



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ ARTROPLASTİSİ SONRASINDA SÜREKLİ FEMORAL BLOKTA
LEVOBUPİVAKAİNE MAGNEZYUM SÜLFAT EKLENMESİ
POSTOPERATİF ANALJEZİK İHTİYACINI AZALTIR MI?

Dr. Baturay Kansu KAZBEK

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yard.Doç.Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN

ANKARA

2011

İÇİNDEKİLER

1.Giriş	2
2.Genel Bilgiler	3
Ağrının tanımı	3
Ağrı terminolojisi	3
Ağrının sınıflandırılması	4
Ağrının nöroanatomi, nörofizyolojisi	5
Nosisepsiyonun fizyolojisi	9
Patofizyolojik ağrı süreçleri	10
Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri	12
3.Postoperatif ağrı	14
Postoperatif ağrının organizmada meydana getirdiği değişiklikler	14
Postoperatif ağrı tedavisi yöntemleri	16
Hasta kontrollü analjezi	17
4.Preemptif analjezi	18
Periferik sinir bloklarının preemptif etkileri	19
5.Femoral blok	20
6.Sürekli periferik sinir blokları	23
7.Lokal anestetikler	25
Lokal anestetiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri	25
Lokal anestetik toksisitesi	26
8.Spinal anatomi	28
9.Spinal anestezi	30
Spinal anestezi endikasyonları	31
Spinal anestezi kontrendikasyonları	32
Blok seviyesinin değerlendirilmesi	33
Spinal anestezi seviyesini etkileyen faktörler	33
10.Opioid analjezikler	34
Opioid analjeziklerin sınıflandırılması	34
Sistemik etki mekanizmaları	34
Morfin	36
11.Magnezyum	36
Magnezyumun hücresel fizyolojik özellikleri	37
Sistemler üzerindeki etkileri	37
Anestezide Kullanımı	39
12.Materyal ve Metod	42
13.Bulgular	47
14.Tartışma	57
15. Özet	67
16. Summary	70
17.Referanslar	73

1. GİRİŞ

Diz artroplastisi, yaşlı popülasyonun giderek artması ile daha sık yapılmaya başlanan girişimlerdendir. Bu popülasyonun yaşı göz önüne alındığında hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalıkların ve antikoagülan kullanımı perioperatif dönemde göz önünde bulundurulması ve tedavinin ayarlanmasını gerektiren durumlardır.

Diz artroplastisinin postoperatif döneminde ise yukarıda bahsedilen tıbbi durumlar önem kazanmakta ve etkin ağrı kontrolü, erken mobilizasyon ve erken rehabilitasyonu gerekli kılmaktadır. Bu gereksinimlerin yerine getirilmesi ise hastanede kalışı kısaltarak sağlık harcamalarının kontrolünde yardımcı olmaktadır. Genel anestezi ile periferik sinir bloklarının ortopedik girişimlerde karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta başına maliyetin yaklaşık 800 dolar azaldığı gösterilmiştir.(1)

Geleneksel olarak artroplastide ağrı tedavisinde intravenöz nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAII), parasetamol, hasta kontrollü analjezi (HKA), epidural analjezi, lomber pleksus blokajı (2) gibi teknikler kullanılmaktadır.

Opioid rejimlerinin kullanıldığı intravenöz HKA yöntemi postoperatif analjezik yöntemler içinde en yaygın olarak kullanılan methoddur. Her ne kadar opioidler bu yöntemle kullanıldığında yeterli analjezi sağlamaktaysa da gereken yüksek dozlarda aşırı sedasyon, bulantı, kusma, hipotansiyon ve kaşıntı gibi yan etkilere sebep olmakta ve bu nedenden dolayı mobilizasyon, rehabilitasyon ve taburculuğu güçleştirmektedir.

Parenteral opioidlerin ve NSAII'lerin tek başına veya kombinasyonları istirahatte yeterli analjezi sağlasa da artroplastisi ve bağ tamirinin postoperatif döneminde etkin analjezi sağlayamamaktadır (3).

Postoperatif dönemde analjezi amaçlı kullanılan diğer bir teknik olan sürekli epidural analjezi ile karşılaştırıldığında sürekli femoral blok, hipotansiyon ve üriner retansiyon gibi istenmeyen etkilerin daha az görülmesi açısından avantajlıdır (4).

Postoperatif dönemde kullanılan periferik sinir blokları postoperatif ağrı ve strese sistemik yanıtı azaltmaktadır (5). Diz artroplastisinden sonra kullanılan sürekli femoral sinir bloğu tekniğinin antiinflamatuar etkinliği gösterilmiştir (6). Benzer şekilde kalça artroplastisi sonrasında uygulanan periferik bloğun genel anestezi ile karşılaştırıldığında postoperatif dönemde kan transfüzyonu ihtiyacını da azalttığı gösterilmiştir (7).

Genel olarak bakıldığında periferik sinir blokları nöroaksiyel tekniklerle karşılaştırıldığında daha az yan etki ve daha etkin analjezi sağlaması sayesinde postoperatif

dönemde daha erken mobilizasyon ve rehabilitasyon sağlayarak taburculuğu hızlandırdığı gösterilmiştir (4, 6, 7)

Femoral sinir bloğu, 1973'te Winnie ve ark tarafından tanımlanan ve femoral, obturator ve lateral femoral kutanöz sinirlerin lokal anestetik infiltrasyonu ile bloke edilmeleri prensibine dayanan bir anestezi tekniğidir (8).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının tanımı

Ağrı; Latin dilinde ceza ve işkence anlamındaki “*poena*” kelimesinden gelmektedir. Sözlük anlamı olarak; yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu ortaya çıkan, farklı eşiklere sahip ve bireyi rahatsız edici nitelikte olan histir. Merskey'e göre ağrı tanımı her zaman öznel ve her bireyin hayatının çeşitli dönemlerinde yaralanmalarla edindiği deneyimlere bağlı olarak değişmektedir (11) Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)'na göre ağrının tanımı: “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim”dir (11).. Ağrı aynı zamanda her zaman hoşça gitmeyen bir duyum olduğu için emosyonel bir deneyimdir. Birçok insan doku hasarı veya başka herhangi bir patofizyolojik neden bulunmaksızın ağrıdan yakınabilir. Hastalar eğer yaşadıkları deneyimi ağrı olarak tanımlarlarsa bu ağrı olarak kabul edilmelidir (12). Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi ağrının fizyolojik yönü olduğu gibi duygusal ve psikolojik komponentleri de bulunmaktadır. Ağrıya yanıt kişiler arasında, hatta aynı kişide değişik zamanlarda büyük oranda değişiklik gösterebilir.

2.2. Ağrının terminolojisi

IASP, 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır (11). Bu terimler ve karşılıkları şu şekildedir:

Nosiseptör: Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı uyarana karşı duyarlı spesifik reseptör.

Noksiöz: Doku hasarı oluşturan stimulus.

Ağrı eşiği: Kişide ağrıya neden olan en küçük stimulusun şiddeti.

Ağrı tolerans seviyesi: Kişinin tolere edebildiği, ağrılı en büyük stimulus.

Allodini: Ağrılı olmayan (noksiyus olmayan) bir uyarı ile oluşan ağrı.

Analjezi: Ağrılı (noksiöz) uyarana karşın ağrının yokluğu.

Anestezi Dolorosa: Anestetik bölge veya alanda oluşan ağrı.

Parestezi: Anormal duyu.

Hiperaljezi: Ağrılı (noksiyus) stimülusa karşı duyarlılığın, cevabın artması.

Hiperestezi: Uyarıya karşı duyarlılığın artması.

Hiperpati: Hiperaljezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom.

Hipoaljezi: Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması.

Hipoestezi: Stimülasyona karşı duyarlılığın azalması.

Nöralji: Bir sinir boyunca yayılan ağrı.

Nörit (is) : Sinir enflamasyonu.

Nöropati: Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk.

2.3. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı sınıflandırması kolay olmamakla beraber tedavisi de ya çok zor ya da imkansızdır. Bu nedenle ağrının hem fiziksel hem de ruhsal bileşenlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı ve tedavisinin kolaylaştırılması amacıyla ağrı kendi içinde temel olarak dört alt gruba ayrılabilir (13).

1. Süresine göre:

- Akut Ağrı
- Kronik Ağrı

2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:

- Nosiseptif ağrı (somatik, viseral)
- Nöropatik ağrı (santral, periferik)
- Psikojenik ağrı

3. Etyolojisine göre:

- Kanser ağrısı
- Postherpatik nevralji vb.

4. Lokalizasyonuna göre:

- Baş ağrısı
- Yüz ağrısı
- Sırt ağrısı vb.

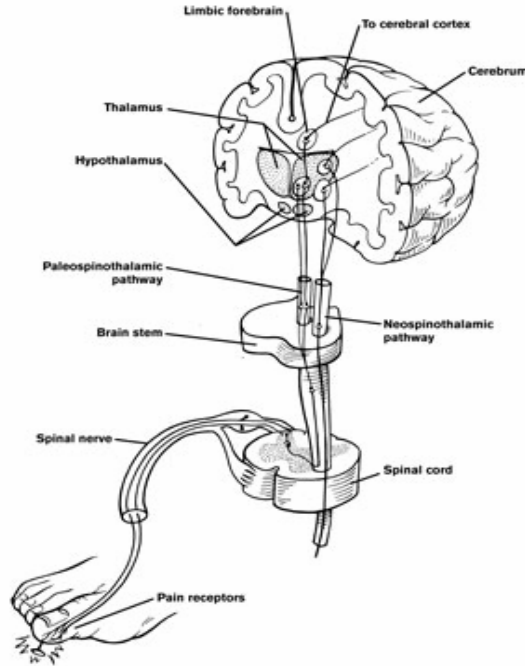
Ağrı, fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik ağrı, yüksek eşik değerli, iyi lokalize edilebilen, geçici ve uyarı-yanıt ilişkisinin bulunduğu, koruyucu bir sistem oluşturmaya yönelik bir ağrıdır. Patolojik ağrı ise, duyarlılıktaki artış ile

normalde ağrı oluşturmayacak şiddetteki uyarı ile ağrının oluşmasıdır. Patolojik ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile karakterizedir ki cerrahi sırasında oluşan ağrı bu şekildedir. Nöropatik ağrı ise sinir sisteminde hasar ile birliktedir (14).

2.4. Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi

Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla beraber, birbiriyle ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır. “Nosisepsiyon” terimi nosi’den (Latince zarar ve yaralanma) gelmekte olup, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur, fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Noksiyus uyarı olmadan da hastalar ağrı deneyimi yaşayabilir. Bu nedenle ağrı klinik olarak; nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla major rol oynadığı kronik ağrı olarak da sınıflandırılabilir (14-16).

Ağrılı uyarı, periferden serebral kortekse birinci, ikinci ve üçüncü nöronlar aracılığıyla iletilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrı yolları

2.4.1. Birinci sıra nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdesi her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında (DKG) lokalizedir. Tek bir uzantısı olan bu unipolar nöronların aksonu, ikiye ayrılarak ‘psödounipolar nöron’ olarak tanımlanır. Uzantılarından biri dentrit diğeri akson halini alarak, birbirlerinin doğrudan devamı şeklinde, bir ucu ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzuna uzanırken, diğeri ucu inerve ettiği periferik dokulara uzanarak nöronların periferik uçlarındaki ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Birinci sıra nöronlarının çoğu aksonlarının proksimal ucunu spinal korda her bir servikal, torasik, lumbar ve sakral seviyede dorsal (duyusal) spinal kök aracılığı ile gönderirler. Bazı myelinsiz afferent (C) liflerinin spinal korda ventral sinir kökü (motor) yoluyla girdikleri gösterilmiştir. Bu durum bazı hastaların dorsal sinir kökü transeksiyonu (rizotomi) sonrasında ağrı duymaya devam ettiklerini ve ventral kök sinir stimülasyonundan sonra da ağrı oluştuğunu bildiren raporları izah etmektedir. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı da bu şekilde olmaktadır (16-18).

Baş bölgesinden kaynaklanan ağrı lifleri, trigeminal (V), fasiyal (VII), glossofarengal (IX) ve vagal (X) sinirler ile taşınır. Bu sinirlerin birinci sıra afferent nöronlarının hücre gövdeleri sinirlerin duyu ganglionlarında (Gng) bulunmaktadır; Gasser Gng.nu trigeminal sinir, Genikulat Gng. fasiyal sinir, Superior ve Periostal Gng.lar glossofarengal sinir, Juguler Gng. (somatik) ve Gng. Nodozum (viseral) ise vagal sinir ile taşınan duyu nöronların hücre gövdelerini bulundurlar. Bu gangliyonlardaki birinci sıra nöronlarının proksimal aksonal uzantıları bu kranial sinirlerin aracılığı ile beyin sapı nukleuslarına ulaşır ve burada beyin sapı nukleuslarında, ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yaparlar (16).

Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, ‘Lissauer traktusu’nda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı veya aşağı yönde seyrederek. İnternöronlar, sempatik nöronlar ve medulla spinalisin ventral boynuz nöronları aracılığıyla ikinci sıra nöronlarla iletişim kurarlarken aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarla sinaps yaparak sempatik refleks, anterior boynuzdaki motor nöronları sinaps yaparak da motor refleks neden olurlar (16-21).

2.4.2. İkinci sıra nöronlar

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya WDR (*wide dynamic range*) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A δ , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Dorsal boynuzda bulunan nöronlar ayrıca 3 grupta incelenebilir:

- 1) Projeksiyon nöronları
- 2) Lokal eksitatör ara nöronlar
- 3) İnhibitör ara nöronlar

Eksitatör nöronlar, ağırlı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronlarında oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler, inhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar (15, 22, 23).

Rexed (24) spinal kordun gri cevherini 10 laminaya ayırmıştır. Dorsal boynuzu oluşturan ilk altı lamina, tüm afferent nöral aktivitenin alınıp asendan ve desendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun yapıldığı asıl bölgesidir. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir. A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda "substansia jelatinoza" adı da verilir. Kutanoz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğuna inanılmaktadır. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal inputları alırken, Lamina V noksiyus ve noksiyus olmayan uyarılarıyla birlikte viseral ve somatik ağrı afferentlerini de alır. Viseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A β liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII, intermediolateral kolon olarak isimlendirilir ve preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini içerir. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz motor nöronlarını içerir. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır.

Çıkan yollar

a) Spinotalamik traktus

Primer afferent nöron, dorsal boynuzda öncelikli olarak Rexed laminalarından I ve V 'de bulunan ikinci sıra nöronu ile sinaps yapar ve bu nöron aksonları çıkış yerlerinin yakınından, (anterior komissurda) karşıya geçerek spinal kordun kontralateral tarafında

esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus, lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak ikiye ayrılır. Neospinotalamik yol talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir ve ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Paleospinotalamik yol ise ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletirken davranışsal durumla etkilenir (16, 17).

Alternatif ağrı yolları

Bazı hastaların kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam etmesi, spinal kordun dorsal kısmında da ağrıyı algılayan yolların olması gerektiğinin göstergesidir (25). En önemli major alternatif ağrı yolağı olan spinoservikal traktus; ‘dorsolateral funiculus’ da bulunur. Lateral servikal nukleusa çapraz yapmadan çıkar ve kontralateral talamusta sonlanır. Spinoretiküler traktus; ağrının algılanması ve ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumlu olup (26) ağrı modülasyonuna ait kontrol sistemindeki hücrelerde sonlanmaktadır. Spinohipotalamik ve Spinotelensefalik traktuslar ise talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur. Spinomezensefalik yol; dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları, anterolateral sistem içinde spinoretiküler yola çok yakın olarak yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri maddeye yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılar, hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile de projeksiyonları vardır. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronların varlığı nedeniyle çok önemlidir. Antinoseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar (16, 17,21, 23, 27, 28).

2.4.3. Üçüncü sıra nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir. Ağrının algılanması ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duysal alanlara, parietal korteksin postsantral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissurun superior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nukleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duysal kortekse projeksiyon yaparken, talamusun intralaminar ve medial nukleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumludur (9, 16, 17, 24, 29).

2.5. Nosisepsiyonun fizyolojisi

a) Nosiseptörler

Primer afferent nöronların inerve ettikleri periferik dokulara uzanan distal uçlarındaki serbest sinir uçlarıdır. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A- delta liflerinin sonlandığı yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddeti deşarj hızlarına göre belirlenir. En yoğun deride olmak üzere nosiseptörler, eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

I) Mekanik ve kimyasal hasarı algılamalarına göre;

a) Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Myelinli A δ lifleri olup, iğne batması, sıkıştırma gibi akut, keskin, batıcı ve lokalize, hızlı ağrıyı iletir. İleti hızı 5 – 30 m/sn dir.

b) Polimodal nosiseptörler: Myelinsiz ince A β ve C lifleridir. Kronik diffüz, yanıcı, donuk, yavaş ağrıyı, ileti hızı 0.5-2 m/sn olacak şekilde iletirler. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42 °C ve <18 °C) ve alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

c) Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler

II) Yerleşim yerlerine göre: Primer afferent nöronlar dokulara spinal somatik, sempatik veya parasempatik sinirler boyunca seyrederek ulaşırlar.

a) Somatik Nosiseptörler

Yüzeyel Nosiseptörler: Cilt, subkutanöz dokular ve muköz membranlarda bulunur. İyi lokalizedir ve keskin, batma, oyulma veya yanma hissine neden olurlar.

Derin Somatik Nosiseptörler: Kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerde bulunur. Künt ve iyi lokalize edilemeyen ağrıya neden olurlar. Noksiyus uyarılar kutanöz nosiseptörlerden daha az duyarlılardır.

b) Viseral Nosiseptörler: İç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir

Nosisepsiyonun ağrı olarak algılanması sırasında, doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi gerekmektedir. Ağrı hissini oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir (10, 29, 30).

b) Ağrının kimyasal mediatörleri

Ağrıyı ileten afferent nöronlara pek çok nöropeptit ve eksitator aminoasitler nörotransmitter olarak aracılık ederler. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve ekzojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, kalsitonin genleşikili peptit (CGRP), bazı prostoglandinler, adenozin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir. Dorsal boynuzda ağrı sinyallerinin iletiminde başlıca iki tip nörotransmitter görev almaktadır: Glutamat ve nöropeptitler. Glutamat; A-delta terminal uçlarından salgılanır ve dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Nöropeptidler ise C liflerinin eksitasyonu ile meydana gelip projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyona yol açarlar (51, 58, 59). Substans P, hem perifer hem de dorsal boynuzda birinci sıra nöronlar tarafından sentezlenir. Nöropeptitleri sensitize ederken, mast hücrelerinden histamin ve plateletlerden serotonin degranülasyonuna neden olan potent bir vasodilatator ve lökositler için kemotaktan bir nörotransmitterdir (9, 26).

c) Ağrının iletimi

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir (31):

a) Transdüksiyon (dönüşüm): Bu aşama enerji dönüşümünün gerçekleştiği aşamadır. Periferde sinirlerin duysal uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

b. Transmisyon (iletim): Nöropeptitler tarafından algılanan ağrı bilgisinin duysal sinirler boyunca omuriliğe ve daha üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletim miyelinli delta A ve miyelinsiz C lifleri ile sağlanır.

c. Modülasyon: Başlıca spinal kord seviyesinde gerçekleşen, çeşitli nöral etkileşimler ile nöropeptif iletimin modifiye edilmesidir.

d. Persepsiyon (algılama): Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır (15, 16, 32, 33).

2.6. Patofizyolojik ağrı süreçleri

Normalde ağrı, bilinci yerinde olan kişide impulsların beyine miyelinli (A δ) ve/veya miyelinsiz (C) nöropeptif sinir lifleriyle iletilmesiyle oluşur. Bu afferent liflerin duysal uçları fizyolojik koşullarda yalnızca güçlü ve zararlı uyarılarla aktive olurlar ve beyin bunlarla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar. Ağrı sistemini etkili bir duysal sinyal aygıtı haline getiren, periferdeki afferent uçların yüksek eşiği ile bunların bağları arasındaki

dengedir. Ağrı, yoğun uyarılar altında sağlıklı nosiseptif afferent liflerin aktivitesinden kaynaklandığında 'normal' nosiseptif sayılır (31).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır.

a) Periferik sensitizasyon: Doku travması, infeksiyon vb. durumlar, nosiseptör uçlarının aşırı duyarlı hale gelmesine neden olur. Sonuçta zayıf, önceden zararlı olmayan uyarılar nosiseptörleri aktive ederek ağrıya neden olurlar. Periferik sensitizasyona bağlı hassasiyetin bradikinin, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörler ile indüklendiği, ısı artışı, lokal doku ödemi ve noksiyus uyarı duyarlılığı şeklindeki inflamasyon belirtilerinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar tedavi kimyasal mediatörleri uzaklaştırmayı amaçlar. Bunu yapmanın yolları steroid ve nonstereoidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) kullanarak sentezlerini bloke etmek ve etkilerini azaltmaktır.

b. Patofizyolojik ağrı: Aşırı uyarılabilir hale gelen duysal nöronların yolakları üzerindeki anormal bölgelerde ektojik olarak deşarj olmalarıyla da oluşabilir. Ektojik ateşlenmenin görüldüğü en önemli bölgeler sinir hasarı olan bölge ve hasarla ilişkili DKG dur. Bu periferik nöropatide gözlenir. Nöropatik ağrılar klinikte en zor tedavi edilen ağrılardır.

c. Amplifikasyon artışı: Omurilikte ve beyindeki devrelerde meydana gelir. Bu tip bir amplifikasyon, inflamasyonlu periferik nosiseptörlerdeki periferik duyarlılaşma ile uyumlu olarak merkezi duyarlılaşma (santral sensitizasyon) olarak adlandırılmıştır. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrıda artış olur. Merkezi duyarlılaşmanın zararlı inputla başlatılan bu biçimi N- Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ile ilgilidir ve NMDA antagonistleri ile kontrol altına alınabilir. Merkezi duyarlılaşma, kaynağı ne olursa olsun ağrılı inputlarla oluştuğundan hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda rol oynar (13).

"Kapı Kontrol Teorisi", Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ile buradan üst merkezlere geçişini açıklayan ve bugün de geçerliliğini sürdüren bir teodir(31). Bu teoriye göre, periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla, eksitator ara nöronlar aktive olurken, inhibitör ara nöronlar inhibe olmaktadır. Aynı zamanda geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronlar aktive olarak projeksiyon nöronlarını inhibe eder ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurur (31).

2.7. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri

Hastanın optimal tedavisi için ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesi bir gerekliliktir. Ağrı değerlendirmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, ilgili semptomlar ve duygusal etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmişse de henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Kullanılan ölçüm yöntemleri genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (3, 24-27).

a)Objektif (Tip 1) ölçümler

Tip 1 ölçümler üç ana grupta toplanabilir.

a) Fizyolojik yöntemler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

b) Nörofarmakolojik yöntemler

Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

c) Nörolojik yöntemler

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

b)Subjektif (Tip 2) ölçümler

Tek boyutlu yöntemler

Bu yöntemler yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde ve ağrının tedavi ile değişen kalitesinin olduğunu öngören yöntemlerdi. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır. Bu sebeple bu ölçümlerin güvenilirliğini artırabilmek için değişik skalalar kullanılmaktadır.

a) Sayısal derecelendirme skalası (Numeric Rating Scale-NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesindeki en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastaların ağrı şiddetlerinin sayısal değerlere dönüştürüldüğü skalalardır. Hasta ağrısının şiddetini; yok (0) veya olabilecek en şiddetli ağrı (100) gibi bir skalada belirtilebileceği gibi

0-10 arasındaki bir skalada da ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolayca anlaşılabilirdiği gibi, hem yazılı hem de sözlü olarak uygulanabilir (24).

b) Kategori derecelendirme skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddetteki ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden oluşmaktadır. Hastanın durumunu en iyi ifade edebildiği kelimeyi işaretlediği yöntemler olup çok çeşitlidir. Tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler sıralanır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da bulunmaktadır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir. Avantajı ise hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir (24, 36, 38, 39).

c) Vizüel Analog Skala (VAS): Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm lik bir çizgi üzerinde hastadan ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması istenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliğinde olmasıdır. Ancak postoperatif dönemde uykulu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlar da kullanılmaktadır. Belli bir zamandaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılmasıyla PID (ağrı şiddeti farkı) elde edilirken ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile de SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için de kolaylık sağlamaktadır (11, 40).

Çok boyutlu yöntemler

Bu yöntemler ile ağrının şiddetinin yanı sıra niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı ve eşlik eden sorunlar gibi özellikleri de sorgulanmaktadır.

a) Mc Gill Ağrı anketi (*Mc Gill Pain Questioner-MPQ*): Ağrı sorgulaması için en çok kullanılandır. Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir yöntemdir. Ağrının duyuşal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden 20 takım sorudaki tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir.

b) MPQ' nun kısa formu (SF-MPQ): Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, rol (fiziksel), akıl sağlığı, rol (duygusal), sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir.

c) MAPS anketi: 101 soruluk bu anket hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

d) Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri: Daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösteren psikometrik yaklaşımla ağrıyı ölçen bir methodtur.

e) Ağrı günlüğü: Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranış modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir (24, 36, 38, 39).

3. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü ile giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler(44,46,48-51).

3.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fiziopatolojik Değişiklikler

a) İnflamatuar Yanıt

1) Sitokinler/İnterlökinler: Lokal olarak travmatize dokudaki çeşitli hücrelerden, sistemik olarak da immünoisitler tarafından sentez ve sekrete edilen protein ya da lipid yapıdaki mikromoleküller olan 'sitokinler'; endokrin, parakrin ve otokrin olarak hücreler arası iletişimi sağlayan sekonder mesajcılardır(52). 'İnterlökin' (IL); lökositler arası iletişimi sağlayan bir grup sitokin için kullanılan tanımlamadır. İnterlökinler hücresel aktivasyona cevap olarak salınan polipeptid yapıda moleküllerdir. Etkilerini özgün hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkartıp, immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve ömrünü belirlerler (52-54). Karşılıklı etkileşimlerinden dolayı fonksiyonları ve neden oldukları cevap tam olarak anlaşılammakla birlikte, konakçı cevabında esas belirleyici olan

yaklaşık 30 kadar sitokin izole edilmiştir: Sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu artıran sitokinler proinflamatuvar sitokinler [Tümör nekrosis faktör- α (TNF- α , kaşektin), IL-1, IL-2, IL6, IL8, IL12, interferon $-\gamma$ (IFN- γ), granülosit/makrofaj koloni-stimüle edici faktör (GM-CSF)] olarak tanımlanırken, azaltan sitokinler de antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olarak tanımlanmaktadır.

Özellikle; IL-1 ve TNF- α açığa çıkmasıyla; ateş, nöropeptid salınımı, endotelial hücre aktivasyonu, artmış adhezyon molekülü salınımı, nötrofil salınımı, hipotansiyon, miyokardiyal supresyon ve katabolik durum meydana gelir (53,54).

II) Endotel hücre mediatörleri: Endotel kaynaklı nitrik oksit veya 'releasing ' faktör (EDNO veya EDRF), prostasiklin (PGI_2), endotelin (ET), trombosit aktive edici faktör (PAF), atriyal natriüretik peptidler(ANP) .

III) Hücre içi mediatörler: 'Heat-shock' proteinleri (HSP), reaktif oksijen metabolitleri (ROM)

IV) Diğer inflamatuvar mediatörler: Eikosanoidler: Prostaglandinler (PG), tromboksanlar, lökotrieneler (LT), hidroksieikozatetraenoik (HETE) asitler ve lipoksinler (Lx), kallikrein- kinin sistemi, serotonin, histamin vb. (52)

b) Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Vücut O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarımlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlarda sonucunda spinal refleksi cevap olarak kas spazmı gelişir.

Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, ateletazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipovekilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, ateletazi oluşumuna neden olur(49).

c)Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır.

Ağrı miyokardın O_2 gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır.

d)Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir.

Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler(48).

e)Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar. Cerrahi stresin endokrin sistem üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir(52):

- I) Doku proteinlerinden amino asit salınımında artış
- II) Akut faz proteinleri salınımında artış
- III) Hepatik glukoneogenezin artması sonucu hiperglisemi
- IV) Yağ metabolizması üzerinde lipoliziste ve oksidasyonda artış
- V) Sodyum ve su retansiyonu; potasyum ekskresyonunda artış.

f)Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir.

Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır(44,46,48-51).

3.2.Postoperatif Ağrı Tedavisi Yöntemleri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının sebep olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır(52). Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır.

Sistemik olarak i.m., i.v., oral, sublingual, rektal, intranasal, transdermal uygulamalar analjezi yönetiminde etkin yöntemlerdir. Rejyonel ağrı tedavi yöntemleri etkin bir postoperatif analjezi sağlar. Bu yöntemlerin dışında transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), elektroakupunktur uygulamaları, hipnoz ve telkin yöntemleriyle, psikolojik analjezi ve HKA alternatif yöntemler olarak uygulanabilir(53,44,45,47).

3.3. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hasta aktif rol oynar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA’de iki yöntem vardır:

a) Bazal infüzyonlu: Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilmektedir.

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir(54-59).

Avantajları: İlgili ilacın plazmadaki konsantrasyonunu sabit bir düzeyde tutulmasını sağlar, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

3.4.1. HKA’de Kullanılan Kavramlar

a)Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

b) Bolus doz (Demand dose): HKA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı bir seyyar düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu talep/sunum oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA□yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

c) Kilitli kalma süresi (Lockout time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller.

d) Limitler: Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer.

e) Bazal infüzyon: Bir çok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür (55-62).

3.5. HKA Kontrendikasyonları

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental yada fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi

3.6.HKA'de Kullanılan Ajanlar

- Lokal anestezikler
- Antiemetikler
- NSAİİ'ler
- Klonidin
- Ketamin
- PCS (Hasta kontrollü sedasyon) amacıyla kullanılan sedatif ve trankilizanlar

3.7. HKA Uygulama Yolları

IV, IM, SC, oral, rektal, epidural, intranazal, diğer(Sublingual vs)

4. Preemptif analjezi

Preemptif analjezi, postoperatif ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olan santral sensitizasyonu engellemek için antinosiseptif tedavinin ağrılı uyaran öncesinde uygulanmasıdır (66). Preemptif analjezinin santral sinir sisteminin uyarılara duyarlı hale gelmesini azaltıp, cerrahi sonrası hiperanaljezi ve allodini insidansını azalttığı düşünülmektedir (67). Postoperatif ağrıyı azaltmak için preemptif analjezi kavramı nosisepsiyondan sonra santral sinir sisteminin sensitizasyonunu gösteren bir seri başarılı hayvan deneyleri sonucunda önem kazanmıştır (68).

Klinisyenler ağrı yollarının değişik bölümlerine etki eden güçlü opioid ve "nonopioid analjezikler, periferik veya nöroaksiyal lokal anestetikler içeren

multimodal yaklaşımlar gibi konvansiyonel anestetik ve analjezik medotlara güvenmelidirler. Preemptif analjezinin amacı doku hasarından sonra akut ağrıyı azaltmak, santral sinir sisteminin ağrı ile ilişkili patolojik modülasyonuna engel olmak ve postoperatif ağrının kalıcı olmasını önleyerek kronik ağrı gelişimini engellemektir. Yakın zamanda hayvan modellerinden çıkan sonuçlar klinik pratiğe henüz çevrilmemiştir (69).

4.1. Periferik sinir bloklarının preemptif etkinlikleri

Sistemik opioidler ile karşılaştırıldığında periferik reyonel analjezi teknikleri daha üstün postoperatif analjezi sağlarlar ve tek doz enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilirler (70, 71). Periferik reyonel analjezi opioidlerle ilgili yan etkileri azaltabilir sistemik opioidlerle karşılaştırıldığında hasta memnuniyetini artırabilir ve sistemik antikoagülasyon ile epidural hematoma için artmış risk durumunda nöroaksiyel tekniklerden daha uygun olabilir (72, 73). Her ne kadar hasta tedavi sonuçları üzerine periferik sinir analjezinin faydaları açık olmasa da, bazı veriler periferik reyonel analjezik tekniklerinin hasta tedavi sonuçlarını iyileştirebildiğini iddia eder.

Periferik reyonel analjezi kesi yeri infiltrasyonu ve periferik sinir blokları gibi çeşitli teknikler içerir. Bu amaçla birçok analjezik ajan kullanılabilir. Bununla birlikte lokal anestetikler sıklıkla kullanılan etkili ajanlar olarak gözükmektedir. Lokal anestetiklerin tek doz periferik reyonel enjeksiyonu intraoperatif anesteziyi desteklemek amacı ile kullanılabilir de tek doz periferik enjeksiyonları postoperatif analjezi süresini 24 saate kadar uzatabilir (74). Tek doz enjeksiyon ile lokal anestetik bazlı solüsyon kullanılan devamlı periferik reyonel infüzyonlar daha üstün analjezi, opioidle ilgili yan etkilerde bir düşüş ve sistemik opioidlerle karşılaştırıldığında daha fazla hasta memnuniyeti sağlayacaktır (72). Periferik reyonel analjezinin gününbirlik kullanımı yüksek bir hasta kabulüyle ve düşük komplikasyon oranı ile başarılıdır. Periferik analjezi için optimal parametreler açık değildir. Sonuç olarak sistemik adjuvanlar ile kombinasyonlar da periferik reyonel analjezik teknikler opioid olmadan postoperatif analjezik rejim sağlamak amacı ile kullanılabilir (73).

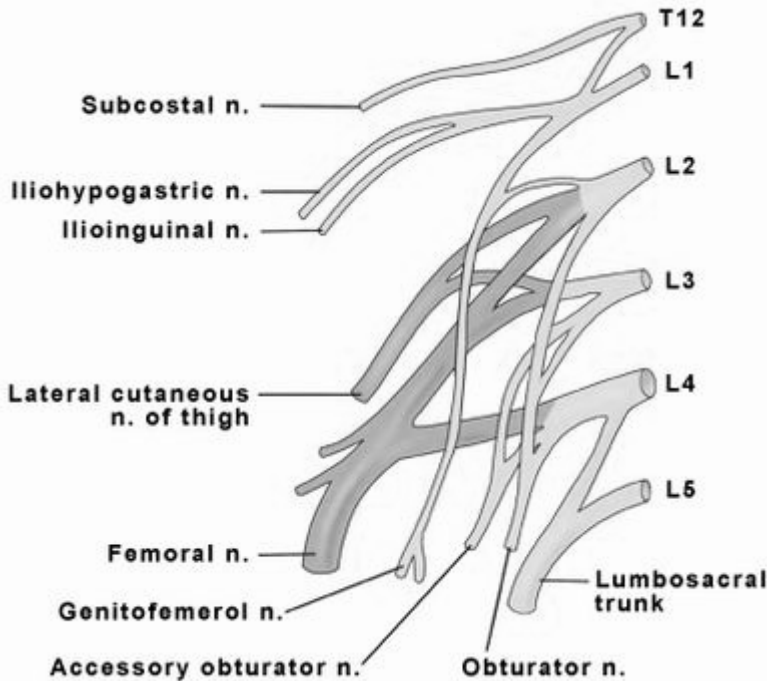
5.Femoral Blok

Femoral blok, uygulaması kolay ve komplikasyon riski düşük olan bir bloktur. Cerrahi anestezi veya cerrahi sonrası ağrı kontrolünde kullanılır. Uyluk ön yüzü, diz, kuadriseps tendon tamiri cerrahisi ile femur ve diz cerrahisi sonrasında analjezi amacıyla uygulanır (76,77-84,86,89-91). Bloğun başarı oranı %95'e yakındır (92). Diğer alt ekstremitate bloklarıyla birleştirildiğinde diz altı cerrahisinde anestezi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anatomi:

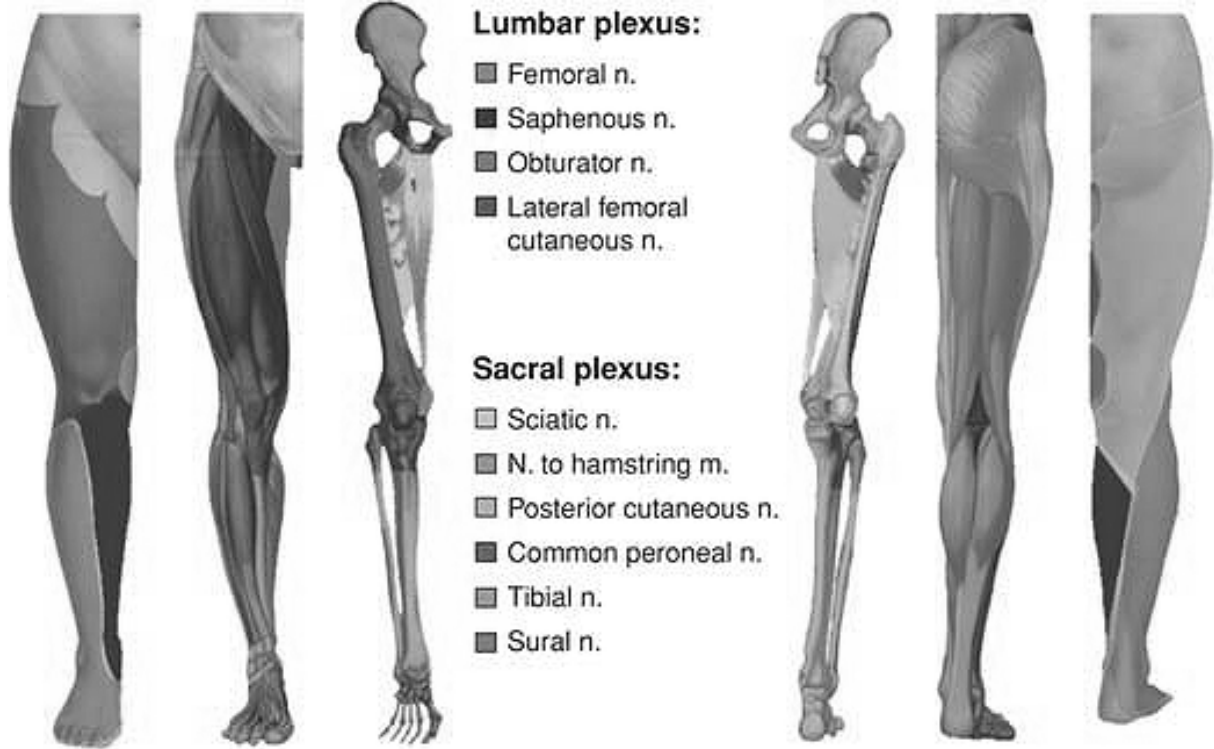
Femoral sinir lomber pleksusun en kalın dalıdır. L_{2,4}'den kaynaklanır. Uyluk ön yüzünün cildini, kuadriseps kasını ve diz eklemine innerve eder. Femoral sinirin terminal dalı olan safen sinir medial malleole kadar baldırın medial bölümünü ve ayağın medialini innerve eder.

Femoral sinir psoas kasının lifleri arasında aşağı iner, psoasın alt kenarında yüzeye çıkar, psoas ve iliakus kası arasında yoluna devam eder. İnguinal ligamanın altından uyluğa geçer. Burada daha yassı bir şekil alır. İnguinal ligamanı geçtiği yerde femoral arterin hemen lateralinde ve biraz derininde yer alır (93). Sinir femoral olukta iliak fasya tarafından çevrelenir ve psoas kasının bir bölümü ve iliopektineal ligaman tarafından femoral arter ve venden ayrılır. Femoral sinirin vasküler yapılardan bu şekilde ayrılması paravasküler lokal anestezi enjeksiyonunun sinire ulaşmasını engeller.



Şekil 2 – Lomber pleksus anatomisi

Femoral blok tüm uyluk önü, femur ve diz eklemine büyük kısmının anestezisini sağlar. Ayrıca blok diz eklemi altında medial bölge cildini de içine alır. Üçü bir yerde blok 1973 yılında Winnie tarafından tanımlanmıştır (94). Burada amaç yüksek volümde lokanestezik verilerek femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin bloke edilmesidir. Buna karşın obturator ve lateral femoral kutanöz sinirler her zaman bloke olmazlar.



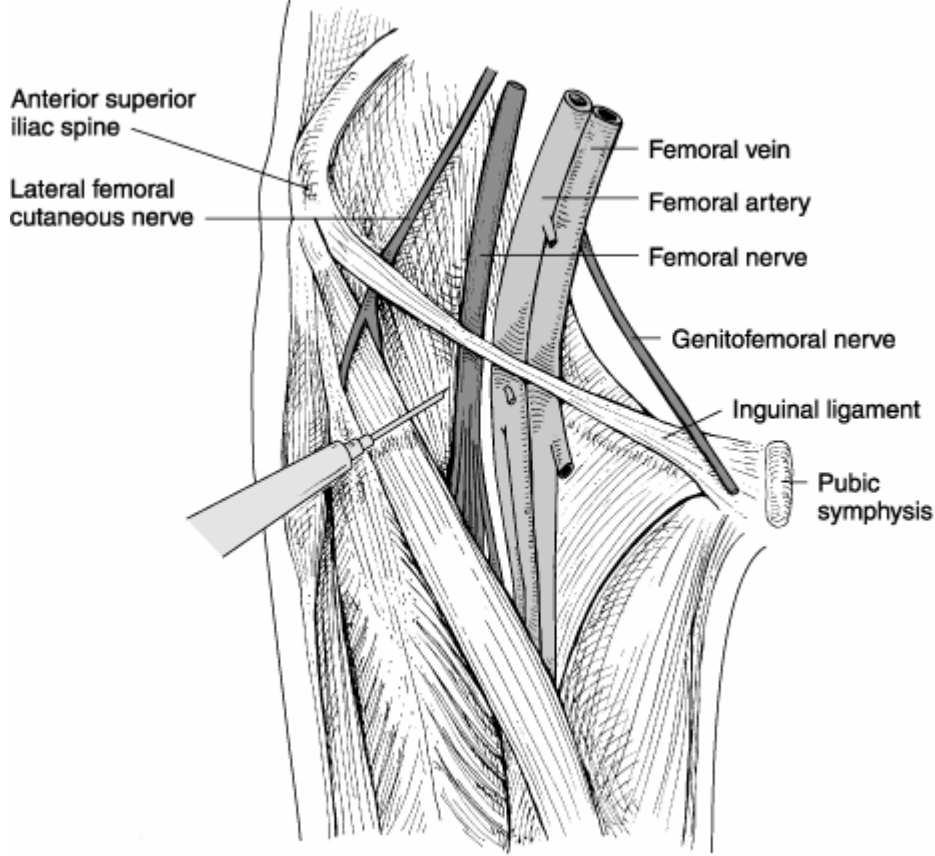
Şekil 3 – Lomber ve sakral pleksus inervasyon alanları

Uygulama:

Winnie tekniğinde spina iliaca anterior superior ve simfisis pubis arasında kalan inguinal ligaman işaretlenir (94). Bu çizginin orta noktası belirlenir. Bu noktanın hemenkaudalinde femoral arter hissedilir. İnguinal ligamanın 1 cm altı ve nabzın 1 cm laterali işaretlenir. Burası iğnenin giriş yeridir. İğne periferik sinir stimülatörüne bağlanır. Ciltten geçen iğne 60 derece sefalik yönde ilerletilir. Stimülatör 1 mA'e ayarlanır (2 Hz, 100-300 µs).

0.2-0.5 mA arasında patellayı harekete geçiren kuadriseps kasılmaları (patellar dans) görüldüğünde iğne doğru yerdedir. Kuadriseps kasılmaları ortalama 2-3 cm derinlikte saptanır (93). Kan aspire edilmediğinden emin olduktan sonra lokal anestezi olarak enjekte edilir. İğnenin ilerletilmesi sırasında yalnızca uyluk lateralinde kasılma

görülürse iğne mediale, medialinde kasılma görülürse laterale yönlendirilir. İzole medial ve lateral kasılmalar femoral sinirin dallarının uyarılması sonucu meydana gelir ve lokal anestezi enjeksiyonu yeterli anesteziyi sağlamaz (96). Blok kuadriseps kas güçsüzlüğü ve uyluk anteromedialinde anesteziye bakılarak test edilir.



Şekil 4 – Femoral blok uygulaması

Endikasyonları

- Cerrahi Amaçlı
 - Femoral sinirin innerve ettiği alandaki yüzeysel cerrahi girişimler
 - Yara bakımı, cilt transplantasyonu, kas biyopsisi
 - Trans uretral rezeksiyon yapılacak hastalarda obturator refleksin blokajı
 - Femur boyun kırığı durumunda nöroaksiyel blok için pozisyon verilmesi sırasında oluşacak ağrının giderilmesi
 - Diz cerrahisi ve dizde kapalı redüksiyon
 - Alt ekstremitedeki turnike veya iskemi altında yapılacak cerrahi girişimlerde siyatik sinir bloğu ile kombine edilerek
- Terapotik Amaçlı

- Postoperatif ağrı tedavisi(femur boyun, şaft, tibial ve patellar kırıklar, diz eklemi operasyonları)
 - Cerrahi sonrası nörolizis veya sinir reimplantasyonu
 - Diz veya kalça eklemi operasyonlarından sonra erken mobilizasyon
 - Alt ekstremitedeki zayıf perfuzyon veya arteriel okluzyon hastalığı
 - Kompleks rejyonel ağrı sendromu (Tip1 ve 2)
 - Postamputasyon ağrısı
 - Radyoterapi sonrası bacakta ödem
 - Diyabetik polinöropati
 - Diz eklemi artrozu
- . Paraplejik hastalarda adduktor spazmın eliminasyonu

Kontrendikasyonları

Spesifik

- İnguinal bölgede enfeksiyon (osteomyelit, pyoderma) veya bu bölgenin malign hastalıkları
- Bölgesel hematoma
- Antikoagulan tedavi
- Uyluk veya inguinal bölgede geçirilmiş cerrahi veya travmaya bağlı olarak anatomik uygunsuzluk

Rölatif

- Hemorajik diyatez
- Stabil santral sinir sistemi hastalığı
- Bölgesel sinir hasarı (Anestezi veya cerrahi sırasında yanıtızsızlık varsa dikkatli olunmalı)
- Kontrlaterale nöral parezi
- Femoral arter bypas cerrahisi geçirmiş hastalar

6.Sürekli periferik sinir blokları

Nöroaksiyel yan etkiler olmaksızın uzun süreli analjezi ihtiyacı perinöral kateterler aracılığıyla kontinü sinir bloklarının gelişmesini sağlamıştır. Perinöral kateter yerleşiminde iki teknik vardır:

- Steele tarafından tanımlanan stimülatörsüz kateter tekniği (98)

■ Boezaart tarafından tanımlanan stimülatörlü kateter tekniği (99)

Stimülatörsüz kateter tekniğinde yalıtılmış bir iğne sinir stimülatörü yardımıyla bloke edilecek sinire doğru yönlendirilir. İğne pozisyonu 0.2-0.5 mA'lık uyarıda motor cevap uyandıracak şekilde ayarlanır. Bu arada iğneye serum fizyolojikli bir şırınga adapte edilerek aspire edilir. Böylece istenmeyen bir intravasküler enjeksiyon engellenmiş olur. İğne pozisyonundan emin olduğunda bolus lokal anestezi verilir. Daha sonra 19 veya 20 G kateter 5-8 cm içeride kalacak şekilde ilerletilir. İğne çıkartılır ve kateter tespit edilir. Bu uygulaması oldukça kolay bir tekniktir ve primer blok genellikle başarılıdır.

Stimülatörlü kateter tekniğinde iğne sinir stimülatörü yardımıyla bloke edilecek sinire yakın olarak yerleştirilir. Bu teknikte başlangıçtaki bolus enjeksiyon yapılmaz. Elektriği geçirgen ucu olan bir kateter stimüle edilerek bir yandan da ilerletilir (100).

Bu iki teknik üzerinde yapılan çalışmaların kiminde teknikler arası fark gözlenmezken bir kısmında ise stimülatörlü tekniğin sekonder blok başarı oranı daha yüksek bulunmuştur (99,100,101).

Tablo 1. Nöroaksiyel bloklarla periferik sinir bloklarının karşılaştırılması

EPİDURAL	PERİFERİK SİNİR BLOĞU
Tek enjeksiyon	Birden fazla enjeksiyon
Gerekli ilaç dozu az	Yüksek doz ilaç gereksinimi
Epidural hematoma riski var	Epidural hematoma riski yok
Mesane/barsak disfonksiyonu	Mesane/barsak disfonksiyonu yok
Hemodinamik etkiler fazla	Hemodinamik etkiler az

7.Lokal anestezi

Lokal anestezi, sodyum iyonlarının hücre içine girişini engelleyerek, depolarizasyona engel olurlar. Uygun yoğunlukta verildiğinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini aksonal membran seviyesinde geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Lokal anestezi sodyum kanallarına bağlandıklarında istirahat membran potansiyelini ve eşik değerini değiştirmezler, depolarizasyon hızını yavaşlatırlar. Aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar ve sonunda tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar sodyum akışına yol açmaz ve anestezi meydana gelir.

Sinir lifinin kalınlığı ve myelinizasyonu lokal anesteziye sensitiviteyi belirleyen en önemli etkidir. Lokal anestezi etkisi, ince ve miyelinsiz liflerde, kalın ve miyelinsiz liflerden daha hızlı ve düşük konsantrasyonlarda görülür.

Tablo 2 - Sinir Liflerinin Tipleri ve Fonksiyonları

Grup	Çap	Myelin	Fonksiyon
A-Alfa	12-20	+++	Motor/refleks aktivite
A-Beta	5-12	++	Motor/dokunma/basınç
A-Gama	5-12	++	Kas tonusu (Kas içcikleri afferenti)
A-Delta	1-4	++	Sensoriyel (Ağrı, ısı)
B	1-3	+	Vasküler düz kaslarda pregang. Sempatik
C	0,5-1	-	Ağrı/ısı

7.1.Lokal anestezi fiziksel ve kimyasal özellikleri

Lokal anestezi aktivitesini etkileyen faktörler; lipid çözünürlüğü, proteine bağlanma ve pKa değerleridir. Anestezi etkiden asıl sorumlu olan faktör lipid çözünürlüğüdür; lipid çözünürlüğü arttıkça etkinlik artmaktadır.

Proteine bağlanma lokal anestezi etkisini belirler. Yüksek oranda proteine bağlanan lokal anestezi, doku proteinlerine ve sodyum kanallarına sıkıca bağlı olduklarından vasküler emilim yoluyla dokudan uzaklaştırılmaları zaman alır ve bu nedenle etki süreleri uzundur.

pKa lokal anesteziğin iyonize ve non-iyonize formlarının eşit konsantrasyonlarda bulunduğu pH değeridir. pKa arttıkça herhangi bir pH’ da bulunan non-iyonize form konsantrasyonu azalır. Bu da aktif konsantrasyonun azalmasına neden olur. Sonuç olarak etki başlama süresi uzar.

Lokal anesteziklerin hem iyonize hem de non-iyonize formları sodyum kanallarını bloke edebilir. Ancak non-iyonize formlar, iyonize formlara göre sodyum kanallarına 1000 kat daha fazla bağlanır. Klinik uygulamada kullanılan lokal anestezikler iki grup altında incelenir.

Tablo 3- Lokal anesteziklerin sınıflandırması

Amid Grubu	Ester Grubu
Bupivakain	Kokain
Ropivakain	Klorprokain
Lidokain	Prokain
Etidokain	Tetrakain
Mepivakain	

7.2.Lokal anestezi toksisitesi

Lokal anestezi toksisitesi lokal veya sistemik olabilir.

a) Lokal Toksikite

Lokal anesteziklere yüksek konsantrasyonda ve uzun süreli maruziyet sonucu özellikle ince liflerdeki iletimin geri dönüşümsüz olarak durması sonucu lokal nörotoksik etki gözlemlenebilir. Bu ilacın sitotoksik etkisidir.

Lokal anestezikler kas içine enjekte edildiklerinde konsantrasyona bağlı olarak iskelet kasında lokal nekroza yol açarlar. Bu etki en fazla yüksek konsantrasyonda bupivakainle görülür ve kas dokusu bu nekrozu ortalama iki haftada tamir eder.

b) Sistemik Toksikite

Sistemik toksisite en fazla SSS’de görülür. KVS toksisitesi daha nadir ancak daha ciddi reaksiyonlardır.

Santral Sinir Sistemi Toksikitesi

Lokal anesteziklerin SSS’ne etkileri bifaziktir. Düşük dozlarda serebral kortekste inhibitör yolları bloke ederek eksitasyona yol açarlar. Doz arttıkça hem eksitator hem

inhibitör yollar bloke olur ve genel bir SSS depresyonu gözlenir. SSS'de sırası ile; dilde ve başta uyuşma, bulanık görme, kulak çınlaması, tremor, yüzde ve ekstremitelerin distalinde kas seğirmeleri, bilinç kaybı, tonik-klonik konvülziyonlar, koma, solunum depresyonu, KVS depresyonu gibi etkiler ortaya çıkar. Doza ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak eksitator reaksiyonlar görülmeden doğrudan inhibitör reaksiyonlar görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Kan lokal anestezi konsantrasyonu arttıkça kalpte iletim zamanı uzar. Çok yüksek dozlarda sinoatrial iletim defekti olur ve sonuçta sinus bradikardisi ve sinusal arrest görülür. (Negatif kronotrop etki) AV nodundaki depresyon, PR mesafesinin uzamasına ve AV noda tam blok gelişmesine neden olabilir. Yine bu etki ile QRS kompleksi genişler. Lokal anestezi kalp kasının kasılma gücünü %25 oranında azaltırlar. (Negatif inotrop etki)

Bazı lokal anestezi ile (Bupivakain) intravenöz enjeksiyonu takiben kardiyovasküler kollaps bildirilmiştir. Kollaps kardiyovasküler iletim, SSS yapıları ve damar duvarındaki etkilenme sonucudur ve ciddi bradikardi ile kendini gösterir. Acil resüsitasyon ile geri döndürülebilir.

Kalp üzerindeki diğer bir etki aritmojenik etkidir. Lokal anestezi düşük dozda sistemik olarak kullanıldıklarında antiaritmik etki göstermelerine rağmen yüksek dozda aritmojenik etkiye sahiptirler. Bu etki özellikle Bupivakain ile gözlenmektedir (111).

Lokal anestezi periferik vasküler sistem üzerine etkisi; Düşük konsantrasyonda damar düz kasında myojenik kasılma ve bazal tonusta artma sonucu vazokonstriksiyon şeklinde kenyüksek konsantrasyonda myojenik aktivitenin inhibe olması nedeni ile vasodilatasyon ile sonuçlanır (111).

Diğer Sistemik Etkiler

Methemoglobinemi

Prilokainin karaciğerde O-toluidine dönüşerek hemoglobini okside etmesi ile oluşur. 600 mg ve üzerindeki prilokain dozlarında ortaya çıkar ve metilen mavisi ile tedavisi mümkündür.

Alerji ve Hipersensitivite

Aminoester grubu ilaçlar, alerjik bir bileşik olan para-amino-benzoik-asit türevleri olduğundan belli oranda alerji oluştururlar. Amid grubu lokal anestezi ile de alerji bildirilmişse de oranı çok daha düşüktür (111).

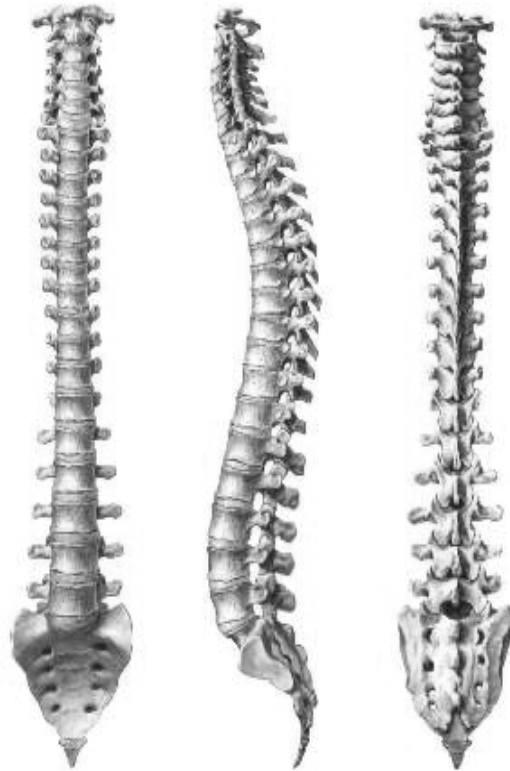
8.Spinal anatomi

Yüzeyel Anatomi

Santral blokların emniyetli bir şekilde uygulanabilmesi için vertebral kolondaki segmental farklılıkların bilinmesi gerekir.

En çok kullanılanlardan birisi olan Tuffier hattı her iki iliak çıkıntının tepesini birleştiren çizgidir. Bu çizgi vertebral kolonun L4 spinoz çıkıntısı hizasındadır. Spinal kord yetişkinde genellikle L1, bazen de L2 düzeyinde sonlandığı için, santral bloklar kord travmasından kaçınmak amacıyla Tuffier hattının en fazla iki aralık üzerinden yapılırlar.

Vertebral kolon, 7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur (14).



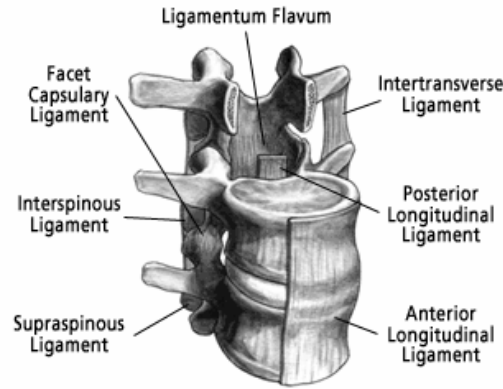
Şekil 5 – Vertebral anatomi

Spinöz çıkıntılar özellikle lumbar bölgede genişler. Burada angulasyon yapmadıklarından supraspinöz ligamanın tam ortasından girmek mümkündür. Spinöz çıkıntının alt kenarı interlaminer boşluğun en geniş yerinde bulunur. Lamina ve artiküler çıkıntıları interlaminer foramenin sınırlarını oluşturur. Lumbar bölgede foramen üçgen biçimindedir. Tabanı alttaki vertebranın laminasının üst kenarları tarafından, yanlar da ise inferior artiküler çıkıntılar ve vertebra tarafından yapılır. Lumbar bölgede fleksiyonda inferior artiküler çıkıntılar yukarıya çıkarak interlaminer foramenin açılmasını sağlarlar. Lamina aşağıya doğru giderek arka yüzeyi kaplar. Yüzeğe yakın veya derinde iğne ile temasa gelebilir. Pediküller laminaları vertebra korpuslarına bağlar. Kemik spinal kanalı tamamlayarak spinal kordun korunmasını sağlar. Pediküller çentiklidir. Her komşu pedikül birleşerek intervertebral foramenleri oluşturur. İntervertebral foramenler artiküler çıkıntıları saran kapsüllerle çevrilidir. Önde ise intervertebral disk vardır.

Ligamanlar (15):

Vertebral kolon stabilitesini ve esnekliğini sağlayan çeşitli bağlarla bağlanmıştır:

- 1. Supraspinöz Ligaman;** C7 düzeyinin üzerinde oksipital bölgeye ligamentum nuchae olarak devam eder. Lumbar bölgede kalınlaşır.
- 2. İnterspinöz Ligaman;** Spinöz çıkıntılar arasındaki ligamandır.
- 3. Ligamentum Flavum;** Üstteki vertebranın alt laminasını alttaki vertebranın üst laminası ile birleştiren sarı elastik liflerden oluşur. Artiküler çıkıntıların tabanından başlar.
- 4. Longitudinal Ligaman;** Ön ve arka longitudinal ligamanlar vertebra korpuslarını birbirine bağlar.(şekil-6)



Şekil 6 – Vertebral ligamentler

Spinal Meninksler:

Omurilik, vertebral kanal ve üç kılıf tarafından çevrilidir. Bu kılıflara meninks adı verilir. En dıştaki kılıf olan dura mater, longitudinal olarak seyreden fibro elastik liflerden oluşan bir silindir şeklindedir. Dura mater kranyal ve spinal olmak üzere iki bölümde ele alınır. Kranyal dura mater kafatasını çevreleyen endosteal tabaka ile beyin ve kıvrımlarını çevreleyen meningeal tabakalardan oluşur. Her iki tabaka büyük ven sinüsleri çevresi dışında birbirine çok yakındır.

Spinal düzeyde dış endosteal tabaka vertebral kanal periostuna yapışık olarak seyreder. İç tabaka ise kaudale doğru spinal dura yada teka adı altında devam eder. Dura, yukarıda foramen magnum çevresine sıkı sıkıya yapışıktır. Aşağıda ise S2 düzeyinde filum terminale ile sona erer. Filum terminale pia materin sonudur ve spinal kord ucundan koksikse kadar devam eder.

İkinci kılıf araknoid materdir. Duraya sıkı sıkıya yapışık olan ve oldukça ince nonvasküler bir membrandır ve S2'nin alt sınırında sona erer. Dura ve araknoid mater arasında subdural boşluk adında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu boşlukta yüzeyleri kayganlaştıran seröz bir sıvı vardır. Subdural boşluk servikal bölgede genişler.

Üçüncü kılıf pia mater, beyin ve omuriliği saran vasküler bir membrandır. Araknoid ve pia arasındaki boşluğa subaraknoid boşluk adı verilir. Bu boşlukta spinal sinirler serebro spinal sıvı ve omuriliği besleyen damarlar bulunur. Pia'nın lateral uzantıları olan dentikülat ligamanlar duraya yapışır ve omuriliğin desteklenmesine yardımcı olur.

9. Spinal anestezi

August Bier tarafından 1899'da ilk defa uygulanmıştır. Dripps'in 1960 başlarındaki araştırmalarından beri nörolojik bakımdan da emniyetli olarak kabul edilmiştir. Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestetik enjeksiyonu ile elde edilir. Küçük volümlerde lokal anestetik ile vücudun alt kısımlarında bütün duyu bloke edilir. İşlem genellikle spinal kordun sonlandığı seviyenin altında yapılır. BOS içine enjekte edilen lokal

anestezik ilaç sinir dokusu tarafından alınarak ve damar içine absorbe olarak ortamdan uzaklaştırılır. BOS içine verilen ilacın bir kısmı da yoğunluk farkı nedeniyle, duradan difüze olarak epidural aralığa geçer ve orada geçerli mekanizmalarla uzaklaştırılır (105).

9.1.Spinal Anestezi Endikasyonları

Spinal anestezinin endikasyonları, genel anestezi endikasyonlarıyla aynıdır. Midesi dolu hastalarda, tüm önlemler alındığında, “düşük seviye” spinal anestezi uygulanabilir. Buna karşılık spinal anestezi sırasında özellikle ağır sedasyondaki hastalarda, aspirasyon tehlikesi oluşturan, bulantı ve kusma olabilir. Ancak bu durum spinal anestezide daha düşük olasılıkla gelişir.

Genel anestezi altında sağlıklı bir havayolu sağlamanın zor olduğu durumlarda, spinal anestezi endikasyonu oluşturabilir. Kesin endikasyon olmamakla birlikte bazı ameliyat türlerinde spinal anestezi tercih edilebilir. Örneğin spinal anestezi tekniği rektal operasyonlarda özellikle önerilebilir. Prostat transüretal rezeksiyonu gibi üriner sistem operasyonları epidural ve spinal anestezi için göreceli endikasyonlardır. Bu ameliyatla ilgili oluşabilecek mesane perforasyonu, irrigasyon sıvısının vasküler absorpsiyonuna bağlı hipervolemi ve konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi komplikasyonlar, spinal anestezi altındaki hastada, genel anestezi altındaki hastadan daha kolay tanınabilir. Böylece daha erken tedavi planlanır. Operasyon için gerekli olan anestezi bölgesi ne kadar büyükse rejyonel anestezi endikasyonlarının da o oranda az olması genel bir kuraldır.

Lokal anesteziğin sinir dokusu tarafından alınması, ilacın BOS içindeki yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anesteziğe temas eden yüzeyinin genişliği, yağ içeriği, kanlanması gibi etkenlere bağlıdır. Asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerinedir. Spinal anestezinin temel amacı sensorial ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon, genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki gibi görülür. Ancak bazı durumlarda bu etki terapötik bir fayda sağlayabilir. Spinal anestezi sonucu lokal anesteziğin kan düzeyi çok az yükselir ve bunun sistemik etkisi çok azdır. Spinal anestezi derin bir motor bloğa neden olur. Motor bloğun derecesini belirlemede Bromage Skalası kullanılır. Spinal anestezi genel anestezi ve resüsitasyon için gerekli tüm malzeme ve ilaçların bulunduğu ortamlarda yapılması gereklidir (106).

9.2.Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

Spinal anestezi kontrendikasyonları kesin ve göreceli olarak ikiye ayrılır.

Kesin Kontrendikasyonlar (107)

1. Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon.
2. Enjeksiyon yerinde cildin aseptik olarak hazırlanmasını önleyecek psöriazis gibi dermatolojik hastalıklar
3. Septisemi veya bakteriyemi
4. Şok veya ciddi hipovolemi
5. Daha önce omurilikle ilgili bir hastalığı olanlar bu kontrendikasyon anormal yapıdaki sinir dokusunun lokal anesteziklerin nörotoksik etkilerine normal sinir dokusuna göre daha hassas olduğu yolundaki daha ispatlanmamış bir hipoteze dayanmaktadır.
6. İntrakraniyal basıncın yüksek olması; medüller vazomotor ve respiratuar merkezlerde herniasyona yol açabilir.
7. Pıhtılaşma bozuklukları
8. Hastanın reddetmesi ya da psikiyatrik açıdan hazır olmaması
- 9-Anesteziyoloğun deneyimsiz olması
- 10-Cerrahın deneyimsiz olması ve belirli bir sürede operasyonu bitirememesi olasılığı
- 11Ameliyat süresinin özellikle de kapsamının belirli olmaması, örneğin eksploratris laparotomi.

Görece Kontrendikasyonlar (108)

1. Spinal anestezinin tek başına uygulanacağı umbilikus seviyesi üzerindeki operasyonlar
2. Vertebral kolonda deformiteler, artrit, kifoskolyoz, lumbar vertebraların çeşitli seviyelerde füzyonu
3. Kronik ciddi baş veya bel ağrısı
4. BOS aspirasyonunda 5-10 ml gelmesine karşın, BOS'ta hala kan görülmesi
5. Üç kez denemeye rağmen spinal aralığa girilememesi
6. Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
7. Daha önce hastaya heparin verilmiş olması ve kan pıhtılaşmasında minör sorunlar

8. Operasyon için, T6 veya daha yüksek sensoryal seviye ihtiyacı varsa, miyokardial, valvüler veya iskemik hastalıklarda dahil her türlü kalp hastalığı, spinal anestezi için majör bir kontrendikasyondur.

9.3.Blok Seviyesinin Değerlendirilmesi

Bir blokla elde edilen duyusal seviye iğne batması (pinprick) ile değerlendirilirken, sempatik blokaj seviyesi ısı ölçümü ile değerlendirilir. Bromage skalası motor blokajı değerlendirmek için kullanılır.

Spinal anestezide farklı blok modelleri ortaya çıkar. Motor parezinin segmental seviyesi ciltteki analjezi seviyesinin iki ile üç segment altındadır. Otonom fonksiyon blokajı ise duyusal blokaj seviyesinin iki ile altı segment üzerindedir. Arzu edilen blok seviyesi yapılacak operasyona bağlıdır.

Tablo-3 Spinal anestezi uygulamasında operasyon için uygun seviyeler

Seviye	Operasyon
T4-T5 (Areola)	Üst abdominal operasyonlar
T6-T8 (Xyphoid)	İntestinal operasyonlar, jinekolojik pelvik operasyonlar, üreter ve renal pelvik operasyonlar.
T10 (Umbilicus)	Transüretal rezeksiyon, obstetrik vajinal doğum ve kalça operasyonları
L1 (İnguinal ligament)	Transüretal rezeksiyon, uyluk ve alt ekstremitte amputasyonları
L2-L3 (Diz ve altı)	Ayak operasyonları
S2-S5 (Perine)	Perine cerrahisi, hemoroidektomi, anal dilatasyon

9.4.Spinal Anestezi Seviyesini Etkileyen Faktörler:

1. Anestezik ajanın barisitesi
2. Hastanın pozisyonu
- Enjeksiyon sırasında
3. İlaç dozu
4. Enjeksiyon yeri

Diğer Faktörler

1. Yaş
2. Beyin omurilik sıvısı
3. Vertebral kolonun eğimi
4. İlaç hacmi
5. İntraabdominal basınç
6. İğnenin yönü
7. Hastanın boyu
8. Gebelik

10. Opioid analjezikler

10.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler papaver somniformundan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir(111).

a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri :Papaverin

b) Sentetik opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

c) Yarı sentetik opioidler:

Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon

10.2 Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler(111-113). Etkileri yapı- aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

Opioidler analjezik dozlarda kan basıncında, kalp ritmi ve atım hızında direkt olarak önemli etki göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok μ reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar.

Tüm μ reseptör stimulatörü olan opioidler doza bağılı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağılıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar.

Ağırlı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlarlar. Beyin sapındaki kemoreseptör trigerzonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır.

Tablo 4. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 Respiratuar depresyon μ_2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kapa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfan Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta endorfin

10.3.Morfin

Fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak kullanılır. Karaciğerde konjugasyon yoluyla metabolize olur. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfin ile derin bir hipotansiyon görülebilir; çünkü vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı gibi faktörlerin kombine etkileri buna neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistemde düz kas tonusunu artırır ve ciddi sfinkter spazmına neden olur. Hipofiz ve adrenal cevabı bloke eder, ACTH salınımını inhibe eder. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir.

11.Magnezyum

Magnezyum vücutta en sık bulunan dördüncü, intrasellüler alanda en sık bulunan ikinci katyondur. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kalsiyum kanal kapılarında transmembranal iyon değişimi ve adenilat siklazın regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak eksitabilitede ve nörotransmitter salınımında rol alır. Bu etkilerin çoğunu fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak etkinlik göstermesi ile yapmaktadır (114).

Magnezyum, kalsiyum (Ca^{+2}) gibi iki değerlikli bir iyondur. İnsan vücudu 1 mol (24 gr) magnezyum içerir (115). Total vücut Mg^{+2} 'un % 1-2'si ekstrasellüler kompartmanda, %67'si kemikte, % 31'i intrasellüler alandadır (114). Sıklıkla mg, mmol, mEq şeklinde ifade edilir. Magnezyum sülfat ($MgSO_4$)'ın 1 gr'ı, 4 mmol, 8 mEq ya da 98 mg elemental magnezyuma eşittir (116). Erişkinlerde magnezyum gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuklarda, hamilelerde, emziren bayanlarda 100-150 mg eklenmelidir (115). Magnezyum özellikle ileum ve kolondan absorbe olur, atılımı ve serum magnezyumunun kontrolü ise böbreklerle olur.

Magnezyum homeostazının hormonal regülasyonu net değildir. Magnezyum metabolizmasının regülasyonundan paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, ADH, aldosteron ve seks hormonları etkilidir. PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonunu artırır, PTH renal reabsorpsiyonunu ve kemiğe geri alımını kolaylaştırır. İnsülin magnezyumun sellüler alınımını artırır, glukagon renal

reabsorbsiyonuna yardım eder (117).

11.1.Magnezyumun Hücresel Fizyolojik Özellikleri

-Membran ve membran pompasındaki hareketi: Magnezyum membran Ca^{+2} ATP'az ve $Na-K^{+}$ ATP'azın aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılır. Magnezyum eksikliği ATP'az pompasının aktivitesinin bozulmasına neden olarak intrasellüler ATP'nin azalmasını ve hücre içinde Na^{+2} ve Ca^{+2} ,un yükselmesini ve K^{+} ,un da düşmesini sağlar. İntrasitoplazmik organelde ve hücre membranında stabilizasyonda rol oynar (117).

-İyon kanallarındaki rolü: Farklı iyon kanallarında düzenleyici olarak rol oynar. Düşük intrasellüler Mg^{+2} konsantrasyonları K^{+} ,un hücreyi terk etmesine izin verip, hücresel metabolizmayı değiştirir. Magnezyum ayrıca sarkoplazmik retikulum ve potansiyel L tipi kalsiyum kanallarını etkiler. Kompetitif antagonist etki kalsiyum çıkışına karşı gerçekleşir. Sarkoplazmik kanala dayalı kalsiyum aktivasyonunu inhibe ederek Ca^{+2} ,un sarkoplazmik kanaldan kaçmasını engeller. Burası, kalsiyumun esas intrasellüler depo yeridir. Magnezyum kalsiyum kanal blokeridir, kalsiyum kanal aktivitesi düzenleyicisi ve modülatörüdür. Bu özellikleri hipomagnezemi sırasında hücre içi kalsiyumunda ortaya çıkan yükselmeyi açıklar (117).

-Enzimatik aktivasyon: Hücre içi serbest Mg^{+2} , fosforilasyon ve ATP'yi içeren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP serbest Mg^{+2} ,u azaltır, ATP'nin ADP'ye dönüşmesi ise artırır. Aslında Mg^{+2} , ATP'nin dıştaki iki fosfat grubuyla etkileşip, enzimatik substrat oluşturur. Hücre içi Mg^{+2} eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (117).

11.2.Sistemler Üzerindeki Etkileri

Santral sinir sistemi: Magnezyum'un sinir sistemi iletiminde önemli rol oynadığı; bunu da esas olarak NMDA reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile yaptığı düşünülmektedir. Son zamanlarda NMDA reseptör antagonizmasının SSS'ni iskemik hasardan koruduğu üzerinde durulmaktadır. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığı gösterilmiştir. Hayvan modellerindeki; magnezyumun koruyucu rolünü insanlarda tam olarak göstermek zordur. İnsan araştırmalarındaki asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce en uygun tedavinin uygulanmasındaki zorluktur. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde magnezyum fosfat tedavisi alanlarda

serebral palsi riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde magnezyum verilmesi ile belirgin bir yarar izlenmemiştir. Benzer olarak magnezyum sülfatın kardiak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve süresini değiştirmedeği gösterilmiştir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (118).

Periferik sinir sistemi (PSS): Magnezyum primer olarak periferik sinirlerde sinaptik alanda nörotransmitter substantların salınımını etkiler; böylece lokal anesteziklerin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir (119).

Magnezyumun 2,5 mmol/L'den yüksek seviyelerinde doza bağlı olarak PSS'nde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etkinlik presinaptik uçta membran kanallarında kalsiyum ile yarışmasına bağlıdır. Nöromusküler kavşakta Mg^{+2} konsantrasyonunun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusküler blokaj ortaya çıkar. Sonuçta, Mg^{+2} nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini arttırmaktadır ve Lambert- Eaton Sendromu ya da Myastenia Gravis gibi hastalıklarda ağır kas güçsüzlüğünün gelişimine neden olabilmektedir. Bununla beraber Mg^{+2} nondepolarizan kas gevşeticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır. Mg^{+2} ve depolarizan kas gevşeticiler arasındaki etkileşim ise daha az nettir. $MgSO_4$ ile tedavi edilen hastalarda fasikülasyon gelişmemiş ve genellikle Mg^{+2} nondepolarizan grupta olduğu gibi depolarizan kas gevşeticilerin de aktivitesinin artışına neden olmuştur. Magnezyum süksinilkoline bağlı kas ağrılarının insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenlerde süksinilkolin blokajında artma izlenebilmekle beraber, akut hipermagnezemi durumlarında aynı durum söz konusu değildir (119). Bazı çalışmalarda magnezyum ile tedavi edilen preeklampitik bayanlarda tek doz uygulanan süksinil kolinin aktivitesinde uzama izlenmemiştir (120).

Magnezyumun vagal sinir uçları ve otonomik gangliyonlardaki etkileri tam bilinmemektedir. Magnezyum konsantrasyonu 2,5 mmol/L'nin üzerine çıktığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında progressif bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de gangliyonik blokaj gelişir (119).

Kardiyovasküler sistem: Magnezyum damarlarda direkt olarak ve vazokonstriktör maddeleri etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Ayrıca periferik vasküler direncin, sempatik blokaj ve katekolamin salınımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de etkilidir (119). Kalsiyum antagonizması ile miyokardiyal kasılma gücünün azalmasına

neden olur. İzole edilmiş kalplerde ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonunun artması kasılma gücünde azalmaya neden olurken; hayvan ve insanlarda hipermagnezemi ve kardiyak depresyonun kliniği arasındaki ilişki daha az nettir. İzole kalplerde magnezyum bradikardiye sebep olur. Bununla beraber, invivo ortamda magnezyum ile vagal asetil kolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir. Magnezyum antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri de içeren ciddi aritmilerde etkilidir. Magnezyum adrenalın uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamilden ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (119).

Solunum sistemi: Magnezyumun santral respiratuvar etkinliği bulunmamakta, solunumu deprese edici özelliği nöromusküler bloğa neden olması ile ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bronkodilatör etkinliği ile ağır astımlı olgularda yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır(119).

Genitoüriner sistem: Magnezyumun gestasyonel proteinürik hipertansiyon tedavisindeki rolü iyi bilinir. Ayrıca güçlü bir tokolitik ajandır ve prematür doğumun tedavisinde kullanılmaktadır. Böbreklerde vazodilatör etkilidir ve diüretik etkinliği mevcut olmakla beraber bu amaçlarla klinikte kullanılmamaktadır (119).

İskelet kas sistemi: Magnezyum majör etkisini motor son plakta gösterir, bununla beraber kasın kendisinde majör kalsiyum antagonist özellikler ortaya çıkar. Malign hiperterminin tedavisinde bir miktar faydası olabilse de bu etkisi azdır ve klinik olarak büyük bir anlamı yoktur (119).

11.3.Anesteziye Kullanımı

Entübasyon esnasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon, katekolamin salınımına bağlıdır. Magnezyum, adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltarak, bu yanıtı baskılar (120,121). Magnezyumun kalp hızı üzerine etkisi, farklı araştırmacılar tarafından, değişiklik yapmadığı veya hafif taşikardiye neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır (122,123). Karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada, hastalara tiyopental ve süksinilkolinle indüksiyon uygulanmış. Bir gruba entübasyon öncesi 60 mg/kg magnezyum, diğer gruba da aynı dozda izotonik verilmiş. Magnezyum verilen grupta entübasyona bağlı kalp hızı, kan basıncı, plazma adrenalın ve noradrenalin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (124). Puri ve ark. (125), koroner kalp hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada indüksiyon ve entübasyondaki hemodinamik yanıtta magnezyum ve lidokainin etkilerini

karşılaştırmışlar. Sonuçta magnezyumun entübasyona karşı gelişen hipertansiyonu lidokainden daha iyi kontrol ettiğini görmüşlerdir. Kalp hızının kontrolü ise her iki grupta da iyi bulunmuş. Diğer bir çalışmada magnezyum ile plasebo karşılaştırılmış. İndüksiyon esnasındaki hipertansif cevabı, magnezyumun daha iyi kontrol ettiği görülmüş, ancak erken refleks taşikardi kontrol altına alınamamıştır (126). Bütün bu çalışmalar anestezi indüksiyonu öncesi magnezyum uygulamasının adrenerjik cevabı daha iyi kontrol ettiğini göstermektedir (117). Feokromasitoma cerrahisinde magnezyum kullanımının temeli, adrenal medulladan katekolamin geri alınımının inhibisyonu ve adrenerjik reseptörlerin sensitivitesini azaltmasına bağlıdır (117). Endotrakeal entübasyon, cerrahi uyarı gibi katekolamin deşarjını indirekt uyaran durumlarda, magnezyum etkili olmaktadır. Ancak tümörün manüplasyonu sırasında oluşan katekolamin salınımına etkisi daha azdır. Bu vakalarda MgSO₄ 40-60 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 g/saat infüzyon halinde verildiğinde entübasyona ve cerrahi uyarana cevabı baskıladığı bildirilmektedir (126).

Magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etki süresini uzatır. Bu nedenle magnezyum alan hastalarda daha düşük doz nondepolarizan kas gevşetici kullanılmalıdır. Nöromusküler blokajın geri çevrilmesinde de daha fazla antikolinesteraza ihtiyaç duyulur (117). Kas zayıflığı yaptığı için Eaton-Lambert Sendromu ve Myastenia Gravis'de kullanımına dikkat edilmelidir (119). Uzun süreli magnezyum tedavisi, süksinilkolin bloğunun süresinin uzamasına neden olabilmektedir. Ancak akut hipermagnezemide bu görülmez (127). Thompson ve ark. (128), ratlarda magnezyum infüzyonu ile halotanın MAK değerinin % 60 azaldığını göstermişlerdir. Telci ve ark. (129), Total intravenöz anestezi (TİVA)'de, perioperatif magnezyum sülfat uygulaması ile kullanılan anestetik, analjezik ve nondepolarizan kas gevşetici ilaçların miktarında önemli derecede azalma saptamışlardır. Atlan ve ark. (130), TİVA'da hastalara indüksiyon öncesi 30 mg/kg bolus ve operasyon boyunca 10 mg/kg/saat infüze MgSO₄ uygulamışlar. Sonuçta propofol tüketiminde azalmaya neden olduğunu ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskıladığını bulmuşlardır. Choi ve ark. (131), propofol-N₂O anestezisi esnasında bolus olarak 50 mg/kg ve operasyon boyunca da 8 mg/kg/saat infüzyon uygulamışlar, propofol tüketiminde önemli derecede azalma olduğunu gözlemişlerdir.

Açık kalp operasyonlarında, bazı kardiyoplejik solüsyonlarda reperfüzyon esnasında miyokard iskemiyeye karşı korumada MgSO₄ kullanılır. Erken dönemde iskemik miyokard kasında kontraksiyonu azaltarak yararlı olur. İyon bağımlı NMDA antagonisti olduğu için,

suprarenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur. Hem vazodilatatör (katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yoluyla) hem de antiaritmik özellikleri ile aortik kross klemp konan major vasküler operasyonlarda başarı ile kullanılır (132-134).

Yoğun bakımda insülin dozlarının artmasına karşın hiperglisemi görülebilir. Gerçekte insülin rezistansı, serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda artar. Magnezyum, insülin için ikincil haberci gibidir. Antihipertansif alan hastalarda magnezyumun hipotansiyon yapma riski daha yüksektir (117).

Tetanozda kardiyovasküler instabiliteyi azaltmak ve katekolamin deşarjını inhibe etmek amacıyla yüksek doz magnezyum infüzyonu önerilmektedir (135-137). Ancak tek başına yetersiz kaldığından sedasyon ile birlikte uygulanmalıdır. D.Attgalle ve ark. (138), çalışmalarında sekiz tetanoz hastasında intravenöz 5 gram yükleme dozunu takiben 2-3 g/saat infüzyon dozunda MgSO₄ kullanmışlar. Patellar refleks korunacak şekilde infüzyon dozunu ayarlamışlar. Yapılan bu çalışmada oldukça yüksek dozlarda magnezyum kullanıldığında şiddetli tetanik spazmlar kontrol altına alınabilmiş. Sedasyon ve yapay solunum ihtiyacı gerekmemiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler instabilite de görülmemiştir. Etanol intoksikasyonunda, magnezyum kullanıldığında alkol toksisitesi azalmaktadır (139).

Peroperatif analjezik amaçlı magnezyum adjuvan olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkinin temeli magnezyum tarafından Ca⁺² kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin hayvanlarda antinosiseptif etkileri olduğu tesbit edilmiştir. NMDA reseptör antagonistleri de periferel nosiseptif stimülasyona bağlı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilirler (117). Tramer ve ark. (140), postoperatif analjezide magnezyumun bir adjuvan olarak değerli olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada hastaları rastgele iki gruba ayırıp, bir gruba morfin ile birlikte magnezyum, diğer gruba ise sadece morfin vermişler. Magnezyum alan hastalar daha az morfine ihtiyaç duymuşlar ve ilk 48 saat daha rahat uyumuşlardır. Çalışmada yan etki olarak üç hastada solunum depresyonu görülmüş, bu hastalar da yalnız morfin alan hasta gurubundanmış. Diğer bir çalışmada ise anestezi indüksiyonundan sonra magnezyum infüzyonunun, remifentanil kullanımını azalttığı görülmüştür(141).Sonuç olarak magnezyum opioid türü analjeziklerin kullanım miktarlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır (117)

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma etik kurul onayının alınmasının ardından Şubat 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Ortopedi Anabilim Dalı'nda randomize, prospektif olarak yapılmıştır.

Ortopedi ve Travmatoloji bölümü tarafından unilateral diz artroplastisi planlanan ve ameliyat öncesi değerlendirme amacıyla konsülte edilen hastalar preoperatif dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğinde değerlendirildi. Bu hastalardan 18-65 yaş arası ASA I-II grubuna dahil hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onamlarının alınmasını takiben çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar HKA (BodyGuard 575 Pain Manager®) kullanımı ve ağrının derecelendirilmesinde kullanılacak VAS ve VPRS skorlama sistemleri hakkında bilgilendirildi.

American Society of Anesthesiologists (ASA) tanımlamalarına göre ASA I, planlanan cerrahi dışında ek bir sistemik hastalığı olmayan kişiler, ASA II ise planlanan cerrahiye ek olarak kontrol altında bir sistemik hastalığı olan hastalar olarak tanımlandı.

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra randomize şekilde iki gruba ayrıldı.

Grup L	PCRA: Levobupivakain + %0.9 NaCl infüzyonu
Grup L+M	PCRA: Levobupivakain + MgSO ₄ İnfüzyonu

Çalışmaya rejyonel anestezi için kontraendikasyonu olan, lokal anestetik ve/veya çalışmada kullanılan ilaçlara allerjisi olan, kalsiyum kanal blokörü kullanan, ileri derecede respiratuar, renal, hepatik veya kardiyak hastalığı olan, periferik nöropati veya nöromuskuler hastalık hikayesi olan ve cerrahinin planlandığı taraf inguinal bölgede ameliyat hikayesi veya enfeksiyonu olanlar dahil edilmedi.

Hastaların ameliyattan 8 saat önce oral alımları durduruldu. Antihipertansif ilaç alanların ameliyat sabah az su ile antihipertansiflerini almaları sağlandı. Hastalara serviste 0.1 mg/kg midazolam ve 0.5 mg atropin intramuskuler yapılarak premedikasyon yapıldı. Premedikasyonun yapılmasından 30 dakika sonra hastalar ameliyathanede derlenme odasına alındı. Burada hastalar kalp hızı, 3 derivasyonlu EKG, kan basıncı ve pulse oksimetre (SpO₂) değerleri açısından Petaş KMA800® marka anestezi monitörü kullanılarak monitörize edildi,

giriş değerleri kaydedildi. Hastalara yüz maskesi ile 2 lt/dak O₂ verildi. Daha sonra hastalara el dorsumundan 20G kateter kullanılarak damar yolu açıldı ve femoral blok öncesi 5 mL/kg %0.9 luk serum fizyolojik, 0.02-0.05 mg/kg midazolam, 100 mg ranitidine ve 10 mg metoklopropamid intravenöz olarak verildi. İşlemler ve operasyon süresince kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı, ortalama arter basınçları her 5 dakikada bir kaydedildi ve periferik oksijen satürasyonu sürekli izlendi.

Supin pozisyonda yatan hastanın cerrahi planlanan taraf ekstremitesinde femoral arter palpe edilip inguinal ligament ve sulkus inguinalis belirlenerek cilt bölgesi polivinilprolidon iyot ile temizlendi. Girişim yerinde lokal anestezi % 2'lik 2 cc (40 mg) prilokain ile sağlandıktan sonra femoral arterin 1 cm laterali, inguinal ligamentin 2 cm inferioru girişim yeri olarak belirlendi. Sinir stimulatörü (Stimuplex HNS 11, B. Braun Melsungen) 2 mA, 2 Hz ve stimülasyon periyotları 0.1 ms olacak şekilde ayarlandı. Cilde kraniyal yönde 30- 40 derece açı ile 80 mm'lik 22 gauge atravmatik periferik sinir stimülatör iğnesi (Stimuplex D, B. Braun Melsungen) ile femoral artere paralel girildi. Femoral sinir lokalizasyonu periferik sinir stimülatörü yardımı ile kuadriceps femoris kası motor cevabı ve patellar hareketin ('Dancing patella') 0,4-0,5 mA'lik impulslarla sağlandığı doğrulandı. Negatif aspirasyonla kan veya sıvı gelmediğinden emin olunduktan sonra 30 ml %0.5 levobupivakain (CHIROCAINE® Nycomed Pharma, Norveç), 1 ml 1:200,000 Adrenalin verildikten sonra femoral sinir kılıfına postoperatif dönemde kullanılmak üzere kateter yerleştirildi. Blok uygulama dönemi ve sonrasında hastayla iletişim sürdürüldü. Lokal anesteziğin verilmesini takiben işlem bitimi 0. dakika olarak kabul edildi. Blok başarısını arttırmak için enjeksiyondan sonra uyluk ve diz fleksiyona getirilerek 1 dakika bu şekilde tutuldu. Daha sonra femoral sinir dermatomunda duyuşal blok varlığı pin-prick testi ile karşı tarafla karşılaştırılarak değerlendirildi ve parestezi başlama süresi kaydedildi.

Blok düzeyleri değerlendirilmesi sırasında; femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin inerve ettiği alanlar ayrı ayrı kontrol edilmeye çalışılırken duyuşal blok yeterliliği için femoral sinir dermatom alanı yani uyluğun anterior yüzünün ortası baz alındı. Motor blok gelişimi Bromaj skalasına göre değerlendirildi ve kaydedildi (Tablo D). Çalışma süresince blok uygulamaları aynı deneyimli kişi tarafından uygulandı ve kontrol edildi.

Daha sonra tüm hastalara opere olacak bacak altta kalacak şekilde lateral pozisyonda selektif spinal anestezi uygulandı. Bu amaçla cilt antiseptisi sağlandıktan sonra 25 gauge spinal iğne ile L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralıktan girerek serbest BOS akımı gelişi teyit edilerek 10 mg hiperbarik bupivakain (Marcaine Heavy® Astra Zeneca, İstanbul) uygulandı.

Hastalar duyu bloğu T₁₀ seviyesine ulaşana kadar lateral pozisyonda tutuldu. İstenen seviye elde edildikten sonra hastalar supin pozisyona getirildi. Her iki grupta da spinal anestezi düzeyinin T₁₀'a ulaşma zamanı, cerrahi girişim başlama ve bitiş zamanları kaydedildi.

Spinal anestezinin oturmasından sonra Grup LM'de 40 mg/kg magnezyum sülfat 100 ml serum fizyolojik içinde 20 dakikada bolus infüzyon şeklinde uygulandı. Grup L'de ise sadece 100 ml serum fizyolojik yine 20 dakikada infüzyon şeklinde plasebo amaçlı uygulandı. Bolus infüzyonu amaçlı kullanılan solüsyon ve plasebonun görünüş olarak aynı olmasına dikkat edildi.

Bolus infüzyonunun bitmesinin ardından Grup LM'deki hastalara toplam 240 ml serum fizyolojik içinde 500 mg/saat dozunda magnezyum infüzyonu 24 saat boyunca gidecek şekilde başlandı, (Toplamda 12 g MgSO₄, 10 ml %15 MgSO₄ ampülden 8 ampül, 160 ml serum fizyolojik, 10 ml/sa infüzyon hızı damlalık ayarı ile ayarlandı) Grup L'deki hastalara ise 240 ml serum fizyolojik 10 ml/sa hızında infüzyon şeklinde uygulandı. Benzer şekilde infüzyon solüsyonu ve plasebonun dış görünüş olarak aynı olması sağlandı.

Ameliyatın bitiminden sonra spinal anestezi sonrası motor bloğun kalktığının gözlenmesini takiben her iki grupta da femoral kateterden PCRA (hasta kontrollü reyonel anestezi) uygulaması başlatıldı. (300 mg levobupivakain, toplam hacim 240 ml, infüzyon hızı 10 ml/sa, bolus yok)

Her iki gruptaki hastalara da femoral PCRA ile eş zamanlı olarak intravenöz morfin HKA (Toplam volüm 100 ml, Konsantrasyon: 0.1 mg/ml, İnfüzyon yok, Bolus: 10 ml, Kilit zamanı: 60 dak, 4 saat limiti: 40 ml) başlandı ve ağrı hissettiklerinde bolus butonuna basmaları öğretildi. Tüm hastalara ameliyat sonrası dönemde asetaminofen 1g 4x1 ve lornoksikam 8 mg 2x1 intravenöz verildi.

Hastalar postoperatif dönemde serviste yattıkları süre boyunca 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36 ve 48. saatlerde ortalama arter basıncı (MAP), kalp atım hızı, VAS (Visual Analogue Scale, 0-100 arasında, 0: Hiç ağrı yok, 100: Dayanılmaz ağrı), VPRS (Verbal Pain Rating Score;0-5, 0: Hiç ağrı yok, 5: Dayanılmaz ağrı), sedasyon skorları (1-4 arasında; 1: Uyanık 4:Dokunma ile uyandırılabilir), istirahat ve harekette ağrı açısından takip edildi ve değerleri kaydedildi.

Hastalar aynı saatlerde yan etkiler (bulantı, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, flushing, çift görme), ek analjezik kullanımı, mobilizasyon ve motor blok açısından takip edildi. Her iki grupta da toplam morfin tüketimi (istek ve sunum değerleri) değerlendirildi. Hasta memnuniyetini değerlendirmek amacıyla 48. Saatin sonunda hastalardan memnuniyetlerini 3 üzerinden derecelendirmeleri değerlendirildi (1: Memnun değil, 2: Memnun 3: Oldukça memnun). Toplam opioid tüketimi delivery (sunum) sayısı ile bir bolusda uygulanan miligram cinsinden morfin miktarı çarpılarak hesaplandı. Oluşabilecek yan etkiler ve ağrı not edildi, uygun ve hızlı şekilde tedavi edildi. VAS skorunun 40 veya daha üzerinde olması durumunda diklofenak 75 mg intramuskuler yapıldı.

Tablo 5. Bromage skalası

I	Ayak ve bacak hareketleri serbest (% 0)
II	Sadece ayak hareketi eşliğinde diz fleksiyonu (% 33)
III	Diz fleksiyonu yok ancak ayak serbest hareketli (% 66)
IV	Bacak ve ayak hareketi yok (%100)

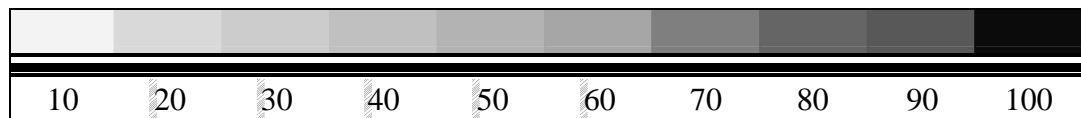
Tablo 6. Sedasyon skorlaması

1	Uyanık
2	Uykulu
3	Seslenme ile uyandırılabilir
4	Dokunma ile uyandırılabilir

Tablo 7. VPRS

0	Ağrı yok
1	Hafif ağrı
2	Orta şiddette ağrı
3	Şiddetli ağrı
4	Dayanılmaz ağrı

Tablo 8. VAS



İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, median (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin normal dağılıp göstermediğine göre t testi veya Mann Whitney testi ile nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. MAP ve kalp atım hızı değerlerindeki değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. VAS, VPRS, ROM, bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney testi ile, grup içi değişimler ise Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar demografik veriler (Yaş, kilo, boy, cinsiyet) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). Aynı şekilde ASA sınıflaması, femoral blok işlem süresi, blok başlangıç süresi ve toplam cerrahi süre açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9 – Demografik veriler

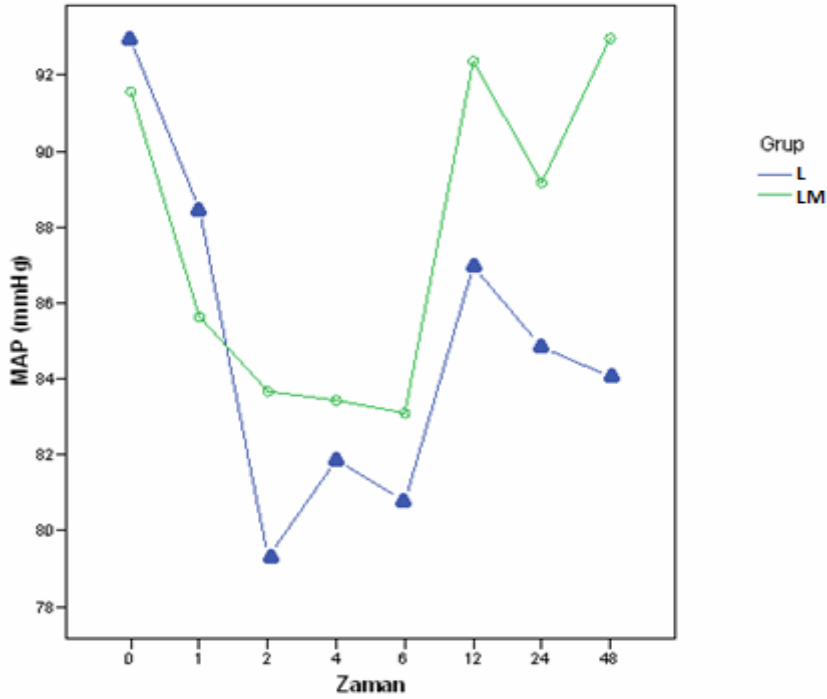
	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
Yaş	71,1±5,4 (61 – 80)	71,0±5,3 (60 – 85)	0,905
Kilo	76,8±4,6 (70 – 85)	78,8±4,4 (70 – 85)	0,091
Boy	168,1±4,9 (160 – 175)	168,6±5,8 (161 – 179)	0,718
Cinsiyet (K/E)	26/4 (%86,7/%13,3)	26/4 (%86,7/%13,3)	1,000
ASA (II/III)	16/14 (%53,3/%46,7)	14/16 (%46,7/%53,3)	0,796
İşlem süresi	7,1±1,4 Median=7 (5 – 9)	7,0±1,5 Median=7 (5 – 9)	0,850
Blok tutma süresi	13,3±2,0 Median=13 (10 – 16)	13,8±2,0 Median=14 (10 – 16)	0,297
Cerrahi süresi	81,0±6,8 Median=83,5 (70 – 90)	79,5±5,9 Median=79,5 (70 – 89)	0,328

Gruplar zaman içinde ortalama arter basıncı (MAP) açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında ortalama arter basıncı değerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 10 – Ortalama arter basıncı değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
MAP0	92,9±20,1 (30-135)	91,6±14,6 (64-120)	0,770
MAP1	88,5±14,2 (56-129)	85,6±14 (62-114)	0,440
MAP2	79,3±19,7 (11-115)	83,7±17 (59-127)	0,362
MAP4	81,9±15,5 (57-123)	83,4±17,5 (59-126)	0,715
MAP6	80,8±14,5 (61-120)	83,1±15,6 (53-114)	0,551
MAP12	87±20,4 (24-121)	92,4±20 (66-130)	0,306
MAP24	84,8±11,3 (60-105)	89,2±10,9 (76-122)	0,136
MAP48	84,1±9,9 (64-105)	93±10,6 (77-120)	0,216

Şekil 7: Ortalama arter basıncının zaman içinde değişimi



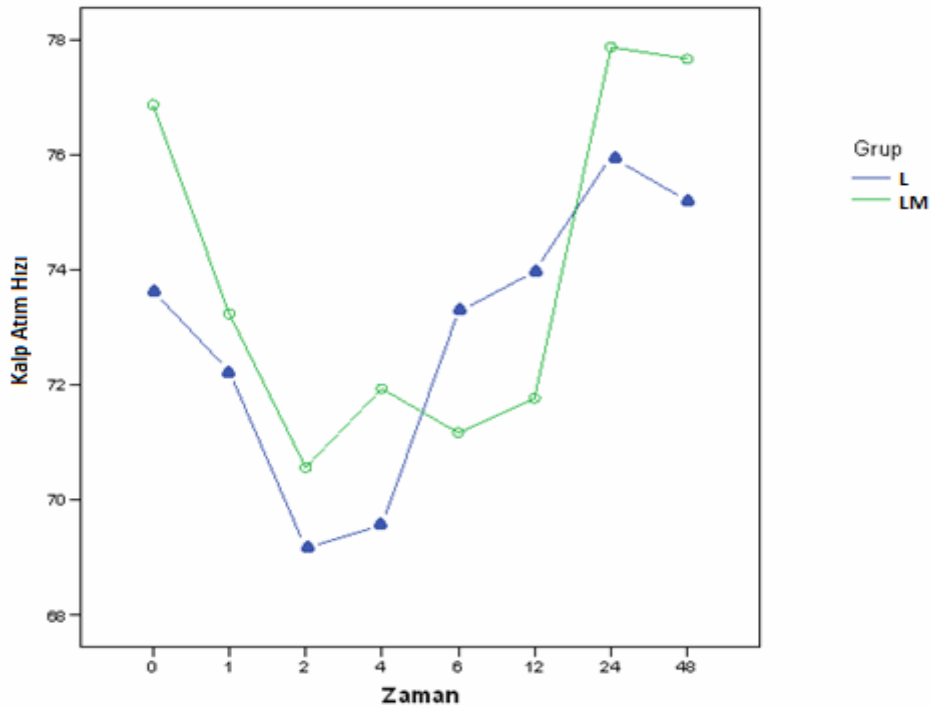
▲ Grup L, ◻ Grup LM

Tablo 11 –Kalp atım hızı (KAH) değerleri

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p
KAH0	73,6±15,1 (54–108)	76,9±13,4 (47–102)	0,384
KAH1	72,2±13,5 (54–118)	73,2±14 (48–103)	0,779
KAH2	69,2±14,1 (50–117)	70,6±17,5 (50–131)	0,734
KAH4	69,6±13,6 (52–108)	71,9±15,1 (52–100)	0,527
KAH6	73,3±14,2 (53–112)	71,2±16 (52–114)	0,593
KAH12	74±14,6 (50–111)	71,8±10,9 (58–98)	0,510
KAH24	76±10,2 (56–110)	77,9±8 (64–94)	0,426
KAH48	75,2±10,1 (60–100)	77,7±8,6 (60–94)	0,313

Gruplar arasında kalp atım hızı değerleri incelendiğinde gruplar arasında ve zaman içerisinde kalp atım hızı sayısında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. (p=0,563)

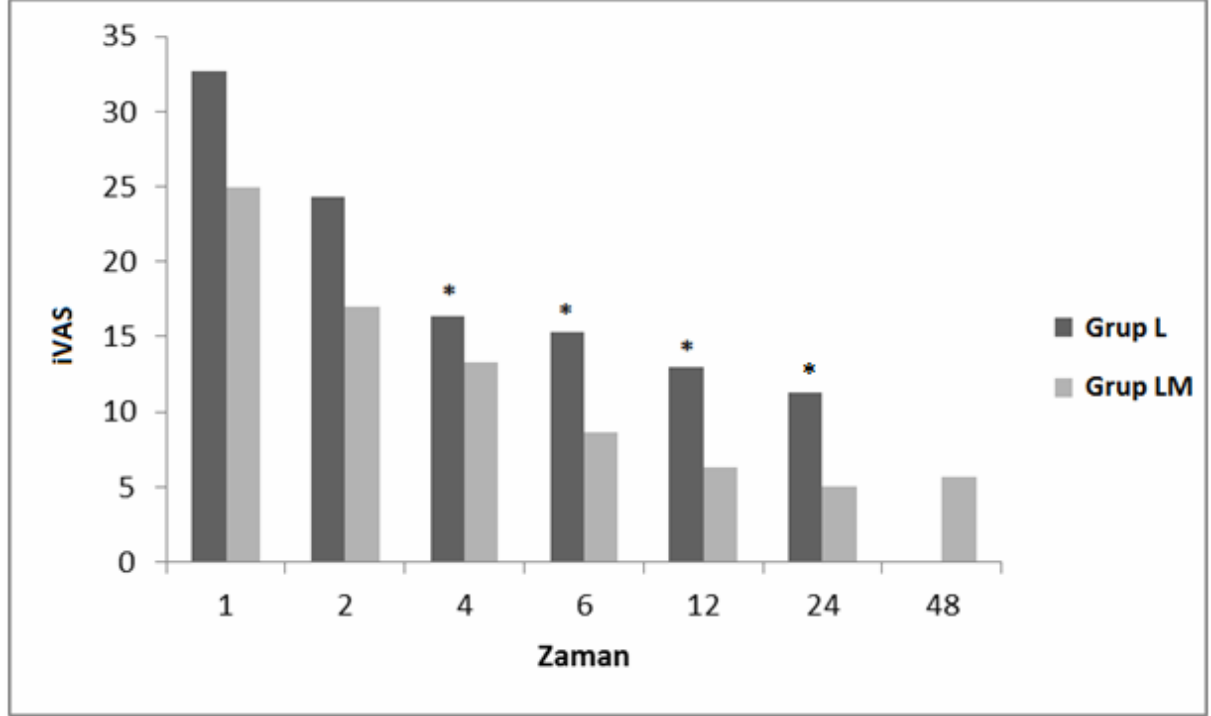
Şekil 8 –Kalp atım hızının zaman içindeki değişimi



▲ Grup L, ■ Grup LM

İstirahat halindeki VAS değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında postoperatif 4,6, 12 ve 24. saatlerde Grup LM’de değerlerin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Şekil 9 – iVAS grafiği

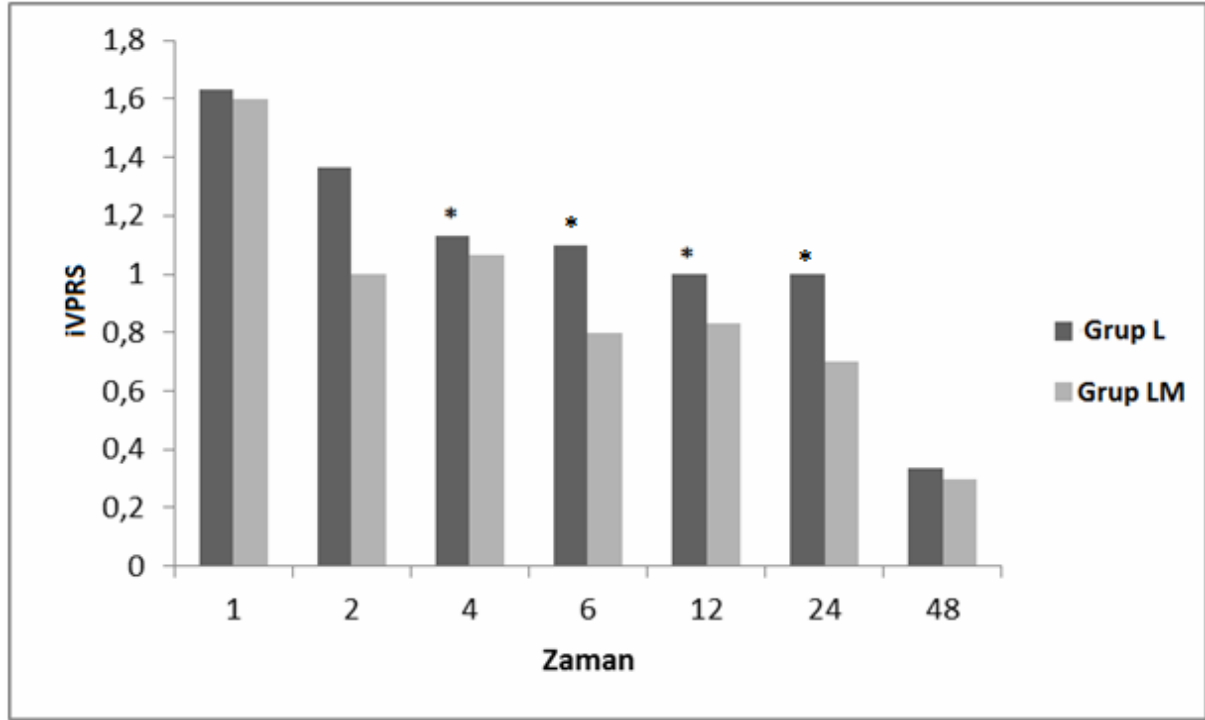


Tablo 12 – iVAS değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
iVAS1	32,7±18,2 Median=30(10-80)	25±15,9 Median=20(0-70)	0,126
iVAS2	24,3±16,5 Median=20(10-60)	17±12,1 Median=20(0-50)	0,794
iVAS4	16,3±12,7 Median=10(10-50)	13,3±9,2 Median=10(0-30)	0,003
iVAS6	15,3±9,7 Median=10(10-50)	8,7±9 Median=10(0-40)	0,001
iVAS12	13±8,4 Median=10(0-40)	6,3±6,1 Median=10(0-20)	<0,001
iVAS24	11,3±6,8 Median=10(0-30)	5±5,1 Median=5(0-10)	0,001
iVAS48	5±5,1 Median=5(0-10)	5,7±5 Median=10(0-10)	0,116

İstirahat halindeki VPRS değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında postoperatif 4, 6, 12 ve 24. saatlerde Grup LM’de değerlerin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Şekil 10 – iVPRS grafiği

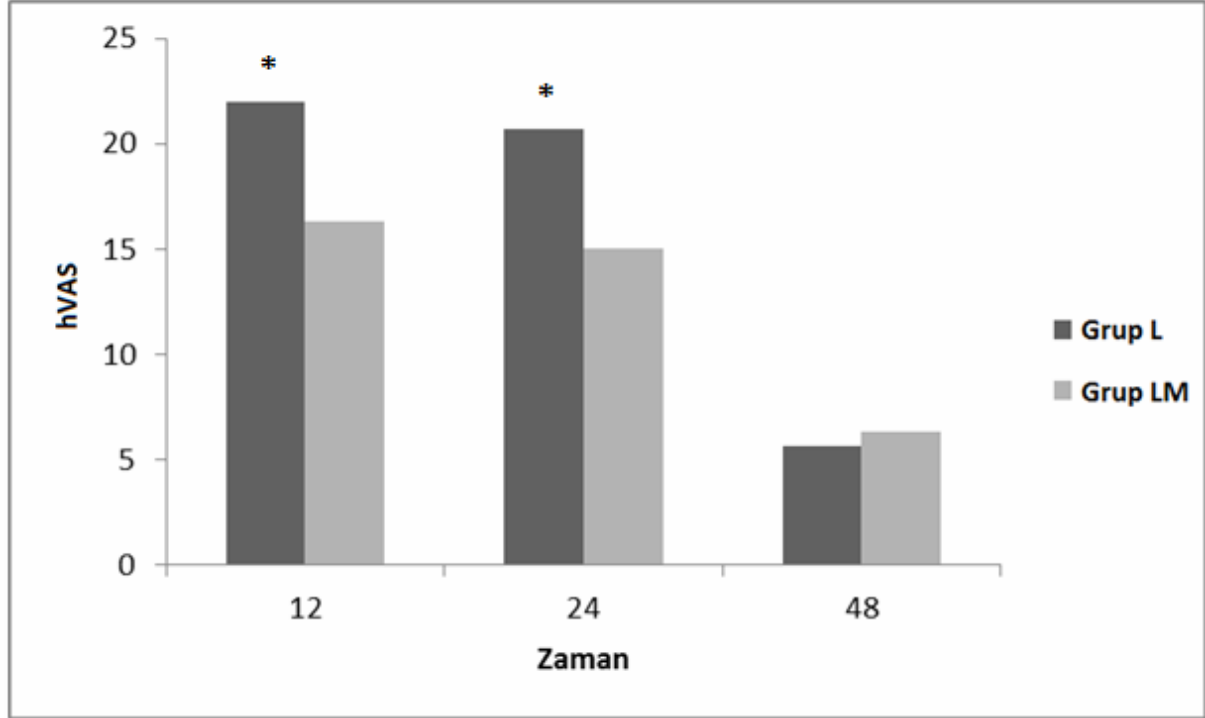


Tablo 13 – iVPRS değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
iVPRS1	1,6±0,9 Median=1(0-4)	1,6±0,6 Median=2(0-3)	0,065
iVPRS2	1,4±0,8 Median=1(0-3)	1±0,5 Median=1(0-2)	0,659
iVPRS4	1,1±0,5 Median=1(0-2)	1,1±0,6 Median=1(0-2)	0,012
iVPRS6	1,1±0,4 Median=1(0-2)	0,8±0,5 Median=1(0-2)	0,017
iVPRS12	1±0,4 Median=1(0-2)	0,8±0,5 Median=1(0-2)	0,023
iVPRS24	1±0,5 Median=1(0-2)	0,7±0,5 Median=1(0-2)	0,037
iVPRS48	0,3±0,5 Median=0(0-1)	0,3±0,5 Median=0(0-1)	0,753

Harekette VAS değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında postoperatif 12 ve 24. saatlerde Grup LM'de değerlerin anlamlı olarak daha dūřuk olduğu görülmüştür. (Hastaların mobilizasyonuna cerrahi bölüm tarafından 12. saatte izin verildiği için ölçümler postoperatif 12. saatten itibaren başlamaktadır)

şekil 11 – hVAS tablosu

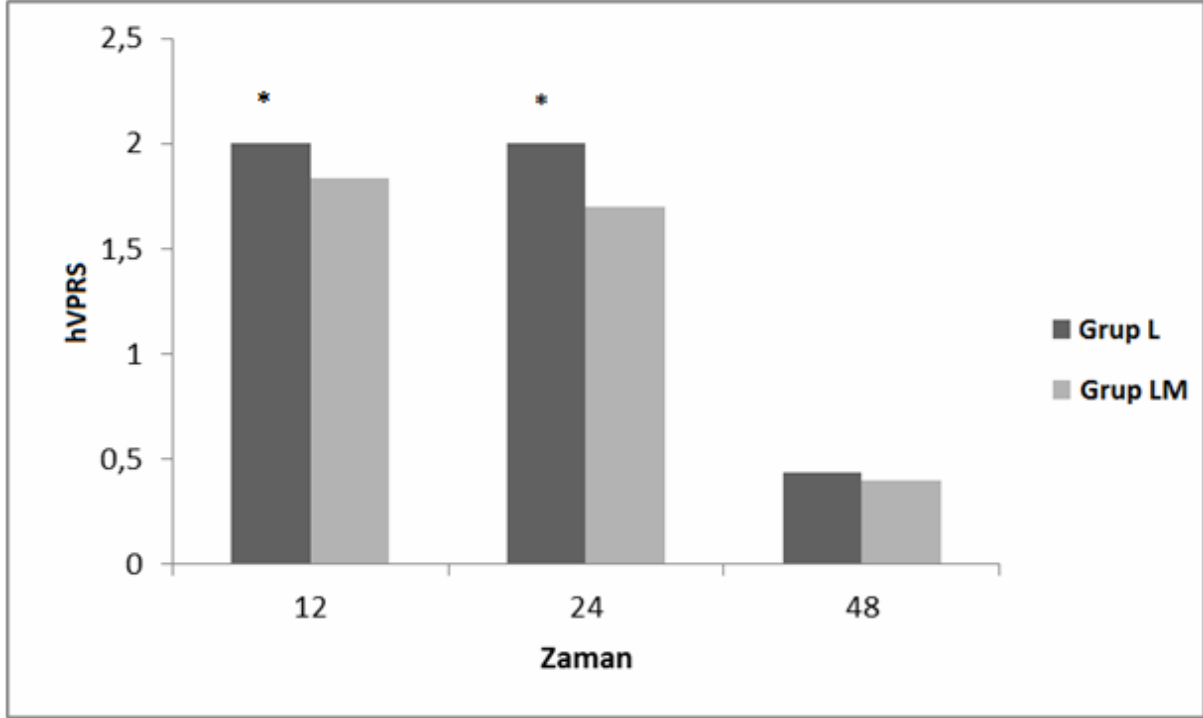


Tablo 14 – hVAS değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
hVAS12	22±6,1 Median=20(10-40)	16,3±6,1 Median=20(10-30)	0,001
VhAS24	20,7±5,2 Median=20(10-30)	15±5,1 Median=15(10-20)	<0,001
VAhS48	5,7±5 Median=10(0-10)	6,3±4,9 Median=10(0-10)	0,601

Harekette VPRS değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında postoperatif 12 ve 24. saatlerde Grup LM’de değerlerin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. (Hastaların mobilizasyonuna cerrahi bölüm tarafından 12. saatte izin verildiği için ölçümler postoperatif 12. saatten itibaren başlamaktadır)

Şekil 12 – hVPRS grafiği



Tablo 15 – hVPRS değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
hVPRS12	2±0,4 Median=2(1-3)	1,8±0,5 Median=2(1-3)	0,032
hVPRS24	2±0,5 Median=2(1-3)	1,7±0,5 Median=2(1-3)	0,023
hVPRS48	0,4±0,5 Median=0(0-1)	0,4±0,5 Median=0(0-1)	0,795

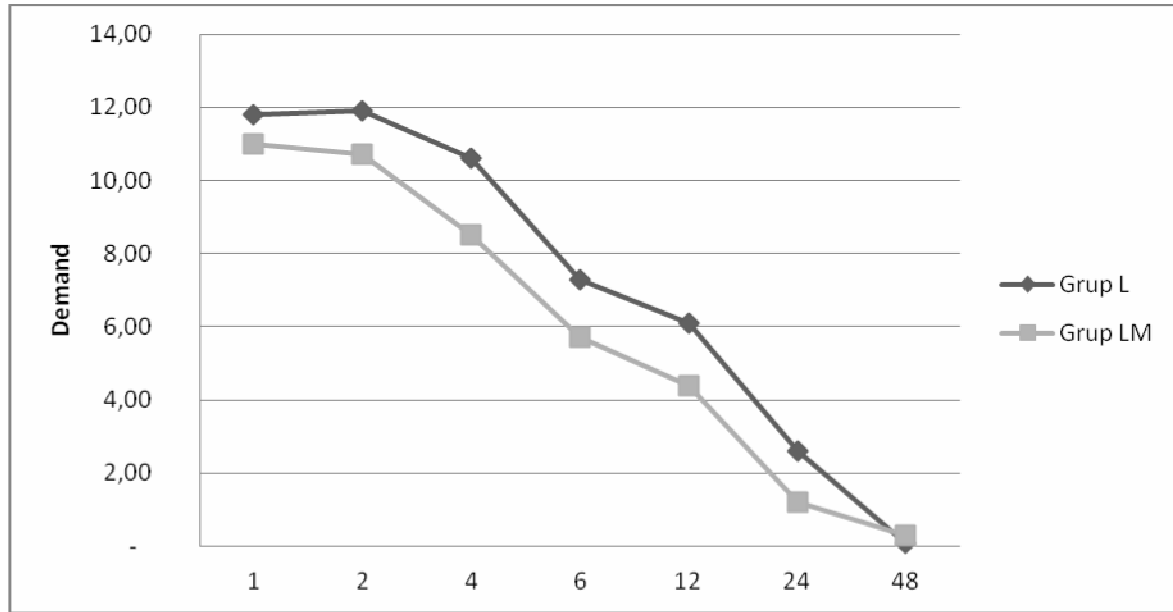
İstirahatte VAS, VPRS ve harekette VAS, VPRS değerleri açısından eğri altında kalan alan değerlendirildiğinde Grup LM’de Grup L ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Tablo 16 – iVAS, iVPRS, hVAS, HVPRS eğri altında kalan alan

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
iVAS	527,8±269,1	314,3±208,5	0,0011
iVPRS	40,5±14,3	31,3±12,3	0,0096
hVAS	572,0±147,6	444,0±171,6	0,0030
hVPRS	53,2±12,7	46,4±10,9	0,0298

Her iki grup HKA talebi (Demand değerleri) açısından incelendiğinde postoperatif tüm saatlerde Grup LM'deki demand değerleri Grup L ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Şekil 13 – Demand (talep) değerlerinin zaman içindeki değişimi

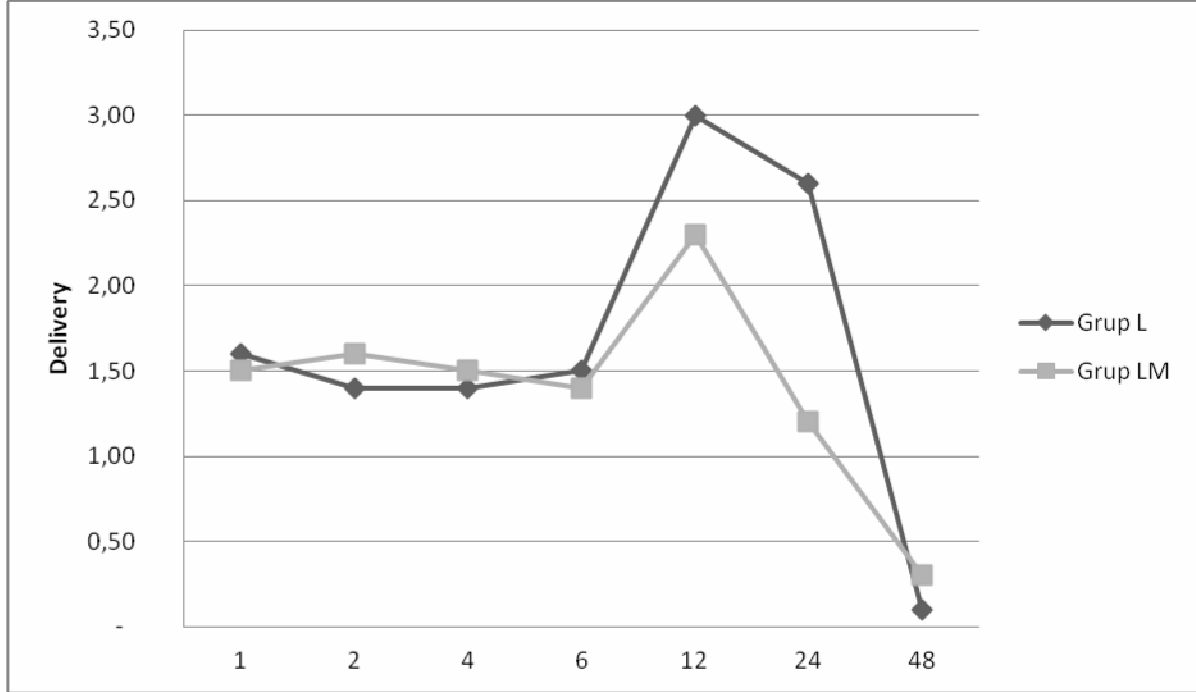


Tablo 17 – Demand (talep) değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
DEMAND1	11,8±1,5 Median=12(10-14)	11±1,5 Median=11(9-13)	0,042
DEMAND2	11,9±1,5 Median=12(10-14)	10,7±1,1 Median=11(9-12)	0,003
DEMAND4	10,6±0,9 Median=11(9-12)	8,5±1,8 Median=8,5(6-11)	<0,001
DEMAND6	7,3±1,2 Median=7(6-9)	5,7±1,1 Median=6(4-7)	<0,001
DEMAND12	6,1±2 Median=6(3-9)	4,4±1,5 Median=5(2-6)	0,004
DEMAND24	2,6±1,1 Median=2(1-4)	1,2±0,8 Median=1(0-2)	<0,001
DEMAND48	0,1±0,3 Median=0(0-1)	0,3±0,5 Median=0(0-1)	0,010

Gruplar HKA sunum (delivery değerleri) açısından incelendiğinde postoperatif 12, 24 ve 48. saatlerde Grup LM'deki sunum miktarı Grup L'den anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Şekil 14 – Delivery (sunum) değerlerinin zaman içindeki değişimi



Tablo 18 – Delivery (sunum) değerleri

	Grup L (n=30)	Grup LM (n=30)	p
DELIVERY1	1,6±0,5 Median=2(1-2)	1,5±0,5 Median=1,5(1-2)	0,440
DELIVERY2	1,4±0,5 Median=1(1-2)	1,6±0,5 Median=2(1-2)	0,306
DELIVERY4	1,4±0,5 Median=1(1-2)	1,5±0,5 Median=1,5(1-2)	0,608
DELIVERY6	1,5±0,5 Median=2(1-2)	1,4±0,5 Median=1(1-2)	0,442
DELIVERY12	3,0±1,1 Median=5(3-6)	2,3±1 Median=2(1-4)	<0,001
DELIVERY24	2,6±1,1 Median=2(1-4)	1,2±0,8 Median=1(0-2)	<0,001
DELIVERY48	0,1±0,3 Median=0(0-1)	0,3±0,5 Median=0(0-1)	0,010

Toplam delivery Grup L: 11,6±4,6 Grup LM: 9,8±4,3 olarak hesaplandı, Buna göre toplam opioid tüketimi paralel olarak Grup L'de 11,6±4,6 mg, Grup LM'de ise 9,8±4,3 mg

olarak hesaplandı ($p=0,032$).

Yan etki açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup LM'de 3 hastada postoperatif 1. saatte hafif sedasyon (Sedasyon skoru: 2) izlendi. Hiçbir hastada flushing, diplopi veya baş ağrısı gibi yan etkilere rastlanmadı. Grup L'de 2, Grup LM'de ise 5 hastada bulantı gözlenirken ($p=0,424$) hiçbir hastada kusma gözlenmedi.

Ek analjezik kullanımı bakımından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup L'de 10, Grup LM'de ise 8 hastanın ek analjezik ihtiyacı oldu ($p=0,778$)

Hasta memnuniyeti açısından gruplar karşılaştırıldığında Grup L'de 2 hasta, Grup LM'de ise 15 hasta "oldukça memnun" olduğunu belirtti ($p<0,001$)

Çalışmaya alınan hastalardan Grup L'de ve Grup LM'de birer hasta postoperatif dönemde kateter dislokasyonu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

TARTIŞMA

Ameliyat sonrası dönemde görülen ağrı ve tedavisi, günümüzde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Genel olarak hasta memnuniyetini negatif yönde etkilemesinin yanı sıra postoperatif ağrı vücutta refleks metabolik cevapları tetikleyerek istenmeyen kardiyovasküler ve pulmoner çeşitli olaylara sebep olabilir.

Total diz artroplastisi (TDA) günümüzde giderek daha sık yapılmaktadır. TDA sonrası dönemde görülen ağrı hastaların %60'ı tarafından "çok şiddetli", %30'u tarafından "orta şiddetli" olarak tanımlanmaktadır (142). Postoperatif ağrı bu hasta grubunda immobilizasyon süresini uzatarak adezyon, kapsüller kontraktür ve kas atrofisine yol açar.

TDA ihtiyacı olan popülasyon incelendiğinde bu popülasyonun sıklıkla 65 yaş ve üzeri hastalardan oluştuğu görülmektedir (143). Ağrı bu popülasyonda yukarıda bahsedilen komplikasyonlara ek olarak deliryum gibi tablolara da yol açabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı TDA sonrası ağrı kontrolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Geleneksel olarak TDA sonrası ağrı tedavisinde çeşitli metodlar kullanılmıştır; intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA), opioid – lokal anestezi kombinasyonlarının kullanıldığı epidural analjezi ve periferik sinir blokları (144).

Literatüre bakıldığında epidural analjezi en yaygın olarak kullanılan yöntem olmakla beraber epidural analjezinin hipotansiyon, üriner retansiyon, bilateral motor blok ve opioidlerin yol açtığı solunum depresyonu gibi riskleri vardır. Bunlara ek olarak TDA yapılan hastaların ileri yaş hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu hastalarda yaşlanmanın getirdiği vertebral deformitelerin epidural tekniğini zorlaştırdığı görülmektedir. Yine bu yaş grubundaki hastaların yandaş hastalıklar nedeniyle sıklıkla tromboprofilaksi ihtiyacı duymaları nöraksiyel blokları riskli kılabilir. (144).

Son yıllarda daha geniş uygulama alanları bulan periferik sinir blokları diğer majör ortopedik girişimlerde olduğu gibi TDA'da giderek daha sık kullanılmaktadır. Szcukowski ve ark, 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada 30 ml %0,5 bupivakain kullanarak yaptıkları tek seferlik femoral sinir bloğunun TDA sonrası ilk 24 saatte sistemik opioid tüketimini azalttığını göstermiş ve bu tekniğin etkin ve kullanışlı bir teknik olduğunu belirtmişlerdir (145). Singelyn ve ark, TDA sonrası epidural analjezi, intravenöz HKA ve sürekli femoral bloğu karşılaştırdıkları çalışmalarında sürekli femoral sinir bloğunun sistemik opioidlerden daha etkin ağrı kontrolü sağladığını, epidural analjezi kadar etkili olduğunu ve daha düşük bir yan etki profili olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak bu çalışmada sürekli femoral sinir bloğu ve epidural analjezinin rehabilitasyonu eşit derecede iyileştirdiği görülmüştür (144).

Diz eklemının duyu innervasyonu femoral, obturator ve siyatik sinir yardımıyla olmakta ve bu bağlamda söz konusu sinirlerin sürekli veya tek enjeksiyon tekniği ile blokajı, özellikle tek taraflı ekstremite cerrahisinde postoperatif analjezi amaçlı kullanılmaktadır. Gerçekten de alt ekstremite sinir blokları, özellikle günübirlik cerrahilerde, santral nöroaksiyel tekniklere kıyasla, idrar retansiyonu, bulantı-kusma, özellikle kateter çekilmesine bağlı hematoma gibi yan etkilerin olmaması gibi avantajlara sahiptir (146,147).

Lomber ve sakral pleksus diz eklemının inervasyonunda birlikte rol oynamaktadır fakat postoperatif analjezi amaçlı hangi pleksusun blokajının daha etkili olduğunu ortaya koymak amaçlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda Winnie ve ark'ın 1973'de yaptıkları ve femoral, obturator ve lateral femoral kutanöz siniri inguinal paravasküler teknik ile bloke etme esasına dayandırdıkları "3 in 1" blok alt ekstremite cerrahisi sonrası ağrı tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur (8).

Lomber pleksus blokajında anterior ve posterior olmak üzere iki yaklaşım tarif edilmiştir. Winnie ve ark tarafından tarif edilen anterior yaklaşım tek bir noktadan verilen 30 ml lokal anestezi ile femoral, obturator ve lateral femoral kutanöz sinirin bloke edilebileceği ve bu nedenden dolayı "3 in 1" blok olarak tarif edilebileceğini ileri sürmektedir. Bu say, takip eden çalışmalarda çeşitli eleştirilerle karşılaşmıştır. Bu tekniğin aslında sadece femoral sinir bloğu olduğu veya femoral sinir ve lateral femoral kutanöz sinir bloke olurken obturator sinirin bloke edilemeyeceği öne sürülmüştür. Diğer bazı çalışmalar ise lokal anestezi solüsyonunun sefaloid yayılarak lomber pleksus bloğuna da sebep olabileceğini belirtmiştir. Marhofer ve ark 30 ml radyopak solüsyonla yaptıkları 3 in 1 blok ardından manyetik rezonans görüntüleme ile lateral, medial ve kaudal yayılım olduğunu fakat lomber pleksus yayılımı olmadığını göstermişlerdir (148).

Winnie ve ark tarafından tarif edilen tekniğe dair iki temel tartışma noktası vardır; obturator ve lateral femoral kutanöz sinirin blokaj oranları. Parkinson ve ark 1989'da 80 hasta üzerinde lomber pleksus blokajı amacıyla Dekrey ve Chayen tarafından tarif edilen posterior yaklaşım ve Winnie tarafından tarif edilen anterior yaklaşımı karşılaştırmış ve posterior yaklaşımda femoral, obturator ve lateral femoral sinirin yeterli derecede bloke olduğunu fakat Winnie tarafından tarif edilen anterior yaklaşımla obturator sinir bloğunun yetersiz olduğunu göstermişlerdir (149)

Dalens ve ark'a göre lokal anestezi solüsyon fasia iliakanın altına enjekte edilirse 3 in 1 blok olmakta, aksi takdirde sadece femoral blok olmaktadır. Benzer şekilde Dalens obturator

sinir blokajında çeşitli çalışmalarda görülen farklılıkları, bu sinirin daha çok motor fonksiyonlu bir sinir olmasına bağlamaktadır(150). Motor lifler daha kalın ve myelinli olmaları nedeniyle bloke olmak için daha fazla miktarda lokal anesteziğe ihtiyaç duyarken duyu lifler daha ince olmaları nedeniyle daha kolay bloke olabilmektedir. Bu durum aynı zamanda Eifert ve ark'ın 3-in-1 blok sonrasında obturator sinirin motor blok esas alındığında %27.5, duyu blok esas alındığında ise %79.6 oranında bloke olduğu bulgularını da açıklayabilir (151). Biz de çalışmamızda pinprick testi ile obturator sinir duyusal olarak iyi fakat motor blok olarak yetersiz bloke olduğunu gözlemledik.

Lateral femoral sinirin bloke olma oranı anterior yaklaşım ile ilgili diğer bir tartışma konusudur. Bu tekniği tanımlayan Winnie ve ark, lateral femoral kutanöz sinirin her zaman bloke olmayabileceğini belirtmişlerdir. Elmas ve ark, yaptıkları çalışmada 3 in 1 blokta lateral femoral kutanöz sinirin en son bloke olan sinir olduğunu belirtmişlerdir (152). Bu sinir saf sensöryel bir sinirdir ve uyluğun ön yan bölümlerinin duyusunu sağlamaktadır; bu nedenden dolayı bloke olmaması total diz artroplastisi sonrasında analjezi açısından büyük önem taşımamaktadır.

Diz artroplastisi sonrasında ağrı kontrolü için uygulanan periferik sinir bloklarında diğer bir önemli tartışma noktası siyatik sinirin blokajıdır. Ben-David ve ark, 2004 yılında yayınladıkları bir araştırmada sadece sürekli femoral sinir bloğu ile yeterli analjezi sağlanamayacağını, siyatik sinir bloğunun da gerekli olduğunu belirtmiştir (153). Benzer şekilde Pham Dang ve ark, 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada total diz artroplastisi sonrasında sürekli femoral sinir bloğu ve buna ek olarak sürekli siyatik sinir bloğu yapılan iki grubu karşılaştırmış ve iki bloğun birlikte yapıldığı grupta istirahat VAS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak iki sinirin birlikte bloke edilmesinin total opioid tüketimini %81 azalttığını ve postoperatif bulantı kusma insidansında düşüş sağladığını bildirmişlerdir (154).

Buna karşın Sciard ve Levesque, Pham Dang'ın çalışmasını eleştirmiş ve siyatik sinir bloğunun gerekli olmadığını belirtmiştir. Sciard ve ark, 2005 yılında yayınladıkları çalışmalarında Pham Dang'ın çalışmasında rapor edilen istirahat VAS skorlarındaki farkın aslında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ek olarak klinik olarak anlamlı ağrının postoperatif 12. saate kadar devam ettiğini, bunun da uzun etkili bir lokal anestezi kullanılarak çözülebileceğini belirtmiştir. Yazarlar aynı zamanda analjezi kalitesinin artmasına rağmen cerrahi sonucun aynı kaldığını bildirmiştir. Enfeksiyon ve lokal anestezi toksisitesi riskinin arttığını, siyatik sinir bloğu eklenmesinin ameliyat öncesi girişim süresini

yaklaşık üç katına çıkarıldığını ve siyatik sinir bloğunun motor fonksiyonu kısıtlayarak postoperatif mobilizasyonu kısıtladığını bildirmiştir (155). Levesque ve ark ise total diz artroplastisi sonrasında siyatik sinir hasarı riskinin %0.2-2.4 arasında olduğunu, aşırı valgus deformitesi ve uzamış turnike süresinin bu riski arttırdığını ve klinik olarak fark edilemeyen siyatik sinir hasarı insidansının yaklaşık %30 olduğunu belirtmişler, siyatik sinir hasarının geri dönüşünün 5 yıla kadar uzayabildiğini belirtmişlerdir. Biz de bu nedenlerden dolayı çalışmamızda sürekli femoral sinir bloğuna siyatik sinir bloğu eklemedik.

TDA sonrası periferik sinir blokajı yoluyla ağrı tedavisi tekli enjeksiyon (single shot) veya kateterden sürekli ilaç infüzyonu yoluyla yapılabilir. Prospektif çalışmalar sürekli femoral analjezinin tekli enjeksiyon tekniğine üstün olduğunu belirtmektedir (156). Benzer şekilde Williams ve ark'ın 2006'da ön çapraz bağ onarımı planlanan hastalarda tekli enjeksiyon ve sürekli femoral sinir bloğunu karşılaştırmış ve tekli enjeksiyonda kullanılan lokal anesteziğin etkisinin kalkmasından sonra görülen "rebound" ağrının hasta memnuniyetini anlamlı şekilde düşürdüğünü, bu nedenden dolayı da sürekli femoral bloğun daha etkili olduğunu belirtmiştir (157).

Sürekli pleksus blokajında kullanılan kateterler için non-stimülan ve nörostimülan kateter tekniği kullanılabilir. Non-stimülan kateterler elektriği iletmezken nörostimülan kateterlerin iletkenliği sayesinde yerleşimleri kontrol edilebilir. Pham-Dang ve ark 2009 yılında TDA planlanan 33 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada sürekli femoral sinir bloğu amaçlı stimülan kateter kullanmış ve bu kateterlerin daha kesin şekilde yerleştirilebildiğini, bu sayede daha düşük doz lokal anestezi kullanılarak erken dönemde daha düşük VAS skorları sağlanabileceğini belirtmiştir (158). Yazar erken dönemde elde edilen bu avantajın daha uzun dönemde daha iyi analjezi ve rehabilitasyon anlamına gelmeyebileceğini belirtmektedir. Diğer yandan iki kateter türü arasında ağrı skorları, motor ve duyu blok süre ve kaliteleri açısından herhangi bir fark bulunmadığını ileri süren araştırmalar da vardır (159). Biz çalışmamızda avantajların kesin olmaması ve maliyeti anlamlı ölçüde arttırması nedeniyle nörostimülatör kateter kullanmadık.

Sürekli femoral blok uygulanmasında kullanılan lokal anesteziğin optimal hacmi ve dozunu saptamak için çalışmalar halen devam etmektedir. Bu amaç için sıklıkla kullanılan lokal anestezipler arasında bupivakain, ropivakain ve levobupivakain sayılabilir. Levobupivakain için sürekli periferik sinir bloklarında idame için önerilen doz %0.125-%0.25'lik solüsyondan 5-10 ml/sa dozunda infüzyondur (160). Biz de çalışmamızda %0.125'lik solüsyonun 10 ml/sa hızında infüzyon şeklinde kullandık. Ilfeld ve ark, 2010'da

kalça artroplastisi planlanan hastalarda ropivakainin doz sabit kalmak üzere (12 mg) iki farklı volümünü infüzyon olarak kullanmış ve dozun hacimden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (161).

Sürekli femoral sinir bloğunun epidural analjezi kadar etkin olduğu fakat daha düşük bir yan etki profiline sahip olduğu bildirilmektedir (162). Genel olarak bakıldığında sürekli femoral analjezi ile ilgili komplikasyon oranları %0.4 olarak bildirilmektedir (4). Wiegel ve ark, 849 ardışık hastada 1389 perinöral kateter uygulamasında sadece 9 hastada (%0.6) kateter ilişkili inflamasyon ve kateter yerleşimi sırasında %6 hastada vasküler hasarlanma bildirmişlerdir. Majör sinir hasarı sadece bir hastada retroperitoneal hematoma nedeniyle görülmüştür. Yazarlar majör yaralanmanın sürekli femoral veya siyatik kateterler ile nadir olduğunu bildirmektedir (163). Biz çalışmamızda bu komplikasyonlardan herhangi biriyle karşılaşmadık.

Ultrasonografi, periferik sinir blokları ile birlikte yakın zamanda kullanılmaya başlanmış bir tekniktir. Periferik sinir bloğunda getirdiği avantaj, anatomik yapıların ve iğne ve eğer kullanılıyorsa kateterin yerleşimini gerçek zamanlı göstermesidir. Li ve ark'ın 2011'de yaptıkları bir çalışmada TDA planlanan 120 hastada stimulan kateter ultrasonografi yardımıyla yerleştirilmiş ve bu yöntemle uygulama süresinin kısaldığı gösterilmiştir (164). 2009 yılında yapılan bir Cochrane çalışmasında 10'u üst 8'i alt ekstremitelere olmak üzere toplam 18 çalışmada 1344 hastada ultrasonografi ile gerçekleştirilen periferik sinir blokları incelenmiş ve sinir stimülasyonu tekniği ile yapılan bloklarla karşılaştırıldığında ultrasonografinin cerrahi anestezi oluşturma açısından benzerken hematoma oluşma ve damar yaralanması riskini azalttığı, duyu ve motor blok kalitesini arttırdığı, gerekli lokal anestetik volümünü azalttığı, blok uygulama süresini ve blok başlangıç süresini kısalttığı gösterilmiştir (165). Biz çalışmamızda kliniğimizde ultrasonografi olmaması nedeniyle bu tekniği kullanmadık.

Kateter kolonizasyonu, tüm kateterizasyon girişimlerinde önemli bir konudur. Epidural kateter kolonizasyon insidansı %0-28 arasında bildirilmektedir fakat bir çalışmada bu oran %53.1 olarak bulunmuştur (166). Yuan ve ark, 2008'de yaptıkları bir araştırmada 205 hastada postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan epidural kateterlerden örnek almış ve bakteriyel kolonizasyon oranını %10.5 olarak bulmuşlardır (167). Sürekli periferik sinir bloğunda ise kateter kolonizasyon oranları 48 saat içinde %16.7-57 olarak bildirilmektedir. Bunlardan %3-9'unda lokal inflamasyon bulguları görülürken sadece %0.1-0.9'unda enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (168). Her iki durumda da en sık izole edilen mikroorganizma

koagülaz negatif staphylococcus aureus olmaktadır. Biz çalışmamızda çekilen kateterlerden maliyeti anlamlı ölçüde arttırması nedeniyle kültür almadık fakat hastalardan hiçbirinde kateter giriş yerinde lokal inflamasyon veya enfeksiyon bulgusuna rastlamadık.

TDA endikasyonu olan hastaların çoğunun yandaş hastalığı nedeniyle tromboprofilaksi gereksinimi olmaktadır. Bu durum ise nöroaksiyel anestezi ve analjezi için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Chelly ve ark 2008'de yayınladıkları bir araştırmada toplam 3588 hastada yapılan 6935 bloğun (1610 tane tekli, 5325 tanesi sürekli blok) sonuçlarını karşılaştırmıştır. Değerlendirilen hastalardan %50'si varfarin, %23,6'sı aspirin, %12,8'i fondaparinux, %11,6'ı deltaparin %1,8'i enoxaparin kullanırken hematoma ve kanama riski oldukça düşük bulunmuştur. Yazarlar tromboprofilaksi altında iken epidural kateterlerin çekilmesi ile ilgili kısıtlamaların periferik sinir kateterleri için geçerli olmadığını savunmaktadır (169). Benzer bir çalışma hemofili hastaları üzerinde de yapılmıştır. TDP planlanan 15 ağır hemofili hastası üzerinde yapılan bir çalışma kanama bozukluğu olan hastalarda periferik sinir bloklarının epidural analjezi ile karşılaştırıldığında daha güvenli olduğunu bildirmektedir (170).

Periferik sinir bloklarında, epidural analjezide de olduğu gibi çeşitli adjuvanlar kullanılmaktadır. Bu adjuvanlar arasında epinefrin, klonidin, opioidler ve bunların çeşitli kombinasyonları sayılabilir. Epinefrin tekli blokların süresini %100-200 oranında arttırmasına rağmen sinir beslenmesini doz bağımlı bir şekilde azalttığı için direkt ve iskemik hasara sebep olabilir (171). Bir alfa agonist olan klonidinin 0.1 mcg/kg dozunda kullanıldığında tekli periferik sinir bloğunda analjezi süresini uzattığı belirtilmiştir (172). Opioidlerin de benzer şekilde periferik sinir bloklarında lokal anesteziyelere eklenmesinin analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir (173). Yakın zamanda periferik sinir bloklarında magnezyumun lokal anesteziyelere eklenmesinin postoperatif blok süre ve kalitesini arttırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (174).

Literatürde magnezyum sülfat bolus dozu ve uygulama şekli konusunda farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Etkin analjezi için magnezyum bolus ve infüzyon dozlarının yeterli olması gereklidir. Bhatia ve ark 50 mg/kg dozu takiben 15 mg/kg infüzyon uygulamışlardır (175). Koinig ve ark preoperatif 50 mg/kg bolusu takiben intraoperatif 8 mg/kg infüzyon yöntemini uygulamışlardır (176). Zarausa ve ark 30 mg/kg bolus ve 10 mg/kg infüzyonu postoperatif 20 saat uygulamışlardır (177). Benzer şekilde Kara ve ark 30 mg/kg bolusu takiben 500 mg/sa (yaklaşık 7 mg/kg) 20 saat boyunca infüzyon yöntemi kullanmışlardır(178). Apan ve ark ise 5 mg/kg bolus magnezyumu 15-20 dakika içinde

verdikten sonra 500 mg/sa dozunda 24 saat boyunca infüzyon yapmışlardır (179). Üç farklı magnezyum doz rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada (180), 40 mg/kg bolus enjeksiyonunu takiben 10 mg/kg/sa idame infüzyonunun postoperatif morfin tüketimini azalttığı, 20 mg/kg/sa dozunun ise istenmeyen hemodinamik yan etki insidansını yükselttiği bulunmuştur. Biz de çalışmamızda literatüre paralel olarak 40 mg bolusu takiben 24 saat boyunca 500 mg/sa infüzyon yöntemini kullandık.

Magnezyum sülfatın postoperatif analjezi ihtiyacı üzerine etkisi hakkında tartışmalar vardır. Bazı yazarlar analjezik ihtiyacının azaldığını belirtirken (175,176,181) bazı yazarlar ise böyle bir etki gözlememişlerdir (183,184). Magnezyum infüzyonunun anestezi ve anestetik ihtiyacını azalttığı bulgusunu destekleyen araştırmalar çoğunluktadır. Biz çalışmamızda lokal anesteziğe eklenen magnezyum sülfat infüzyonunun postoperatif dönemde total opioid tüketimini anlamlı olarak azalttığını bulduk. Sunum (delivery) değerlerinde ilk 6 altı saatte gözlemlenen değerlerdeki benzerlik, morfin HKA ayarlarından kaynaklanmaktadır. Saatte bir kez bolus verilmesi nedeniyle demand (talep) değerlerinde anlamlı bir fark görülürken saatlik takiplerde delivery değerleri açısından bir fark oluşmamaktadır. Fakat 48 saatlik delivery değerleri göz önüne alındığında Grup LM'de toplam opioid tüketiminin anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmektedir ($p=0,032$).

Periferal sensitizasyon nosiseptif afferent periferal terminallerin eşiklerinde bir azalma iken santral sensitizasyon spinal nöronların uyarılabilirliğinde aktivite bağımlı bir artıştır. Nosiseptif uyarıyı takiben santral sensitizasyonun dorsal boynuzdaki NMDA reseptörlerinin glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler tarafından uyarılmasına bağlı olduğu belirtilmektedir (186).NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum girişini hızlandırmakta ve uzun süreli uyarılara karşı spinal kord hücrelerinin potansiyalizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Magnezyum NMDA reseptörü ve fizyolojik bir kalsiyum antagonisti olduğundan dolayı santral sensitizasyonu önleyebilmektedir. Santral sensitizasyonu önlemek için NMDA reseptör blokörü kullanılacaksa bunun ağırlı uyarandan önce verilmesi önerilmektedir (187). Biz de çalışmamızda magnezyum bolusunu cerrahi başlangıcından önce vererek preemtif analjezi oluşturduk. Ek olarak postoperatif dönemde asetaminofen 1g 4x1 ve lornoksikam 8mg 2x1 kullanarak multimodal analjezi tekniği kullandık.

Magnezyumun postoperatif dönemdeki etkinliği hakkındaki tartışma bu iyonun beyin-omurilik sıvısına geçişinin az olmasından kaynaklanmaktadır. Brewer ve ark, 2001 yılında intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda yaptıkları intravenöz magnezyum sülfat infüzyonundan 4 saat sonra beyin-omurilik sıvısında iyonize magnezyum seviyelerinde bir artış gözlemlenmemişlerdir (188). Benzer şekilde Apostol ve ark 2010 yılında preeklampitik gebeler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 6 g bolus magnezyum sülfatın ardından 2 g/sa infüzyon yapmış ve serum magnezyum seviyeleri 3 katına çıkarken BOS magnezyum seviyelerinde bir değişiklik görmemişlerdir (189).

İntravenöz magnezyum infüzyonunun postoperatif analjezi ihtiyacını azaltmadığını savunan yazarlar magnezyum iyonunun BOS'a geçişinin az olması nedeniyle dorsal boynuz NMDA reseptörleri üzerine etki edemeyeceğini savunmaktadır. Gerçekten de kan beyin bariyerinin bozulmadığı durumlarda magnezyum iyonunun BOS'a geçişi minimaldir ve BOS magnezyum seviyesi belirli aralıklar içinde sıkı bir kontrole tabi tutulmaktadır (188). Literatürde görülen analjezik ihtiyacındaki azalma, magnezyumun periferik NMDA reseptörleri üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. Periferik NMDA reseptörleri derin dokularda bulunur ve derin doku ağrısı ile ilişkili olabilir. Bu reseptörlerin aynı zamanda sinir liflerinin terminal sonlanmaları ile ilişkide olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda glutamat enjeksiyonundan sonra görülen masseter kas ağrısına ait deneysel ağrı modellerinde ketamin gibi NMDA reseptörü antagonistlerinin ağrıyı anlamlı ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde intravenöz magnezyum periferik NMDA reseptörü blokajı ve kalsiyum antagonizması ile antinosiseptif etki gösterebilir. İontoforez yönteminde kullanılan magnezyumun ısıya bağlı ağrı duyusunu azalttığına gösterilmiş olması, magnezyumun periferik etki mekanizmaları üzerinden antinosiseptif etki gösterdiği teorisini desteklemektedir (190).

Magnezyumun postoperatif dönemde analjezi etkinliğini arttırmadığını öne süren çalışmalar ile ilgili dikkat çekici bir nokta bu çalışmaların epidural analjezi kullanmış olmalarıdır. Bu çalışmalarda kullanılan epidural analjezinin etkinliği, intravenöz magnezyumun analjezi kalitesini artırıcı etkisini maskeleyebilir.

Magnezyum sülfat infüzyonu, periferik sinir bloklarında ve spinal anestezide görülen motor blok süresini azaltmamaktadır (191,192) Bizim çalışmamızda da literatürle uygun şekilde magnezyum infüzyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında spinal anesteziden sonra

motor bloğun ortadan kalkmasını geciktirmemiş (Grup L: 110±20 dak, Grup LM: 107±15 dak, p=0.126) ve sürekli periferik lokal anestezi infüzyonunda motor bloğa sebep olmamıştır (Bromaj skorları Grup L:3.12±0.25, Grup LM:3.02±0.16, p=0.235). Bu noktalar göz önüne alındığında sürekli periferik lokal anestetik infüzyonunda magnezyum eklenmesi motor fonksiyon açısından güvenli gözükmektedir.

Postoperatif dönemde HKA kullanımı ağrı tedavisinin temellerinden biridir fakat HKA'nın da kendine ait kısıtlamaları vardır. Opioidlerin kullanıldığı HKA teknikleri ağrıyı azaltmakta fakat tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Ek olarak doz bağımlı bulantı, kusma, kaşıntı, istenmeyen sedasyon, hipotansiyon gibi çeşitli yan etkileri beraberinde getirmektedir. Benzer şekilde doz aşımını önlemek için getirilen kilit zamanı gibi kısıtlamalardan dolayı hastalar ihtiyaç duydukları analjeziği alamayabilirler. Bu nedenden dolayı sıklıkla NSAII gibi adjuvanlar HKA'lara eklenmektedir. Fakat bu adjuvanların da opioidler benzer şekilde doz bağımlı yan etkileri vardır. Örneğin NSAII için gastrointestinal yakınmalar, kanama ile ilgili problemler ve renal fonksiyonlarda bozulma akılda tutulması gereken noktalar. Magnezyum ise geniş doz aralığı ve görece daha düşük yan etki profili ile adjuvan olarak öne çıkmaktadır.

İntravenöz kullanılan magnezyumun bir avantajı da postoperatif titremeyi azaltmasıdır. Wadhwa ve ark, magnezyum sülfat infüzyonunun insanlarda titreme eşiğini yükselttiğini belirtmiş (193) ve intravenöz magnezyumun anestezi sonrası titremeyi baskıladığı bildirilmiştir (194). Postoperatif dönemde titreme rahatsızlığına yol açmakta, postoperatif ağrıyı arttırmakta, myokard oksijen tüketimini arttırmakta tüm bunların sonucu olarak da hasta memnuniyetini azaltmaktadır. Ek olarak titremenin tedavisinde kullanılan meperidin gibi ilaçlar genel yan etki insidansını arttırmaktadır. Titremenin önlenmesi postoperatif ağrıyı azaltabilir ve hasta memnuniyetini artırabilir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yanlarından birisi postoperatif dönemde serum magnezyum konsantrasyonunun ölçülmemiş olmasıdır fakat bu çalışmada kullanılan magnezyum dozları, yükleme dozu olarak 4g, idame dozu olarak ise 1-2g/sa magnezyum sülfatın kullanıldığı preeklampside çok daha düşüktür (195). Ek olarak bizim çalışmamızda kullanılan dozlara paralel magnezyum dozlarının kullanıldığı çalışmalarda serum magnezyum seviyelerinin ortalama 1.4-1.8 kat yükseldiği görülmüş, bu seviyeler ise herhangi bir yan etki ile ilişkili

bulunmamıştır (177) Biz de çalışmamız süresince magnezyum ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir yan etkiye rastlamadık.

Bu çalışmanın diğer bir kısıtlayıcı yanı ise magnezyumun PCRA solüsyonunda kullanılmış olmamasıdır. Her ne kadar magnezyumun adjuvan olarak periferik sinir infüzyonlarında kullanılmasına dair sınırlı sayıda çalışma olsa da (174) bu teknik umut vaat etmektedir. Pleksus bloklarında lokal anestetik solüsyonuna eklenen magnezyum sülfat, yan etki insidansını arttırmaksızın duyu ve motor blok süresini uzatmaktadır. Her ne kadar postoperatif erken dönem mobilizasyonun çok önemli olduğu TDA operasyonlarında uzamış motor blok istenmeyen bir etki olsa da uygun doz ve sürede magnezyum infüzyonu hasta memnuniyetini yükseltirken opioid tüketimi ve ek analjezik tüketimini azaltarak morbiditeyi azaltabilir.

Sonuç olarak total diz artroplastisi ameliyatlarında levobupivakain ile yapılan sürekli femoral sinir bloğuna magnezyum sülfat infüzyonu eklenmesi, postoperatif dönemde yan etki profilinde bir artışa ve motor blokta uzamaya sebep olmaksızın VAS ve VPRS skorlarını düşürmekte, ek analjezik ihtiyacını etkilemeksizin toplam opioid tüketimini azaltmakta ve hasta memnuniyetini arttırmaktadır.

Özet

Diz Artroplastisi Sonrasında Sürekli Femoral Bloкта Levobupivakaine Magnezyum Sülfat Eklenmesi Postoperatif Analjezik İhtiyacını Azaltır mı?

Total diz artroplastisi (TDA), yaşlı popülasyonun giderek artması ile daha sık yapılmaya başlanan girişimlerdenir. Bu popülasyonun yaşı göz önüne alındığında hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalıkların ve antikoagülan kullanımı perioperatif dönemde göz önünde bulundurulması ve tedavinin ayarlanması gerekmektedir. Ameliyat sonrası dönemde etkin analjezi sağlanması morbiditede düşüş ve hasta memnuniyetinde artışı beraberinde getirmektedir.

Sürekli periferik sinir blokları epidural analjezi ile karşılaştırıldığında hipotansiyon ve üriner retansiyon gibi istenmeyen yan etki insidansı daha düşük olan bir tekniktir. Periferik sinir bloklarının postoperatif dönemde inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir ve daha erken rehabilitasyon sağlamaktadır.

Magnezyum, vücutta çeşitli yollarda rol oynayan önemli bir kofaktör ve katyondur. Entübasyona yanıtı küntleştirmek, kas gevşetici ihtiyacını azaltmak, kardiyovasküler cerrahide antiaritmik amaçlı olarak ve preeklampsinin tedavisi gibi geniş bir kullanım alanı mevcuttur. İntratekal, epidural, periferik sinir bloğuna adjuvan olarak çeşitli yöntemlerde analjezik olarak kullanılmaktadır. Bu etkisi, fizyolojik bir Ca^{+2} ve N-metil D-aspartat reseptör antagonisti olmasına bağlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı TDA sonrasında sürekli femoral bloкта levobupivakaine intravenöz magnezyum sülfat infüzyonu eklenmesinin postoperatif dönemde toplam opioid ihtiyacı, ağrı skorları ve hasta memnuniyeti üzerine etkilerini araştırmaktır.

Etik kurul onayının alınmasından ve yazılı hasta onamının alınmasından sonra ASA I-II risk grubuna dahil 60 hasta randomize şekilde Grup L ve Grup LM olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki hastalara steril şartlar altında periferik sinir stimülatörü (Stimuplex HNS 11, B. Braun Melsungen) kullanarak femoral sinir lokalizasyonu tespit edildi. Sinir lokalizasyonunun tespiti quadriceps femoris kası motor cevabı ve patellar hareketin ('Dancing patella') 0,4-0,5 mA'lik impulslarla sağlandığı doğrulanarak yapıldı. Daha sonra 30 ml %0.5 levobupivakain ve 1 ml 1:200,000 Adrenalin verildikten sonra femoral sinir kılıfına kateter yerleştirildi. Tüm hastalara 10 mg hiperbarik bupivakain kullanılarak ameliyat olacak tarafta tek taraflı spinal anestezi sağlandı. Bunu takiben Grup

L'deki hastalara 100 ml %0.9 NaCl, Grup LM'deki hastalara ise 100 ml 0.9 NaCl içinde 40 mg/kg magnezyum sülfat verildi. Cerrahi bitiminde her iki gruptaki hastalara hasta kontrollü rejyonel analjezi (HKRA) başlandı (300 mg levobupivakain, toplam hacim 240 ml, infüzyon hızı 10 ml/sa, bolus yok). Grup L'deki hastalara 240 ml %0.9 NaCl intravenöz 10 ml/sa hızında, Grup LM'deki hastalara ise 240 ml %0.9 NaCl intravenöz içinde 500 mg magnezyum sülfat 10 ml/sa hızında gidecek şekilde verildi. Tüm hastalara ek olarak intravenöz morfin HKA başlandı (Toplam volüm 100 ml, Konsantrasyon: 0.1 mg/ml, İnfüzyon yok, Bolus: 10 ml, Kilit zamanı: 60 dak, 4 saat limiti: 40 ml). Hastalar postoperatif 48 saat boyunca kalp hızı, kan basıncı, istirahat ve harekette görsel analog skala (visual analogue scale; VAS), istirahat ve harekette sözel ağrı skorlaması (visual pain rating score; VPRS), yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, flushing, başağrısı), HKA kullanımı (talep ve sunum değerleri), Bromage skalası, ek analjezik tüketimi ve sedasyon açısından takip edildi. VAS değerleri 100 (0: Hiç ağrı yok, 100: En şiddetli ağrı), VPRS değerleri 4 (0: Ağrı yok, 4: Dayanılmaz ağrı), Bromage skalası 4 (1: Ayak ve bacak hareketleri serbest, 4: Bacak ve ayak hareketi yok) üzerinden, sedasyon ise Ramsey sedasyon skalası kullanılarak (1: Uyanık, 4: Dokunma ile uyandırılabilir) değerlendirildi. Hastalardan 48 saat sonunda memnuniyetlerini derecelendirmeleri istendi. Toplam opioid tüketimi hastaya ait toplam sunum değeri ile bir bolusda bulunan miligram cinsinden morfin miktarı çarpılarak hesaplandı.

Çalışmanın sonunda her iki gruba ait veriler değerlendirildiğinde demografik veriler, hastaların ASA skorları, işlem süresi, blok tutma süresi ve cerrahi süresi açısından bir fark bulunmadı. Hastaların postoperatif ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup LM'de istirahatteki VAS (iVAS) değerleri postoperatif 4 (p=0.003), 6 (p=0.001), 12 (p<0.001), ve 24 (p=0.001). saatlerde Grup L'den anlamlı olarak düşük bulundu. Yine Grup LM'de istirahatteki VPRS (iVPRS) değerleri postoperatif 4 (p=0.012), 6 (p=0.017), 12 (p=0.023), ve 24 (p=0.037). saatlerde Grup L'den anlamlı olarak düşük bulundu. Hareketteki VAS değerleri karşılaştırıldığında Grup LM'de 12 (p=0.001), 24 (p<0.001) saatlerde Grup L'den düşük bulundu; benzer şekilde hareketteki VPRS (hVPRS) değerleri 12 (p=0.032) ve 24 (p=0.023) saatlerde Grup LM'de düşük bulundu. Eğri altında kalan alan açısından karşılaştırıldığında ise bu değerler (iVAS p=0.0011, iVPRS p=0.0096, hVAS p=0.0030, hVPRS p=0.0298) Grup LM'de anlamlı olarak daha düşüktü. Talep değerleri Grup LM'de postoperatif 2 (p=0.003), 4 (p<0.001), 6 (p<0.001), 12 (p=0.004), 24 (p<0.001) ve 48 (p=0.010) saatlerde daha düşüktü. Sunum

değerleri ise postoperatif 12 ($p<0.001$), 24 ($p<0.001$) ve 48 ($p=0.010$) saatlerde Grup LM'de daha düşüktü. Toplam opioid tüketimi Grup L'de $11,6\pm4,6$ mg, Grup LM'de ise $9,8\pm4,3$ mg olarak hesaplandı ($p=0,032$). Yan etki açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup LM'de 3 hastada postoperatif 1. saatte hafif sedasyon izlendi. Hiçbir hastada flushing, diplopi veya başağrısı gibi yan etkilere rastlanmadı. Grup L'de 2, Grup LM'de ise 5 hastada bulantı gözlenirken ($p=0,424$) hiçbir hastada kusma gözlenmedi. Ek analjezik kullanımı bakımından iki grup anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,778$). Hasta memnuniyeti Grup LM'de anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Çalışmaya alınan hastalardan Grup L'de ve Grup LM'de birer hasta postoperatif dönemde kateter dislokasyonu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Özetle, total diz artroplastisi sonrasında sürekli femoral sinir bloğuna intravenöz magnezyum infüzyonu eklenmesinin, postoperatif dönemde yan etki profilini ve ek analjezik gereksinimini arttırmaksızın istirahat ve harekette VAS ve VPRS değerlerini düşürmekte, toplam opioid tüketimini azaltmakta ve hasta memnuniyetini yükseltmekte etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Summary

Does The Addition of Magnesium Sulfate to Levobupivacaine in Continuous Femoral Block Decrease Postoperative Analgesic Requirements Following Knee Arthroplasty?

Total knee arthroplasty (TKA) is one of the operations which become more frequent, possibly due to the increase in the elderly population. Considering the age, coexisting diseases such as diabetes and hypertension and systemic anticoagulant therapy, perioperative management and therapy has to be adjusted accordingly. Effective analgesia in the postoperative period decreases morbidity while increasing patient satisfaction.

Continuous peripheral nerve blockade has a lower incidence of side effects like hypotension and urinary retention when compared to epidural analgesia. It has been shown to decrease the inflammatory response in the postoperative period and it also makes early rehabilitation possible.

Magnesium is a co-factor and a cation which plays important roles in many of the essential biochemical pathways in human body. It has a wide area of usage such as blunting the response to intubation, decreasing the need of muscle relaxants, antiarrhythmic in coronary vascular surgery and the treatment of preeclampsia. It has also been used in anesthesiology as an adjuvant for analgesia as an agent in intrathecal epidural and peripheral nerve blockade. This effect of magnesium has been attributed to its physiological antagonism of Ca^{+2} and N-methyl D-aspartate receptors. The aim of this study is to investigate the effect of adding magnesium sulfate infusion to continuous peripheral nerve blockade after total knee arthroplasty on total opioid consumption, pain scores and patient satisfaction.

After obtaining the approval of the ethical committee and written patient consent, 60 patients in American Society of Anesthesiologists Class I-II were enrolled in the study and were allocated to either Group LM and Group L in a randomized fashion. Femoral nerve was located using a peripheral nerve stimulator (Stimuplex HNS 11, BBraun Melsungen). Following the identification of the femoral nerve, quadriceps femoris response (“dancing patella”) was obtained with 0,4-0,5 mA impulses. Following this, 30 ml 0.5% levobupivacaine and 1 ml 1:200,000 epinephrine was given and a catheter was placed for postoperative continuous analgesia. All patients received spinal anesthesia on the operation

leg with 10 mg hyperbaric marcaine. Following the establishment of spinal anesthesia patients in Group L were given 100 ml 0.9% NaCl and patients in Group LM were given 40 mg/kg magnesium sulfate in 100 ml 0.9% NaCl. At the end of the surgery patients in both groups were given patient controlled regional analgesia (PCRA, 300 mg levobupivacaine, total volume 240 ml, infusion rate: 10 ml/hour, bolus N/A). Patients in Group L were given 240 ml 0.9% NaCl 10 ml/hour and patients in Group LM were given 500 mg magnesium sulfate in 240 ml 0.9% NaCl with an infusion rate of 10 ml/hour. All patients received intravenous morphine patient controlled analgesia (total volume 100 ml, concentration 0.1 mg/ml, Infusion rate N/A, Bolus 10 ml, Lock-out time 60 minutes, 4 hours limit: 40 ml). Patients were observed for blood pressure, heart rate, VAS and VPRS in rest and motion, side effects (hypotension, bradycardia, nausea, vomiting, flushing, headache), PCA usage (demand and delivery values), Bromage scores, additional analgesic consumption and sedation scores. VAS was evaluated from 0 to 100 (0: No pain, 100: Very severe pain), VPRS was evaluated from 1 to 4 (1: No pain, 4: Unbearable pain), Bromage score was evaluated from 1 to 4 (1: Free motion of feet and legs, 4: No movement in feet and legs) and sedation was evaluated using Ramsey sedation scale (1: Awake, 4: Can be awakened by touch). The patients were asked to rate their satisfaction at the end of 48 hours. Total opioid consumption was calculated by multiplying the number of boluses given to the patient with the amount of morphine in each bolus as milligrams.

At the end of the study demographical data, ASA scores, time necessary for the conduction of the block, block onset time and duration of surgery were similar between two groups. There were no statistically significant differences between the mean arterial pressures and heart rates between the groups. In Group LM, resting VAS (rVAS) values were significantly lower at the postoperative 4th (p=0.003), 6th (p=0.001), 12th (p<0.001) and 24th (p=0.001) hours than Group L. Similarly in Group LM resting VPRS (rVPRS) values were lower than Group L in 4th(p=0.012), 6th (p=0.017), 12th (p=0.023) , 24th (p=0.037) hours. VAS values in motion (mVAS) were significantly lower in Group LM at the postoperative 12(p=0.001) and 24th (p<0.001) hours. VPRS values in motion (mVPRS) were also lower in Group LM at the postoperative 12th (p=0.032) and 24th (p=0.023) hours. The area under the curve values were lower in Group LM (rVAS p= 0.0011, rVPRS p=0.0096, mVAS p=0.0030, mVPRS p=0.0298). PCA demand values were lower in Group LM at the postoperative 2nd (p=0.003), 4th (p<0.001), 6th (p<0.001), 12th (p=0.004), 24th (p<0.001) and 48th (p=0.010) hours.

Delivery values were significantly lower in Group LM at 12th ($p<0.001$), 24th ($p<0.001$) and 48th ($p=0.010$) hours. Total opioid consumption was calculated as $11,6\pm 4,6$ mg in Group L and $9,8\pm 4,3$ mg in Group LM ($p=0,032$). The side effect profile was not statistically different between two groups. One patient in Group LM was mildly sedated at the postoperative third hour. No flushing, diplopia or headache was observed in the patients. Two patients in Group L and 5 patients in Group LM ($p=0.424$) complained of nausea while no vomiting was observed. Two groups were similar in regards to additional analgesic consumption ($p=0.778$). Patient satisfaction was significantly higher in Group LM ($p<0.001$). One patient in each group was excluded from the study due to peripheral nerve catheter dislocation.

In summary we conclude that addition of intravenous magnesium sulfate to continuous femoral nerve blockade following total knee arthroplasty is an effective method in lowering VAS and VPRS values both in rest and motion, decreasing total opioid consumption and increasing overall patient satisfaction without increasing the side effect profile and additional analgesic requirements.

Referanslar

1. Williams BA, Kentor ML, Vogt MT, Vogt WB, Coley KC, Williams JP, et al. The Economics Of Nerve Block Pain Management After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Significant Hospital Cost Savings Via Associated PACU Bypass And Same-Day Discharge. *Anesthesiology* 2004; 100: 697– 706
2. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial.
3. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1824-9.Loper KA, Ready LB. Epidural Morphine After ACL Repair: A Comparison With Patient-Controlled IV Morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 350–2
4. Liu SS, Salinas FV. Continuous plexus and peripheral nerve blocks for postoperative analgesia.. *Anesth Analg.* 2003 Jan;96(1):263-72
5. Kehlet H: Postoperative Pain Relief. What is The issue? *Br J Anaesth* 1994; 72: 375-8
6. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, Gentili ME, Piriou P, Chauvin M, Fletcher D.Anti-inflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology.* 2008
7. Stevens RD, Van Gessel E, Flory N, Fournier R, Gamulin Z. Lumbar plexus block reduces pain and blood loss associated with total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2000; 93(1):115-21
8. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the “3-in-1 block”. *Anesth Analg* 1973; 52:989-96
9. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. In:Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus, 2005:123-129.
10. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. *Miller's Anaesthesia.* 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2729-2762
11. Merskey H, IASP Subcommittee on Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979; 6: 249-252.
12. Wall PD, Melzack R: *Textbook of Pain.* Türkçe Baskı. Erdine S. (Çeviri Editörü).Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 1-9.
13. Erdine S: Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:19-26.
14. Jones SL: Anatomy of pain. In: Woolf CJ, Chong M: *Preemptive analgesia- treating*

postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.

15. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM: Acut pain mechanisms and management. Mosby year book, Boston, 1992: 8-28.

16. Morgan GE, Mikhail MS: Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay), Ağrı Tedavisi Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008: 359-411.

17. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-20.

18. Tunç E. Anatomi. 2.Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık,2001: 270-302.

19. Felten D. Josefowicz R. Netter's Atlas of Human Neuroscience, New Jersey, Icon Learning systems, 2004: 4-21.

20. Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. 3.Baskı, Adana: Nobel Kitapçılık, 2000: 1-19.

21. Raja SN, Meyer RA, Ringkmap M, Campell JN. Peripheral neural mechanisms of nocicepcion. In: Wall P, Melzac R.(eds), Textbook of Pain. 4th edition, Hongkong, Churchill Livigstone 1999: 11-57.

22. Erdine S. Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. İstanbul, Emre matbaacılık, 1993:25-48.

23. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Türkiye, Alemdar Ofset, 2000: 20-90.

24. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *PNAS* 2001; 98: 11845-11846.

25. Barash PG, Cullen BF, Stoeltng RK. Clinical Anesthesia, Chronic pain management, chapter 56, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1441-1472.

26. Willis WD. The origin and destination of pathwways involved in pain transmission. In: Melzack R, Wall PD (eds) : Textbook of Pain. New York Churchill Livingstone,1984: 88.

27. Ferrante FM, Vade Boncuer RT. Postoperative Pain Management 2nd Ed. Churchill Livingstone Baltimore, 1993: 17-209.

28. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.

29. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000: 111-120.

30. Loeser JD. The current issues in pain management. In: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME, eds, Current Diagnosis & Treatment of Pain. USA: McGraw-Hill

Companies. 2006: 1-10.

31. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. In: Erdine S. Ed. Ağrı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007: 37- 49.

32. Collins VJ (ed.) Mechanisms of pain and control. In: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia 1993: 1317-49.

33. Ready LB: Acute postoperative pain. In: Anesthesia. Miller RD, (ed.) Churchill Livingstone, London, 1994: 2327-44.

34. Önal A: Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed.) İstanbul, Nobel, 2004: 21-29.

35. Paige D, Cioffi AM: Pain assesment and measurement. In: Acute pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed.). Mosby Year Book, Boston, 1992: 70-77.

36. Türkoglu M: Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı Tedavisi. Yegül İ., (ed.) İzmir, Yapım mat, 1993: 19-27.

37. Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. BMJ 2003; 326:635-639.

38. Bonica JJ. Postoperative pain. In: The management of pain. Lea& Febiger Philadelphia 1990; 461-80.

39. Katz J, Melzack R: Measurement of pain. Surg Clin North Am 1999; 79: 231-52.

40. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology 2003;42: 40-52.

41. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti 1998.

42. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi el kitabı. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık And Matbaacılık 1998.

43. Dokuz Eylül Anestezi Günleri. Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir 2000.

44. Esener Z. Klinik anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007.

45. Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc. 1993: 485-518.

46. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG,Culler BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 3th Ed, Philadelphia: JB

Lippincott Company 1995: 1547-1577

47. Cousins M. Acute and postoperative pain. İn:Wall P.D., Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994: 357-385.

48. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3th Ed.,London:Appleton and Lange Publishing 1998.

49. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG,Culler BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 1547-1577.

50. Cousins M. Acute and postoperative pain. İn:Wall P. D.,Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994: 357-385.

51. Wall PD, Melzac R. Acute and Postoperative Pain. 3th Ed, London: Churchill Livingstone Inc. 1994:361-385

52. Schwartz, Cerrahinin İlkeleri, Geçim İE(çev. ed.). 1. Baskı, Ankara : Antıp,2004:3-53

53. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology, Physiol Rev 1990; 70:427

54. Barash PG. Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia, Lippincott Williams&Wilkins ABD 2006:1300

55. Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Textbook of Pain. Third Edition (Eds. Wall P.D. MelzackR). Livingstone Inc. New York 1994; 147-158.

56. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B,Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology 2003;42 Suppl 3: iii40-52.

57. Cook TM. The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. Anaesthesia 2001;56(12):1211-2

58. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık 1998.

59. Collier CE. Pain Management in the PACU. Jacobsen WK. Manual of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company 1992; 195-211

60. Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ: Management of acute postoperative Pain. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anaesthesia, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company 1995

61. Dokuz Eylül Anestezi Günleri. Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir 2000.

62. Morgan EG, Mikhail SM. Clinical Anaesthesiology. Fifth Edition. Appleton and Lange 1996.
63. Erdine S. Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2000: 150-159
64. Baldwin AM, Hsley AH, Kluger MT, Owens H: Assessment of a new infusion pump for epidural PCA. *Anaesth Intens Care* 1991, 19:246-250.
65. Chandler LH, White PF: Ambulatory PCA: A new approach to post-operative pain management. *Anaesth Analg* 72: s33 1991.
66. Kisin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43
67. Wilder-Smith OH. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 50-24
68. Woolf CJ, Wall PD. Morphine –sensitive and morphine insensitive actions of c- fiber input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-5
69. Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):51-63
70. Liu SS. Continuous plexus and peripheral nerve blocks for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2003; 96: 263-272
71. Neal JM, Hebl JR, Gerancher JC, et al. Brachial plexus anesthesia. Essentials of our current understanding. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:402-428
72. Wu CL, Naqibuddin M&Fleisher LA. Measurement of patient satisfaction as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2001, 26: 196-208
73. Wang H, Boctor B & Verner J. The effect of single –injection femoral nerve block on rehabilitation and length of hospital stay after knee replacement. *Reg Anesth Pain Med* 002; 27: 139-144
74. Mulroy MF, Larkin KL, Batra Ms, et al. Femoral nerve block with 0, 25% or 0,5% bupivacaine improves postoperative analgesia following outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament repair. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 24-29
75. Horlocker TT, Hebl JR et al. Opioid –free analgesia following total knee arthroplasty –a multimodal approach using continuous lumbar plexus block, acetaminophen, and ketorolac. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27: 105-108
76. Allen HW, Liu SS, Ware PD, Nairn CS, Owens BD. Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1):93-7
77. Soubiron L, Singelyn FJ. Postoperative analgesia after elective orthopaedi surgery. Comparison between IV PCA, continuous peripheral nerve blocks and continuous epidural

analgesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: A414.

78. Edwards ND, Wright EM. Continuous low-dose 3-in-1 nerve blockade for postoperative pain relief after total knee replacement. *Anesth Analg*. 1992;75(2):265-7.

79. Serpell MG, Millar FA, Thomson MF. Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia*. 1991;46(4):275.

80. Singelyn FJ, Gouverneur JM. Postoperative analgesia after open knee surgery: comparison between continuous '3-in-1' block (CB) and continuous epidural analgesia (EA) (abstract). *Anesthesiology* 1997;87:A773.

81. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, Coupe K, Clyburn TA, Buckle R, Criswell A. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001 Jun;16(4):436-45.

82. Davies AF, Segar EP, Murdoch J, Wright DE, Wilson IH. Epidural infusion or combined femoral and sciatic nerve blocks as perioperative analgesia for knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2004 ;93(3):368-74. Epub 2004 Jul 9.

83. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2005 ;101(6):1824-9.

84. Ganapathy S, Wasserman R, Watson J, Moote C, et al. Efficacy of continuous femoral nerve block following total knee arthroplasty (abstract). *Anesthesiology* 1997;87.

85. Mahoney OM, Noble PC, Davidson J, Tullos HS. The effect of continuous epidural analgesia on postoperative pain, rehabilitation, and duration of hospitalization in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 ;(260):30-7.

86. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost*. 1990 28;64(4):497-500.

87. Szczukowski MJ Jr, Hines JA, Snell JA, Sisca TS. Femoral nerve block for total knee arthroplasty patients: a method to control postoperative pain. *J Arthroplasty*. 2004 Sep;19(6):720-5.

88. Eledjam JJ, Cuvillon P, Capdevila X, Macaire P, Serri S, Gaertner E, Jochum D; French study group. Postoperative analgesia by femoral nerve block with ropivacaine 0.2% after major knee surgery: continuous versus patient-controlled techniques. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 ;27(6):604-11.

89. Ng HP, Cheong KF, Lim A, Lim J, Puhaindran ME. Intraoperative single-shot "3-in-

1" femoral nerve block with ropivacaine 0.25%, ropivacaine 0.5% or bupivacaine 0.25% provides comparable 48-hr analgesia after unilateral total knee replacement. *Can J Anaesth.* 2001; 48(11):1102-8.

90. Hadzic A, Vloka JD, Kuroda MM, Koorn R, Birnbach DJ. The practice of peripheral nerve blocks in the United States: a national survey. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(3):241-6.

91. Femoral nerve block. In: Hadzic A, Vloka JD editors: *Peripheral nerve blocks.* McGraw-Hill Inc; 2004. p. 266-81.

92. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1block". *Anesth Analg.* 1973;52(6):989-96.

93. In: Hadzic A, Vloka JD editors: *Peripheral nerve blocks.* McGraw-Hill Inc; 2004. p. 273.

94. Greengrass R, Steele SM. Peripheral nerve blocks. In: Raj PP editor. *Textbook of regional anesthesia.* 2nd ed. Elsevier Inc. 2002. p. 325-377.

95. In: Hadzic A, Vloka JD editors: *Peripheral nerve blocks.* McGraw-Hill Inc; 2004. p. 272

96. Steele SM, Klein SM, D'Frcole FJ, et al. A new continuous catheter delivery system (letter). *Anesth Analg* 1987: 28, 1988

97. Boezaart AP, de Beer JF. Accurate placement of a catheter for selective continuous interscalene brachial plexus nerve block (abstr V14). *World Congress of Anesthesiologists, Sydney Australia, 1996.*

98. Boezaart AP. Continuous peripheral nerve blocks. In: Brown DL editor. *Atlas of regional anesthesia.* Third ed. Elsevier Inc; 2006. p. 13-24

99. Jack NT, Liem EB, Vonhogen LH. Use of a stimulating catheter for total knee replacement surgery: preliminary results. *Br J Anaesth.* 2005;95(2):250-4.

100. Morin AM, Eberhart LH, Behnke HK, Wagner S, Koch T, Wolf U, Nau W, Kill C, Geldner G, Wulf H. Does femoral nerve catheter placement with stimulating catheters improve effective placement? A randomized, controlled, and observer-blinded trial. *Anesth Analg.* 2005; 100(5):1503-10

101. Salinas FV, Neal JM, Sueda LA, Kopacz DJ, Liu SS. Prospective comparison of continuous femoral nerve block with nonstimulating catheter placement versus stimulating catheter-guided perineural placement in volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 2004 ;29(3):212-20.

- 102.Şahin Şükran, Owen D. Medge, Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi, Nobel – Güneş Kitap evi 2006, S. 29.
- 103.Collins VJ. Principles Of Anaesthesiology: General and Regional Anaesthesia. Third Edition. Volume 2. Lea-Pebiger, Philadelphia, 1993: 1450-98
- 104.Davson H. Physiology of the Cerebro Spinal Fluid. Journal Med. London. J-A Churchill; 1967
- 105.Esener Z. Klinik Anestezi. Spinal epidural anestezi.1991; syf: 407-8.İstanbul. Logos Yayıncılık.
- 106.Erdine S. Rejyonel Anestezi, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2005 Syf: 179.
- 107.Gibbs CP, Banner TC. Effectiveness of bicitra as a preoperative antacid. Anesthesiology. 1984 July; 61 (1) : 97-9.
- 108.Erdine S. Rejyonel Anestezi, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2005 Syf: 180
- 109.Erdine S. Rejyonel Anestezi, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2005 Syf: 166.
110. Cousins MJ, Bridenbough OP. Neural Blockade In Clinical Anaesthesia and Management Of Pain. 2nd Ed. Philadelphia. JB Lippincott, 1988: 25-45.
- 111.Veering B, Strichartz. GR.Local Anesthetics. In: Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia 1996: 188-207.
- 112.Wolf AR, Valley RD, Fear DW. Bupivacaine for caudal Analgesia in Infants and children: Optimal Effective Consantration. Anesthesiology 1998; 69:102-106
- 113.Da Conceicao MJ, Coelho L. Caudal anesthesia with 0. 375% bupivacaine in pediatric patints. Br J Anaesth 1998; 80(4):507-508
- 114.Morgan G. Edward, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray: Lange Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı, Güneş Kitabevi, 2008: pp. 172-173, 179-205, 251, 270-71,276-288
- 115.Kayhan Z: Klinik Anestezi 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: ss.1-15, 65-125, 151-181, 484, 552-555, 562, 570-574, 578-580, 590-654, 784-788.
- 116.Betuhne DW: Test of delayed memory recall suitable for assessing postoperative amnesia. Anaesthesia. 1981 36; 942-48,.
- 117.Dube L, Granry JC: The therapeutic use of magnesium in anesthesiology. intensive care and emergency medicine: a reiew. Can J Anesth. 50(7): 732-746, 2003.
- 118.James MFM: Clinical use of Magnesium infusions in anesthesia. Anesth. Analg.74:129 136, 1992.
- 119.Baraka A, Yazigi A: Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-

- vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology*. 67: 806-808, 1987.
120. Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO: The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesth*. 2006;23: 54-59,.
121. Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, Acanfora D, De Caprio L, Naddeo C, Rengo F: Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol*. 1991;67(16): 1435-1437.
122. Kulick DL, Hong R, Ryzen RK, Rude RK, Rubin JN, Elkayam U, Rahimtoola SH, Bhandari AK: Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J*. 1988; 115(2): 367-373.
123. James MF, Beer RE, Esser JD: Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg*. 1989;68(6): 772-776.
124. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK: The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg*. 1998; 87(4): 808-811.
125. Yap LC, Ho RT, Jawan B, Lee JH: Effects of magnesium sulfate pretreatment on succinylcholine- facilitated tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1994; 32(1): 45-50.
126. James MF: Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anesth*. 1989; 62(6): 626-623.
127. James MF, Cork RC, Denet JE: Succinylcholine pretreatment with magnesium sulphate. *Anesth Analg*. 1986;65(4): 373-376.
128. Thompson SW, Moscicki JC, DiFazio CA: The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth Analg*. 1988; 67(1): 31-34.
129. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K: Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth*. 2002; 89:594-598.
130. Altan A, Turgut N, Yıldız F, Türkmen A, Üstün H: Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth*. 2005; 94(4): 438-441
131. Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG: Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 97: 1137-41.

- 132.Seller RH, Cangiano J, Kim KE, Mendelssohn S, Brest AB: Digitalis toxicity and hypomagnesemia. *Am Heart J.* 1970; 79(1): 57-68.
- 133.Specter MJ, Schweizer E, Goldman RH: Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis- induced arrhythmias. *Circulation.*1975; 52(6):1001-5.
- 134.Zaloga G, Eisenach JC: Magnesium, anesthesia and hemodynamic control. *Anesthesiology.* 1991;74(1): 1-2.
- 135.Ho HS, Lim SH, Loo S: The use of magnesium sulphate in the intensive care management of an Asian patient with tetanus. *Ann Acad Med Singapore.*1999; 28 (4):586-9.
- 136.James M: Magnesium sulphate for the control of spasms in severe tetanus. *Anaesthesia;*1999; 54 (3): 302-3.
- 137.Lipman J, James MF, Erksine J, Plit ML, Eidelman J, Eser JD: Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulphate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med.*1987; 15(10): 987-8.
- 138.Atygalle D, Rodrigo N: Magnesium sulphate for control of spasms in severe tetanus. *Anaesthesia.* 1997;52(10): 956 -62.
- 139.Ema M, Gebrewold A, Altura BT, Zhang A, Altura BM: Alcohol-induced vascular damage of brain is ameliorated by administration of magnesium. *Alcohol.* 1998;15(2): 95-103.
- 140.Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N: Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998;87(1): 206-10.
- 141.Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R: Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol.*2001;18(11): 723-9.
- 142.Bonica J. Postoperative pain. In: Bonica J, ed. *The management of pain.* 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 461-80
- 143.Khatod M, Inacio M, Paxton EW, Bini SA, Namba RS, Burchette RJ, Fithian DC. Knee replacement: epidemiology, outcomes, and trends in Southern California: 17,080 replacements from 1995 through 2004. *Acta Orthop.* 2008;79(6):812-9.
- 144.Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and

continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1998;87(1):88-92.

145.Szczukowski MJ Jr, Hines JA, Snell JA, Sisca TS. Femoral nerve block for total knee arthroplasty patients: a method to control postoperative pain *J Arthroplasty*. 2004;19(6):720-5.

146.Nielsen KC, Klein SM, Steele SM. Femoral Nerve Blocks. *Techniques In Regional Anesthesia And Pain Management*. 2003; Vol 7 (1): 8-17.

147.Singelyn FJ, Capdevila X. Regional Anaesthesia For Orthopaedic Surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001; 14(6): 733-40.

148.)Marhofer P, Nasel C, Sitzwohl C, Kapral S. Magnetic resonance imaging of the distribution of local anesthetic during the three in-one block. *Anesth Analg* 2000;90: 119–24

149.Parkinson SK, Mueller JB, Little WL, Bailey SL. Extent of blockade with various approaches to the lumbar plexus. *Anesth Analg*. 1989 ;68(3):243-8.

150.Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A.Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. *Anesth Analg*. 1989;69(6):705-13.

151.Eifert B, Hahn R, Maier B, Konrad F, Georgieff M Combined "3-in-1"/sciatic nerve block. Block effectiveness, serum level and side effects using 700 mg mepivacaine 1% without and with adrenaline and prilocaine 1%. *Anaesthesist*. 1996;45(1):52-8.

152.Elmas C, Elmas Y, Gautschi P, Uehlinger P. Combined sciatic 3-in-1 block. Application in lower limb orthopedic surgery. *Anaesthesist*. 1992; 41(10):639-43

153.Ben-David B, Schmalenberger K, Chelly JE. Analgesia after total knee arthroplasty: Is continuous sciatic nerve blockade needed in addition to continuous femoral nerve blockade? *Anesth Analg* 2004;98(3):747-9

154.Pham Dang C, Gautheron E, Guilley J, Fernandez M, Waast D, Voltean C, Nyugen JM, Pinaud M. The value of adding sciatic nerve block to continuous femoral nerve block for analgesia after total knee replacement. *Reg Anesth Pain Med*. 2005; (30)2: 128-33

155.Sciard D, Lam N, Hussain M. Continuous sciatic nerve block and total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2005; 30(4):411-2

156.Chelly JE, Greger J, Gebhard R, et al. Continuous femoral nerve blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:436–45

157.Williams BA, Kentor ML, Vogt MT, Irrgang JJ, Bottegal MT, West RV, Harner CD,

- Fu FH. Reduction of verbal pain scores after anterior cruciate ligament reconstruction with 2-day continuous femoral nerve block. *Anesthesiology* 2006;104:315-27
- 158.Dang CP, Difalco C, Guilley J, Venet G, Hauet P, Lejus C. Various possible of conventional catheters around the femoral nerve revealed by neurostimulation *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:285-9
- 159.Barrington MJ, Olive DJ, McCutcheon CA, Said Si, Kluger R. Stimulating catheters for continuous femoral blockade after total knee arthroplasty: a randomized, controlled, double blind trial *Anesth Analg* 2008;106:1136-21
- 160.Casati A. Continuous nerve blocks. In: Chelly J, ed. *Peripheral Nerve Blocks: A Color Atlas* 3rd edition. New York, Lippincott Williams&Wilkins, 2009.
- 161.Ilfeld BM, Moeller LK, Mariano ER, Loland VJ, Stevens-Lapsley JE, Fleisher AS, Girard PJ. Continuous peripheral nerve blocks: Is local anesthetic dose the only factor, or do concentration and volume influence infusion effects as well? *Anesthesiology* 2010;112:347-54
- 162.Trueblood A, Manning DW. Analgesia following total knee arthroplasty. *Curr Opin Orthop* 2007;18: 76-80
- 163.Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R. Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg* 2007;104:1578-82
- 164.Li M, Xu T, Han WY, Wang XD, Jia DL, Guo XY. Use of ultrasound to facilitate femoral nerve block with stimulating catheter. *Chin Med J*. 2011;124(4):519-24
- 165.Walker KJ, McGrattan K, Aas-Eng K, Smith AF. Ultrasound guidance for peripheral nerve blockade. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006459.
- 166.Holt HM, Andersen SS, Andersen O: Infections following epidural catheterization. *J Hosp Infect* 1995; 30: 253–60
- 167.Yuan HB, Zuo Z, Yu KW, Lin WM, Lee HC, Chan KH. Bacterial colonization of epidural catheters used for short-term postoperative analgesia: microbiological examination and risk factor analysis. *Anesthesiology*. 2008;108(1):130-7.
- 168.Capdevila X, Jaber S, Pesonen P, Borgeat A, Eledjam JJ. Acute neck cellulitis and mediastinitis complicating a continuous interscalene block. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1419-21.
- 169.Chelly JE, Schilling D. Thrombophylaxis and peripheral nerve blocks in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23(3):350-4

170. Vanarase MY, Pandit H, Kimstra YWM, Dodd CAF, Popat MT. Pain relief after knee replacement in patients with a bleeding disorder. *Haemophilia* 2007;13:395-7
171. Partridge BL. The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. *Anesthesiology* 1991;75: 243–50
172. Bernard JM, Marcaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997;87: 277–84
173. Karakaya D, Buyukgoz F, Baris S, et al. Addition of fentanyl to bupivacaine prolongs anesthesia and analgesia in axillary brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:434–8
174. Gündüz A, Bilir A, Güleç S. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(3):233-6
175. Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK, Trikha A. Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth.* 2004;16(4):262-5.
176. Kara H, Sahin N, Uluşan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(1):52-6.
177. Koinig H, Wallner T, Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001;95:640-6
178. Zarausa R, Saez-Fernandez AN, Iribarren MJ. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000;91:938-43
179. Apan A, Büyükköçak U, Özcan S. Postoperative magnesium sulphate infusion to reduce analgesic requirements in spinal anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:766-9
180. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, hemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:247-52
181. Tauzin-Fin P, Sesay M, Delort-Laval S. Intravenous magnesium sulfate decreases postoperative tramadol requirement after radical prostatectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:1055-9
182. Telci L, Esen F, Akcora D. Evaluation of effects of magnesium sulphate in intraoperative anesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89:594-8
183. Tramér MR, Schneider J, Marti RA. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996;84:340-7

- 184.Ko SH, Lim HR, Kim DC. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001;95:64-6
- 185.Wilder-Smith CH, Knöpfli R, Wilder-Smith OHG. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1023-7
- 186.Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189-95
- 187.Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46
- 188.Brewer RP, Parra A, Borel CO, Hopkins MB, Reynolds JD. Intravenous magnesium sulfate does not increase ventricular CSF ionised magnesium concentration of patients with intracranial hypertension. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(6):341-5
- 189.Apostol A, Apostol R, Choi A, Ehsumi N, Hu B, Li L, Altura BT, Altura BM. Cerebral spinal fluid and serum ionised magnesium and calcium levels in preeclamptic women during administration of magnesium sulfate. *Fertil Steril* 2010;94(1):276-82
- 190.Mizutani A, Taniguchi K, Miyagawa A, Ikebe H, Yoshitake S, Honda N. The analgesic effect of iontophoresis with magnesium sulfate. *Masui*. 1995;44(8):1076-9
- 191.Anbarci O, Apan A, Sahin S. The postoperative analgesic effects of magnesium infusion on brachial plexus block. *Agri*. 2007;19(3):26-31.
- 192.Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ro YJ, Kim CS, Do SH. İv infusion of magnesium sulphate during spinal anesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2010;104:89-93
- 193.Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J. Magnesium sulphate only slightly reduces shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 2005;94:756-62
- 194.Kızılırmak S, Karakaş SE, Akça O. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann N Y Acad Sci* 1997;813:799-806
- 195.Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:728-33