain
- Benzilizokinolein türevleri: Papaverin, noskapin, narsein
- Sentetik agonistler: Meperidin, metadon, fentanil, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, difenoksilat, dekstromoramid, dekstropropoksifen, levo-alfa-asetilmetadol (LAAM)
- Agonist- antagonist opioidler: Pentazosin, buprenorfin, nalbufin, butorfanol, propiram fumarat, meptazinol, nalorfin
- Antagonistler: Nalokson, naltrekson³⁵

Opioidler, subkutan, oral, intramuskuler, rektal, sublingual, transdermal inhalasyon, intraspinal ve intraventriküler olmak üzere değişik yollardan uygulanabilmektedir. Sürekli subkutan infüzyon uygulaması 1979'da Russel tarafından tanımlanmıştır. Bu uygulama postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak cilt perfüzyonunun arttığı durumlarda aşırı absorpsiyon olasılığı bulunduğundan, sürekli infüzyon uygulaması bolus etkisi yaratabilmekte ve akut toksik belirtilere yol açabilmektedir.

Transdermal yoldan, ciltle uyumlu ve düşük molekül ağırlıklı olması ve yağda çözünürlüğünün fazla olması sebebiyle kullanılan tek ajan fentanil sitrattır. Oral yoldan uzun salınımlı opioid preparatı kullanamayan hastalarda veya oral yolun yetersiz kaldığı durumlarda daha invaziv yöntemlere geçilmeden önce transdermal fentanil denenebilmektedir. Fentanilin 72 saat boyunca 25, 50, 75 ve 100 mcg/sa hızda kontrollü salınım yapan preparatları bulunmaktadır. Epidural ve intratekal yolların intraoperatif ve postoperatif kullanımı dışında kalan uygulamaları diğer uygulamalara göre daha yüksek morbidite oluşturur ve genellikle yeterli analjezinin sağlanamadığı veya diğer yolların kullanımının şiddetli yan etkiler ortaya çıkardığı hastalarda uygundur³⁶.

Oral yoldan yapılan uygulamalarda ortaya çıkan ilk geçiş metabolizması sebebiyle parenteral yollar tercih edilebilir. Erken postoperatif dönemde, hipotermi ve periferik vazokonstriksiyonun, vasküler Emilimi sınırlaması sebebiyle intramusküler ve subkutan uygulamalarda sistemik Emilim hızı değişebilmektedir.

Santral uygulamalarda sistemik uygulama için gereken dozdan çok daha düşük doz verilerek daha fazla analjezi daha uzun etki süresi boyunca sağlanabilir. Epidural yoldan yapılan uygulamalarda absorpsiyonun sınırlı olması sebebiyle epidural doz intratekal dozdan 5-10 kat daha fazladır. Lipofilik olan fentanilin, hidrofilik olan morfinle karşılaştırıldığında sistemik dolaşıma absorpsiyon miktarı fazla, etki başlangıcı daha hızlı ve etkisi daha kısa sürelidir.

Doğal bir opioid olan morfin, hem spinal (kappa ve delta reseptörleri aracılığıyla) hem de supraspinal (mü-1 reseptörleri aracılığıyla) düzeyde analjezi oluşturur. Morfin genellikle künt ve devamlı ağrılar üzerinde, intermittan ve batıcı tipte olanlara göre daha etkilidir, ancak doz artırıldığında ağrılarının hemen hemen tamamı ortadan kaldırılabilir. Bir yan etki şeklinde ortaya çıkan sedatif etkinin ortaya çıkmasında lokus seruleusun önemli rolünün olduğu kabul edilmektedir. Morfin ve diğer opioid analjeziklerin en önemli etkilerinden biri de beyin sapındaki solunum merkezini inhibe ederek oluşturdukları solunum depresyonudur. Morfin safra yolları düz kaslarını kasarak biliyer kolik oluşturabilir. Oddi sfinkterinde spazma neden olur. Bu etki organik nitratlarla ortadan kaldırılabilir. Kafa travması, karaciğer yetmezliği, gebelik, solunum rezerv düşüklüğü, konvülfif hastalık, deliryum tremens, safra koliği, hipovolemi ve prostat hipertrofisi bulunması durumunda, biliyer kanal ameliyatı sonrasında ve MAO inhibitörü tedavisi altındayken veya tedavi kesildikten sonraki iki hafta içerisinde morfin kullanımı kontrendikedir³⁷.

Meperidin (ya da petidin), sentetik bir opioid agonistidir. Analjezik ve yan etkileri morfine benzer fakat etki süresi daha kısadır. Morfinden daha az düz kas kasılması, konstipasyon ve idrar retansiyonuna neden olur. Meperidin yoğunlukla premedikasyon, analjezi ve postoperatif titremede kullanılır. Atropin benzeri hafif antispazmoidik ve taşikardik etkisi vardır. Meperidinin eliminasyon yarı ömrü 3-4 saat iken normeperidin'inki 14-21 saattir. Meperidin tekrarlayan dozlarda uygulanırsa doz intervali genellikle normeperidin yarılanma ömründen daha kısa olacağı için metabolit birikir. Böbrek yetmezliği varsa bu birikim daha hızlı olur ve santral stimülasyon etkisi daha kısa süre içinde ortaya çıkar. Devamlı

kullanımda meperidine karşı tolerans gelişmesi morfine göre daha yavaştır ve santral stimulan etkiye karşı tolerans gelişmez³⁷.

Fentanil, oldukça lipofilik bir bileşiktir; kan-beyin bariyerini morfinden daha kolay geçer. Bu nedenle fentanilin etkisi morfinden daha hızlı başlar ve daha kısa sürer ve de yağlı dokularda daha fazla birikir. Fentanilin yağdan zengin dokularda birikmesi, uzun süreli kullanımdan sonra sedatif ve solunumsal depresan etkilerinin devam etmesine sebep olur. Analjezi yaratmak için kullanılan noninvaziv yöntemler, transdermal ve solunum yoluyla uygulamayı içerir. Postoperatif ağrı tedavisinde en sık intravenöz ve nöroaksiyel yol kullanılır. Epidural yolla uygulanan fentanil intravenözle karşılaştırıldığında analjezik etkinlik, plazma konsantrasyonu ve yan etkiler açısından bir üstünlük sağlamamaktadır. Oral transmukozal yol intravenöz uygulama mümkün olmadığı veya istenmediğinde (ör. kanser ağrısı, yanık ağrısı) uygun bir alternatiftir²⁵.

Remifentanil, kanda ve dokularda nonspesifik esterazlarca hızla hidrolize uğrar. Bu açıdan opioidler içinde tektir. Eliminasyon yarı ömrü 8-20 dakika arasındadır. Psödokolinesteraz, asetilkolinesteraz veya karbonik anhidraz tarafından hidrolize edilemez. Kolinesteraz inhibisyonunun remifentanil klirensini etkilemediği düşünülür. Hidrolizi plazmadan çok eritrositler içinde olmaktadır²⁵.

Sonuç olarak, opioidler oldukça etkili analjezikler olup, birçok ağrı sendromunun tedavisinde kullanılmakta ve uygun şekilde, yeterli dozda kullanıldıklarında çok iyi analjezi sağlamaktadırlar. Opioidler yaygın olarak kullanılmaktadır fakat klinik uygulamada sağlık çalışanları tarafından önyargı ile yaklaşıldığından uygun dozlarda kullanımı çoğu zaman mümkün olmamaktadır.

2.4.3. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, sinir lifleriyle temas ettiklerinde bu liflerdeki uyarı iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır. Esas olarak, ağrılı uyarıların periferden merkezi sinir sistemine iletimini geçici olarak kesmek için kullanılırlar. Moleküler olarak, bir aromatik halka (hidrofobik) ve buna amid ya da ester yapıda bir ara zincir ile bağlanmış sekonder veya tersiyer bir amin grubu (hidrofilik) içerirler. Hidrofobik kısım negatif yüklü olup, lipofilik ve noniyonize yapıdadır ve bu kısımda paraaminobenzoik asit (prokain, tetrakain), benzoik asit (kokain) veya anilin (lidokain, bupivakain) olabilir. Hidrofilik grup pozitif yüklü olup sekonder (prilokain) veya tersiyer (mepivakain, bupivakain) amin içerir. Ara zincir iki veya üç karbonlu olup alkol veya karboksilli asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması ilacın etkinliğini arttıran bir faktördür. Lokal anestezikler ara zincirin amino-amid veya amino-ester yapıda olmasına göre sınıflandırılır. Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, prilokain, dibukain, levobupivakain ve ropivakain. Bu grup lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilir. Ester grubu lokal anestezikler: prokain, tetrakain, kokain, benzokain ve klorprokaindir. Ester grubu lokal anestezikler karaciğer ve plazma kolinesterazları ile hızla yıkılır³⁷.

Lokal anestezikler nöron membranını stabilize ederek depolarizasyonuna engel olurlar. Başlangıçta elektriksel uyarım eşiği yükselir ve aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Membran potansiyeli yavaşça düşer, tam depolarizasyon için gerekli eşik potansiyele ulaşamaz. Sonuçta iletimde bir blok oluşur. Fakat lokal anestezikler sinir lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler³⁷.

Membran stabilizasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

- Membrandaki fosfolipidlerle birleşerek Na^+ , K^+ , Ca^{++} iyonlarının geçişini engelledikleri,
- Protein yapıdaki reseptörlerle etkileşerek, uyarıların bu reseptörlerin çapında oluşturduğu değişiklikleri önledikleri,
- Sodyum kanalları ile birleşerek sodyum geçişini engelledikleri ve

- Membranın hidrokarbon bölgesine girip onu genişleterek, sodyum kanallarının tıkanması sonucu membranı stabilize ettikleri öne sürülmektedir³⁷.

Lipofilik-hidrofilik denge ve yağda eriyebilirlik, lokal anestezi potansiyelini belirleyen en önemli faktördür. Yağ/su partiyon katsayısının büyük olması ajanın güçlü ve uzun etkili olmasını sağlamaktadır. Lokal anestezi ajanları genellikle suda çözünmediklerinden hidroklorid tuzları halinde hazırlanırlar. Bir lokal anestezi tuzunun enjeksiyonu sonrası hızla kation ve baz formu bir denge haline gelir. Bu iyonik ve non-iyonik formların miktarını belirleyen en önemli faktör ajanın pKa'sıdır. pKa, baz ile kationik formdaki molekül sayısının birbirine eşit olduğu pH değeri olup her ajan için farklıdır. Ajanın pKa değeri dışında solüsyon pH'sı ile doku pH'sı da denge halindeki molekül sayıları üzerinde etkilidir. Solüsyonu alkalize etmek, ortam pH'sını pKa'ya yaklaştırmak, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır. Böylece hedefe ulaşabilen lokal anestezi miktarı da artmaktadır. Solüsyonun asitleştirilirse, pH ile pKa arasındaki fark arttırılarak iyonize form çoğaltılmakta ve difüzyon azalmaktadır. Ajanın enjekte edildiği bölgenin pH'sı da bu dengeyi etkiler. Enfekte bir bölgenin pH'sı azalmış olacağından pKa ile arasındaki fark artar ve daha fazla ajan iyonize olur, böylece diffüze olabilen miktar azalır. Genellikle lokal anestezi ajanlarının pKa değerleri 7,5 ile 9 arasında değiştiğinden dokuda (pH:7,4) lokal anestezi daha çok kation formunda bulunur. Proteine bağlanma özelliği de lokal anestezi ajanı daha güçlü ve uzun etkili kılar³⁸.

Lokal anestezi ajanlarının uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişi çeşitli etkenlere bağlıdır. Dozaj, enjeksiyon yeri ve solüsyon hacmine bakılmaksızın ajanın kan düzeyini etkiler. İnjektion yeri bölgenin damarlanması ile ilişkili olarak ajanın kan düzeyini etkiler. Lokal anestezi ajanlarının sistemik emilim hızını gösteren 'tepe' kan düzeyi çeşitli lokal anestezi uygulama bölgeleri için farklı olup sırasıyla, interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatik-femoral blok şeklindedir. Adrenalin gibi vazokonstriktif ajanlar enjektion yerinin bölgesel perfüzyonunu azaltarak lokal anestezi ajanlarının sistemik emilimlerini azaltır. Bu,

özellikle lidokain, prokain ve mepivakain gibi kısa ve orta etkili ajanlar geçerli olmaktadır. Bu şekilde blokaj süresi de %50 artar. Vazokonstrüktör ajanlar bupivakain ve etidokain gibi yağda erirliği fazla ajanların varlığında çok etkili olmamaktadır. Bunun nedeni bu ajanların lipofilik özellikleri nedeniyle dokuya fazlaca bağlanmaları ve güçlü vazodilatör etkileridir³⁸.

Dağılım, aşağıdaki faktörlere bağlı olan organ uptake'inden etkilenir.

- Doku perfüzyonu: Lokal anestezikler uygulandıktan sonra hızla perfüzyonu fazla olan kalp, akciğer, beyin, karaciğer ve böbrekler tarafından tutulurlar. Sonrasında daha az perfüze olan kas dokusu ve sinir sistemine doğru yeniden dağılıma uğrar.
- Doku/kan partiyon katsayısı: Proteine bağlanma gücü lokal anestezikleri damar yatağında tutarken yüksek yağda erirlik doku uptake'ini kolaylaştırır.
- Doku kitlesi: Kas kitlesi en önemli rezervuarı oluşturur³⁸.

Ester grubu lokal anestezikler plazma kolinesterazları (psödokolinesteraz) ile hızlıca yıkılırlar ve oluşan suda eriyen metabolitler idrarla atılırlar. Anormal psödokolinesteraz varlığında yavaş metabolizmaya bağlı olarak toksik etkiler artabilir. Beyin-omurilik sıvısında esterazlar olmadığı için intratekal verilen ester grubu lokal anesteziklerin etkileri kana geçmeleri ile sonlanır. Amid grubu lokal anestezikler ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Metabolizma hızı ester grubundan daha yavaştır ve ajandan ajana farklılık gösterir. Siroz gibi hepatik disfonksiyonun bulunduğu durumlarda veya karaciğer kan akımının azaldığı durumlarda metabolizma hızı azalır ve sistemik toksisite riski artar. Amid grubu lokal anesteziklerin metabolitleri idrarla atılır³⁸.

Güç terimi, lokal anestezik miktarlarını karşılaştırır ve nicel bir terimdir. 1 mg tetrakain, 5 mg lidokain, 10 mg prokain diğer değişkenler sabitse bir sinir lifinde aynı derecede blok oluşturur. Böylece tetrakain lidokainden 5, prokainden 10 kat daha güçlüdür denilebilir. Güç, moleküler konfigürasyon, fizikokimyasal ve biyokimyasal aktivite ile ilişkilidir. Güç terimi karşılaştırma amacıyla

kullanıldığında rölatif bir anlam taşır. Etki süresi ve güç genelde ilişkilidir. Güçlü ajanlar genelde daha uzun etkili olmalarına rağmen istisnalar mevcuttur. Etki süresi ilaç konsantrasyonunun artışı ile orantılı olarak artmamaktadır²⁶.

Etkinlik, kalitatif bir anlam taşır ve umulan farmakolojik etkilerin varlığı veya yokluğunu ifade etmektedir. %1'lik lidokainden bir hacim uygulanması motor ve sensöriyel lifler taşıyan mikst bir sinirde iletimi bloke eder. %2'lik prokainin eşit miktarı ise sensöriyel lifleri bloke ederken motor lifleri etkilemez. Lidokain böylece eşit dozda prokainden daha etkin olmaktadır. Etkinlik moleküler yapı değişikliklerinden etkilenmektedir²⁶.

Rejyonel blok için ilaç seçiminde etki süresi göz önüne alınan esas faktördür. Etki süresi sinirin anatomik yapısı, sinirin yerleşim bölgesi ve enjeksiyon yerinin damarlanması ile de değişmektedir. Günlük kullanımdaki ilaçlar kısa, orta ve uzun etkilidir. Prokain ve klorprokain kısa etkili; lidokain, mepivakain ve prilokain orta etkili; dibukain, bupivakain, levobupivakain ve etidokain uzun etkilidir. İlacın enjeksiyonundan sonra selektif blokajın geliştiği bir zaman dilimi vardır. Sinir gövdesinde önce ince lifler sonra kalın lifler etkilenir. Latent period denilen bu dönem ilaca göre değişmektedir. Bu süre kullanılan ilacın miktarına ve fizikokimyasal özelliklerine göre farklılık gösterir. Uzun etkili ilaçların latent periyodu kısa etkililere göre daha uzundur. Latent periyod esnasında transmembran hareketler, doku pH'sına uyum, proteine bağlanma, doku sıvılarıyla dilüsyon oluşmaktadır. Bazı ilaçlarda bu sürenin tamamlanması daha uzun sürmektedir²⁶.

Mikst bir sinir; duyusal, motor ve otonom liflerden oluşmaktadır. Her biri selektif olarak tutulabilir. Kimyasal yapı ve fizyolojik aktiviteden çok, sinir fasikülünün büyüklüğü ve yeri tayin edici faktörlerdir. Her sinir için lif çapı değişir. Kalın liflerin blokajı, daha büyük hacimde ilaç tutacaklarından yüksek doz gerektirir. Otonom ve bazı duyusal lifler özellikle A-delta, A-gama, A-alfa, A-beta ve C liflerinden daha küçük çaplıdır. Duyusal lifler motorlardan daha küçük çaplıdır. Boyutlarına göre sırasıyla önce küçük miyelinsiz lifler, sonra miyelinliler ve

sonrasında da her kalınlıktaki lifler tutulmaktadır. Bir sinir lifini bloke etmek için gerekli minimum efektif konsantrasyonun üstündeki dozlar bloğu arttırmada faydalı olmayacaktır. Lokal anesteziğin potansini tanımlamak için çeşitli ölçümler mevcut olup, bunlar inhalasyon anesteziğindeki MAK değerinin analogudur. Sinir iletimini bloke etmek için gereken en düşük lokal anesteziğin konsantrasyonuna minimum konsantrasyon (Cm) denir. Cm'yi etkileyen faktörler: 1) sinir lifinin çapı, 2) pH, 3) sinir stimülasyonunun frekansı, 4) elektrolit dengesidir (hipopotasemi ve hipokalsemi bloğu antagonize ederler). Minimum lokal analjezik konsantrasyon (MLAC) lokal anesteziğin potansini tanımlamakta kullanılan bir diğer ölçüm olup doğumun ilk evresinde epidural analjezi için verilen 20 mL hacimde medyan efektif lokal anesteziğin konsantrasyonunu ifade eder. Minimum efektif anesteziğin konsantrasyonu ise 20 dakika içinde hastaların %50'sinde cerrahi anestezi sağlayan spinal anesteziğin konsantrasyonunu gösterir²⁶.

2.4.3.1. Lokal Anesteziğin Yan Etkileri

Düşük konsantrasyonlarda uyuşukluk, vertigo, somnolans ve dezoryantasyon gibi hafif yan etkiler gözlenirken yüksek konsantrasyonlarda merkezi sinir sisteminin stimülasyonu sonucu huzursuzluk, korku hali, üşüme-titreme, ajitasyon, yüz ve ekstremitelerde kasılmalar, tremor, kulak çınlaması, esneme görme bulanıklığı ve jeneralize tonik-klonik konvülsiyon gibi belirtiler ortaya çıkar. İlaç kan düzeyi daha da artarsa kortikal ve subkortikal bölgelerin depresyonu sonucu sedasyon, bilinç kaybı ve solunum depresyonu görülür. Konvülsiyonların tedavisinde benzodiazepinler kullanılır. Bilinç kaybı ve solunum depresyonu gelişirse yapay solunum uygulamak gerekir.³⁹

Kardiyovasküler Sistem (KVS) Yan Etkileri: Lokal anesteziğin ajanlarının KVS yan etkileri rejyonel anesteziğin otonom yolların inhibisyonu (yüksek peridural, spinal) ile indirekt veya kalp ve damar düz kasları ile kalp ileti sisteminin depresyonu ile direkt olarak gelişmektedir. Direkt etkinin mekanizması düz kas ve ileti sisteminde iyonik iletinin bozulması ile açıklanmaktadır. Burada yine sodyum

transportunun bozulması ön plandadır. Miyokardın kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltırlar. Toksik dozlarda ilk olarak PR uzaması, QRS genişlemesi ve sinüs bradikardisi görülmektedir. Lokal anesteziğin düzeyinin daha da artması miyokard kontraktilitesinin dolayısıyla da kardiyak debinin azalmasına sebep olur. Kardiyovasküler sistem toksisitesi de MSS toksisitesi ajanların potansi ile doğru orantılıdır. Ayrıca KVS lokal anesteziğin toksisitesine karşı MSS'ye kıyasla daha dirençli olduğu için, KVS toksisitesinin ortaya çıkması için daha yüksek kan düzeyleri gerekir. Bupivakain diğer lokal anesteziğe kıyasla daha kardiyotoksiktir. Bupivakainin S-izomeri olan levobupivakain ve saf bir S-izomer lokal anesteziğin ajanı olan ropivakain daha az kardiyotoksiktir³⁹.

Lokal anesteziğin non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize ederler. Süksinilkolin tıpkı ester grubu lokal anesteziğin gibi plazma kolinesterazları (psödokolinesteraz) ile yıkılır. Birlikte verilmeleri halinde birbirlerinin etkilerini potansiyelize ederler. Psödokolinesteraz inhibitörleri ester grubu lokal anesteziğin metabolizmasını azaltırlar. Karaciğer kan akımını azaltan simetidin ve propranolol gibi ilaçlar amid grubu lokal anesteziğin klirensini azaltarak toksisiteyi kolaylaştırır³⁸.

Sinir Sistemi Üzerine Yan Etkileri: Lidokain düşük PaO₂ değerine verilen hipoksik inspiratuar yanıtı baskılar. Apne frenik ve interkostal paraliziyeye bağlı olarak meydana gelebileceği gibi medüller respiratuar merkezin lokal anesteziğe direkt olarak maruz kalması sonucunda da (ör. retrobulber apne sendromu) gelişebilir. Lokal anesteziğin bronş düz kaslarını gevşetir. İntravenöz yoldan verilen 1,5 mg/kg lidokain entübasyona bağlı refleks bronkospazm tedavisinde kullanılabilir³⁹.

Önerilen dozlarda ilaç kullanılarak ve uygun şekilde bloklar yapıldıktan sonra serum düzeyleri kritik değerleri aşmazken damardan zengin bölgelere yapılan enjeksiyonlarda toksisite oluşma riski her zaman mevcuttur. Öncelikle kortikal inhibitör sinapslarda görülen inhibisyon, daha sonra eksitator nöronları da etkilemekte ve genel bir depresyon gelişmektedir. Böylece önce inhibitör

nöronların inhibisyonu ile bir eksitasyon fazı, sonra da solunum ve dolaşım merkezlerini de içeren genel bir depresyon gelişmektedir. Çok hızlı yapılan enjeksiyonlarda ise eksitasyon fazı görülmeden depresyon gelişebilmektedir. Bu depresyon uzun etkili ve potent lokal anestezi ajanlarla daha uzun sürmektedir³⁹.

MSS toksisitesinin erken belirtileri kulak çınlaması, sersemlik, yorgunluk, dilde ve ağız çevresinde uyuşukluk halüsinasyonlar, konuşma bozuklukları, nistagmus ve titremedir. Kan düzeyinin yükselmesi ile beliren tonik-klonik konvülsiyonlar daha sonra MSS depresyonu ile son bulmaktadır. İlk belirtiler genelde MSS toksisitesi ile ilgilidir. Dezoryantasyon, bulantı ve kusma, eksitasyon döneminin prodromunda ortaya çıkabilir. Hastada görülen her türlü davranış değişikliği dikkatle takip edilmelidir. MSS toksisitesi başlığı altında anlatılan diğer belirtilerle birlikte gelişen eksitasyon periyodu genellikle küçük kas seğirmeleri ile sürmekte ve tonik-klonik konvülsiyonlara sebep olmaktadır. Bu kasılmalar genellikle kısa süreli olup nadiren birkaç dakikayı aşmaktadır. Süre ve yoğunluk ajanın dozu, plazma düzeyinin yükseliş hızı, klirens ve detoksifikasyon hızları ile bağlantılıdır. Ester tipi ajanların konvülsiv dönemi kısa sürerken, amid tipi ajanların eksitasyon dönemi uzun sürebilmektedir. Bu dönemi takiben beyindeki ajan konsantrasyonunun artması ile eksitator nöronların depresyonu sonucunda komaya benzer bir durum oluşur³⁹.

Lokal anestezi toksisitesinin tedavisine geçmeden önce, lokal anestezi uygulaması esnasında genel anestezi için gerekli tüm donanımın hazır bulunduğu bir ortamın gerekliliği hatırlanmalıdır. Bu anlamda oksijen tedavisi verme olanağı, aspiratör, havayolu gereçleri, intravenöz sıvılar, benzodiazepinler, barbitüratlar ve kısa etkili kas gevşeticiler ile efedrin, fenilefrin gibi adrenerjik ilaçlar el altında bulundurulmalıdır. Hastada toksik belirtilerin başlaması ile yeterli oksijenasyon ve antikonvülsiv ajanların uygulanması daha ciddi tabloların gelişmesini engelleyecektir.

Lokal anestezi toksisitesi direkt olarak serebral hasara yol açmaz, konvülsiyonlar sırasında gelişen hipoksi veya kardiyak arrest ile oluşan perfüzyon bozukluğu esas

patolojinin nedenidir. Bu nedenle ventilasyonun sürdürülmesi çok önemlidir. Ayrıca bu dönemde gözden kaçabilecek bir kardiyak arrest monitörizasyon ile fark edilebilir. Bu arada ortaya çıkan solunumsal asidoz da tedavi edilmelidir. Konvülsiyonları durdurmak için, benzodiazepinler (diazepam, midazolam), barbitüratlar (tiyopental) ve kısa etkili kas gevşeticiler kullanılır. Hipoksi, hiperkapni ve asidozun konvülsiyon oluşumunu kolaylaştırdığı unutulmamalıdır. Hipotansiyon ve kardiyak depresyon durumunda intravenöz kristalloid ve kolloid sıvı infüzyonuna ek olarak efedrin, fenilefrin gibi adrenerjik ilaçlar kullanılmalıdır³⁹.

Lokal anesteziyelere karşı gelişen allerjik reaksiyonlar nadirdir. Prokain, tetrakain ve klorprokain gibi ester grubu lokal anesteziyelere para-aminobenzoik asit (PABA) türevleridir. Paraminobenzoik asit allerjendir ve ester grubu lokal anesteziyelere karşı gelişen allerjik reaksiyonlar amid grubuna karşı gelişenlerden daha sıktır. Amid grubu lokal anesteziyelere kendilerine karşı değil de içerdikleri koruyucu maddelere karşı allerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Gerçek allerjik reaksiyonların tanısı için deri testleri kullanılabilir³⁹.

Lidokain, en sık kullanılan lokal anesteziyelere ajantardandır. Amid grubunda olup pKa değeri 7,8'dir. Etki süresi 1 saat kadar olup adrenaline eklendiğinde 2,5 saate kadar çıkar. Karaciğer hastalıklarında ve propranolol alanlarda etki süresi uzar. Malign hipertermi riski olan olgularda kullanılmamalıdır. Ayrıca antiaritmik olarak ventriküler aritmilerde kullanımı vardır³⁷.

Prilokain, etkinlik ve etki süresi bakımından lidokaine benzer, etkisi daha hızlı başlar. İntravenöz rejyonel anestezi için en uygun ajantardan biridir. Ancak yıkım ürünlerine bağlı methemoglobinemi gelişebilir. Methemoglobinemi ağır anemi ve dolaşım bozukluğu varsa hipoksiye neden olabilir.

Bupivakain, amid yapılı lokal anesteziyelere ajantardandır. pKa'sı 8,1'dir. Etkisi yavaş başlar ve uzun sürer. Mepivakaine yapıca benzeyen bir bileşiktir. Lokal anesteziyelere etkinliği bakımından mepivakain ve lidokainden 4 kez daha güçlüdür ve etki

süresi 2-3 kez daha uzundur. İntravenöz rejyonel anestezide kullanılmaz. Uzun etkili oluşu ve duysal sinir liflerine motor sinir liflerine göre daha belirgin derecede seçici etki yapması (diferansiyel blok) nedeniyle obstetrik epidural anestezi için iyi bir seçenektir. İntratekal veya epidural olarak uygulandığında, lokal anestezikler içinde motor iletimi az bozarak duysal iletimi bloke eden ilaçlardan biridir. Böbreklerden atılan az bir kısmı haricinde karaciğerde yıkılır³⁷.

Ropivakain, daha önceden kullanılan lokal anesteziklerden kalitatif ve kantitatif açıdan farklı, uzun etkili bir lokal anesteziktir. Kimyasal yapısı bupivakain ve mepivakaine benzer; ancak saf bir sol (sinister-S) enantiyomer olması sebebiyle farklıdır. Ropivakain amid grubundan bir lokal anestezik olup pKa değeri 8,1'dir. Ropivakain, bupivakaine göre belirgin şekilde daha düşük yağda çözünürlüğe (bupivakainin yarısı kadar) ve miyokard sodyum kanallarına karşı daha düşük affiniteye sahiptir ki bunlar ropivakainin düşük sistemik toksisitesine katkıda bulunan özelliklerdir. Eşit dozlarda kullanıldığında bupivakain ve ropivakainin etkinlikleri konusunda bir fikir birliği yoktur; bazı durumlarda daha az potent olduğu gösterilmişken bazı durumlarda eşdeğer bulunmuşlardır. Ancak ropivakain daha yüksek konsantrasyon ve dozlarda kullanılabilir. Çünkü daha az MSS toksisitesine ve daha az kardiyotoksositeye neden olduğu gösterilmiştir. Daha az motor bloğa sebep olması doğum analjezisinde ropivakaini tercih edilen ajan haline getirmiştir. Ropivakain epidural, kaudal, spinal, periferik sinir bloğu ve infiltrasyon anestezisinde kullanılabilir⁴⁰.

Levobupivakain, rasemik bupivakainin saf S (-) enantiomeridir ve bupivakaine alternatif olarak geliştirilmiştir. Bupivakainden daha az kardiyotoksositeye sahiptir. Levobupivakain amid yapıda bir lokal anesteziktir, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bupivakaine benzer. Levobupivakain yağda iyi çözünür, yüksek oranda proteine bağlanır ve pKa değeri 8,1'dir. Bu farmakolojik özellikler etkisinin hızlı başlamasını, potensini ve etki süresini açıklar. Levobupivakain yüksek potensli, uzun etkili, plazma proteinlerine affinitesi yüksek ve geç etki başlangıçlı bir lokal anesteziktir. Potensi ropivakainden fazla, bupivakainden daha azdır. Bupivakain ve ropivakain gibi, doz bağımlı şekilde

sodyum kanallarını bloke ederek kardiyak iletimi geciktirir. Karaciğerde P450 enzim sistemiyle metabolize edilir. Anestezi ve analjezi amacıyla spinal, epidural, periferik sinir blokajında, oküler blokta, lokal infiltrasyonda ve intraartiküler olarak uygulaması mevcuttur. Maksimum doz, hastanın boyutlarına, fiziksel durumuna ve uygulanacak anestezi tipine göre değişiklik göstermekle beraber, maksimum tek doz uygulama 150 mg ile sınırlandırılmıştır. Ek dozlar ihtiyaç halinde uygulanabilir, 24 saatlik süre için önerilen maksimum toplam doz 400 mg'dır. Postoperatif ağrı tedavisinde infüzyon hızı 18,75 mg'ın üzerinde olmamalıdır⁴¹.

2.4.4. Adjuvan Analjezik İlaçlar

Analjezik olarak üretilmedikleri halde bazı etkileri ile ağrı kontrolünde rol oynayan nörotransmitterler aracılığıyla analjezik etki gösterebilen, analjeziklerin yan etkilerini önleyen ve analjeziklerin etkilerini potansiyelize eden ilaçlara adjuvan, sekonder analjezikler veya ko-analjezikler adı verilmektedir. Bu grup ilaçlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Neostigmin, klonidin, ketamin en sık kullanılan adjuvanlar olmakla birlikte antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, lokal anestetikler, benzodiazepinler, kafein, kalsitonin, kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum ve somatostatin aynı amaçla kullanılmaktadır. Çalışmamızda adjuvan analjezik olarak magnezyum kullanılması nedeniyle bu bölümde sadece magnezyum üzerinde durulacaktır.

Magnezyum vücutta bulunan en yaygın dördüncü ve potasyumdan sonra hücre içinde bulunan en yaygın ikinci katyondur. Yaklaşık olarak toplam vücut magnezyumunun yarısı kemiklerde, %20'si de iskelet kaslarında bulunur. Magnezyum sinir son ucunda presinaptik asetil kolin salımı için gereklidir ve kalsiyum girişini engelleyen ilaçlar gibi etkiler oluşturabilir. Magnezyum iyonları vücutta oluşan 300 kadar enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak ve hormon reseptör bağlanması, kalsiyum kanallarının açılmasında, transmembranal iyon geçişlerinde, adenil siklaz sisteminin düzenlenmesinde, nöronal aktivitede, vazomotor tonusta, kardiyak uyarımda ve nörotransmitter salımı gibi pek çok

önemli olayda rol almaktadır. Magnezyum NMDA reseptörlerini ve ilişkili iyon kanallarını bloke ederek, periferik nosiseptif uyarıma bağlı santral sensitizasyonu önler. Magnezyumun aynı zamanda insan ve hayvan ağrı modellerinde antinosiseptif etkisi gösterilmiştir. Bu etkiler esas olarak, ‘doğal fizyolojik kalsiyum antagonizması’ ve NMDA reseptör antagonizması gibi hücre içine kalsiyum akışının düzenleyen mekanizmalara bağlıdır. Çeşitli ağırlı medikal veya cerrahi durumlarda ağrının şiddeti ile magnezyum düzeyi arasında ters orantı bulunduğu gösterilmiştir⁴².

Magnezyum hücre içine kalsiyum girişini engeller ve NMDA reseptörlerini non-kompetitif olarak bloke eder. Bu etkiler magnezyumun, intraoperatif ve postoperatif dönemde adjuvan analjezik olarak kullanılmasına sebep olmuştur. Volatil anestezi NMDA reseptör aktivitesini engeller. Bu durum, geri dönüşlü, konsantrasyon bağımlı, voltaj bağımsız ve glutamat/glisin’in nonkompetitif antagonizmasının etkisi altındadır. Magnezyumun postoperatif analjezide kullanımı pek çok araştırmaya konu olmuştur. Çalışmaların büyük kısmında magnezyumun anestezi üzerinde pozitif etkisinin bulunduğu ve postoperatif ağrının azaltılmasında katkı sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu araştırmaların sonuçları ile çelişkili çalışmalar da vardır⁴².

Periferik olarak uygulanan $MgSO_4$ ’ün etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, cilt ve kas dokusunda periferik NMDA reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. İnsanlarda, ketaminin periferik olarak uygulanması, deneysel bir hasar sonrasında, bupivakainin lokal anestezi ve analjezik etkilerini artırır ve primer veya sekonder hiperaljezi gelişimini engeller. Ayrıca, glutamat enjeksiyonu sonrasında lidokain bloğunda görülen kısalma kısmen periferik EAA (excitatory amino acid) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. C-liflerinin aktivasyonu NMDA reseptör antagonistleri ile baskılanan bir nöronal uyarılmaya sebep olur. Magnezyum klinik kullanımı ile ilgili olarak, $MgSO_4$ uygulanan hastalarda serum magnezyum düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu, kardiyopulmoner bypass sonrasında hipomagnezemik hastalarda postoperatif aritmi ve düşük kardiyak indeks ($<2,5L/m^2$) insidansının

belirgin olarak daha sık olduğu, magnezyumun platelet fonksiyonu üzerinde pozitif etkisinin olduğu, magnezyum premedikasyonunun nöromusküler blok üzerinde pozitif etkisinin olduğu ve anesteziden derlenme kalitesini arttırdığı söylenebilir⁴².

Adjuvan ilaçlar rejyonel anestezi pratiğinde eskiden beri bilinmektedir. Lokal anesteziklerin etkisini uzattığı için adrenalin, hızlandırdığı için bikarbonat kullanılması bu uygulamalara örnektir. Ayrıca lokal analjeziklerle birlikte opioid kullanımı da analjezik etkiyi güçlendiren bir uygulamadır. Bunun yanı sıra son yıllarda analjezik etkilerinin olduğuna dair çalışmalarda vardır. Adjuvanların kullanım alanı ve hedefi doğru seçildiğinde, ağrı tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu görülecektir. Günümüzde basamak tedavisi çerçevesinde, analjezik etkinliği arttırmak veya destek tedavisi amacıyla kullanılmaktadırlar. Akut ağrı tedavisinde adjuvanlar, ya analjezik etki elde etmek ya da, sedatif, antiemetik etki elde edebilmek gibi amaçlarla kullanılırlar. Genellikle analjeziklerin primer kullanım amaçları için gereken dozlardan çok daha düşük dozlarda kullanımına ve çok daha kısa sürede etki elde edilmesine katkıda bulunurlar.

2.5. POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNDE REJYONEL ANESTEZİ UYGULAMALARI

Operasyon sonrası dönemde aralıklı olarak uygulanan analjeziklerle yapılan klasik analjezi tekniği, günümüzde ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerin artması, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama tekniklerinin gelişmesiyle yerini sürekli analjezik uygulama yöntemlerine ve rejyonel tekniklere bırakmıştır. Burada amaç hastalarda operasyon sonrası dönemde yeterli düzeyde analjezi sağlamaktır. Rejyonel analjezi tekniklerinin sistemik analjezi uygulamalarına göre bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Rejyonel yöntemlerle; hipotansiyon sıklığı daha azdır, analjeziklerin daha düşük dozları ile daha uzun süreli etki elde edilebilmektedir, analjezinin etkin bir şekilde sağlanması ile ağrıya bağlı hipoventilasyon ortadan kalkar ve pulmoner fonksiyonlar daha fazla korunur, gastrointestinal motilite daha az etkilenir, solunum depresyonu daha seyrek

görülür, kardiyovasküler fonksiyonlar daha fazla korunur, tromboembolik komplikasyon riski daha düşüktür ve cerrahiye stres yanıtı daha iyi baskılanmaktadır. Rejyonel yöntemlerin dezavantajları ise; deneyimli anestezi uzmanı ve yardımcı sağlık personeli gerektirmesi, bölgesel sinir bloklarının ve kullanılan ilaçların olası komplikasyonları, koagülopatisi mevcut olan veya antikoagülan kullanan hastalarda uygulanamamasıdır.

Santral bloklar postoperatif analjezi amacıyla en fazla kullanılan nöral bloklardır. Santral bloklar ilk olarak 1898 yılında intratekal blok olarak uygulanmıştır. Ancak anestezi amaçlı yaygın kullanımı 1940'lerden sonra olmuştur. Özel iğne ve tekniklerin geliştirilmesi, yeni lokal anesteziklerin bulunması, kateter tekniğinin geliştirilmesi ve özellikle opioidler başta olmak üzere lokal anestezikler dışındaki başka ajanların spinal etkilerinin gösterilmesi, santral blokların gerek anestezi, gerek akut ve kronik ağrı tedavisinde giderek artan bir yaygınlıkla kullanılmasına sebep olmuştur. İntratekal, epidural ve kaudal bloklar nöroaksiyel ya da santral bloklar adıyla tanımlanır.

Lokal anestezikler, cerrahi sırasında anestezi, postoperatif dönemde analjezi sağlamak amacıyla kullanılırlar. Bu ilaçların epidural uygulaması duyuşsal, motor ve sempatik blokaja sebep olur. Bu blokajın şiddeti kullanılan lokal anesteziğin yoğunluğuna, ve toplam dozuna bağlıdır. Operasyon bölgesine uyan dermatomun sinirlerinin çıktığı yerde epidural kateterin yerleşmesi büyük önem taşır. Genellikle postoperatif analjezide düşük yoğunlukta ilaç kullanılır. Epidural uygulamada en sık kullanılan lokal anestezikler bupivakain, ropivakain ve levobupivakaindir.

Epidural analjezide lokal anestezi kullanımı ile yaygın olarak görülen komplikasyonlar motor blok, hipotansiyon ve üriner retansiyon olarak sıralanabilir. Sempatik blokaj hipotansiyona yol açabilir, şiddeti lokal anesteziğin dozuna ve bloke edilen segment sayısına bağlıdır. Belli bir dereceye kadar hipotansiyon epidural bloğa her zaman eşlik etse de düşük yoğunlukta ilaçlarla ileri derecede hipotansiyon görülme olasılığı düşüktür.

Hasta kontrollü analjezi gibi analjezi teknikleri ve spinal opioidlerin tek başına veya lokal anesteziklerle ve diğer rejyonel analjezi teknikleriyle kombine kullanımı, opioidlerin intermittan İM enjeksiyonuyla karşılatırıldığında daha üstün ağrı kontrolü sağlamaktadır. Postoperatif ağrı kontrolüne ait problemlerin çözümünün, yeni tekniklerin geliştirilmesinden çok organizasyonun geliştirilmesinde olduğu anlaşılmaktadır. Bu yüzden yeni tekniklerin güvenlik unsurları, riskin spinal veya HKA opioidlerini takiben gelişen solunum depresyonu veya hipotansiyon, santral blokları takiben gelişen motor blok veya idrar retansiyonunun hangisine ait olduğuna bakılmaksızın, akut ağrı servislerinin organizasyonu ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Ciddi komplikasyonlar karşısında savunmanın ilk hattı, hastaların güvenli bakımına olanak sağlayacak uygun bir eğitim ve politika sağlayan bir organizasyonun yapılandırılmasıdır. İyi organize edilmiş bir ağrı servisi güvenli ağrı kontrolü sağlar.

2.5.1. Epidural Analjezi

Epidural alanın intervertebral foraminalar aracılığıyla paravertebral alanla ilişkide olması ilaç dağılımı yönünden öneme sahiptir. Epidural alandan intrakranial, torakal, abdominal ve pelvik venlere drenaj olur. Bu nedenle epidural aralığa verilen ilaçların ve havanın, beyin ve kalbe ulaşması mümkün olmaktadır. İntraabdominal basınç artışı yapan olaylar (gebelik, tümör, ıkınma, öksürme) epidural aralığı daraltabilir. Epidural bloğun yaygın olarak hem analjezi hem de anestezi amacıyla kullanımı kateter tekniklerinin geliştirilmesi ile mümkün olmuştur. Özellikle son yıllarda kateter üretim teknolojisindeki gelişmeler, epidural opioidlerin uzun süreli kullanımını da gündeme getirmiştir. Yaygın olarak kullanılan epidural analjezikler; lokal anestezikler, opioidler ve son yıllarda daha az sıklıkla kullanılan klonidini içerir. Düşük doz lokal anestezi veya opioid veya iki ilacın sinerjik etkisinden faydalanmak amacıyla her ikisinin de düşük dozda sürekli infüzyonunun kullanımı postoperatif ağrı tedavisinde epidural analjeziye duyulan ilgiyi arttırmıştır.

2.5.2. Spinal Analjezi

Düşük volümde lokal anesteziyle alt batında ve alt ekstremitelerde motor ve duyuşsal blokaj sağlanabilmekte ve elde edilen analjezik ve anestezi etki epidural tekniğe göre daha hızlı ortaya çıkmakta ve daha uzun etkili olmaktadır. Son yıllarda toksisitesi çok düşük ilaçların kullanıma girmesiyle intratekal analjezi yöntemine ilgi artmıştır. Epidural yoldan verilen bir opioidi venöz ya da arteriyel dolaşıma geçme, duraya penetrasyon, yağ dokusu ve diğer nonspesifik dokular tarafından tutulma gibi intratekal yola kıyasla komplikasyona daha açık bir süreç bekler. Bu süreç kullanılan opioide göre farklılıklar gösterebilir. İntratekal yolla BOS içine verilen lokal anestezi ilaç sinir dokusu tarafından alınır ve damar içine absorbe olarak ortamdan uzaklaştırılır. Kullanılan lokal anestezi ilaç BOS ile aralarındaki yoğunluk farkı nedeniyle duradan difüze olarak epidural aralığa geçer. İlacın sinir dokusu tarafından alınması; ilacın BOS içindeki yoğunluğu, sinirin lokal anestezi ile temas yüzeyi, yağ içeriği ve kanlanma gibi etkenlere bağlıdır. İlaç, etkisini subaraknoid mesafede esas olarak kordu terk eden spinal sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerinde gösterir.

Kombine spinal-epidural uygulama, intratekal ve epidural uygulamanın birlikte aynı veya farklı seviyelerden uygulanmasıdır. Bu yöntem için üretilmiş kombine setler bulunmaktadır. Bu yöntemle hızlı ve uzun süreli analjezi sağlanır. Spinal ve epidural yöntemlerin avantajları birleştirilirken dezavantajlarından kaçınılmış olur. Kombine teknik uygulaması özellikle sezaryen operasyonlarında ve yaşlı hastalarda alt ekstremitte cerrahisinde kullanılmaktadır. Operasyon sırasında ve sonrasında analjezi sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Opioid reseptörlerinin keşfi ağrı tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Postoperatif ağrı kontrolünde spinal opioid analjezi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu teknik torasik, abdominal ve ortopedik girişimler gibi geniş bir yelpazedeki operasyonları takip eden dönemdeki ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır.

2.5.3. Periferik Sinir Blokları

Postoperatif analjezi amacıyla periferik sinir bloklarının uygulanması son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Bunun nedenleri arasında görüntüleme yöntemleri, stimülasyon teknikleri, yeni kateter modelleri gibi teknolojik ilerlemelerin sağladığı avantajlar ve özellikle kateter yerleştirme tekniklerinin gelişmesi sayılabilir. Periferik sinir blokları intraoperatif analjezik ve anestezi gereksinimini azalttığı gibi postoperatif analjezi sağlamak ve postoperatif opioid gereksinimini azaltmaktadır. Uzayan operasyonlarda genel anestezi altında, fazla ilaç kullanımına bağlı oluşan postoperatif kardiyovasküler ve santral sinir sistemi komplikasyonları periferik sinir bloğu ile görülmez. Genel anestezi sonrası oluşan bulantı, kusma, hipotansiyon, atelektazi, ileus ve dehidratasyon gibi sorunlar daha azdır.

Tek enjeksiyonla gerçekleştirilen sinir blokları postoperatif dönemde enjekte edilen ajanın yarı ömrüne ve operasyon türüne bağlı olarak etkili olabilir. Bu nedenle tek enjeksiyon uygulamalarının yeterli postoperatif analjezi sağlayabilmesi için seçilecek olgularda bu özelliklere dikkat edilmelidir. Preemptif analjezinin, operasyon sırasında nosiseptif nöronal deşarja bağlı oluşabilecek 'wind-up' fenomeninin önlenmesinde rol aldığı kanıtlanmıştır. Bununla beraber bu etkinin klinikteki rolü ve erken postoperatif dönemdeki önemi üzerine tartışmalı araştırma sonuçları bulunmaktadır. Özellikle ekstremitelerde operasyonlarında sürekli kateter tekniklerinin gelişmesi ile gerçekleştirilen periferik sinir blokları hem opioid kullanımına hem de santral blok girişimlerine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar olmaksızın güvenle yeterli süre uygulanabildiğinden, operatif ve postoperatif analjezi uygulamalarında tercih edilmektedir.

2.6. LOKAL İNFİLTRASYON

Lokal anestezi ilaçlarının operasyon alanına lokal infiltrasyonu genel olarak üç alt grupta uygulanabilir;

- Yara Yeri İnfiltrasyonu
- İntraperitoneal Enjeksiyon
- İntrakaviter Enjeksiyon

2.6.1. Yara Yeri İnfiltrasyonu ve İnfüzyonu

Yara infiltrasyonu yara yeri analjezi için uygulanan belki de en basit yöntemdir. Operasyon alanı çevresine cilt ve cilt altı dokulara ilaç infiltrasyonu özellikle abdominal operasyonları takiben postoperatif analjezi sağlamak amacıyla uygulanır. Herniotomi, kolesistektomi, abdominal histerektomi, sezaryen ve diz operasyonları başta olmak üzere birçok cerrahi girişimde uygulanmaktadır. Bu uygulamada operasyon öncesi tek doz lokal anestezi enjeksiyonu yapılabildiği gibi yara yerine bir kateter yerleştirilerek sürekli lokal anestezi infüzyonu da yapılabilir. Böylece kateterden aralıklı enjeksiyon veya infüzyonla postoperatif dönemde yara yerine lokal anestezi verilebilir. Yara yerine sürekli lokal anestezi infüzyonunun, daha iyi analjezi sağlanması, azalmış opioid kullanımı ve opioid yan etkisi, artmış hasta memnuniyeti ve kısalmış hastanede yatış süresi gibi pek çok faydası vardır. Yaraya lokal anestezinin direkt olarak uygulanması birkaç mekanizma ile analjezi sağlar. Lokal anestezi yara yüzeyinden kaynaklanan ağrının nosiseptif afferentler tarafından iletimini bloke eder. Ayrıca lokal anesteziğin, nosiseptif reseptörleri sensitize eden, ağrı ve hiperaljeziye katkıda bulunan, hasara yanıt olarak gelişen lokal inflamatuvar yanıtı baskıladığı yönünde pek çok yeni kanıt vardır. Bu teknikte kateter yerleşimine bağlı teknik problemler (%1) veya lokal anestezi toksisitesi (%0) çok düşüktür⁴³.

Yara yerine lokal anestezi uygulamasının amacı, aynı zamanda uygulanan opioid dozu düşürülerek, ağrının kaynağında ortadan kaldırılmasıdır. Bu yöntemle

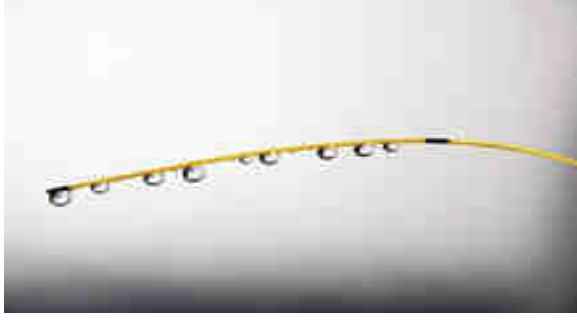
sadece etkin analjezi sağlanmaz, ayrıca analjezik ilaçlara bağlı yan etkilerden de kaçınılmış olur.

Lokal anestezi infüzyonu amacıyla elastomerik, elastometrik ve elektronik pompa sistemleri kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda lokal anestezi infüzyonu amacıyla elastomerik pompa sistemi bulunan 'On-Q Pain Buster® Pain Relief System' (bkz. Şekil 1) ve buna bağlı Soaker® kateterler (bkz. Şekil 2) kullandık. Kullandığımız bu ağrı sistemiyle hastalara cerrahi sonrasında 5 güne kadar yara yeri infüzyonu uygulanabilmektedir. Hastalar taburculuk sonrasında da evde rahatlıkla bu sistemi kullanabilmektedirler. Şekil 1'de elastomerik pompanın ucuna bağlı iki adet kateter görülmektedir. Şekil 2'de ise Soaker® kateterin çok delikli olan uç kısmı görülmektedir, bu kateter sayesinde lokal anestezi tüm deliklerinden yaklaşık olarak aynı hızda yara yerine uygulanabilmektedir.

Bu pompalar özellikle, sezaryende, prostatektomide, diz operasyonlarında ve meme büyütme ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Pompaların hacimleri 65-750 mL arasında değişmektedir. İnfüzyon süresi de 12 saat ile 5 gün arasında değişebilmektedir. Kullanılan kateterlerin boyları da cerrahi kesiye bağlı olarak 2,5 cm ile 25 cm arasında değişebilmektedir.



Şekil 1 On-Q Pain Buster® Pain Relief System



Şekil 2 Soaker® kateter

2.6.2. İntraperitoneal Enjeksiyon

Lokal anestezi ilaçlarının intraperitoneal enjeksiyonu genel olarak laparoskopik teknikle gerçekleştirilen jinekolojik girişimlerde, kolesistektomilerden daha başarılı sonuçlar elde edilir. Özellikle laparoskopik girişimlerden sonra hem intraperitoneal hem de insizyonel adrenalini lokal anestezi verilmesi postoperatif analjezi açısından olumlu sonuçlar vermektedir.

2.6.3. İntrakaviter Enjeksiyon

Lokal anestezi ilaçlarının intrakaviter uygulamaları postoperatif ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık olarak ağrı kontrolünde kemik grefti alınmasını takiben oluşan ağrının kontrolünde, anterior superior iliak spina civarına greft alınan bölgeye yakın ve periostun proksimaline, akromiyoplasti veya rotator kaf tamir operasyonlarında subakromiyal aralığa ve diz artroskopilerinde diz eklemi içine tek başına veya çeşitli ilaçlarla kombine edilerek uygulanabilirler. Diz artroskopisi sonrası ağrının giderilmesinde intraartiküler lokal anestezi ilaçları tek başlarına veya adjuvanlarla birlikte uygulanmaktadır. Lokal anestezi ilaçlarına morfin, ketorolak, klonidin eklenebilmektedir⁴⁴.

2.7. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Opioidlerin kullanımında kazanılan cesaret ile daha yaygın uygulanan postoperatif ağrı tedavisine karşın, yapılan araştırmalarda etkin ağrı kontrolünün tesisindeki

başarısızlığın şaşırtıcı olarak ortaya çıkması klinisyenleri sorumluluğu mevcut opioidlere atarak yeni opioidlerin geliştirilmesi gayretine itmiştir. Ancak birbiri ardına geliştirilen birçok sentetik opioide karşın postoperatif ağrı kontrolünde bir türlü istenilen etkinlik sağlanamamıştır. Ağrı kontrolünde esas sorun, ağrı tanımında da yer alan, ağrının geçmiş ve güncel emosyonel ve duyuşal deneyimlere göre şekillenen bireysel bir olgu olmasıdır. Böylelikle aynı tip uyaran karşısında bireyler arasındaki farklılaşmaya sebebiyle birey sayısı kadar ağrı çeşitliliği oluşmakta, üstesinden gelinmesi hedeflenen ağrı sorununa yönelik 'şablon' tedaviler başarısız kalmaktadır. Ağrı kontrolünde etkinliği arttırmaya yönelik çalışmalar ancak son 20 yıl içerisinde ideal opioidi aramayı bir kenara bırakıp optimal uygulama yöntemini aramaya yönelmiştir.

Kökü tarihsel çağlara dayanan; analjeziğin hekim tarafından belirlenmesi ve uygulamanın hasta tarafından, kendisi gereksindiğinde verilmesi prensibine yakın olan, Sechzer'in (aslında ağrı şiddeti ölçümüne yönelik olan) klinik çalışmaları, küçük intravenöz opioid dozları ile geleneksel yöntemle elde edilenden daha düşük toplam dozla daha etkin ağrı kontrolü sağlandığını ortaya koymuştur. Bu uygulamalarda hastaya gereksindiğinde ilacı uygulamaya hazır bulunan bir yardımcı mevcut iken sonradan bu uygulayıcı yerini cihazlara bırakarak günümüzde yaygın olarak kullanımda olan 'hasta kontrollü analjezi' sistemi ve ekipmanları geliştirilmiştir.

Opioidlerin HKA sistemleri ile uygulanması daha sık olarak kullanılmaya başlamıştır ancak opioidlere ilişkin hekim bilgisinin artması ve opioid fobisinin ortadan kalkmaya başlaması ile beraber tüm akut ağrı sorunlarında analjeziyi hasta konforunu da sağlayarak sunan bir yöntem olarak yaygınlaşmıştır. Ağrılı hasta ve analjezik uygulamaya uygun olarak düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde ağrılı uyaran, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan analjezi yeterli değilse tekrarlanan talepler meydana gelmektedir ve hasta yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte,

ortaya çıkan analjezik etki/yan etkiye göre talebini tekrarlamakta veya ertelemektedir.

Hasta kontrollü analjezideki bu temel prensip, uygulama kararının hastaya terk edildiği diğer tedavi şekilleri ile ortaktır. Uygulama yolu olarak intravenöz, intramusküler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranazal ve transkutanöz yollar kullanılır. Teorik temelde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna (MEAK) ulaşıp bu durumun idame ettirilmesine dayanır. Kandaki opioid konsantrasyonu MEAK'nin altına düştüğünde ağrı tekrar başlamakta, HKA'yı kullanmakta olan birey bunun üzerine analjezik talebinde bulunmakta ve bunu opioid konsantrasyonu MEAK'nin altına her düştüğünde tekrarlamaktadır. Bu yöntemde MEAK kavramını hasta tavrının asal belirleyicisi olarak kabul etmek bazı şartlarda yetersiz kalmaktadır. Örneğin uygulama dozlarını arttırarak ya da sürekli bir bazal opioid infüzyonu sağlayarak hastanın analjezik talebinin azalmasını beklemek yanıltıcı olmaktadır. Bu değişimler talepte ihmal edilebilecek düzeyde bir azalma yaratmış, bekleneni vermemiştir. Bu nedenle HKA kullanımında kandaki opioid konsantrasyonundan ziyade ağrının rahatsız ediciliğini uyarıcı koşulların tetiklenmesi kullanımda belirleyici olmaktadır. Örneğin hasta hareket etmek, pozisyon değiştirmek gibi ağrı oluşumunu tetikleyici davranışlarda MEAK varlığına karşın analjezik talebinde bulunmakta, bunun aksine MEAK altında ve ağrılı iken, gerektiğinde ağrısını hızla ve etkin bir şekilde azaltabileceğini bildiğinden talebini bir süre ertelemekte, ağrıyı bir süre tolere etmeyi yeğlemektedir⁴⁵.

Hasta kontrollü analjezi kullanımında altın standart opioidlerdir. Hastaya ilişkin bazı klinik koşullar opioidlerin veya NSAİ ilaçların ya da her ikisinin de birlikte kullanılmasına gereklilik oluşturabilir. Ancak analjezik seçiminde esas olan, söz konusu ağrının oluşum mekanizmasının ve seçilecek analjezik ile hastada gözlenebilecek olası yararlanım ve yan etkilerin dikkate alınmasıdır. Bu durum, seçilmiş hastalarda opioid olmayan analjeziklerin HKA'de kullanımını gerektirmektedir.

Akut ağrı modeli olarak kabul edilen postoperatif ağrı oluşmuş doku travma düzeyine bağlı olarak orta-şiddetli düzeyde enflamasyon olgusunu ağrı etyolojisinde ön plana taşımaktadır. Sadece cerrahi girişime bağlı kalmaksızın tüm kırık, yanık, yaralanma gibi akut travma olgularında enflamatuvar oluşum ağrının organik altyapısını oluşturmakta ve ağrı reseptörleri neredeyse enflamasyonla orantılı olarak aktive olmakta, sinir sistemi bu enformasyonu bilgi işlem merkezi olan beyine taşımakta, bireysel faktörler bu işlemi arttırıcı veya baskılayıcı olarak etkilemekte ve ağrı şiddeti kişisel olarak algılanmaktadır. Kısaca tanımlanan bu akut ağrı oluşum mekanizmasında opioidlerin ağırlıklı olarak ve etkin bir şekilde ağrı algılanması aşamasında etki ettikleri belirtilmektedir. Periferik opioid uygulamalarının enflamasyon alanında analjezide etkin olduklarına işaret eden çalışmalarda da opioid etkinliğinin hedeflediği enflamasyon değil enflamasyonun aktive ettiği ağrı reseptörünün ağrı bilgisi aktarımıdır. Ağrı bilgisinin oluşumuna dokunmadan ileti ve idrak süreçlerinde engelleyici işlev görmektedir.²⁵

Kuvvetli opioidlerle (ör. morfin, fentanil) idrak üzerindeki etkiler belirgin ve ağırlıklı, ileti üzerindeki etkiler geri kalmış iken zayıf opioidlerle (kodein, tramadol) ağrının idrak sürecindeki etkiye yakın güçte omurilik ağrı ileti işlevini baskılayıcı etkiler de analjeziye katkı sağlar görünmektedir. Kuvvetli ve zayıf opioidlerle ağrı oluşum aşamalarına etki edip merkezi ve periferik sinir sistemini etkileyerek eşlik eden opioid yan etkilerine tedbir olarak ya da katlanarak analjezi oluşturabiliyoruz ama bazı hastalarda etkin analjeziye ulaşmada ortaya çıkacak olan opioid yan etkileri kabul edilemez olduğunda ne yapmalıyız? Hatalı olarak, yetersiz analjeziyle kaçınılmaz olarak sonuçlanacak iki yol izlenmekte; ya HKA parametreleri (doz, kilit süresi, 4 saatlik limit) verilen opioid hastanın bireysel analjezik gereksinimine yanıt vermeyecek ölçüde sınırlanmakta ya da konvansiyonel akut ağrı tedavisinde yaygın ve sıklıkla etkin olarak kullanılan NSAİİ'ler düzenli aralıklarla veya 'lüzumu halinde' (LH) tatbik edilmektedir. Bireysel analjezik gereksinimini doz ve zamanlama açısından göz ardı ederek ağrı alt yapısını oluşturan enflamasyonu hedefleyen NSAİİ uygulamaları ağrı tedavisi olmaktan çıkıp salt farmakolojik ilkelere dayalı antiinflamatuvar bir tedavi olarak kalmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların HKA ilkeleriyle uygulanmasına

olanak tanıyacak şekilde; etki başlama süresi ve yarılanma ömrü kısa, analjezik etkinliği potent, HKA ekipmanı ile damar yolundan tatbik edilecek yapıda olanları akut ağrı tedavisinde bu açığı kapatabilir. Metamizol ve lornoksikam opioid ve zayıf opioidlerin uygun veya gerekli analjezik seçenekler olmadığı ve özellikle fiziksel travmanın ağrı şiddetinin belirleyicisi olduğu olgularda HKA yöntemi ile tatbik edildiğinde, bireysel ağrı kontrolünün koforunu non-opioid mekanizmalarla sağlama seçeneği olarak kullanılmaktadır⁴⁶.

Kavramsal olarak HKA her ne kadar hastanın etkin bir şekilde analjeziğe ulaşabilirliğini serbest kılmaya dayalı ise de güvenlik nedeniyle, sistemin işlerliğini temel bazı parametrelere dayandırmak zorunludur. Bu parametreler operasyon ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak belirlenir. Bolus doz, etkin olan bir talep sonrasında hastaya verilen analjezik miktarıdır. Bu dozun hastanın kendi rahatlığını sağlayıncaya kadar tekrar tekrar talep edilmesi öngörülmektedir. Hasta kontrollü analjezide bolus dozun büyüklüğü başarıyı önemli ölçüde etkilemektedir. Bu doz çok düşük olduğunda hasta bir türlü yeterli analjeziyi oluşturamamanın vereceği güvensizliğe, çok fazla olduğunda da ortaya çıkacak aşırı yan etkilerin hoşnutsuzluğuna kapılacaktır. Optimal bolus doz; etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur. Bolus dozun optimal etkiye sahip olup olmadığı analjezik etkinlik ve yan etkilerin hastada izlenmesi ile anlaşılacaktır. Yaş dilimleri açısından uçlarda yer alan çocuk ve yaşlı hastaların bolus dozlarının daha düşük olduğu kabul görmektedir.

Kilitlenmiş zaman aralığı hastaya bolus doz uygulanmasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde planlandığı zaman dilimidir. Uygulanan ilaca ilişkin ortaya çıkabilecek yan etkilerin riskini en aza indirmek amacıyla bu sürenin ilaca özgü etki başlangıcının hasta tarafından algılanabilmesi için gerekli süre olarak tanımlanır. Klinik uygulamalar İV HKA uygulamalarında en yaygın kilit süresi aralığının 5-10 dakika olduğunu göstermektedir. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu dilimin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelecektir⁴⁷.

Yükleme dozu, ilacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi MEAK, için gereksinilen miktardır. Hasta kontrollü analjezi pompalarında önceden programlanabilir bir parametre olarak yer almasına rağmen yükleme dozu gereksiniminde hastalar arasında doz açısından büyük farklılıklar olması nedeniyle bu dozu hastanın değerlendirilmesini HKA başlatılırken yaparak belirlemek daha uygundur. Hasta kontrollü analjezide temel prensip, hastanın bolus doz öncesinde ağrı duymasıdır. Hastalar uykuya daldıklarında onları uyandıracak düzeye erişinceye kadar artan ağrı ile uyandıklarında tekrar analjeziyi tesis edebilmek için ardı ardına tekrarladıkları bolus doz talepleri ile uğraşmak zorunda kalmaktadırlar. Bu nedenle, bolus doz uygulamalarının arka planında sabit hızla sürekli infüzyon uygulamasının gece uyku kesintilerinin önüne geçmekte yararlı olacağı düşünülmüştür. Ancak klinik deneyimde bu uygulamanın analjezi veya uyku kalitesine bir katkısı olmadığı, üstelik morfin sarfiyatını arttırarak solunum depresyonu riskini arttırdığı anlaşılmıştır. Hasta kontrollü analjezi pompalarının çoğunda programlanabilir bir parametre olarak sunulan toplam doz sınırlaması hasta güvenliğini arttırmayı hedeflemesine karşın hem hastaların gereksinebilecekleri doz toplamının çoğu ağırlı durumlarda öngörülemezliği hem de uygulandığında beklenildiği gibi yan etki insidansını azaltmaması nedeniyle pratik kullanımı yoktur⁴⁸.

Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları: Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağırlı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bazı yaş grubundaki çocukların da bu analjezi sistemine adapte olması mümkün olduğu için hedef kitle içerisinde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Yaş göz önünde tutulmakla birlikte esas olan hastanın sistemi kullanabilecek entelektüel kapasiteye sahip olmasıdır. Bilişsel düzeyin yanı sıra fiziksel yetiler de HKA endikasyonunu belirleyicidir, zira sistemin hasta tarafından aktive edilmesini sınırlayacak düzeyde fiziksel hasar, etkin analjezi sağlanmasını engeller.

Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

- Hastanın kabul etmemesi
- Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturacak düzeyde kognitif ve kültürel yetersizlikler (zihinsel işlev bozukluğu, dil bilmeme)
- Aşırı uçlardaki yaş gruplarında olan hastalar
- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu
- Son dönem böbrek veya karaciğer rahatsızlığı
- Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında endikasyon ve kontrendikasyonların belirleyiciliği mutlak değildir. Sağlık birimleri kendi izlem ve uygulama koşullarını dikkate alarak çalışma protokolleri oluşturmalıdır. Hasta kontrollü analjezi sadece bir uygulama yöntemidir, etkin ağrı tedavisine ulaşılması ancak ağrının dinamik değişimini dikkate alarak HKA program parametrelerinin gerektiğinde revizyonunu sağlamakla ve hekim, hemşire, hasta işbirliğini gerçekleştirmekle mümkün olacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, çift kör çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği ameliyathanesinde, Kasım 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında elektif şartlarda total veya subtotal gastrektomi operasyonu planlanan, 20 ile 75 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) I ve II sınıfı 40 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele olarak 2 gruba ayrıldı.

Lokal anesteziyelere, morfine veya diklofenaka karşı bilinen alerjisi olan hastalar, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar, kontrolsüz diyabeti olan hastalar, obez hastalar [BKİ (beden kitle indeksi) > 30], herhangi başka bir sebep dolayısıyla kronik ağrısı olan ve opioidlerle ağrı tedavisi gören hastalar, kalsiyum kanal blokörü tedavisi alan hastalar, son 24 saat içinde analjezik veya sedatif ilaç kullanımını öyküsü olan hastalar, ağrı modülasyonuna yol açan antiepileptik ve antidepresan ajan kullanan hastalar, preoperatif serum magnezyum düzeyi normal sınırların dışında olan hastalar, major abdominal cerrahi geçirmiş hastalar, HKA uygulamasına uyum sağlayamayan (kullanım yöntemini kavrayamayan veya kullanım yetisi olmayan) hastalar ve postoperatif değerlendirmeleri etkileyecek psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara operasyondan bir gün önce preoperatif değerlendirme sırasında, uygulanacak anestezi yöntemi ve uygulanacak postoperatif analjezi yöntemleri hakkında bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmak isteyenlere hasta bilgilendirme formu okutularak onamları alındı.

Tüm hastalar preoperatif vizitte HKA cihazının kullanımı ve ağrı değerlendirmesinde kullanılacak VAS (visual analog scale) (0-100 mm) ve NRS (numerical pain rating scale)(0-ağrı yok, 10-dayanılmaz ağrı) hakkında bilgilendirildi.

Hastalar, bir elastomerik pompa (ON-Q PainBuster®, I-Flow Corp., Lake Forest, CA, USA) aracılığıyla, cerrahi kesi bölgesine subfasial olarak yerleştirilen iki adet çok delikli 12,5 cm uzunluğundaki Soaker® kateterin her birinden 2 mL/sa toplamda 4 mL/sa hızda olmak üzere 72 saat süreyle %0,25 levobupivakain (Grup L) ve %0,25 levobupivakain + %3 MgSO₄ (Grup LM) uygulanmak amacıyla iki gruba ayrıldı.

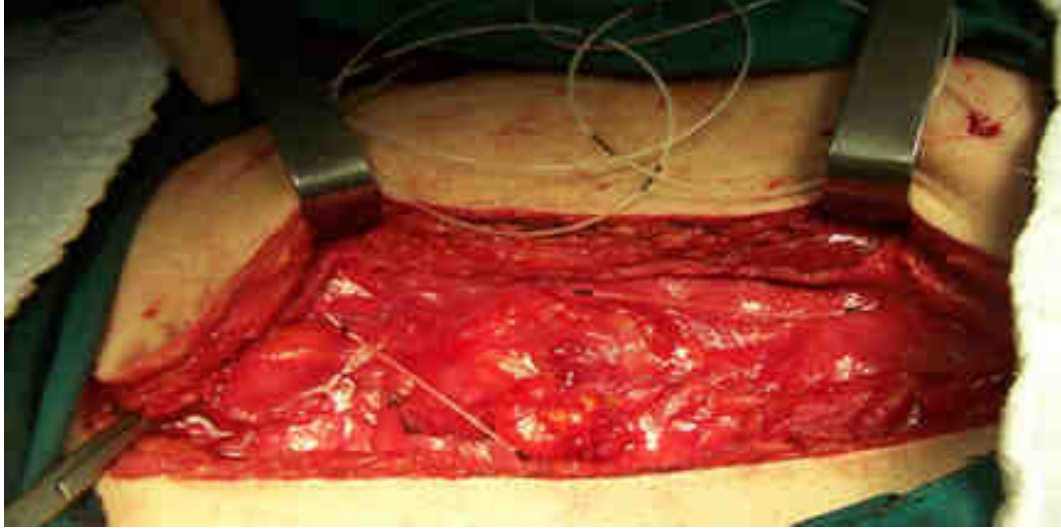
- Grup L: Levobupivakain %0,25 2 + 2 mL/sa hızda 72 saat infüzyon + Morfin HKA (hasta kontrollü analjezi)
- Grup LM: Levobupivakain %0,25 + %3 Magnezyum sülfat (MgSO₄) 2 + 2 mL/sa hızda 72 saat infüzyon + Morfin HKA

Operasyon amacıyla premedikasyon odasına alınan hastalara atropin 0,5 mg ve meperidin 25 mg intramusküler olarak uygulandı. Bir anestezi teknisyeni/hemşiresi tarafından kapalı zarf yöntemiyle hastaların grupları belirlendi ve belirlenen çalışma grubuna uygun şekilde elastomerik pompa içerikleri hazırlandı. Pompanın ilaç içeriğini sadece hazırlayan kişi biliyordu, hastanın postoperatif takibi ve değerlendirilmesinde görevli kişiler ilaç içeriğini bilmiyordu.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra [ASA House of Delegates tarafından önerilmiş (15 Ekim 2003) standartlara uygun şekilde (ısı monitörizasyonu hariç)] elektrokardiyogram, nabız oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Eğer önceden açılmış damar yolu yok ise el üzerinden 20 G intravenöz kanülle damar yolu açıldı. Açılan damar yolundan 0,02–0,04 mg/kg midazolam, 10 mg metoklopramid ve subtotal gastrektomi planlanan olgularda 50 mg ranitidin uygulandı. Anestezi induksiyonunda hastalara 4-6 mg/kg tiyopental, 0,1 mg/kg veküronyum ve 1,5 µg/kg fentanil İV olarak uygulandı. Trakeal entübasyon sonrasında, mekanik ventilasyonda %50 O₂ , %50 N₂O gaz karışımı kullanıldı ve operasyon süresince end-tidal CO₂ değeri 30–35 mm Hg arasında tutulacak şekilde ventilatör

ayarlandı. Total gastrektomi planlanan hastalara, indüksiyon sonrasında, özellikle postoperatif nutrisyon için kullanılmak üzere 8 Fr tek lümenli kateter ile sağ internal juguler venöz kateterizasyon yapıldı. Subtotal gastrektomi planlanan hastalarda ise postoperatif total parenteral nutrisyon süresi 5 gün civarında olacağı için santral venöz kateterizasyon yapılmadı onun yerine antekübital bölgeye iki adet 18 G intravenöz kanül daha yerleştirildi. Anestezi idamesi % 6-8 desfluran ile sağlandı, gerekli görülmesi halinde anestezi derinliğini arttırmak amacıyla 0,05 µg/kg remifentanil puşe yapıldı. Cerrahi girişimin sonunda inhalasyon ajanları kapatıldı ve hastalara 8 L/dk hızda taze gaz akımı ile %100 O₂ uygulandı. Nöromusküler bloğun devam ettiği düşünülen hastalarda 0,5 mg atropin + 1 mg neostigmin uygulandı, gerekli görülmesi halinde bu dozlar tekrarlandı.

Bütün hastalarda cerrahi işlem yaklaşık 20 cm'lik göbek üstü orta hat kesisinden yapıldı. Rezeksiyon ve kanama kontrolü tamamlandıktan ve dren yerleştirildikten sonra karnın kapatılmasına geçildi, önce parietal periton sürekli dikişle kapatıldı, ardından kesi yerinin alt ucundan 2–3 cm uzaklıktan özel olarak üretilmiş vertikal olarak ikiye ayrılabilir bir introducer iğne ile girilerek iğnenin ucu periton üzerine kadar getirildi, iğnenin mandreni çıkarıldıktan sonra 20 G çok delikli Soaker® kateterinden bir tanesi iğnenin içerisinden kesinin diğer ucuna doğru periton üzerinde ilerletildi, sonrasında kateter yerinden oynatılmadan iğne vertikal olarak ikiye ayrılarak çıkartıldı. Aynı işlem kesinin diğer ucunda da tekrarlandı. Böylece iki adet kateter periton üzerine yerleştirildi (bkz. Şekil 3). Kateterlerin yerinden oynatılmamasına dikkat edilerek transvers fasia sürekli dikişle kapatıldı. Ardından gerekli ise cilt altı dikişler konulduktan sonra, cilt kapatıldı (bkz. Şekil 4). Kateter giriş yerlerinin üzerine de birer adet spanç konularak kesi yeri pansumanı kapatıldı. Tüm hastalarda belirlenen gruba uygun şekilde elastomerik pompa içerikleriyle aynı konsantrasyonda ilaç içeren çözültiden her bir kateterden 5 mL olmak üzere toplam 10 mL uygulandı, ardından elastomerik pompalar her bir kateterden 2 mL/sa hızda infüzyon yapmak üzere kateterlere bağlandı, kateter giriş yerleri günlük olarak kızarıklık ve akıntı yönünden kontrol edildi ve 72 saat sonra kateterler çekildi.



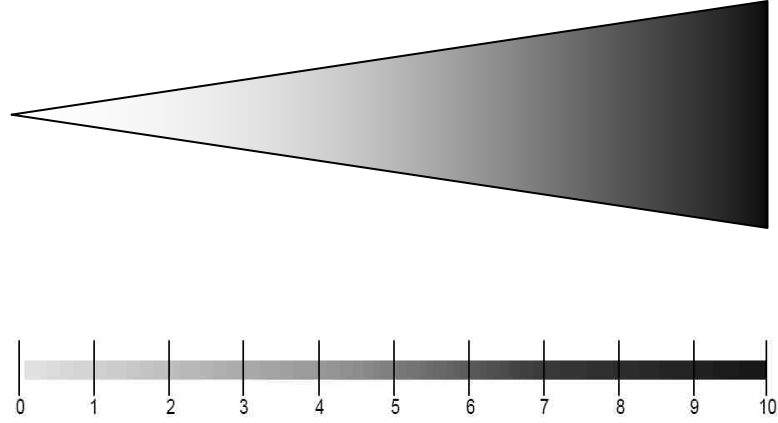
Şekil 3 Periton kapatılıp, kateterler yerleştirildikten sonraki görünüm



Şekil 4 Cilt kapatıldıktan sonraki görünüm

Her hastaya fascia kapatılırken morfin içeren İVHKA (intravenöz hasta kontrollü analjezi) cihazı (BodyGuard 575 Pain Manager®) bağlandı ve yükleme dozu olarak 4 mg morfin yapıldı, cihazlar infüzyon hızı: 0 mg, bolus: 1 mg, kilit süresi: 10 dakika, 4 saatlik limit 20 mg olarak ayarlandı, hastaların HKA cihazlarını kullanımı postoperatif 96. saate kadar devam ettirildi. Tüm hastalarda ek analjezik olarak, hastaların talep etmesi durumunda intramüsküler 75 mg diklofenak günde 3 defaya kadar yapıldı.

Ağrı skoru değerlendirmeleri için VAS (100 mm'lik horizontal bir skalada hastaların ağrı Őiddetlerini bir kalemle iŐaretlemeleri istendi) (bkz. Tablo-), NRS (hastaların ağrı Őiddetini 0-10 aralığında 0'da hiç ağrı yok, 10'da dayanılmaz ağrı olacak Şekilde belirtmeleri istendi), bu skorlamaların yanında ileri yaŐtaki hastaların kooperasyonunun tam olmayabileceği dŐŐunulerek, değerlendirmeye anlaŐılması daha basit olan VRS (verbal pain rating scale; 0: ağrı yok, 1: hafif ağrı, 2: orta Şiddette ağrı, 3: Şiddetli ağrı, 4: dayanılmaz ağrı) de eklendi. Her uç ağrı skorlaması takip zamanlarında istirahatte, hareket ederken (yururken) ve oksurme durumunda değerlendirildi. Sedasyon dŐzeyi değerlendirmesi gŐzlemci sedasyon skorlaması (1: uyanık, 2: uykulu, 3: seslenme ile uyandırılabilir, 4: dokunma ile uyandırılabilir ve 5: uyandırılmıyor) ile yapıldı. Hemodinamik ve solunumsal parametrelerin takibi, ek analjezik ihtiyaı takibi, ağrı tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin (bulantı-kusma (var ise 4 mg ondansetron uygulandı), kaşıntı, konuşma bozukluğu, çift veya bulanık gorme, kuvvetsizlik, kulak çınlaması, ağızda metalik tat, baş dönmesi, dudak çevresinde ve parmaklarda uyuşma) takibi yapıldı. Yukarıda sayılan tŐm parametrelerin ve HKA cihazı morfin tŐketiminin takibi her hastada postoperatif 2., 4., 6., 12., 24., 48., 72. saatlerde yapıldı. Her hastanın preoperatif ve postoperatif 24., 48., 72. saatteki serum magnezyum dŐzeyi kaydedildi. Her hastada ilk oral alım, ilk mobilizasyon, ilk gaz çıkartma, ilk defekasyon zamanları ve belirlenen taburculuk kriterlerine (vucut sıcaklığının 36,7–37,8 arasında olması, lŐkosit sayısının < 12 000/mm³ olması, klinik bulgusu olan aneminin olmaması (istirahat dispnesi ve ortostatik hipotansiyon olmaması), normal barsak fonksiyonlarının olması, bulantı ve/veya kusmanın olmaması, hareketle belirgin ağrının olmaması (VPRS < 2), yardımsız yataktan kalkabilme ve hareket edebilme) ulaşma sŐresi kaydedildi. Sağlanan postoperatif analjezinin kalitesini değerlendirmek için her hastanın memnuniyetini 1–5 arasında (1: hiç memnun kalmadım, 5: Çok memnun kaldım) bir sayı vererek belirtmesi istendi.



Şekil 5 VAS (visual analog scale)

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve grafik çizimleri SPSS (Statistical Programme for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Yaş, vücut ağırlığı, BKİ gibi demografik özelliklerin gruplar arasındaki farklılığının incelenmesi adına öncelikle Kolmogorov Smirnov ve Saphiro Wilk testleri ile normal dağılım varsayımları araştırılmış, normal dağılıma uygun değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında Student t testi kullanılırken normal dağılıma uymayan değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığının araştırılmasında parametrik olmayan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet gibi kategorik değişkenlerin gruplar arasında incelenmesi amacıyla ise ki-kare analizi kullanılmıştır. Analizlerin sonuçları kategorik değişkenler için %'ler şeklinde ifade edilirken, sürekli değişkenler ortanca (min-max) veya ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. Her iki çalışma grubunun aynı takip zamanlarındaki ağrı skorları, solunumsal ve hemodinamik verileri, analjezik gereksinimleri, ilk mobilizasyon, postoperatif gastrointestinal derlenme ve taburculuk kriterlerine ulaşma süreleri, serum magnezyum düzeyleri Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmış altındaki p değerleri anlamlı olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. Grup L(Levobupivakain)'de bulunan 20 hastadan 18'i çalışmayı tamamladı, bir hasta gece HKA takibinde sorun olduğu için, bir hasta da anastomoz kaçağı nedeniyle tekrar opere edildiği için çalışmayı tamamlayamadı. Grup LM(Levobupivakain+MgSO₄)'de bulunan 20 hastadan 19'u çalışmayı tamamladı, bir hasta postoperatif 2. günde karın pansumanı değiştirilirken yara yeri infiltrasyon kateteri yanlışlıkla çıkarıldığı için çalışmayı tamamlayamadı.

Tablo 1 Demografik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

Demografik veri	Grup L	Grup LM	<i>p</i>
	n= 18	n= 19	
Yaş (<i>ort ± SS</i>)	56,50 ± 14	58,36 ± 11	1
Cinsiyet (k/e) (%)	27,8 / 72,2	26,3 / 73,7	1
Vücut ağırlığı (kg) (<i>ort ± SS</i>)	67,94 ± 15	74,52 ± 11	0,143
Beden kitle indeksi (BMI) (<i>ort ± SS</i>)	23,48 ± 3	25,37 ± 2	0,086
ASA I/II (%)	44,4 / 55,6	57,9 / 42,1	0,410

Hastalar yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ) ve ASA gibi demografik veriler açısından değerlendirildiğinde grupların benzer olduğu tespit edildi (bkz. Tablo 1).

Tablo 2 Preoperatif Sistemik Hastalıklar

Sistemik hastalık	Grup L (n= 18)	Grup LM (n=19)	p
	n (%)	n (%)	
Hipertansiyon	7 (38,9)	2 (10,5)	0,062
Diabetes mellitus	1 (5,6)	3 (15,8)	0,604
Koroner arter hastalığı	4 (22,2)	1 (5,3)	0,180
KOAH*	1 (5,6)	0 (0)	0,486

* KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Hastalar preoperatif sistemik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde grupların benzer olduğu tespit edildi (bkz. Tablo 2).

Tablo 3 Cerrahi süre, anestezi süresi ve cerrahi tipi

	Grup L (n= 18)	Grup LM (n= 19)	p
Cerrahi süre (dk) (ort ± SS)	210,2 ± 52	197,8 ± 32	0,386
Anestezi süresi (dk)	237,2 ± 55	221,8 ± 31	0,301
Total gastrektomi (n / %)	13 / 72,2	14 / 73,7	1
Subtotal gastrektomi (n / %)	5 / 27,8	5 / 26,3	1

Hastalar cerrahi süresi, anestezi süresi ve cerrahi tipi açısından değerlendirildiğinde grupların benzer olduğu tespit edildi (bkz. Tablo 3).

Tablo 4 Postoperatif analjezik ve analjezik yöntem yan etkileri

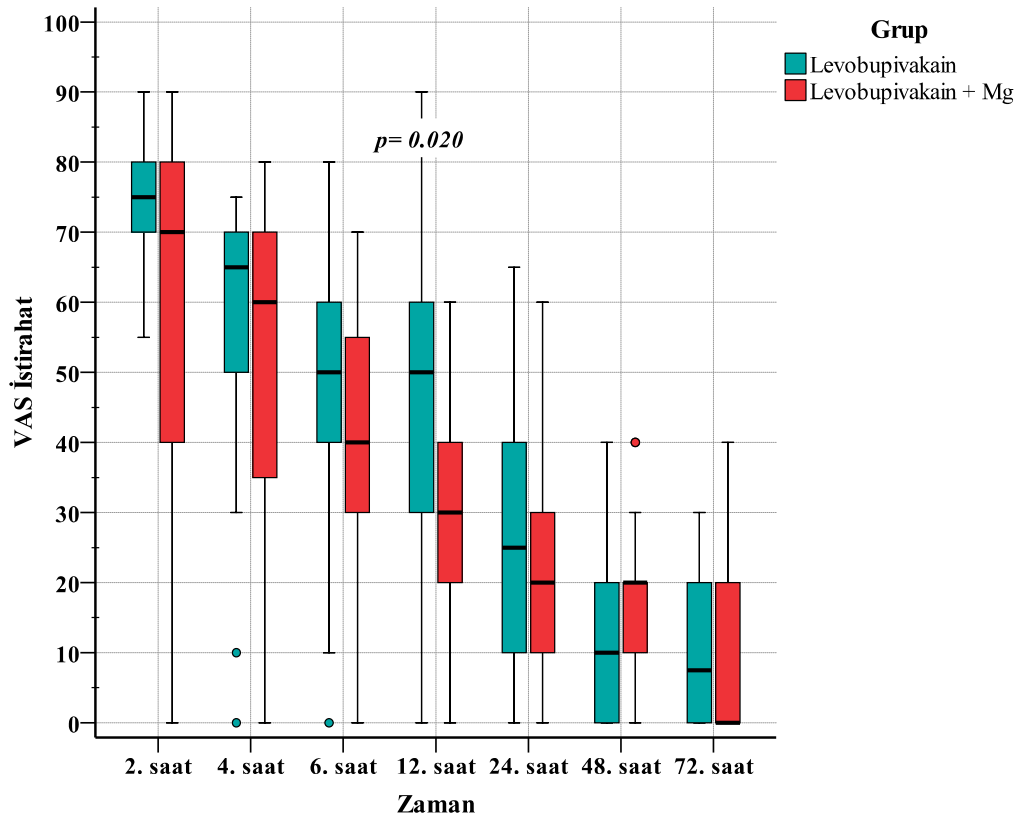
Yan Etki	Grup L (n= 18) n (%)	Grup LM (n=19) n (%)	p
Bulantı - Kusma	4 (22,2)	4 (21,1)	1
Kaşıntı	2 (11,1)	2 (10,5)	1
Konuşma bozukluğu	1 (5,6)	1 (5,3)	1
Görme problemi*	3 (16,7)	0 (0)	0,105
Kuvvetsizlik	5 (27,8)	3 (15,8)	0,447
Kızarıklık**	3 (16,7)	2 (10,5)	0,660
Akıntı**	1 (5,6)	1 (5,3)	1
Kulak çınlaması	3 (16,7)	1 (5,3)	0,340
Metalik tat	2 (11,1)	2 (10,5)	1
Baş Dönmesi	4 (22,2)	1 (5,3)	0,180
Uyuşma***	2 (11,1)	0 (0)	0,230

* Bulanık veya çift görme

** Soaker[®] kateter giriş yerinde

*** Dudak veya parmaklarda

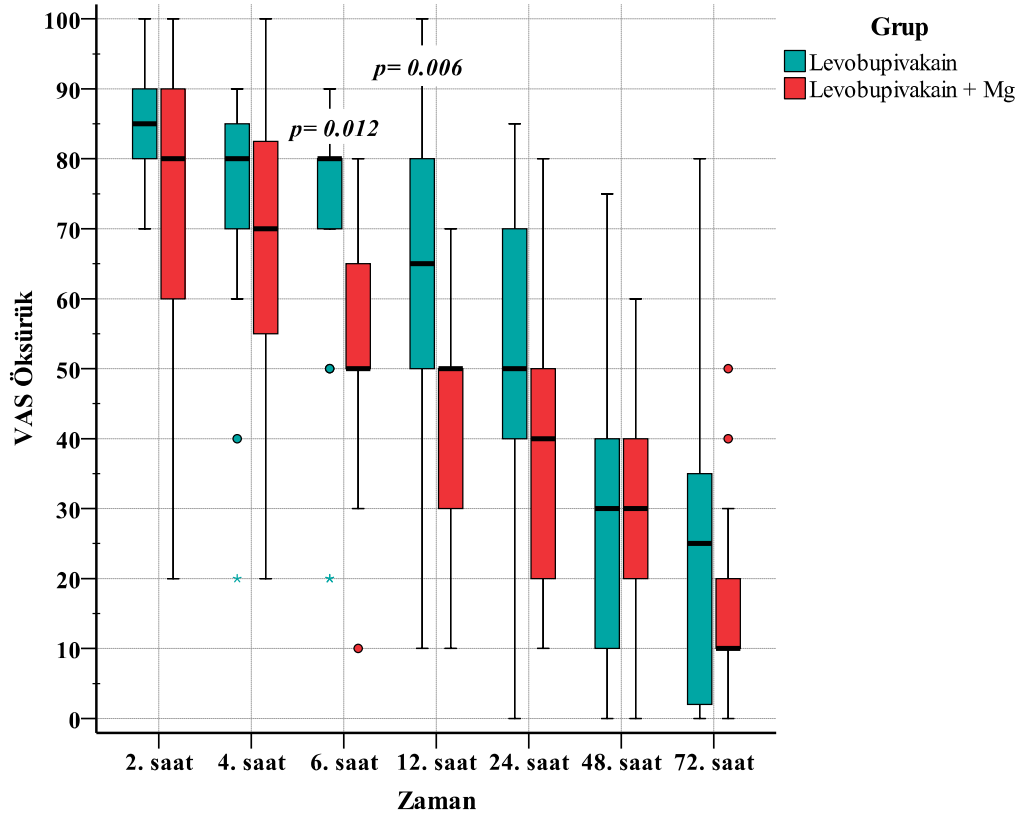
Hastalar postoperatif dönemde kullanılan opioidin (bulantı-kusma, kaşıntı), lokal anesteziğin (konuşma bozukluğu, bulanık veya çift görme, kulak çınlaması, metalik tat, baş dönmesi ve dudak veya parmaklarda uyuşma) ve magnezyumun (kuvvet kaybı) yan etkileri ile lokal anesteziğin infüzyonu için kullanılan kateterlere bağlı komplikasyonlar (giriş yerinde akıntı veya kızarıklık) açısından değerlendirildiğinde grupların benzer olduğu tespit edildi (bkz. Tablo 4).



Şekil 6 İstirahat VAS (visual analog scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

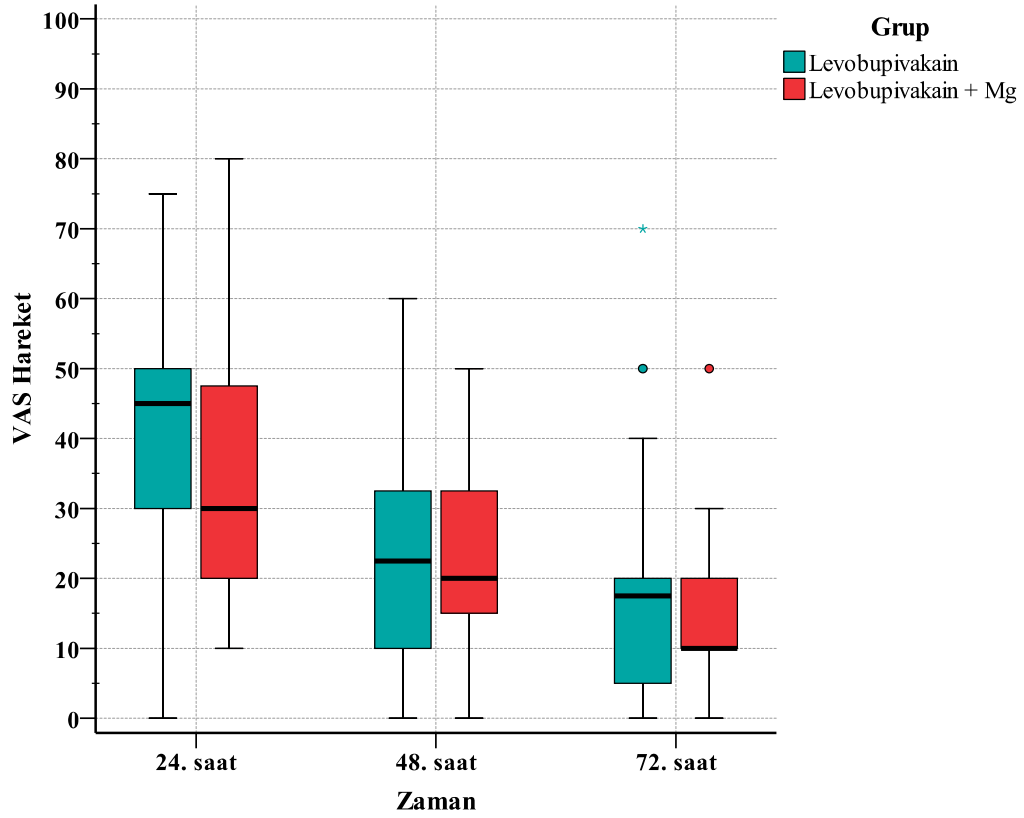
İstirahat esnasındaki VAS skorları açısından her iki grup karşılaştırıldığında, postoperatif 2., 4., 6., 12., 24. ve 72. saatlerde Grup LM'de bulunan hastaların VAS skoru ortanca değerlerinin Grup L'deki hastaların ortanca değerinden daha düşük olduğu, fakat sadece 12. saatte ki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p = 0.020$). Postoperatif 48. saatteki VAS skorları karşılaştırıldığında ise Grup L'in ortanca değerinin Grup LM'nin ortanca değerinden daha düşük olduğu fakat bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (bkz. Şekil 6).



Şekil 7 Öksürük esnasındaki VAS (visual analog scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

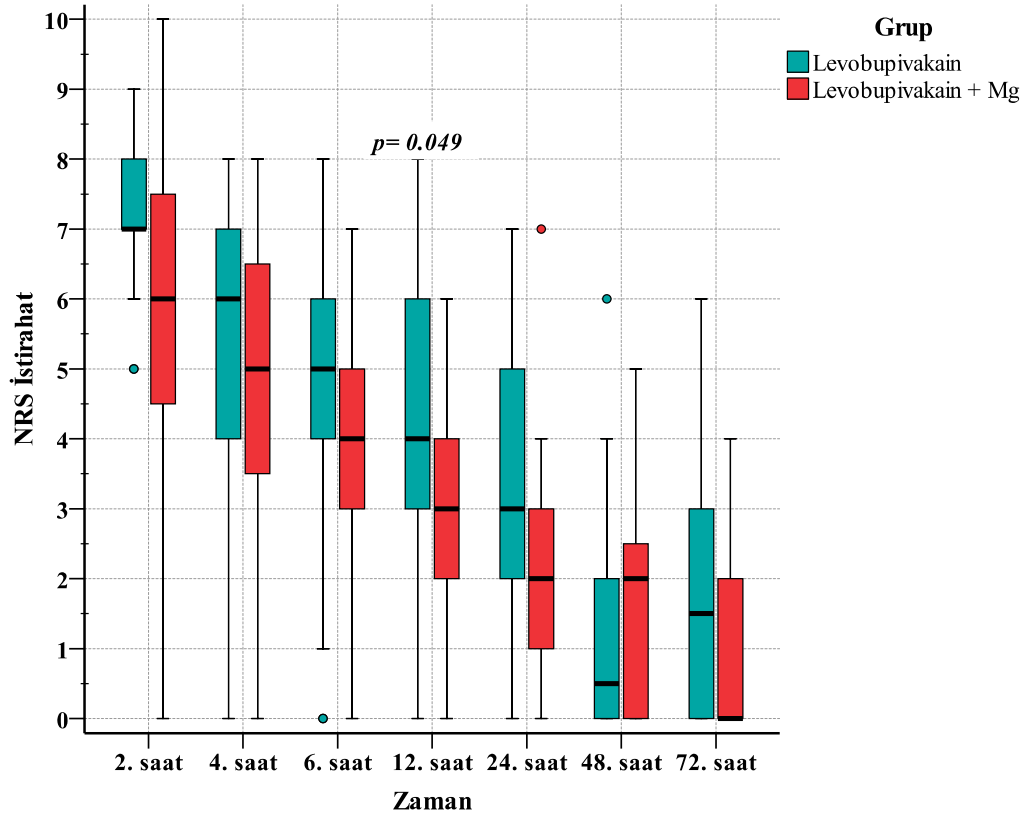
Öksürme esnasındaki VAS skorları açısından hastalar değerlendirildiğinde, postoperatif 2., 4., 6., 12., 24. ve 72. saatlerde Grup LM'de bulunan hastaların VAS skoru ortanca değerlerinin Grup L'de bulunan hastaların ortanca değerinden daha düşük olduğu fakat sadece 6. ve 12. saatlerdeki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla $p = 0.012$, $p = 0.006$) tespit edildi. 48. saatteki VAS skorları karşılaştırıldığında ise her iki grubun ortanca değerlerinin aynı olduğu tespit edildi (bkz. Şekil 7).



Şekil 8 Yürüme esnasındaki VAS (visual analog scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

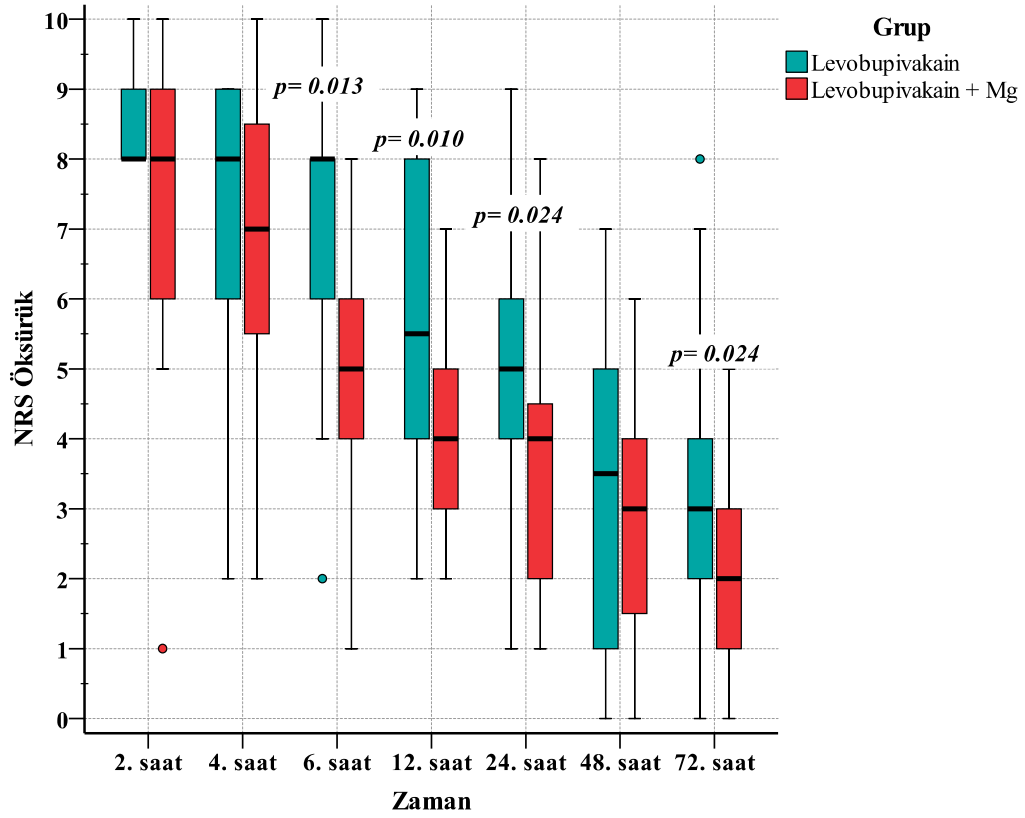
Hastalar postoperatif 24., 48., ve 72.saatlerde yürüme esnasındaki VAS skorları açısından değerlendirildiğinde her üç zamanda da Grup LM'nin ortanca değeri Grup L'den daha düşük olmasına rağmen grupların benzer olduğu tespit edildi (bkz. Şekil 8).



Şekil 9 İstirahat NRS (numerical pain rating scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

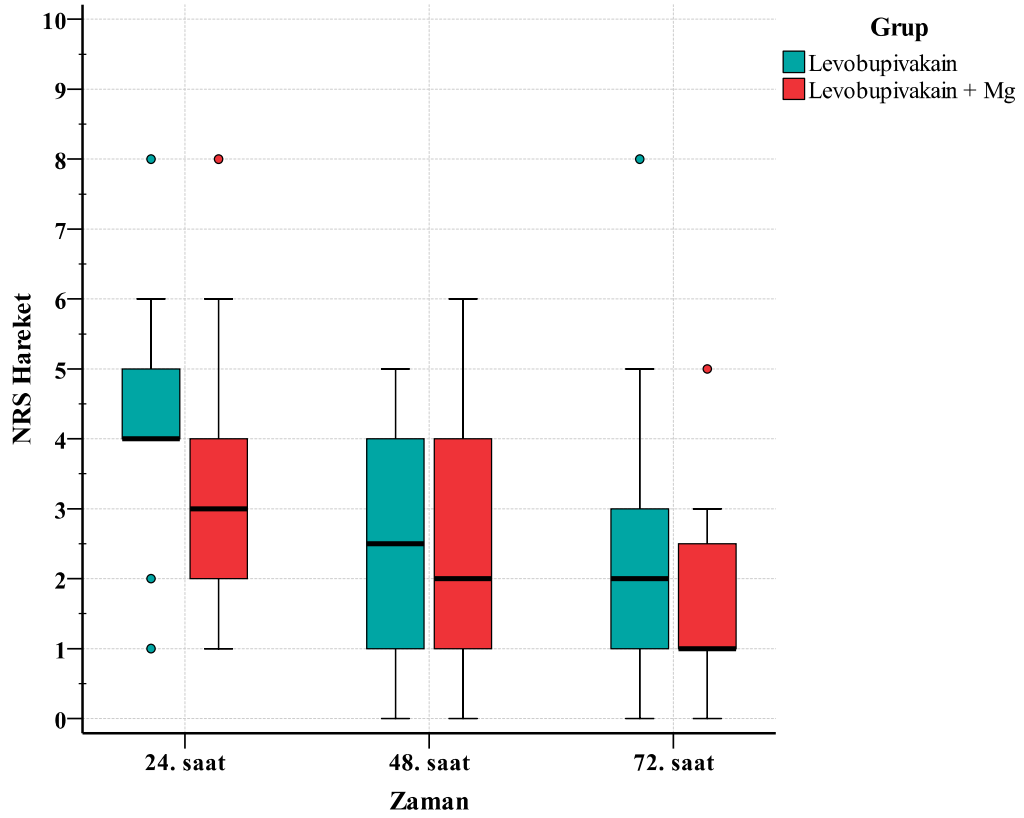
Hastalar istirahat esnasındaki NRS skorları açısından değerlendirildiğinde, postoperatif 2., 4., 6., 12., 24. ve 72. saatlerde Grup LM'nin ortanca değeri Grup L'den düşük olmasına rağmen sadece 12. saatteki düşüklüğün anlamlı olduğu ($p = 0.049$) tespit edildi. 48. saatte ise Grup L'in ortanca değeri Grup LM'den daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (bkz. Şekil 9).



Şekil 10 Öksürme esnasındaki NRS (numerical pain rating scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

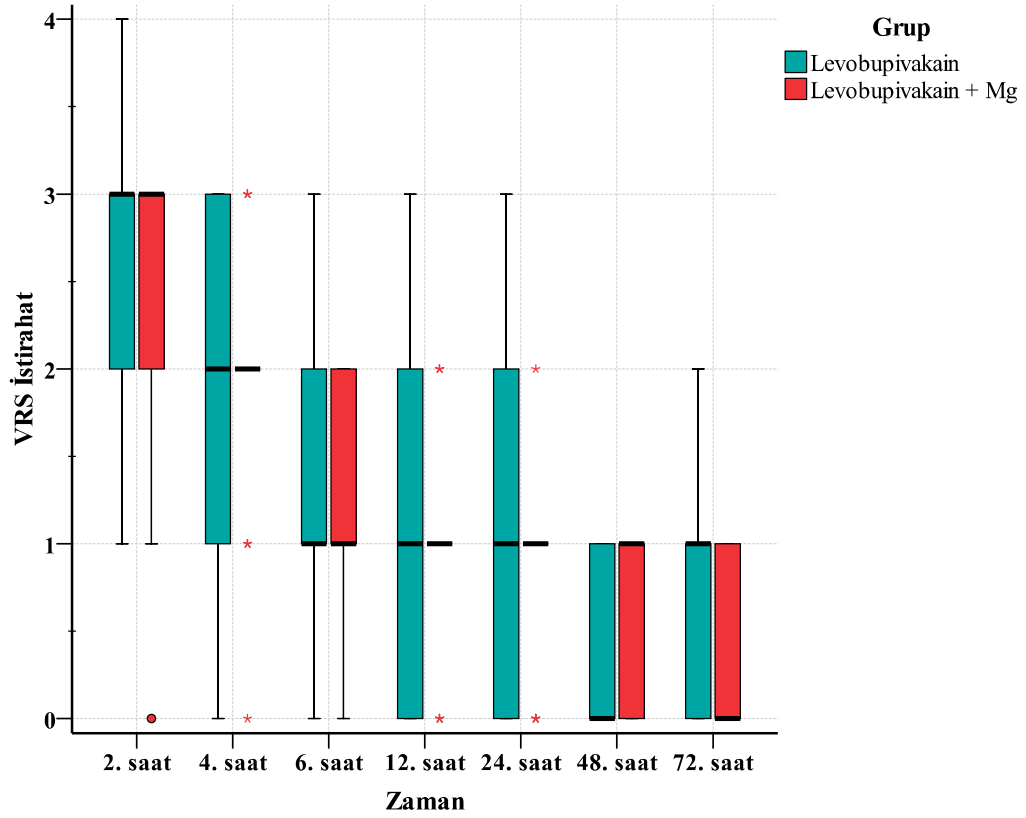
Hastalar öksürme esnasındaki NRS skorları açısından değerlendirildiğinde, postoperatif 2.saatte her iki grubun ortanca değerlerinin aynı olduğu, 4., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde ise Grup LM'nin ortanca değerinin daha düşük olduğu ayrıca bu düşüklüğün 6., 12., 24. ve 72. saatlerde istatikselsel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla $p = 0.013$, $p = 0.010$, $p = 0.024$, $p = 0.024$) (bkz. Şekil 10).



Şekil 11 Yürüme esnasındaki NRS (numerical pain rating scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

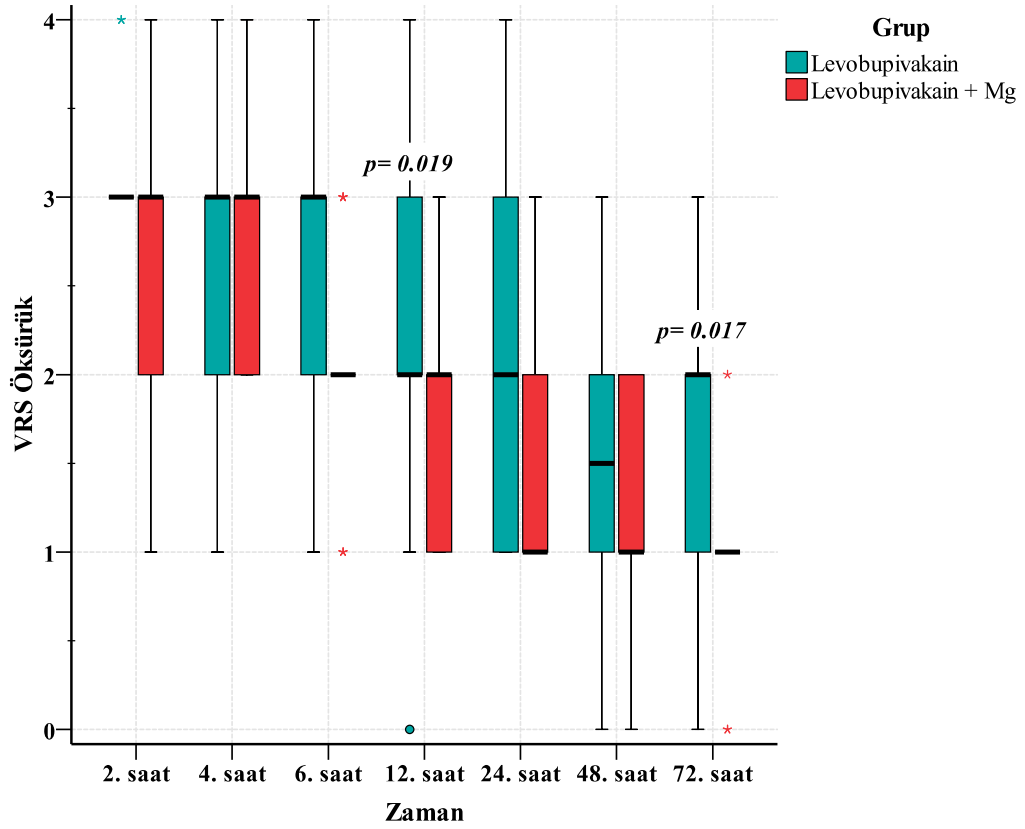
Postoperatif 24., 48., ve 72.saatlerde hastalar yürüme esnasındaki NRS skorları açısından değerlendirildiğinde, her üç takip zamanında da Grup LM'nin ortanca değerleri daha düşük olsa da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (bkz. Şekil 11).



Şekil 12 İstirahat VRS (verbal pain rating scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 percentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

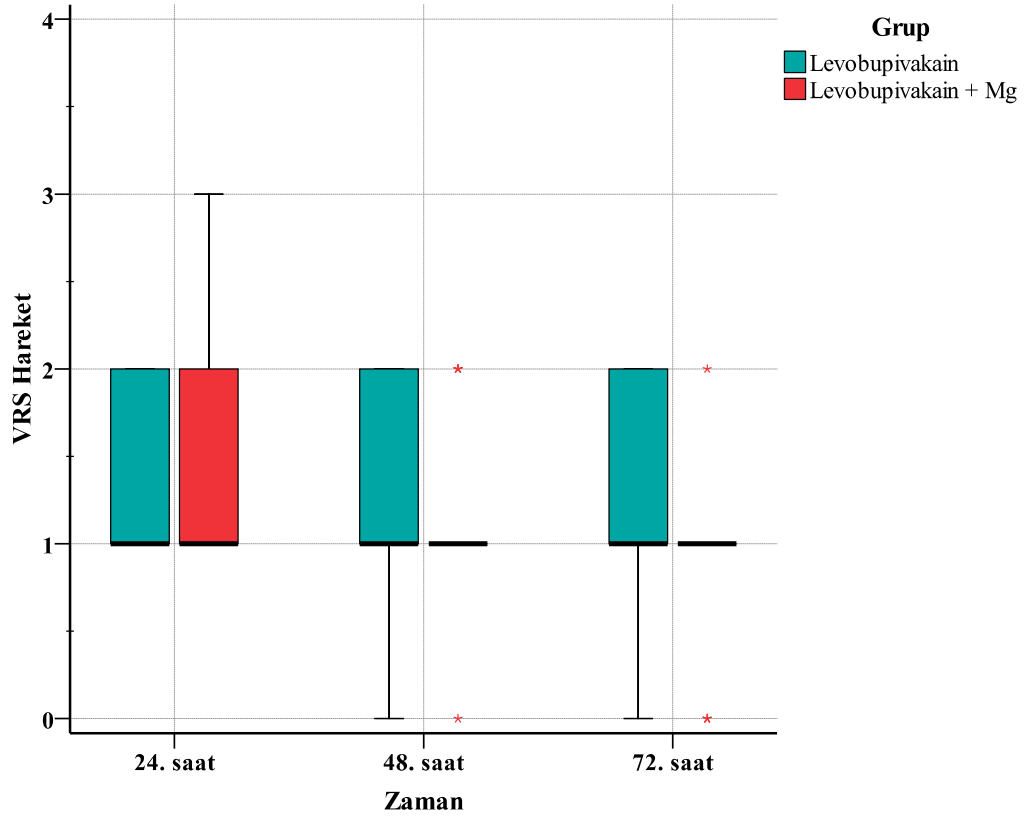
Postoperatif 2., 4., 6., 12., 24., 48., ve 72. saatlerde hastalar istirahat esnasındaki VRS skorları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (bkz. Şekil 12) (VRS için açıklama 0:Ağrı yok, 1:Hafif ağrı, 2:Orta şiddetli ağrı, 3:Şiddetli ağrı, 4:Dayanılmaz ağrı).



Şekil 13 Öksürük esnasında VRS (verbal pain rating scale) skorları

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

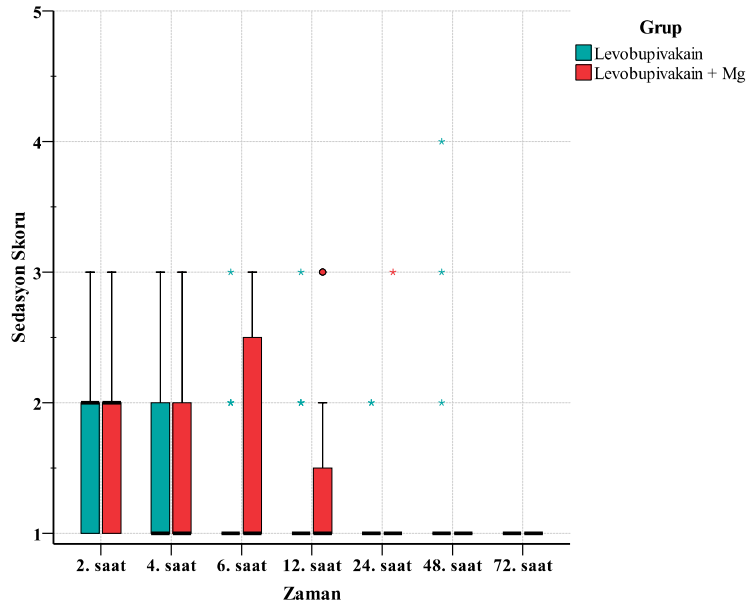
Hastalar öksürük esnasındaki VRS skorları açısından değerlendirildiğinde postoperatif 2., 4., 6., 24., ve 48., saatlerde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. 12. ve 72. saatlerdeki değerlendirmede ise Grup LM'nin VRS skoru Grup L'ninkinden anlamlı şekilde düşük olarak (sırasıyla $p = 0.019$, $p = 0.017$) tespit edildi (bkz. Şekil 13) (VRS için açıklama 0:Ağrı yok, 1:Hafif ağrı, 2:Orta şiddetli ağrı, 3:Şiddetli ağrı, 4:Dayanılmaz ağrı).



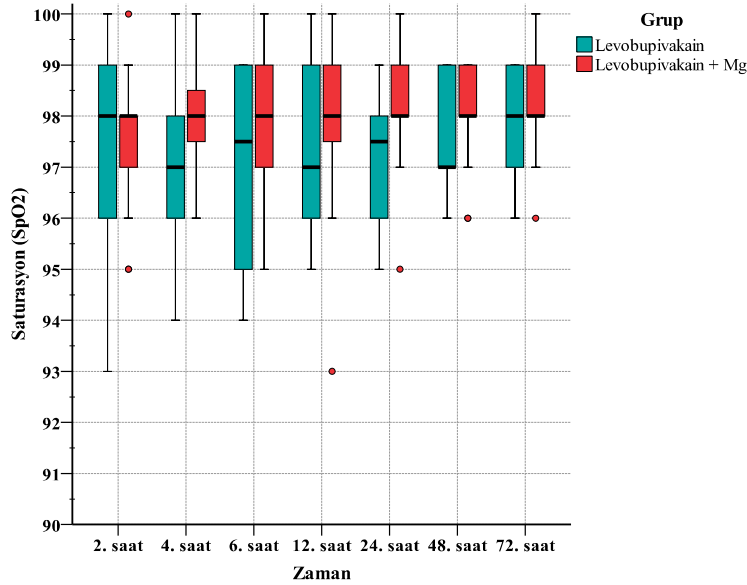
Şekil 14 Yürüme esnasında VRS (verbal pain rating scale) skorlarının karşılaştırılması.

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Postoperatif 24., 48., ve 72.saatlerde hastalar yürüme esnasındaki VRS skorları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 14) (VRS için açıklama 0:Ağrı yok, 1:Hafif ağrı, 2:Orta şiddetli ağrı, 3:Şiddetli ağrı, 4:Dayanılmaz ağrı).



Şekil 15 Sedasyon skorları

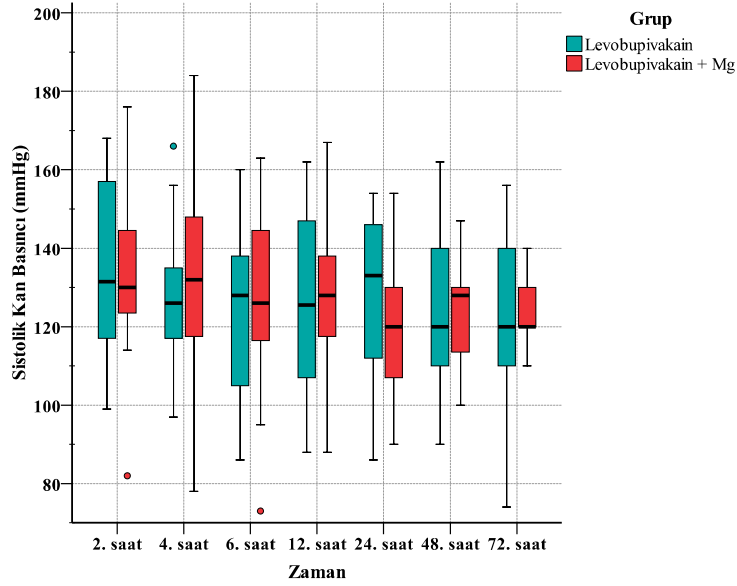


Şekil 16 Pulse oksimetre saturasyon değerleri

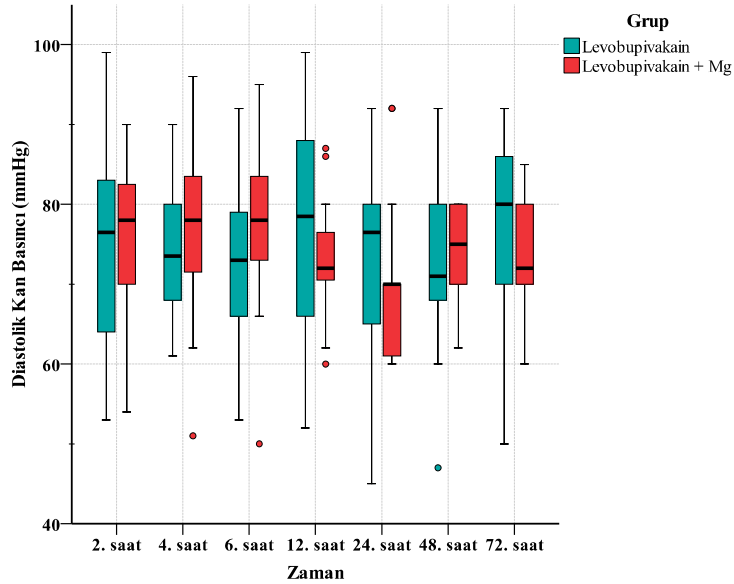
Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Hastalar postoperatif 2., 4., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde sedasyon skorları ve SpO₂ değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık

tespit edilmedi (bkz. Şekil 15, Şekil 16) (Sedasyon skoru için açıklama: 1: uyanık, 2: uykulu, 3: seslenme ile uyandırılabilir, 4: dokunma ile uyandırılabilir ve 5: uyandırılmıyor).

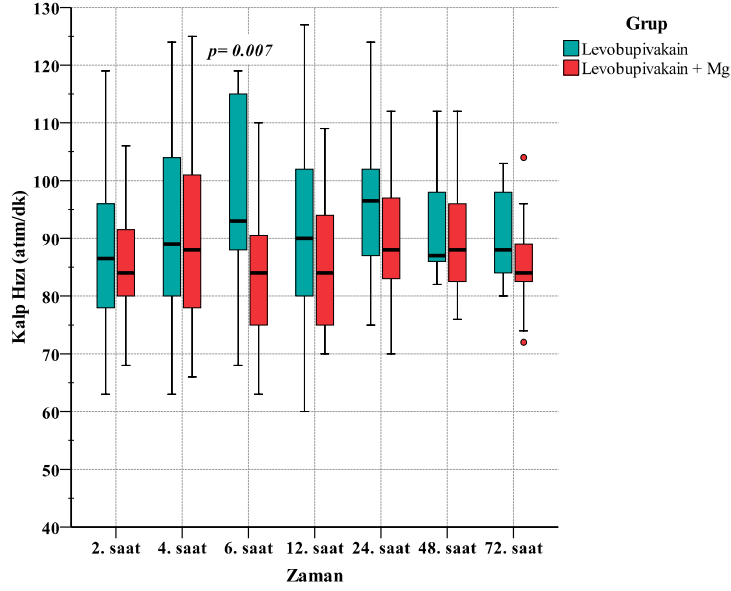


Şekil 17 Systolik kan basıncı düzeyleri

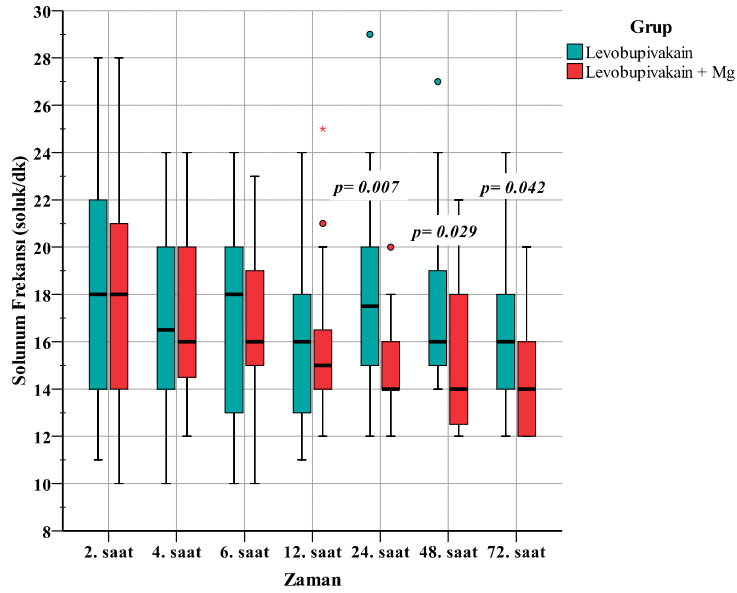


Şekil 18 Diastolik kan basıncı düzeyleri

Hastalar 2., 4., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde sistolik ve diastolik kan basınçları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 17, Şekil 18).



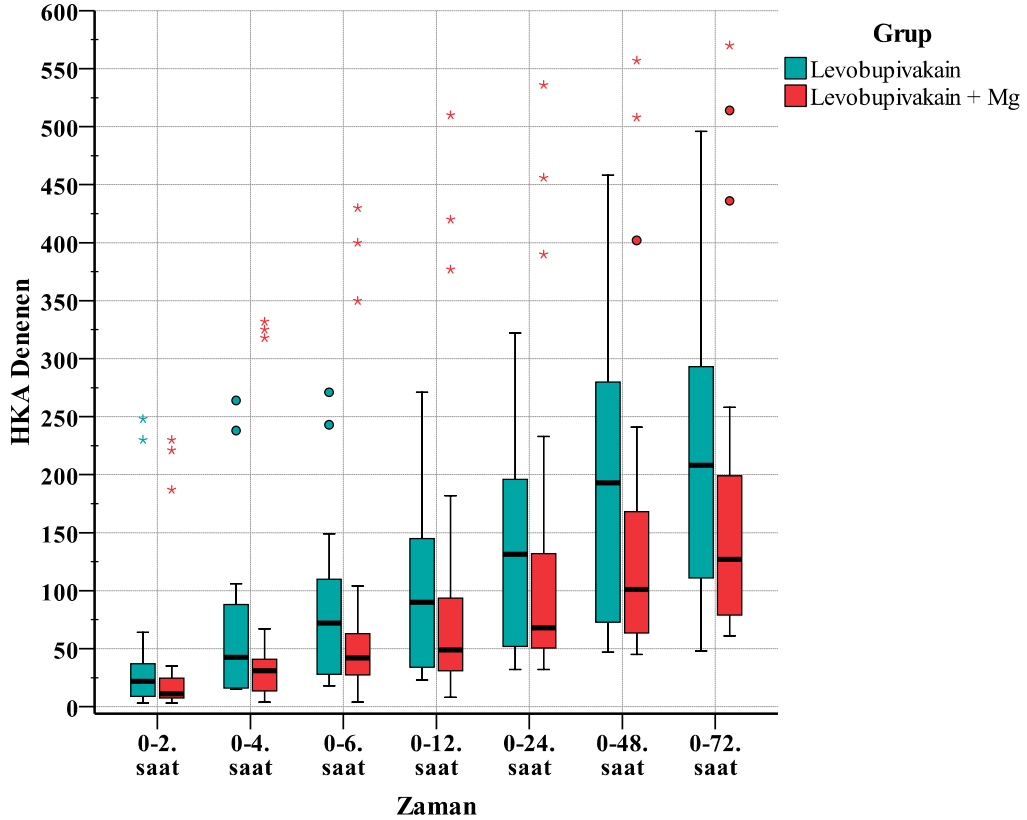
Şekil 19 Kalp hızı



Şekil 20 Solunum frekansı

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu st-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı st-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

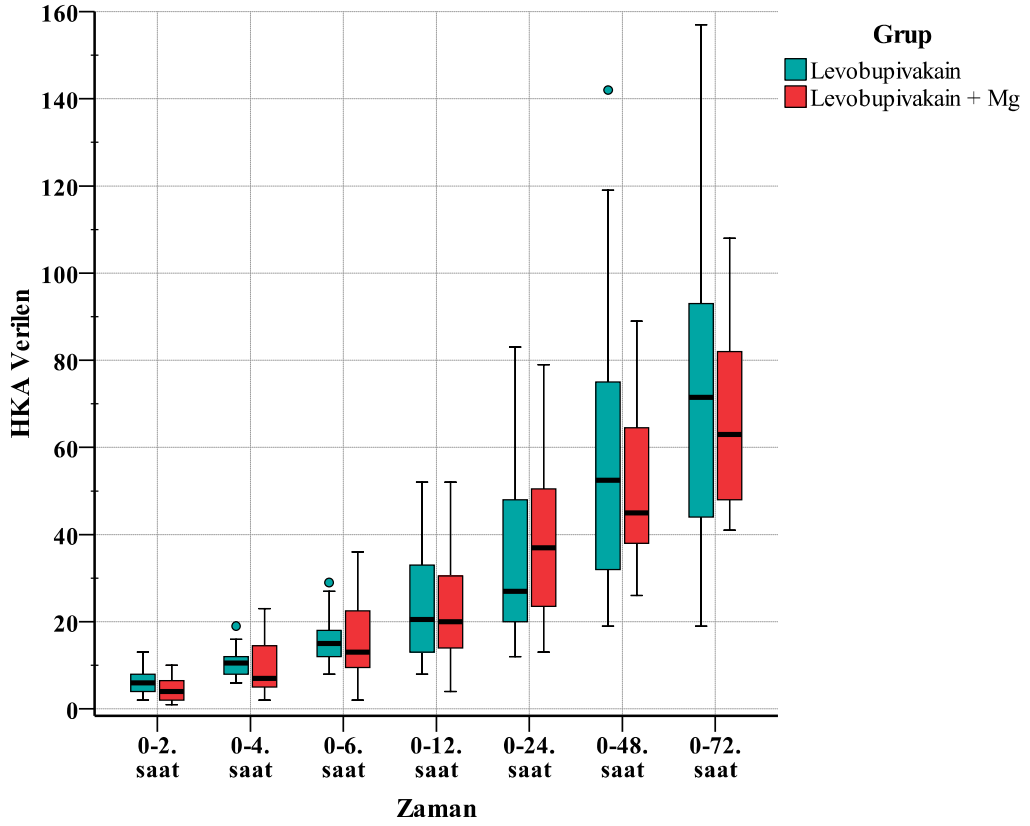
Postoperatif 2., 4., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde hastalar kalp hızları açısından değerlendirildiğinde, 6. saatte Grup LM'nin kalp hızı diğer gruptan istatikselsel olarak anlamlı Şekilde duŐuk bulundu ($p = 0,007$) (bkz. Şekil 19). Postoperatif 2., 4., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde hastalar solunum frekansları açısından değerlendirildiğinde, 24., 48. ve 72. saatlerde Grup LM'nin solunum frekansı Grup L'den istatikselsel olarak anlamlı Şekilde duŐuk bulundu (sırasıyla $p = 0,007$, $p = 0,029$, $p = 0,042$) (bkz. Şekil 20).



Şekil 21 HKA cihazı denenen bolus sayısı

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu st-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı st-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Denenen bolus sayısı açısından hasta kontrollü analjezi cihazı verileri değerlendirildiğinde, tüm takip zamanlarında Grup LM'nin ortanca değeri Grup L'den düşük olsa da iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 21).



Şekil 22 HKA cihazı verilen bolus sayısı.

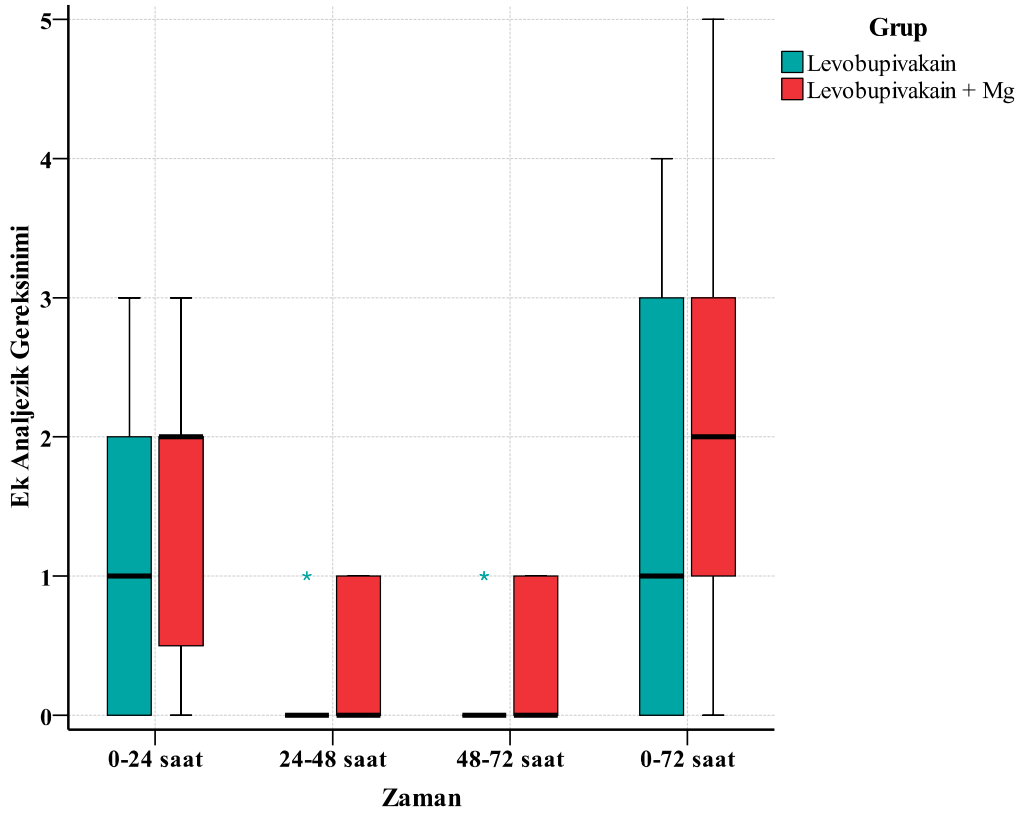
Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Verilen bolus sayısı açısından hasta kontrollü analjezi cihazı verileri değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 22).

Tablo 5 İlk ek analjezik talebi zamanları

		0-2. saat	2-4. saat	4-6. saat	6-12. saat	12-24. saat	24-48. saat	48-72. saat	Yok
Grup I	n	7	3	0	0	1	0	0	7
(n= 18)	%	38,9	16,7	0	0	5,6	0	0	38,9
Grup II	n	11	1	0	2	0	0	1	4
(n= 19)	%	57,9	5,3	0	10,5	0	0	5,3	21,1
<i>p</i>		0,327	0,558	1	0,599	0,775	1	0,799	0,358

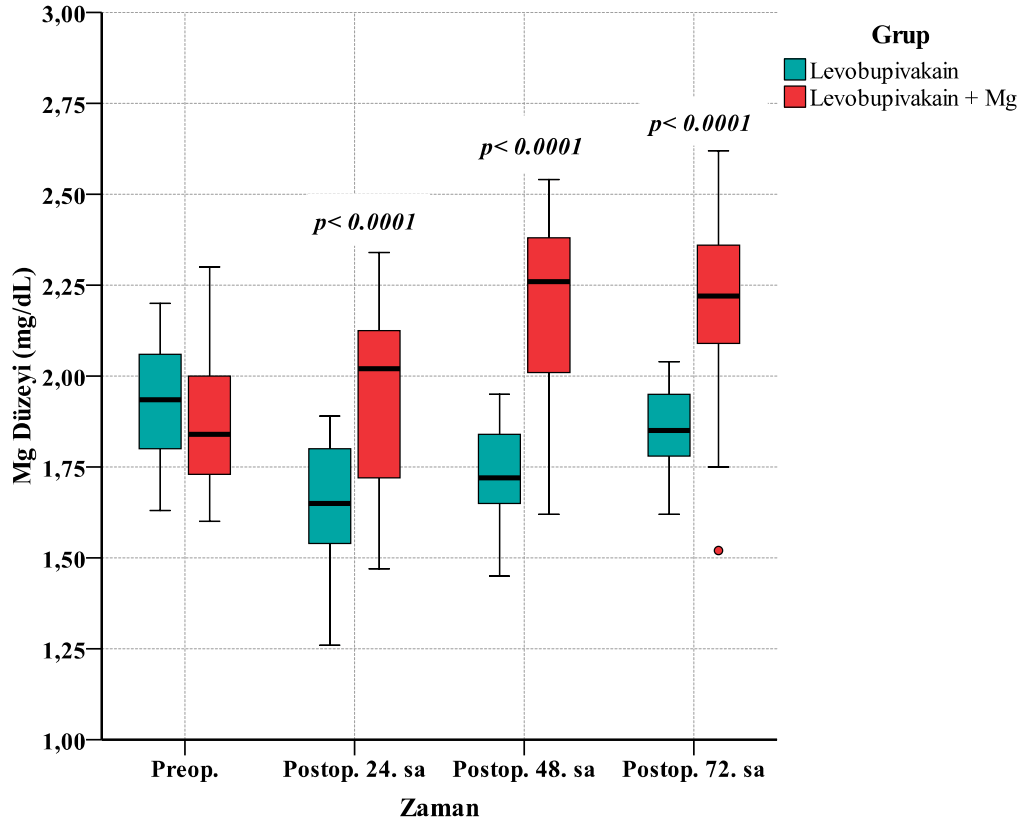
Hastalar ilk analjezik talep zamanları açısından değerlendirildiğinde gruplar benzer bulunmuştur (bkz. Tablo 5).



Şekil 23 Hastaların ek analjezik gereksinimi açısından karşılaştırılması.

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

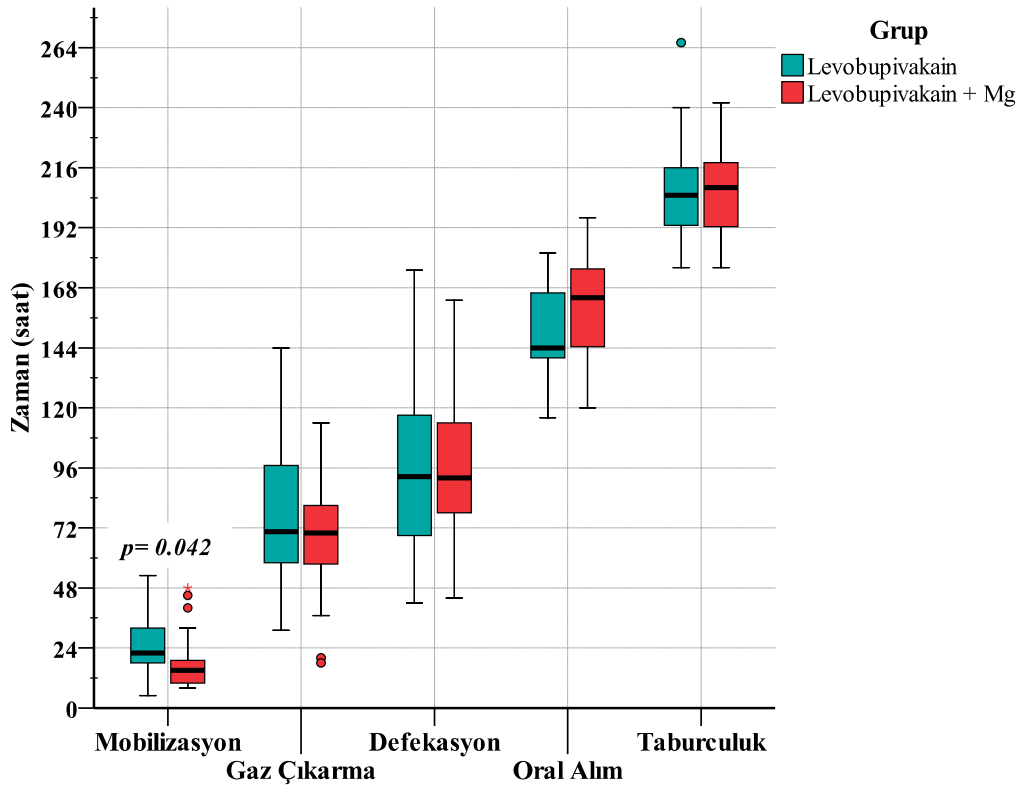
Hastalar postoperatif 0-24, 24-48, 48-72 ve 0-72 saat aralıklarındaki toplam analjezik gereksinimleri açısından değerlendirildiğinde, tüm takip aralıklarında Grup L'nin ek analjezik gereksinimi ortanca değeri Grup LM'den düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 23).



Şekil 24 Preoperatif ve postoperatif ilk üç gündeki magnezyum düzeyleri

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Hastalar preoperatif ve postoperatif 24., 48., ve 72. saatlerdeki serum magnezyum düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, postoperatif her üç ölçümde de Grup LM'deki hastaların magnezyum düzeyleri Grup L'deki hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek (her üç takip zamanında da $p < 0,0001$) olarak tespit edildi (bkz.Şekil 24).



Şekil 25 İlk mobilizasyon, ilk gaz çıkarma, ilk defekasyon, ilk oral alım ve taburculuk kriterlerine ulaşma süreleri

Boxplot grafiği ile ilgili açıklama: kutu içi çizgi, ortanca değeri; kutu üst-alt çizgisi, %25-%75 persentili; kutu dışı üst-alt çizgi, minimum-maksimum değerleri; renkli daireler sapan değerleri; yıldızlar ise aşırı sapan değerleri temsil etmektedir.

Hastalar postoperatif ilk mobilizasyon (ilk yürüme) süreleri açısından değerlendirildiğinde, Grup LM'deki hastalar Grup L'deki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken mobilize olmuşlardır ($p = 0,042$). Hastalar ilk gaz çıkarma, ilk defekasyon, ilk oral alım ve taburculuk kriterlerine ulaşma süreleri açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (bkz. Şekil 25).

Taburculuk öncesinde, uygulanan analjezi açısından hastaların memnuniyeti (1-hiç memnun kalmadım, 5-çok memnun kaldım) sorgulandığında her iki grubun benzer olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı, 'postinjüri stres cevabını' aktive eden akut ağrı sendromudur. Ağrıya stres yanıtı; pulmoner ve kardiyak olumsuz etkilere, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, üriner retansiyon, nöroendokrin sistem aktivasyonu, anksiyete, korku, kas spazmı immobilite ve hiperkoagülabiliteye sebep olur.

Erken postoperatif dönemde şiddetli ağrı ve büyük doz opioid medikasyonu komplikasyon oranını arttırarak postoperatif derlenmeyi geciktirir. Hastanın mobilizasyonunun ve oral alımının gecikmesi nedeni ile barsak motilitesinin etkilenmesi, uzun hastanede kalış süresine bağlı olarak iş gücü kaybı ve maliyet artışı yaratır.

Postoperatif ağrının konvansiyonel tedavisi sistemik olarak uygulanan opioid ve non-opioid analjezikler ile epidural ve intratekel olarak uygulanan opioid ve lokal anestezi ile tedaviyi içermektedir. Buna rağmen, opioid ve nonopioidlerin yüksek dozlarının bilinen yan etkileri ile santral blokların invazif ve pahalı olması, ilaç dozlarını minimize etmeye yönelik tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu bağlamda ağrı tedavisinde son yıllarda geliştirilen yöntemler arasında preemptif analjezi ön plana çıkmıştır. Ancak, birçok çalışmada preemptif epidural morfinin laparotomiden sonraki ağrıda yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Abdominal ağrıda spinal ve supraspinal mekanizmaların birlikte etkili olmasının buna neden olduğu düşünülmektedir²⁰. Diğer taraftan son yıllarda en fazla kabul gören teknikler periferik bloklarla kombine olarak verilen sistemik opioid ve non opioid ilaçlarla uygulanan multimodal analjezi konseptleridir. Preemptif analjezi uygulamasının postoperatif morfin tüketimi üzerine etkisi bulunmakla birlikte, multimodal analjezi programları preemptif tekniklerden daha etkin bulunmuştur³.

Postoperatif dönemde, sabit insizyonel ağrı, hareketle insizyonel ağrı, yaraya basmakla ağrı olmak üzere üç tip ağrı ortaya çıkar. Yara yerine lokal anestezi verilmesinin hareketle ve yaraya basmakla olan ağrıyı spinal anesteziden daha iyi önlediği gösterilmiştir^{6, 49}. Nöroseptif impulslar spinal kord eksitabilitesinde

uzamış ve yaygın artış yapar ve bu da yoğun postoperatif ağrıya neden olur. Masif nosiseptif impulslarla oluşan spinal kord hipereksitabilitesi kalıcı olabilir ve bu durum kronik ağrının patofizyolojik mekanizmasını oluşturur. Lokal anesteziyelerle yara yeri infiltrasyonu nosiseptif impulsların transmisyonunu inhibe ederek ağrıyı modüle eder. Ancak tek doz uygulamanın etki süresinin yetersiz kalması sürekli infüzyon sistemlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Lokal anestezinin ON-Q ağrı pompası ile sürekli uygulanması nosiseptif impulsların spinal korda ulaşmasını engeller⁵⁰.

En ağrılı girişimler genellikle büyük kesi yeri olan torakotomiler, skolyoz cerrahisi, major ortopedik girişimler ve major abdominal cerrahilerdir. Üst abdominal girişimleri takiben ağrı kontrolünde yara yerine lokal anestezi verilmesi ilk kez 1951'de Gerwig tarafından yapılmış⁵¹ ancak Japonya'da Kyoto'daki 5. Uluslararası Anesteziyoloji Kongresi'nde yeni bir metod gibi sunulmuş ve 1980'lerden sonrada hızla yeni çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. ON-Q ağrı pompası sistemi kullanıma girdikten sonra abdominal cerrahide yaraya sürekli olarak lokal anestezi verilebilmesi sağlanmıştır. Baig orta hat laparatomiden sonraki ağrı tedavisinde multimodal analjezi protokolü içinde ON-Q ağrı pompası ile yara yerine %0,5 bupivakain infüzyonu yapmış ve sonuçta daha az postoperatif ağrı saptamıştır⁵⁰. Bu çalışmada ileus görülme sıklığı ve hastanede kalış süresi lokal anestezi grubunda daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, levobupivakain grubunda ağrı skorlarının etkin analjezi oluştuğunu gösteren düzeylerde (ör. istirahat VAS ortanca değeri ilk 12 saat boyunca 40'ın üzerinde) değildir. Magnezyumlu grupta diğer gruba göre ağrı skorlarının daha düşük olduğu saptanmış, ancak bu düşüklük klinik avantaj yaratacak kadar dramatik bulunmamıştır. Ayrıca, morfin ve ek analjezik gereksiniminde azalma olmamıştır.

Major abdominal cerrahide bu yöntemle yapılan çalışmalardan Beaussier'in preperitoneal bölgeye %0,2 konsantrasyonda ropivakaini 10 ml/saat hızda uyguladığı çalışmada, morfin tüketiminde azalma ve postoperatif uyku kalitesinde

iyileşme tespit edilmiş, ancak bunun azalan morfin ihtiyacından mı, yoksa azalan ağrıdan mı olduğuna karar verilememiştir⁹. Bu çalışmada abdominal ağrının etkin şekilde ortadan kaldırılamadığının en önemli delili ise parietal peritonun irritasyonuna bağlı ileus süresinin uzamasıdır. Bizim çalışmamızda, barsak motilitesi açısından her iki grup benzer bulunmuştur.

Forastiere'in açık nefrektomi hastalarında yaptığı çalışmada, iki adet kateterden, biri transvers ve internal oblik kaslar arasına diğeri subkutan alana yerleştirilmiştir. %0,5'lik ropivakain ON-Q ağrı pompası ile 48 saatlik infüzyon yapılmış ve sonuçta ropivakain grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ağrı skorları ve daha hızlı derlenme görülmüş; ayrıca hastane maliyeti kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur⁵².

Gupta'nın çalışmasında laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında kese lojuna yerleştirilen bir kateter aracılığıyla, intermittan olarak %0,5 ropivakain gerektiğçe verilmiş, derin visseral ve öksürükle ağrı skorlarında azalma görülmüştür⁵³. Bu çalışmada enteresan şekilde kateterden salın verilen grupta da ağrı skorları düşük bulunmuş, bunun nedeni olarak da yapılan infüzyonun yara yerindeki proinflatuar sitokinler ve inflamatuar mediatörlerin atılımını sağlaması gösterilmiştir.

Yara yeri lokal anestezi infiltrasyon ve infüzyonu çalışmalarında, lokal anestezi olarak genellikle ropivakain kullanılması önerilmektedir.. Ropivakain sodyum ve potasyum kanallarını açık halde bloke eder, kutanöz vazokonstrüksiyon yapar, geç sistemik absorpsiyona uğrar, antiinflamatuvar aktivite gösterir ve büyük klirens ile kısa yarılanma ömrü (1,7 saat) sayesinde infüzyon için son derece uygundur ayrıca tek seferlik enjeksiyonda veya infüzyonda serbest plazma konsantrasyonu toksik düzeyin altındadır⁴³. Çalışmamızda lokal anestezi olarak, ülkemizde bulunan toksisitesi az, etki süresi uzun olan levobupivakaini seçtik.

Abdominal cerrahide yara yerine lokal anestezi uygulama çalışmalarında başlangıçta etki sınırlı bulunmuş. Subkutan, periton ve rektus kası arasına kateter

yerleştirilmiş fakat ağrı skorlarında ve opioid ihtiyacında azalma tespit edilmemiştir.

Magnezyumun, bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptörleri üzerindeki non-kompetatif antagonizması pek çok çalışmada ortaya konmuştur⁵⁴. Bugüne kadar yapılmış çoğu ağrı çalışmasında daha çok medulla spinaliste yerleşmiş NMDA reseptörleri üzerinde durulmuş ve periferik sinir sisteminde yer alan NMDA reseptörleri ikinci planda kalmıştır⁵⁵. Carlton ve ark.ları hasarlı periferik sinir dokusunda artmış glutamat reseptörü konsantrasyonunu göstermiştir⁵⁶. Iwatsu ve ark. ları, NMDA reseptör antagonisti olan, ketamin hidroklorid ve magnezyum sülfatın insanlarda mekanik uyarana karşı hipoestezi oluşturduğunu bildirmiştir⁵⁷. Böylece magnezyumun periferde ve santral bölgede nöronal aktiviteyi etkileyebileceği ortaya konmuştur. Ushida ve ark. nın insanlarda yaptığı bir çalışmada magnezyum sülfat ve magnezyum klorürün intradermal uygulanmasının ağrılı veya ağrısız mekanik stimülasyonla oluşan duyuyu azalttığı fakat magnezyum irritasyonuna bağlı ağrı oluşturduğu gösterilmiştir⁵⁸.

Magnezyuma bağlı oluşan hipoesteziyi açıklayan birkaç muhtemel mekanizma vardır. Eksternal iki değerlikli kationların konsantrasyonunda meydana gelen değişikliklerin membran yüzey potansiyelini değiştirdiği düşünülmektedir, böylece normalden daha yüksek konsantrasyonda bulunan Mg^{++} direkt olarak membran elektriksel uyarım eşliğini yükselterek aksonun uyarılabilirliğini azaltabilir⁵⁹. Sato ve ark. ları, hücre dışı Ca^{++} konsantrasyonunun azaltılmasının, hipertonic salin ve yüksek konsantrasyondaki potasyumlu çözeltilerin ağrıyla ilişkili polimodal reseptörlerde oluşturduğu nöronal yanıtı arttırdığını, ayrıca nöronal yanıtın ortama Mg^{++} eklenmesi ile tekrar normal düzeye döndüğünü göstermiştir⁶⁰. Bu sonuç Mg^{++} 'un sinir hücreleri üzerindeki membran stabilizatörü olarak etkinliğini açıklar. Ek olarak, Chaban periferdeki NMDA reseptörlerinin ağrılı uyarının transmisyonda yer aldığına dikkat çekmiştir⁶¹. Periferik yerleşimli NMDA reseptörlerinin fonksiyonel önemi üzerinde çok az durulmuştur. Bir başka çalışmada, Ushida ve ark.ları, bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-

801'in rat cildine enjeksiyonunun ağrılı veya ağrısız uyaranlarla oluşan duyumu azalttığını ortaya koymuştur⁶².

Bizim çalışmamızda kullandığımız levobupivakain ve magnezyum konsantrasyonuna yakın konsantrasyonda ilaç uygulanan bir çalışma pediatrik tonsillektomi hastalarında yapılmıştır⁶³. Bu çalışmada, cerrahi alana infiltrasyon uygulanmıştır ve levobupivakaine magnezyum sülfatın eklendiği grupta analjezik ihtiyacının salin ve magnezyumsuz levobupivakain gruplarından daha az olduğu gösterilmiştir.

Magnezyumun abdominal cerrahide yara yeri infiltrasyonunda lokal anesteziğe adjuvan ajanı olarak kullanıldığı çalışmalardan Tauzin'in çalışması dikkat çekicidir⁶⁴. Bu çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalar iki gruba ayrılmış gruplardan birine cerrahi esnasında IV magnezyum infüzyonu ve batın kapatılırken ropivakain infiltrasyonu uygulanmış, diğer gruba ise IV magnezyum verilmemiş fakat yara yeri infiltrasyonunda ropivakain ile beraber magnezyum uygulanmıştır. Magnezyumun lokal infiltrasyona eklendiği grupta ağrı skorları diğer grupla benzer olmasına rağmen tramadol ihtiyacı daha az olmuştur.

İntravenöz uygulamada magnezyumun postoperatif analjezik gereksinimini azalttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur⁶⁵. Magnezyumun spinal düzeydeki etkisinin araştırıldığı bu çalışmalarda genel olarak kabul edilen terapötik serum konsantrasyon aralığı 2–4 mmol/L'dir⁶⁶. Bizim çalışmamızda, magnezyum grubunda bulunan hiçbir hastanın serum magnezyum düzeyi hastanemiz laboratuvarında kabul edilen magnezyum düzeyi üst sınırı olan 1,07 mmol/L'nin üzerine çıkmamıştır. Bu sonuç, çalışmamıza katılan ve yara yeri lokal anestezi-k-magnezyum kombinasyonu uyguladığımız hastalarda sağladığımız ağrı skorlarındaki düşüklüğün magnezyumun santral değil periferik etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Pek çok magnezyumlu postoperatif ağrı çalışmasında 50 mg/kg gibi dozlarda intravenöz magnezyum uygulaması yapılmıştır^{22, 67, 68}, ayrıca intravenöz

magnezyum uygulanarak sağlanan tokoliz çalışmaları arasında 30 dakika içerisinde 4 gr yükleme ve ardından 1–2 gr/saat hızda idame infüzyonu uygulanan çalışmalar vardır⁶⁹. Bizim çalışmamızda 3 gün süreyle 2,88gr/gün dozunda magnezyum infüzyonu yapılmıştır. Grup L'deki hastaların postoperatif dönemde uygulanan total parenteral nutrisyona rağmen 24.saatte magnezyum ortanca değerinin normalin alt sınırında kalması postoperatif hastaların genel bir sorunu olan hipomagnezemi üzerinde daha fazla durulması ve bu konunun tekrar tartışılması gerektiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda istirahat, öksürük ve yürüme esnasındaki VAS, NRS ve VRS skorları ortancalarının birkaç istisna dışında Grup LM'de diğer gruba göre daha düşük olduğu, ancak bu düşüklüğün tüm periyotlarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Öksürük esnasındaki ağrı skorları ise pek çok takip zamanında, Grup LM'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Sonuç olarak çok dramatik bir fark olmasa da magnezyum grubunda ağrı skorlarının daha düşük olduğu söylenebilir.

Hasta kontrollü analjezi cihazı verileri değerlendirilecek olursa, tüm zaman aralıklarında Grup LM'nin opioid talebi ortanca değeri Grup L'nin ortanca değerinden daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu düşüklük istatistiksel olarak analiz edildiğinde ise anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

Sedasyon skorunda anlamlı veya dikkat çekici bir fark bulunmamaktadır ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da satürasyon düzeyi ortancalarının magnezyum grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu yükseklik ağrı skorları daha düşük olan hastaların daha rahat öksürüp daha derin nefes alabilmesine bağlı olabilir. Kalp hızı açısından bakıldığında 48. saat dışında tüm takip zamanlarında Grup LM'nin ortanca değerleri Grup L'den daha düşüktür ve 6. saatteki düşüklük istatistiksel olarak da anlamlıdır, bu durum ağrı skoru düşük olan hastalarda daha az taşikardi gelişmesine bağlı olabilir. Solunum frekansı açısından incelendiğinde 2. saat hariç tüm takip zamanlarında Grup LM'nin ortanca değerleri daha düşüktür ayrıca 24., 48. ve 72. saatlerdeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıdır, bu farklılık

da ağrı skorları daha düşük olan hastaların daha az ajite ve buna bağlı daha az oranda takipneik olmasına bağlı olabilir.

Hasta kontrollü analjezi verileri incelendiğinde iki grup arasında fark olmaması ağrı skorlarındaki farklılığın analjezik gereksinimine yansımadağını göstermektedir. Ayrıca ek analjezik ihtiyacına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup LM'nin ortanca değerleri diğer grupla aynı veya daha yüksek bulunmuştur.

Erken dönem rehabilitasyon ve gastrointestinal derlenme kriterleri açısından bakıldığında, iki grup ilk mobilizasyon süresi dışında benzer bulunmuştur (Grup LM'deki hastalar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken yürümüştür). Bu durum iki grup arasında rehabilitasyon ve gastrointestinal derlenme açısından büyük bir fark olmadığını göstermektedir. Aynı şekilde belirlenen taburculuk kriterlerine ulaşma süresi açısından ve hasta memnuniyeti açısından bakıldığında da iki grup benzerdir.

Çalışmalarda cerrahi kesi enfeksiyonu ortalama %1,7 oranında tespit edilmesine rağmen, yara yeri lokal anestezi infüzyonu yapılanlarda bu oran %0,7 oranında görülmektedir. Bu sonucun hem lokal anesteziğin antimikrobiyal aktivitesinden, hem de yaranın lokal anesteziyle yıkanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür⁴³. Çalışmamızda hastaların hiç birinde yara yeri enfeksiyonu meydana gelmedi ve iki grup kateter giriş yeri akıntı veya kızarıklık yönünden değerlendirildiğinde benzer bulundu. Ayrıca lokal anestezi sistemik toksisitesi yada magnezyumun sistemik veya lokal toksisitesine ait bulguya rastlanmadı. Polglase'in çalışmasında kolorektal cerrahide ropivakain ile yara yeri infüzyonu yapılmasının herhangi bir klinik avantajı görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dramatik bir avantaj sağlanmadığı görülmüştür⁷⁰.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, gastrektomi hastalarında preperitoneal alana uygulanan levobupivakain infüzyonuna adjuvan olarak eklenen magnezyumun ağrı skorlarında iyileşme sağlamasına rağmen klinik olarak az

miktarda avantajının olduğu görülmüştür. Ayrıca preperitoneal alana lokal anesteziik infüzyonuna magnezyum eklenmesinin güvenli bir yöntem olduğu ve toksisite veya herhangi bir lokal komplikasyona sebep olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında taburculuk süreleri açısından fark bulunmamıştır. Daha net sonuçların ortaya konulabilmesi için daha geniş vaka serileri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünöyoruz

6. SONUÇ

Major abdominal cerrahi sonrasında yara yeri infüzyonunun başarısı hala tartışma konusudur. Bizim çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, gastrektomi hastalarında yara yeri lokal anestezi infüzyonuna eklenen magnezyum sülfatın, analjezi kalitesini artırarak ağrı skorlarında düşüş ve her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, opioid ihtiyacında azalma oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca postoperatif ilk 72 saatlik dönemde, kalp hızı ve solunum frekansının, magnezyum uygulanan grupta daha düşük olması, bu gruptaki hastaların düşük ağrı skorları nedeniyle daha az ajite oldukları şeklinde yorumlanabilir.

Magnezyumun periferik etkisi pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Magnezyumlu yara yeri infüzyonu yaptığımız hastalardaki serum magnezyum düzeyinin, magnezyumun santral etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda terapötik magnezyum düzeyi olarak kabul edilen değerlerin çok altında olduğu görülmektedir. Bu durum, çalışmamızda spesifik olarak magnezyumun periferik etkisinin araştırılabilmesine katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, gastrektomi hastalarında preperitoneal alana uygulanan levobupivakain infüzyonuna adjuvan olarak eklenen magnezyum ağrı skorlarında iyileşme sağlamasına rağmen, klinik olarak az miktarda avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, preperitoneal alana lokal anestezi infüzyonuna magnezyum eklenmesinin güvenli bir yöntem olduğu ve toksisite veya herhangi bir lokal komplikasyona sebep olmadığı görülmüştür. Daha net sonuçların ortaya konulabilmesi için daha farklı cerrahilerde, daha geniş vaka serileri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Parietal nosiseptif afferent sinirlerin sürekli yara yeri lokal anestezi infüzyonu ile blokajı, multimodal postoperatif analjezi yaklaşımı çerçevesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Magnezyumun periferik NMDA reseptörleri üzerindeki etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu, prospektif, randomize, çift-kör çalışmada magnezyum sülfatın ($MgSO_4$), preperitoneal olarak uygulanan levobupivakain infüzyonuna eklenmesi durumunda oluşan etkileri tespit edilmek amacıyla yapılmıştır.

Gastrektomi yapılması planlanan kırk hasta, elastomerik bir pompaya bağlı, transvers fascia ve parietal periton arasına yerleştirilmiş, iki adet çok delikli Soaker® kateter aracılığıyla 4 mL sa⁻¹ hızda 72 sa süreyle, %0,25 levobupivakain (Grup L) ve %0,25 levobupivakain + %3 magnezyum sülfat (Grup LM) uygulanmak üzere randomize şekilde iki gruba ayrıldı. Bütün hastalara, hasta kontrollü morfin analjezisi ve ek analjezik olarak diklofenak içeren standart analjezi protokolü uygulandı. Operasyon sonrasındaki 72 sa süresince, visual analog scale (VAS), numerical pain rating scale (NRS), verbal pain rating scale (VRS), morfin talep ve tüketimi, ek analjezik ilaç talebi, yan etkiler; ilk mobilizasyon, oral alım, defekasyon ve taburculuk kriterlerine ulaşma süresi açısından takip edildi.

Yan etkiler açısından iki grup benzer bulunmuştur. Hemen hemen tüm takip saatlerinde ağrı skorları median değerleri Grup LM'de daha düşük bulunmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece bazı takip zamanlarında tespit edilmiştir. Morfin talebi median değerleri tüm takip saatlerinde Grup LM'de daha düşüktür, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. İlk mobilizasyon zamanı Grup LM'de anlamlı şekilde daha düşüktür, ilk oral alım ve defekasyon süresi ile taburculuk kriterlerine ulaşma süresi açısından ise tüm gruplar benzerdir.

Gastrektomi sonrasında, postoperatif preperitoneal infüzyon analjezisi amacıyla uygulanan levobupivakain ile beraber magnezyum sülfat uygulanması ağrı skorları ve morfin ihtiyacını azaltmaktadır.

SUMMARY

Block of parietal nociceptive afferent nerves using continuous wound infusion with local anesthetics is beneficial in multimodal postoperative pain management. The effect of magnesium on peripheral NMDA receptors was demonstrated in many studies. This prospective, randomized, double-blind study was undertaken to compare the effects of magnesium sulphate (MgSO_4) when added to levobupivacaine infused preperitoneally.

Forty patients scheduled for gastrectomy were randomized to either 0,25% levobupivacaine (Group L) or 0,25% levobupivacaine plus 3% magnesium sulphate (Group LM), using an elastomeric pump which delivered 4 mL h^{-1} over 72 h through two multiholed Soaker® catheters placed between the transverse fascia and parietal periton. All patients received a standart postoperative pain management protocol, including patient-controlled analgesic morphine and rescue drug diclofenac. Outcomes measured over 72 h after operation were visual analog scale (VAS), numerical pain rating scale (NRS), verbal pain rating scale (VRS), morphine demand and consumption, rescue drug demand, side effects; time to first mobilisation, oral intake, defecation and time to reach discharge criterias.

Side effects were similar between the two groups. All the pain score medians were low in Group LM but statistical significance was detected only in some intervals . Morphine demand median values in all time intervals were low in Group LM, but not statistically significant. Time to first mobilisation was significantly low in Group LM, but groups were similar in time to first oral intake, defecation and in time to reach discharge criterias.

Co-administration of MgSO_4 with levobupivacaine for postoperative preperitoneal infusion analgesia after gastrectomy produces reduction in pain scores and also reduces morphine demand.

KAYNAKLAR

1. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:697-703
2. Hallivis R, Derksen TA, Meyr AJ. Peri-operative pain management. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25:443-463; vii
3. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2005;101:S5-22
4. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103:1296-1304
5. Todd MM, Brown DL. Regional anesthesia and postoperative pain management: Long-term benefits from a short-term intervention. *Anesthesiology.* 1999;91:1-2
6. Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL, Jr., Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg.* 1990;70:29-35
7. Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Jr., Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain.* 1991;47:305-308
8. Capelle W. *Dtsch. Z. Chir.* . 1935;246:466
9. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C, Lienhart A, Eledjam JJ. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2007;107:461-468
10. Sanchez B, Waxman K, Tatevossian R, Gamberdella M, Read B. Local anesthetic infusion pumps improve postoperative pain after inguinal hernia repair: A randomized trial. *Am Surg.* 2004;70:1002-1006

11. Fredman B, Zohar E, Tarabykin A, Shapiro A, Mayo A, Klein E, Jedeikin R. Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2001;92:189-193
12. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Crafoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: A double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg.* 2004;99:1173-1179, table of contents
13. Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, Jedeikin R. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2000;91:1436-1440
14. Magnano D, Montalbano R, Lamarra M, Ferri F, Lorini L, Clarizia S, Rescigno G. Ineffectiveness of local wound anesthesia to reduce postoperative pain after median sternotomy. *J Card Surg.* 2005;20:314-318
15. Barron DJ, Tolan MJ, Lea RE. A randomized controlled trial of continuous extra-pleural analgesia post-thoracotomy: Efficacy and choice of local anaesthetic. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:236-245
16. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:166-172, table of contents
17. Chester JF, Ravindranath K, White BD, Shanahan D, Taylor RS, Lloyd-Williams K. Wound perfusion with bupivacaine: Objective evidence for efficacy in postoperative pain relief. *Ann R Coll Surg Engl.* 1989;71:394-396
18. Axelsson K, Nordenson U, Johanzon E, Rawal N, Ekback G, Lidegran G, Gupta A. Patient-controlled regional analgesia (pcra) with ropivacaine after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:993-1000
19. Bianconi M, Ferraro L, Traina GC, Zanolli G, Antonelli T, Guberti A, Ricci R, Massari L. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous

- wound instillation after joint replacement surgery. *Br J Anaesth.* 2003;91:830-835
20. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: A randomized double-blind study. *Anesthesiology.* 2000;92:1624-1630
 21. Wang X, Xie H, Wang G. Improved postoperative analgesia with coadministration of preoperative epidural ketamine and midazolam. *J Clin Anesth.* 2006;18:563-569
 22. Kara H, Sahin N, Uluhan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:52-56
 23. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology.* 2001;95:640-646
 24. Levaux C, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia.* 2003;58:131-135
 25. Loeser JD, Bonica JJ. *Bonica's management of pain.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 26. Ozyalcin S. *Akut ağrı.* 2005.
 27. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109-117
 28. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001;87:62-72
 29. Leaman DM, Davis D. Diagnosis and management of myocardial ischemia in the postoperative period. *Surg Clin North Am.* 1983;63:1081-1089
 30. Hawkey CJ. Cox-2 inhibitors. *Lancet.* 1999;353:307-314
 31. Brown KM, Saunders MM, Kirsch T, Donahue HJ, Reid JS. Effect of cox-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:116-123
 32. Drazen JM. Cox-2 inhibitors--a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med.* 2005;352:1131-1132

33. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004602
34. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annu Rev Med.* 2000;51:511-523
35. Desjardins PJ. Clinical pharmacology of sedatives and opioid analgesics, part ii. *Compendium.* 1989;10:164, 166-167, 170
36. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period. Opioids. *Surg Clin North Am.* 1999;79:253-273
37. Kayaalp O. Tibbi farmakoloji. 2002
38. Miller R D. KBG. Bg katzung (ed) basic and clinical pharmacology. 2001
39. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: A review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:181-187
40. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: A review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs.* 2005;65:2675-2717
41. Sanford M, Keating GM. Levobupivacaine: A review of its use in regional anaesthesia and pain management. *Drugs.* 2010;70:761-791
42. Sirvinskas E, Laurinaitis R. [use of magnesium sulfate in anesthesiology]. *Medicina (Kaunas).* 2002;38:695-698
43. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg.* 2006;203:914-932
44. Jacobson E, Forssblad M, Rosenberg J, Westman L, Weidenhielm L. Can local anesthesia be recommended for routine use in elective knee arthroscopy? A comparison between local, spinal, and general anesthesia. *Arthroscopy.* 2000;16:183-190
45. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:795-804

46. Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:834-841
47. Williams C. Patient-controlled analgesia: A review of the literature. *J Clin Nurs.* 1996;5:139-147
48. Smythe M. Patient-controlled analgesia: A review. *Pharmacotherapy.* 1992;12:132-143
49. Kingsnorth AN, Wijesinha SS, Grixti CJ. Evaluation of dextran with local anaesthesia for short-stay inguinal herniorrhaphy. *Ann R Coll Surg Engl.* 1979;61:456-458
50. Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Use of the on-q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: Double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg.* 2006;202:297-305
51. Gerwig WH, Jr., Thompson CW, Blades B. Pain control following upper abdominal operations. *AMA Arch Surg.* 1951;62:678-682
52. Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by on-q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. *Br J Anaesth.* 2008;101:841-847
53. Gupta A, Thorn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmstrom B, Rawal N. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2002;95:450-456, table of contents
54. Gean PW, Shinnick-Gallagher P. Epileptiform activity induced by magnesium-free solution in slices of rat amygdala: Antagonism by n-methyl-d-aspartate receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1988;27:557-562
55. Coggeshall RE, Carlton SM. Ultrastructural analysis of nmda, ampa, and kainate receptors on unmyelinated and myelinated axons in the periphery. *J Comp Neurol.* 1998;391:78-86
56. Carlton SM, Coggeshall RE. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Res.* 1999;820:63-70

57. Ikegaya Y, Kim JA, Baba M, Iwatsubo T, Nishiyama N, Matsuki N. Rapid and reversible changes in dendrite morphology and synaptic efficacy following nmda receptor activation: Implication for a cellular defense against excitotoxicity. *J Cell Sci.* 2001;114:4083-4093
58. Ushida T, Iwatsu O, Shimo K, Tetsunaga T, Ikeuchi M, Ikemoto T, Arai YC, Suetomi K, Nishihara M. Intradermal administration of magnesium sulphate and magnesium chloride produces hypesthesia to mechanical but hyperalgesia to heat stimuli in humans. *J Neuroinflammation.* 2009;6:25
59. Hahin R, Campbell DT. Simple shifts in the voltage dependence of sodium channel gating caused by divalent cations. *J Gen Physiol.* 1983;82:785-805
60. Sato J, Mizumura K, Kumazawa T. Effects of ionic calcium on the responses of canine testicular polymodal receptors to algescic substances. *J Neurophysiol.* 1989;62:119-125
61. Chaban VV, Li J, Ennes HS, Nie J, Mayer EA, McRoberts JA. N-methyl-d-aspartate receptors enhance mechanical responses and voltage-dependent ca^{2+} channels in rat dorsal root ganglia neurons through protein kinase c. *Neuroscience.* 2004;128:347-357
62. Ushida T, Tani T, Kawasaki M, Iwatsu O, Yamamoto H. Peripheral administration of an n-methyl-d-aspartate receptor antagonist (mk-801) changes dorsal horn neuronal responses in rats. *Neurosci Lett.* 1999;260:89-92
63. Karaaslan K, Yilmaz F, Gulcu N, Sarpkaya A, Colak C, Kocoglu H. The effects of levobupivacaine versus levobupivacaine plus magnesium infiltration on postoperative analgesia and laryngospasm in pediatric tonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:675-681
64. Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, Krol-Houdek MC, Maurette P. Wound infiltration with magnesium sulphate and ropivacaine mixture reduces postoperative tramadol requirements after radical prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:464-469
65. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramer MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: A systematic review of randomized trials. *Anesth Analg.* 2007;104:1532-1539, table of contents

66. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg.* 1992;74:129-136
67. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998;87:206-210
68. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996;84:340-347
69. Zygmunt M, Heilmann L, Berg C, Wallwiener D, Grischke E, Munstedt K, Spindler A, Lang U. Local and systemic tolerability of magnesium sulphate for tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;107:168-175
70. Polglase AL, McMurrick PJ, Simpson PJ, Wale RJ, Carne PW, Johnson W, Chee J, Ooi CW, Chong JW, Kingsland SR, Buchbinder R. Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2158-2167