



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİLERDE
POSTOPERATİF ANALJEZİ İÇİN EPİDURAL
LEVOBUPİVAKAİNE İLAVE EDİLEN TRAMADOL İLE
MORFİN'İN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep USUL TÜRKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

ADANA-2012



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİLERDE
POSTOPERATİF ANALJEZİ İÇİN EPİDURAL
LEVOBUPİVAKAİNE İLAVE EDİLEN TRAMADOL İLE
MORFİN'İN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep USUL TÜRKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdülkadir Geylan Işık'a, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Tayfun Güler'e, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç'e ve Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'nda görevli Doç. Dr. Barış Güzel'e, Genel Cerrahi A.B.D.'nda görevli Yrd. Doç. Dr. Abdullah Ülkü'ye, asistan doktor, servis hemşiresi ve teknisyen arkadaşlarıma yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca sorumluluğu, bilgiyi, üzüntüyü ve sevinci paylaştığımız, ailemden daha fazla zaman geçirdiğim, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme ve desteğini her zaman hissettiğim fedakâr ve sabırlı biricik eşim Cüneyt'e, yanlarında olamadığım anların burukluğu ve varlıklarının verdiği sevinçle yaşam kaynağım oğullarım Emir ve Emre'ye şükranlarımı sunarım.

Dr. Zeynep USUL TÜRKOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT - KEYWORDS.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrı.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Ağrının Tarihçesi	2
2.1.3. Ağrının Sınıflandırılması	3
2.1.3.1. Kliniğe Göre	3
2.1.3.2. Süresine Göre.....	3
2.1.3.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre.....	4
2.1.3.4. Mekanizmalarına Göre	4
2.2. Ağrı Reseptörleri.....	5
2.2.1. Nöromediyatörlerin Sınıflandırılması.....	5
2.3. Ağrının Ölçülmesi.....	5
2.4. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi.....	7
2.4.1. Birinci Sıra Nöronlar	7
2.4.2. İkinci Sıra Nöronlar	9
2.4.3. Üçüncü Sıra Nöronlar	10
2.5. Postoperatif Ağrı.....	11
2.5.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri.....	12
2.5.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	14
2.5.2.1. Farmakolojik Yöntemler.....	15
2.5.2.2. Non-Farmakolojik Yöntemler.....	16
2.6. Epidural Analjezi	16
2.6.1. Epidural Aralığın Anatomisi.....	16
2.6.2. Epidural Anestezinin Fizyolojisi	23
2.6.3. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	24
2.6.4. Komplikasyonlar.....	26
2.6.4.1. Epidural Anestezinin Fizyolojik Etkileri	28
2.6.4.2. Kardiyovasküler Etkiler	29
2.6.4.3. Solunum Sistemine Etkisi	30
2.6.4.4. Mesane Fonksiyonuna Etkisi	31
2.6.4.5. Noroendokrin Etkisi.....	31
2.6.4.6. Epidural Blok Sonrası Hipotermi	31
2.6.5. Epidural Anestezinin Komplikasyonları.....	32
2.6.5.1. Epidural Blok Endikasyonları.....	33
2.6.5.2. Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları.....	34
2.6.5.3. Epidural Anestezide Başarısızlık Nedenleri	34
2.6.5.4. Epidural Uygulama Yöntemleri.....	35

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).....	35
2.7.1. Hasta Kontrollü Analjezi Avantajları	36
2.7.2. HKA Uygulama Yolları.....	36
2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları	36
2.7.4. Hasta Kontrollü Analjezi Komplikasyonları	36
2.8. Lokal Anestezikler	37
2.8.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	39
2.8.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	40
2.8.3. Levobupivakain	43
2.8.4. Farmakokinetik Özellikler	43
2.8.5. Farmakodinamik Özellikleri	44
2.8.6. Anestezik Etki.....	44
2.8.7. Etki Mekanizması	45
2.8.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	45
2.8.9. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	45
2.8.10. Terapötik Kullanımı.....	46
2.8.11. Ağrı Tedavisinde Kullanımı	46
2.8.12. Dozaj ve Verilişi	46
2.9. Opiyoidler	47
2.9.1. Etki Mekanizmaları.....	48
2.9.2. Opiyoid Reseptörleri.....	48
2.10. Morfin	50
2.11. Tramadol.....	51
2.11.1. Etki Mekanizmaları.....	52
2.11.2. Farmakokinetik	52
2.11.3. Sistem Etkileri.....	53
2.11.4. Kardiyovasküler Sistem.....	53
2.11.5. Ürogenital Sistem	54
2.11.6. Santral Sinir Sistemi	54
2.11.7. Uygulama Formları ve Uygulama Yolları	54
3. GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1. İntraoperatif Dönemde Ölçülen Parametreler	55
3.2. Postoperatif Derlenme Ünitesinde Ölçülen Parametreler	58
3.3. Postoperatif Derlenme Ünitesi Sonrası Kliniklerde Ölçülen Parametreler	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. Demografik Özellikler	60
4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi	60
4.3. Derlenme Sürecinde Yapılan Tetkikler	64
4.4. Postoperatif Derlenme Ünitesi Sonrası Kliniklerdeki Değerlendirmeler	65
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	79
8. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Bloke olan spinal sinir liflerinin oluşturduğu klinik durum	24
Tablo 2. Levobupivakain kullanım dozları.....	47
Tablo 3. Verilerin gruplara göre demografik dağılımı	60
Tablo 4. İntraoperatif dönemde elde edilen ortalama kalp atım hızı değerleri.....	61
Tablo 5. İntraoperatif dönemde elde edilen sistolik arteriyel kan basıncı değerleri.....	62
Tablo 6. İntraoperatif dönemde elde edilen diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri	62
Tablo 7. İntraoperatif dönemde elde edilen ortalama arteriyel kan basıncı değerleri	63
Tablo 8. Derlenme sürecindeki gruplara göre VAS ölçüm değerleri	64
Tablo 9. Derlenme sürecindeki gruplara göre HKA ile verilen doz miktarları	65
Tablo 10. Postoperatif dönemde gruplara göre VAS ölçüm değerlerinin dağılımı.....	66
Tablo 11. Postoperatif takipte toplam levobupivakain miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı.....	67
Tablo 12. Postoperatif takipte toplam morfin ve tramadol dozlarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı (median).....	68
Tablo 13. Postoperatif takipte talep edilen doz miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı	68
Tablo 14. Postoperatif takipte verilen (given) doz miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı.....	69
Tablo 15. Gruplara göre hastalardaki hasta konforu dağılımı.....	70
Tablo 16. Postoperatif takipte zaman içerisinde görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımları	71

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Visüel analog skala görünümü	7
Şekil 2. Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı	10
Şekil 3. Ağrı yolları.....	11
Şekil 4. Vertebral kolon anatomisi	17
Şekil 5. Vertebra anatomisi	18
Şekil 6. Vertebral kolon ve ligamentlerin sagittal planda görünümü	18
Şekil 7. Epidural mesafede lokal anesteziğin horizontal yayılımı	19
Şekil 8. Epidural mesafede lokal anesteziğin vertikal yayılımı	20
Şekil 9. Epidural aralıktaki yapılar	21
Şekil 10. Epidural kateter yerleştirilmesi	26
Şekil 11. Vücut dermatomları	28
Şekil 12. Levobupivakainin kimyasal yapısı	43
Şekil 13. Morfinin kimyasal yapısı	50
Şekil 14. Tramadolün kimyasal yapısı	51
Şekil 15. VAS skalası	59

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	: Serotonin
BOS	: Beyinmirilik Sıvısı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EEG	: Elektro Ensefalo Grafi
EKG	: Elektro Kardiyo Grafi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	: Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi
IM	: İntramusküler
KH	: Kalp Hızı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Noradrenalin
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SF	: Serum Fizyolojik
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SSRI	: Serotonin Selektif Geri Alınım İnhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VAS	: Visüel Analog Skala
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
TENS	: Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TSAD	: Trisiklik Antidepresanlar

ÖZET

Major Abdominal Cerrahilerde Postoperatif Analjezi İçin Epidural Levobupivakaine İlave Edilen Tramadol İle Morfin'in Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızda; major abdominal cerrahi uygulanan hastaların postoperatif analjezilerinin sağlanmasında levobupivakainin tek başına ve morfin ile tramadol eklenmiş haliyle, hasta kontrollü analjezi yöntemi ile epidural yol kullanarak, analjezi, hemodinami ve cerrahi stres yanıt'a etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı alınarak majör abdominal cerrahi uygulanacak yaşları 18-65 arasında ASA I-II grubu 60 erişkin hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara preoperatif olarak oturur pozisyonda steriliteye uygun şekilde Tuohy iğnesi (18 G) kullanılarak epidural kateter (20 G) yerleştirildi. Hastalar rastgele Levobupivakain (Grup L), Levobupivakain +Morfin (Grup LM), Levobupivakain+Tramadol (Grup LT) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi uygulanan hastalara operasyon bitiminden 30 dk önce epidural kateterden yükleme dozu olarak: Grup L'e 25 mgr % 0,5 Levobupivakain + 15 mL % 0,9 izotonik, Grup LM'e 25 mg % 0,5 Levobupivakain + 14,5 mL % 0,9 izotonik + 100 mikrogram morfin ve Grup LT'e 25 mgr % 0,5 Levobupivakain + 13 mL % 0,9 izotonik + tramadol 100 mg uygulandı. Preoperatif dönemden itibaren operasyon süresince hastalarımızın hemodinamik parametreleri intraoperatif 5.dk, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk'larda ölçülerek kaydedildi. Hastalara postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi uygulayabilmeleri için cihazları epidural kateterlerine takıldı. Buna göre; Grup L'deki hastalarda bolus dozu Levobupivakain 12 mg, Grup LM' deki hastalara bolus dozu Levobupivakain 12 mg+morfin 1.2 mg, Grup LT'deki hastalara ise bolus dozu Levobupivakain 12 mg+tramadol 12 mg ve 3 grubunda kilitli kalma süreleri 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Postoperatif dönemde hastalar vizüel analog skala, epidural hasta kontrollü analjezi'den talep edilen ve bolus verilen levobupivakain, morfin ve tramadol'ün doz ve sayıları ve yan etkileri yönünden postoperatif 30. dk, 1., 2., 6., 12., 24., saatlerde izlenerek kaydedildi.

Bulgular: Grupların demografik verileri benzerdi. Vizüel analog skala skorlarının Grup L'de Grup LM ve Grup LT'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu, opioid eklenmemiş grup olan Grup L'de Grup LM ve LT'ye göre daha az bulantı kusma görüldüğü saptandı. Çalışmamızda hemodinamik verilerde klinik olarak anlamlı değişikliklerin görülmediği, hiçbir hastada efedrin ihtiyacı olmadığı ve levobupivakain ile motor blok oluşmadığı belirlendi.

Sonuç: Sonuç olarak postoperatif analjezide bir opioid ile kombine edilmiş lokal anestezik ajanın sürekli epidural analjezi şeklinde uygulanması etkin bir yöntemdir. Çalışmamızda yan etki insidansının artmasına karşın en etkili analjezinin Levobupivakain +Tramadol Grubu ile sağlandığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Epidural hasta kontrollü analjezi, levobupivakain, morfin, postoperatif ağrı, tramadol

ABSTRACT

Comparison of Epidural Levobupivakaine Added Tramadol With Morphine Effects For Postoperative Analgesia On Major Abdominal Surgery

Objective: In our study; we aimed to compare levobupivakain with morphine and tramadol added and levobupivakain's effects of response to analgesy, hemodynamic and surgical stress by using epidural way with patient control analgesy method for management postoperative analgesia in major abdominal surgery applied patients

Materials and methods: With approval of Ethic Committee of Faculty of Cukurova University and written informed consent taken adult patients with ASA I-II group age between 18-65 were taken under study. To all patients epidural catheter (20 G) was inserted by using Tuohy needle (18 G) postoperatively in sitting position according to sterility conditions. Patient was grouped to 3 randomly, Levobupivakain (Group L), Levobupivakain+Morphine (group L+M) and Levobupivakain+Tramadol (group L+T). To general analgesia applied patients 30 min. before the finish of operation, 25 mg 0.5% Levobupivakain+15 mL 0.9% izotonic for Group L, 25 mg 0.5% Levobupivakain+14.5 mL 0.9% izotonic+100 microgram morphine for group LM and for Group LT 25 mg 0.5% Levobupivakain +13 mL 0.9% izotonic+ tramadol 100 mg was given as epidural catheter loading dose. Patients' hemodynamic parameters was recorded at intraoperative 5, 15, 30, 45 and 60 min. time intervals during operation period from preoperative term beginning. To be able to apply patient control analgesy to patients at postoperative period equipment was connected to epidural catheter.

Findings: Accordingly; Bolus doses are in patients in the Group L' Levobupivakain 12 mg bolus dose to patients in the Group of LM Levobupivakain 12 mg + morphine 1.2 mg bolus dose to patients in the group is LT. Levobupivakain 12 mg + 10 mg and tramadol all 3 Group will be created to lockout times 15 min. Postoperative Visual analogue scale patients in the period, given the requested bolus from an epidural patient control analgesy levobupivakain, morphine and tramadol dosage and side effects of the numbers, and in terms of post-operative 30. min, and at 1., 2., 3., 4., 24. Hours recorded by at times.

Demographic datas of groups are similar. Visual analogue scale scores are significantly higher in Group L than group LM and LT, less nausea and vomiting are seen in Group L not added opioid than group LM and LT. In our study no significant changes in hemodynamic datas, no need of eferdin in any patients was observed and no motor blockage occurred.

Result: Consequently; Implementation of a local analgesic agent combined with an opioid as continuous epidurally application is an effective method in Postoperative Analgesia. In our search the most effective analgesia against side effect incidence increase is obtained with Levobupivakain +Tramadol group.

Key Words: Epidural patient controlled analgesia, levobupivakain, morfin, postoperative pain, tramadol

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi uygulamaların neden olduğu ağrının postoperatif dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmemesi nöroendokrin ve sempatik sinir sistemini aktive ederek kardiyovasküler iş yükünü artırması, mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik olayların gelişmesine neden olması, derin nefes alamama ve öksürümüne nedeniyle atelektaziye yol açması nedeniyle postoperatif morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur.¹⁻³

Major abdominal cerrahi uygulanan olgularda bu amaçla çeşitli analjezi yöntemleri önerilmiş olmasına karşın günümüzde bu tür cerrahi girişimlerinden sonra ağrı tedavisi için altın standart olarak kabul edilen epidural analjezi yöntemi birçok klinikte güvenle uygulanmaktadır. Ancak uygulanacak yöntem kadar seçilecek ajanın ve kullanılacak dozun da ağrı tedavisinin başarısında önemli rolü vardır.

Epidural anestezi için en sıklıkla lokal anestetikler tercih edilir ve lokal anestetikler içerisinde bupivakain yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bupivakainin S (-) izomeri olan etki başlangıç ve süresi bupivakaine benzeyen, yan etki profili açısından merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri daha az olan levobupivakain tercih edilir ajanlardan biri haline gelmiştir.⁴

Rejyonel uygulamalarda epidural analjezi için lokal anestetikler tek başlarına klinik dozlarda kullanıldıklarında bile hemodinamide belirgin değişikliklere neden olurlar.^{5,6} Yan etkilerini azaltmak ve etkinliklerini artırmak için epidural analjezide lokal anestetiklere adjuvanlar sıklıkla ilave edilir.

Bu amaçla lokal anestetiklere en sıklıkla eklenen adjuvan ajanlar opioidlerdir. Ancak bir çok çalışmada klonidin, magnezyum ve deksmedetomidin gibi diğer adjuvanların da ilave edildiği gösterilmiştir. Buna ilaveten opioidler içerisinde fentanil, sufentanil, morfin gibi opioidler lokal anestetiklerle birlikte sıklıkla kullanılmasına karşın epidural lokal anestetiklerle tramadol'un kombine olarak birlikte kullanıldığı fazla sayıda çalışma yoktur.

Çalışmamızda major abdominal cerrahi uygulanan hastaların postoperatif ağrı tedavisi için epidural hasta kontrollü levobupivakainin analjezi, hasta konforu, hemodinami ve yan etkiler üzerine olan etkinliğini levobupivakain+morfin veya levobupivakain+tramadol kombinasyonları ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1. Tanımı

Birçok kültür ve dinlerde her türlü ağrılı durum seytan isi olarak algılanırdı. Tanrının ağrıya en çok dayanan kişiye cennetin kapılarını açacağına inanılırdı. Kültürel tüm direnmelere rağmen insanlık ve tıp bilimi ağrıyı kontrol etmek için çeşitli yöntemler aramışlardır.

Ağrı Türkçe bir kelimedir. Divan ü Lügat-it Türk adlı ilk sözlüğümüzde (XI. yüzyıl), “ağrımak” ve “ağrıĝ” kelimeleri vardır. Bütün dillerde olduğu gibi Türkçede’de ağrının en eski kelimelerden biri olma olasılığı yüksektir. Açlık, susuzluk gibi acı ve ağrı duygusu canlılığa zorunlu olarak eşlik eder. Latince ceza, işkence, intikam anlamında “poena” sözcüğünden gelen ağrı (pain), tanımı oldukça güç bir kavramdır. Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır. Ancak “ Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi ” (IASP-International Association for the Study of Pain) tarafından yapılan ve bütün dünyanın kabul ettiği ağrı tanımı şu şekildedir. Ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir.⁵⁻⁸

2.1.2. Ağrının Tarihçesi

M.Ö. 2600’lü yıllarda Çinliler, akupunkturun ağrı giderici özelliğini tanımladı.

M.Ö. 2000’lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Serturmer, opiyum alkaloidlerinden morfini izole etti.

1844’de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884’de Cari Koller, kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi.

1948’de Kele, ilk ağrı çizelgesini önerdi.

1965’de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar.

1973’de Pert ve Snyder tarafından, ilk kez opiyoid reseptörleri gösterildi.

1975’de ilk Dünya Ağrı Kongresi Floransa’da toplandı.

1979’da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

2.1.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür.⁷

- Kliniğe göre
- Süresine göre (akut veya kronik)
- Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral, sempatik)
- Mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif, psikosomatik)

2.1.3.1. Kliniğe Göre

Fizyolojik ağrı: Doku hasarı yapabilecek şiddete yakın ancak belirgin bir enflamasyon ya da sinir hasarı yapmayan, bası, yanma, sıcak, soğuk şeklinde olan ve algılandıkları derecenin biraz üzerine çıktığında ağrı oluşturan uyarıların neden olduğu bir duyu şeklidir.⁹

Patolojik ağrı: Enflamasyon veya sinir hasarı sonucu ortaya çıkan ağrıdır.⁷

2.1.3.2. Süresine Göre

Akut ağrı: Neden olan uyaran ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarı ile aniden başlayan ve yara iyileşmesi sürecinde giderek azalan ve kaybolan ağrıdır.⁹ Akut ağrı uyarı işlevi görür ve bir semptomdur.⁵

Beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılır:

Beklenen ağrı; önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Diş çekimi, doğum ve postoperatif ağrı gibi.⁵

Beklenmeyen ağrı; kırık, yanık ve travmalarda görülen ağrıdır.

Kronik ağrı: Üç aydan daha fazla süreyle devam eden ağrıdır. Başlı başına bir hastalık olarak ele alınabildiği gibi sendrom olarak da değerlendirilmektedir.⁵

2.1.3.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre

Somatik ağrı ikiye ayrılır;

Yüzeysel somatik ağrı: Cilt, subkütanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize, keskin, batma, oyulma veya yanma tarzında olan ağrıdır.⁶

Derin somatik ağrı: Kas, tendon, eklem veya kemiklerden kaynaklanan künt, sızlama kalitesinde ve daha az lokalize edilebilen ağrıdır. Uyarının şiddeti ve süresi ağrının lokalizasyonunu etkiler.⁶

Viseral ağrı: Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır.⁷ Gerçek viseral ve parietal olarak ikiye ayrılır;

Gerçek viseral ağrı: Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte olan, yavaş artan, kolay lokalize edilemeyen, yansıma bölgelerine yayılan, künt, diffüz ve orta hatta olan ağrıdır.⁶

Parietal ağrı: Genellikle organ etrafında veya yansıyan uzak bir bölgede bıçaklanma tarzında ve keskin karakterli ağrıdır. Dokuların embriyonik gelişimi, migrasyonu ve afferent uyarı yollarının dağılımına bağlı olarak gerçek viseral ve parietal ağrı, lokalize ve yansıyan olmak üzere ikişer alt gruba daha ayrılır.⁷

2.1.3.4. Mekanizmalarına Göre

Nosiseptif ağrı: Fizyopatolojik bazı olayların ve süreçlerin nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır.⁵

Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerde, travma veya metabolik hastalık sonucu nosiseptörlerin doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkan; uyuşukluk, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme hissi şeklinde algılanan ağrıdır.⁵

Deafferentasyon ağrısı: Somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkan, yanıcı karakterde olan ve duysal kaybın olduğu bölgede görülen ağrıdır.⁶

Reaktif ağrı: Nosisseptörlerin uyarılmasıyla, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu, karşı reaksiyon olarak ortaya çıkan, künt, derin ve sızlayıcı nitelikteki ağrıdır.⁵

Psikosomatik ağrı: Kronik ağrılı hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını toplumun ilgisini ve dikkatini kendi üzerinde toplamak amacıyla ifade ettiği ağrıdır.⁵

2.2. Ağrı Reseptörleri

Ağrının algılanması ve vücudun buna yanıtının bütününe “nosisepsiyon” adı verilir. Bu olayın başlangıcı, ağrıyı algılamaya özelleşmiş sinir uçlarından başlar. Bu özelleşmiş sinir uçlarına nosisseptör adı verilir.⁷

Nosisseptörler, kuvvetli mekanik, termal ve vücutta salgılanan ve nöromediyatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılmaktadır.

Nosisseptörlerin uyarılması ile başlayan depolarizasyon primer afferent lifler (A delta ve C lifleri) tarafından zararlı impulslar olarak merkezi sinir sistemi (MSS)’ne namledilirler.

2.2.1. Nöromediyatörlerin Sınıflandırılması

Nöromediyatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler.⁵

- Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)
- Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)
- Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opiyoid peptidler, somatostatin, vazoaktif intestinal peptid-VİP)

Bu nöromediyatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,

İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,

Primer afferent terminallerinde; VİP, somatostatin ve P maddesi.

2.3. Ağrının Ölçülmesi

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye bir çok farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle olgudan çok iyi anamnez almak, olguyu devamlı gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak olgunun

başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır.

Sağlıklı bir değerlendirmenin ilk koşulu, hekimin hasta ile sıkı bir diyaloga girmesidir. Olgunun kendisinin dinlendiğini ve şikâyetinin ciddiye alındığını hissetmesi gerekir. Olgunun demografik verileri, geçmiş ağrı hikâyesi ve tedavileri ile genel anamnezi değerlendirilmelidir.⁷

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar iki grupta toplanmaktadır.

- Tip I Ölçümler,
- Tip II Ölçümler.

Tip I Ölçümler; Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemler;

Fizyolojik yöntemler;

- Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma,
- Kardiyovasküler parametrelerde değişme,
- Solunumsal parametrelerde değişme,

Nörofarmakolojik yöntemler;

- Plazma Beta-Endorfin düzeyi ile ters ilişki,
- Cilt ısısında değişme,

Nörolojik yöntemler;

- Sinir iletim hızı,
- Uyarılmış yanıtlar,
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'dir.

Tip II Ölçümler; Bu ölçümler, ağrının subjektif olarak şiddetini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

Tek boyutlu yöntemler;

- Sayısal Skalalar,
- Kategori Skalaları,
- Visüel Analog Skala (VAS) ları.

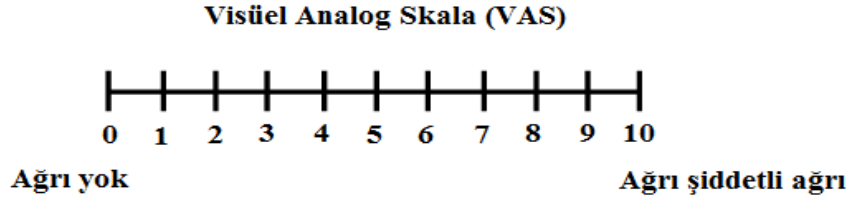
Hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

Sayısal Skalada; 0 (ağrı yok)-100 (olabilecek en şiddetli ağrı).

Kategori Skalasında, ağrı yoktan, dayanılmaz dereceye kadar 5 kategoriye ayrılır.

Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.

Visüel Analog Skalada; Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm (100 mm)'lik bir cetvel üzerinde algıladığı ağrının şiddetini tanımlar.



Şekil 1. Visüel analog skala görünümü¹⁰

II-Çok Boyutlu Yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı sorgulaması olup; ağrıyı sensoryal, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım soruyu içerir.¹⁰

2.4. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi

Ağrı hissini oluşmasının; sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir.^{11,12} Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir.

- Transdüksiyon: Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

- Transmisyon: Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir.

- Modülasyon: Spinal kordda nosiseptif transmisyonun nöral etkenler ile değişime uğramasıdır.

- Persepsiyon: Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır. Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yollar aracılığı ile olmaktadır.¹²⁻¹⁴

2.4.1. Birinci Sıra Nöronlar

Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu; ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal

kordun dorsal boynuzunda, diğer ucu; innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere; eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir.^{12,13}

Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

- Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Miyelinli Aδ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. ileti hızı 5 - 30m/ sn dir.

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

- Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler.

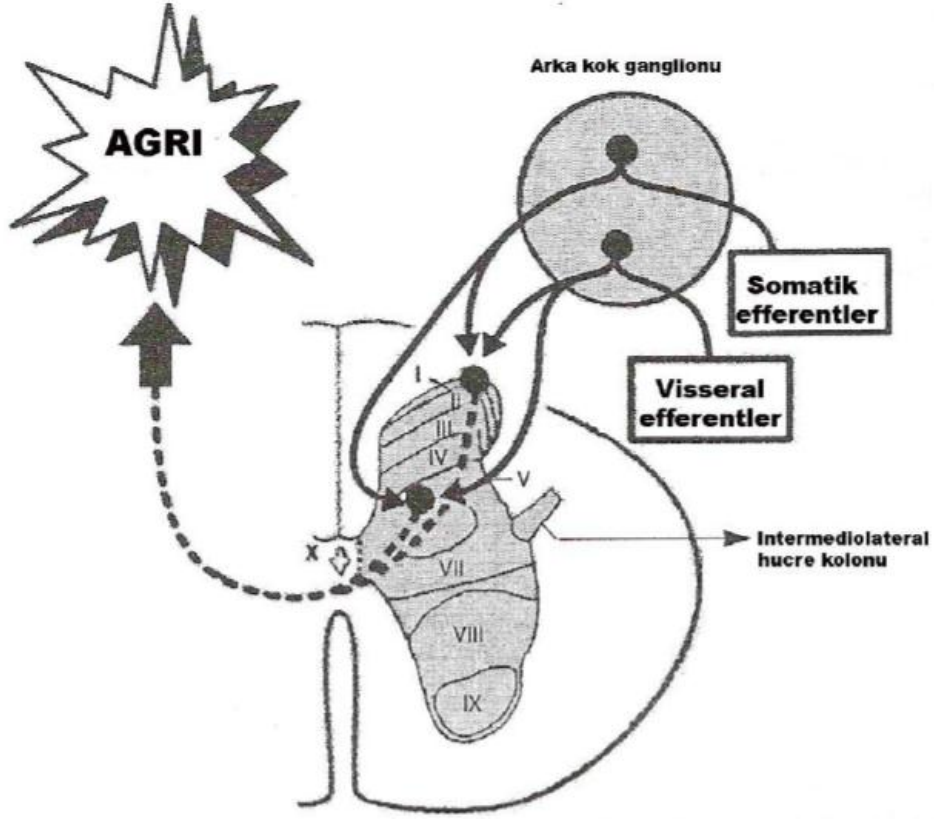
Somatik nosiseptörler; ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir.¹⁴

Viseral nosiseptörler ise; iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, CGRP, bazı prostagladinler, adenzin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir. Birinci sıra nöronlardan bazılarının özellikle; C liflerinin bir bölümünün ventral sinir kökü yolu ile spinal korda girdikleri gösterilmiştir. Rizotomi (dorsal sinir kökü transeksiyonu) sonrası bazı hastaların ağrı duymaya devam etmesi buna bağlıdır. Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls; aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleksi, anterior boynuzda ki motor nöronları uyararak motor refleksi neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar; ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, lissauer traktusunda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı ve aşağı yönde seyrederek. ikinci sıra nöronlarla da çoğunlukla internöronlar aracılığı ile iletişim kurarlar.

2.4.2. İkinci Sıra Nöronlar

İkinci sıra nöronlar; nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılar ile ilgili) nöronlar veya WDR (wide dynamic range) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A α , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar. Rexed spinal kordu 10 laminaya ayırmıştır. Lamina I ve II somatik nosisepsiyon ile ilgilidir.²³ A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia jelatinoza adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opiyoidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal uyarıları alır. Lamina V viseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır (Şekil 2).

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 ise preganglionik sempatik nöronları içerir ve intermediolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronları barındırır. Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktus; spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. ikinci sıra nöronları; anterior komissurda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrilateral tarafında 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 ayrılabilir. Neospinotalamik yol, filogenetik olarak daha yenidir ve kalın liflerden oluştuğu için impuls iletimi hızlıdır, talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir. Ağrılı uyarının; şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir.¹⁴



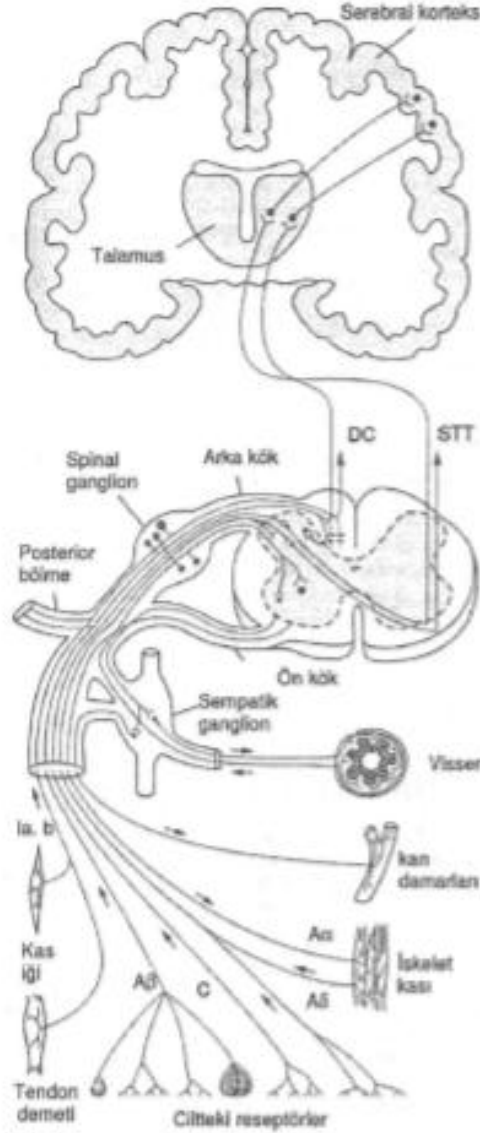
Şekil 2. Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı¹²

Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir. Bazı hastalar kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder, bu da alternatif ağrı yollarının olduğunun göstergesidir. En önemlileri spinoservikal traktus (lateral servikal traktusa karşıya geçmeden çıkar ve kontralateral talamusta sonlanır), spinohipotalamik ve spinotelensefalik traktuslar (talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur), ve spinoretiküler traktustur (ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumludur).¹³

2.4.3. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil 3). Ağrı persepsiyonunun (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duysal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissurun superior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nukleuslarında ki nöronların çoğu primer somatik duysal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun

intralaminar ve medial nukleusları ise; anterior singulat girusa projeksiyon yapar. Üçüncü sıra nöronlarının; ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3. Ağrı yolakları¹²

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır.

Tanımlamada yer alan “akut” ifadesi, bu sorunun geçici olduğunu düşündürmekte, “postoperatif” ifadesi ise, ortaya somut bir neden koyduğundan, patolojik yönü göz ardı

edilmektedir. Ağrı, adeta cerrahi girişimin, doğal bir bedeli olarak görülmekte, ortadan kaldırılması için harcanması gereken çaba ve disiplinin önemi küçümsenmektedir. Ağrıyı gidermek için uygulanan geleneksel ve yetersiz yöntemler, cerrahi klinikler genelinde, belirli bir disiplin altında uygulanamamakta, daha da önemlisi bu eksikliğin operasyon sonrası döneme olumsuz etkileri dikkate alınmamaktadır. Oysa postoperatif ağrı, birçok organ sisteminin aktivitesini olumsuz etkileyerek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bunun sonucu olarak olgular bu dönemde ek sorunlarla karşı karşıya kalmakta, postoperatif dönemde iyileşme sürecinde uzama olup hasta konforu kötüleşmektedir.

Postoperatif dönemde hastanın iyi bir konumda olabilmesi; fiziksel ve emosyonel olarak ameliyata iyi hazırlanması, anestezi ve cerrahinin güvenilir olması, fiziksel ve emosyonel travmanın minimal olması ve hastanın mümkün olduğunca kısa süre içerisinde iyileşerek normal hayatına geri dönebilecek şartlarda bulunması ile mümkündür.⁸

Ağrının algılanmasındaki kişisel farklılıklar, cerrahinin ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastanın hastaneye gelişi ile başlayan, operasyon ve anestezi ile ilgili bilgi yetersizliğinden kaynaklanan bilinmeyene karşı duyulan korku “anksiyete” nin artmasına neden olacaktır. Anestezi öncesi bilgi aktarımı ile sağlanan ‘Psikolojik Premedikasyon’ postoperatif analjezi sağlamada ilk adımı oluşturmaktadır. Olgunun kültürel, sosyoekonomik, aile, kişisel nedenler (yaş, cinsiyet, ağırlık gibi) ile operasyonun süresi, türü ve yeri, stres yanıtın oluşmasına etki etmektedir. Bu faktörlerin herbiri hastalarda büyük önem kazanabilirse de, çoğunlukla cerrahi girişimin yeri çok önemlidir. Üst karın ve göğüs bölgelerine yapılan girişimler daha şiddetli ve uzun süreli ağrı oluşturur, ayrıca solunuma olumsuz etkileri hemen gözlenebilir.¹²

2.5.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Postoperatif analjezinin gerekliliği; hastanın postoperatif konforunu sağlamanın yanında ağrının değişik sistemlere olan olumsuz etkilerini de kaldırma gereksiniminden kaynaklanmaktadır.

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana

geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ve ilacın yanlış kullanımından doğan hatalarda mortalite ve morbiditeyi arttırabilir.

Solunum Sistemi: Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir.¹⁰

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlandırılması, interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel residüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeni ile öksüremiyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniye kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar.

Kardiyovasküler Sistem (KVS): Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.¹¹

Koagülasyon Sistemi: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.¹³

Gastrointestinal sistem: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır. Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır.¹² Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yonteme ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batın ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opiyoid ise sistemik

opiyoid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.

İmmün Sistem: Cerrahi sonrası hücresel ve humoral immun fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin (opiyoid hariç) etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Endokrin Sistem: Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır; 1-Vücut sıvılarındaki değişiklikler. 2-Doku ve kandaki H₂O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler. 3-infeksiyon. 4-Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler. 5-Ruhsal etkilenmeler. 6-Ağrı. Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve başta sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.¹¹

Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Bugün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir. Bu katkının ne ölçüde olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan analjezi sağlanmasının da kendisine göre olguya getirdiği riskler vardır. Bu riskler deneyimsizlikte ve yetersiz gözleme halinde postoperatif mortalite ve morbiditeyi direkt olarak arttırabilecek niteliktedirler.¹³

2.5.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Operasyon sonrası ağrı özellikle ilk 48 saat içinde

çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır.

Perioperatif analjezi ile ağrıyı ortadan kaldıran teknikler postoperatif dönemde de etkilerini gösterirler. Örneğin sistemik analjezi yerine epidural analjezi uygulanması ile erken ambulasyon ve hastanede kalış süresinde kısalma görülebilir. Epidural veya intratekal uygulanabilen opioidler, sistemik uygulamaya göre çok daha düşük dozlarla sadece cerrahi bölgede etkin analjezi sağlarlar. Üst ekstremitelerdeki girişimlerde çeşitli blokaj yöntemleri ile örneğin; brakial pleksus, interskalen veya aksiller pleksus blokajı gibi selektif analjezi sağlanabilir. Sadece unilateral üst abdominal veya torakotomi gibi girişimler için uygun olabilen interkostal sinir bloğunun postoperatif opioid gereksinimini ve pulmoner komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Olgunun ağrı duyduğunda analjezik uygulamasını mümkün kılan elektronik kontrollü infüzyon pompasına sahip hasta kontrollü analjezi cihazı da olgulardaki serum analjezik düzeyi dalgalanmalarını ortadan kaldırmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz. Bu yöntemleri aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz.¹²

2.5.2.1. Farmakolojik Yöntemler:

Uygulama yolu;

- Sistemik: İntravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal, transdermal.
- Rejyonel: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj.

Uygulama yöntemi;

- Gerektiğinde (Pro renata-PRN) uygulama,
- Belirli aralıklarla (İntermitan) uygulama,
- Sürekli İnfüzyon,
- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).

2.5.2.2. Non-Farmakolojik Yöntemler

Stimülasyon analjezisi;

- Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),
- Elektrod İmplantasyonu,
- Akupunktur.

Psikolojik yöntemler;

- Psikolojik Premedikasyon,
- Grup Terapisi,
- Hipnoz,
- Biofeedback.

Kriyoanaljezi.

2.6. Epidural Analjezi

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lomber veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir. Ancak klinik uygulamada, epidural anestezi dendiğinde lomber epidural anestezi anlaşılmaktadır.¹⁵

Epidural anestezi ilk kez 1895’de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921’de de Pages tarafından lomber bölgede yapılmıştır.¹⁵ Peridural anestezi 20. yüzyılın başında bulunmasına rağmen ancak 1940 ve 1950’lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

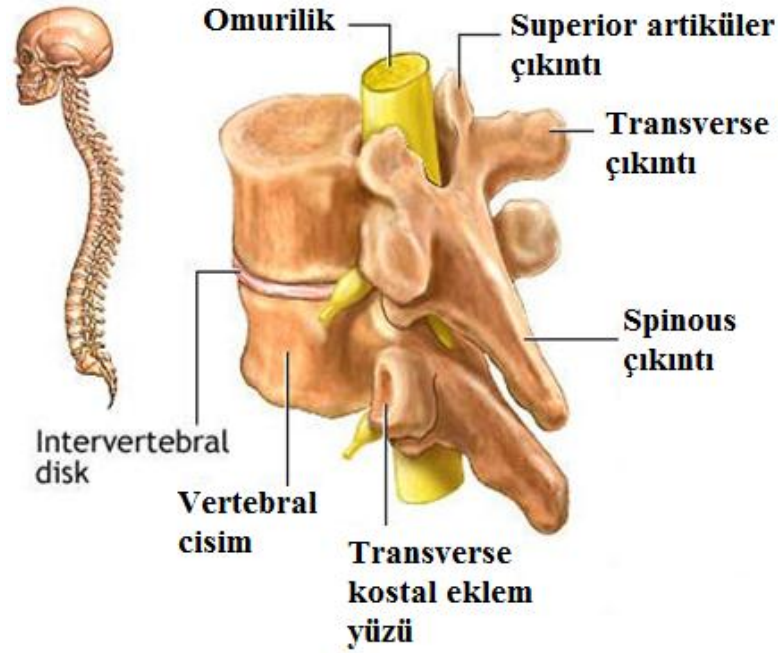
Touhy’nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır.¹⁶ Dawkins ve Bromage’nin 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır.¹⁷

2.6.1. Epidural Aralığın Anatomisi

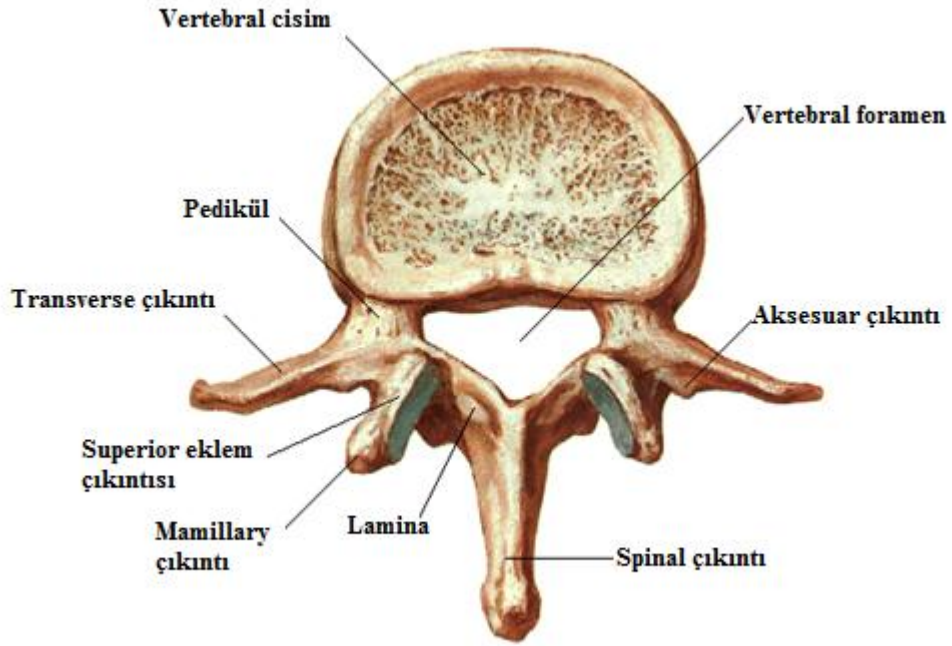
Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Tipik bir vertebranın anterior bölümü korpus,

posterior bölümü arkusdan oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde “processus transversus”lar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı “processus spinosus”tur. Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir.¹⁵

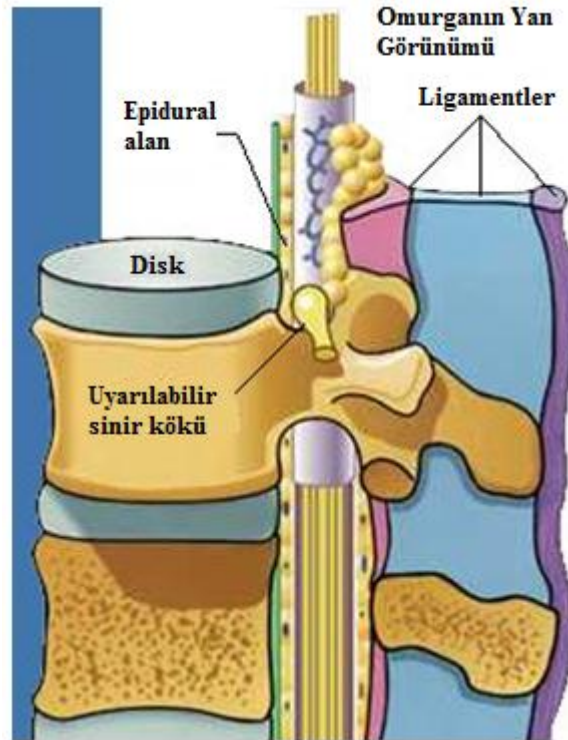
Arkada laminalar arasında oluşan interlaminer foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Bu foramenler normalde üçgen biçiminde iken gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alırlar.¹⁶



Şekil 4. Vertebral kolon anatomisi¹⁵



Şekil 5. Vertebra anatomisi¹⁶



Şekil 6. Vertebral kolon ve ligamentlerin sagittal planda görünümü¹⁶

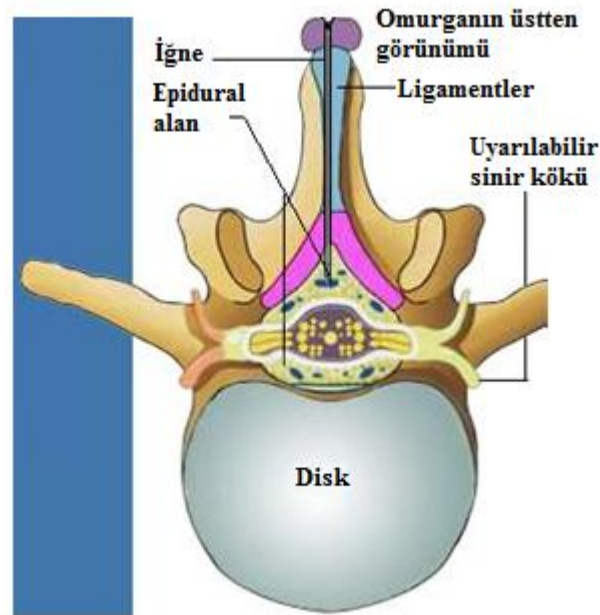
Sagittal planda orta hattın girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt-ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur. Bu ligamentler lomber aralıkta daha kalındır. Epidural aralıktan

sonra dura mater yer alır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılmaktadır. Spinal kanalı saran zarlar, beyni saran zarların devamıdır. Bunlar dura mater, araknoid ve pia materdir. Spinal kord foramen magnum hizasında başlar. Konus medullaris halinde sonlanır.¹⁵

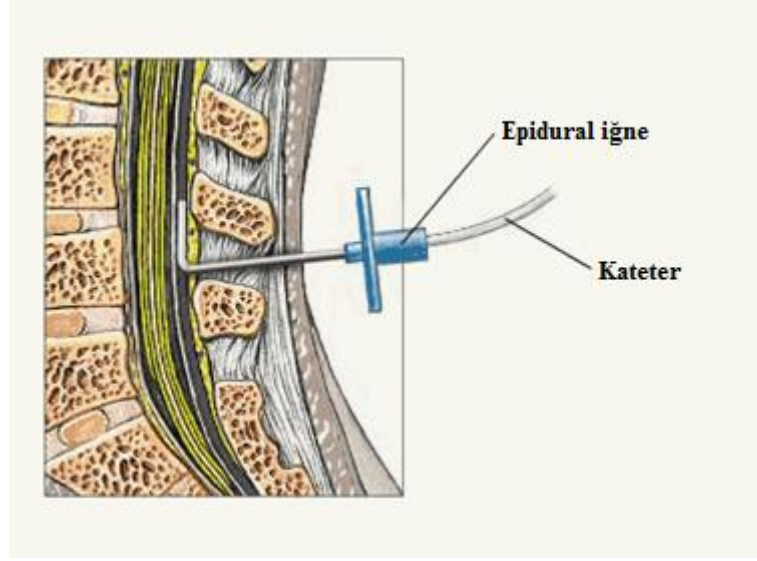
Spinal kordla vertebral kolon arasındaki farklı gelişim sonucu spinal segmentlerle vertebralar aynı seviyede bulunmaz. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile 31 çift spinal sinir oluşur. Spinal kordun sonlanma hizasından sonra lomber ve sakral sinirler kauda equinayı oluştururlar. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder.¹⁵

Epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Ventral olarak dura ile, dorsal olarak ligamentum flavum ile bağlanır. Foramen magnumdan sakral hiatusa uzanır. Ligamanlar vertebral kolonu bir arada tutar ve medulla spinalisi korurlar. Ponksiyon yapılırken bu ligamanların oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir.^{18,19}

Epidural boşluğun hemen yanında dural “cuft”larla karşılaşılır. Boşluk intervertebral foramenler yoluyla paravertebral alanla ilişkidir. Bu bölgedeki ince dura, lokal anestezi maddelerin serebrospinal sıvıya erişimine izin verir ve epidural anestezi için bir temel oluşturur.¹⁵



Şekil 7. Epidural mesafede lokal anesteziğin horizontal yayılımı¹⁵



Şekil 8. Epidural mesafede lokal anestezinin vertikal yayılımı¹⁵

Böylece, epidural anestezide lokal anestezik maddeler nöral dokulara doğrudan enjekte edilmez, enjeksiyon noktasından diffüzyonu gerektirir. Bu nedenle enjekte edilen ilaç miktarı, her spinal segment için spinal anestezide olduğundan daha fazladır.²⁰

Bu potansiyel aralık; areolar adipoz bir doku içinde dural kılıfları ile birlikte spinal sinirleri, spinal arterleri, lenfatikleri ve oldukça geniş bir venöz pleksusu içerir. Bu venler valvsizdir ve aşağıda pelvik, yukarıda intrakraniyal venlerle, önde ise intervertebral foramenler yolu ile torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle epidural enjeksiyon ile verilen lokal anestezik madde veya hava, bu venler yolu ile kalbe ve beyne ulaşabilir.

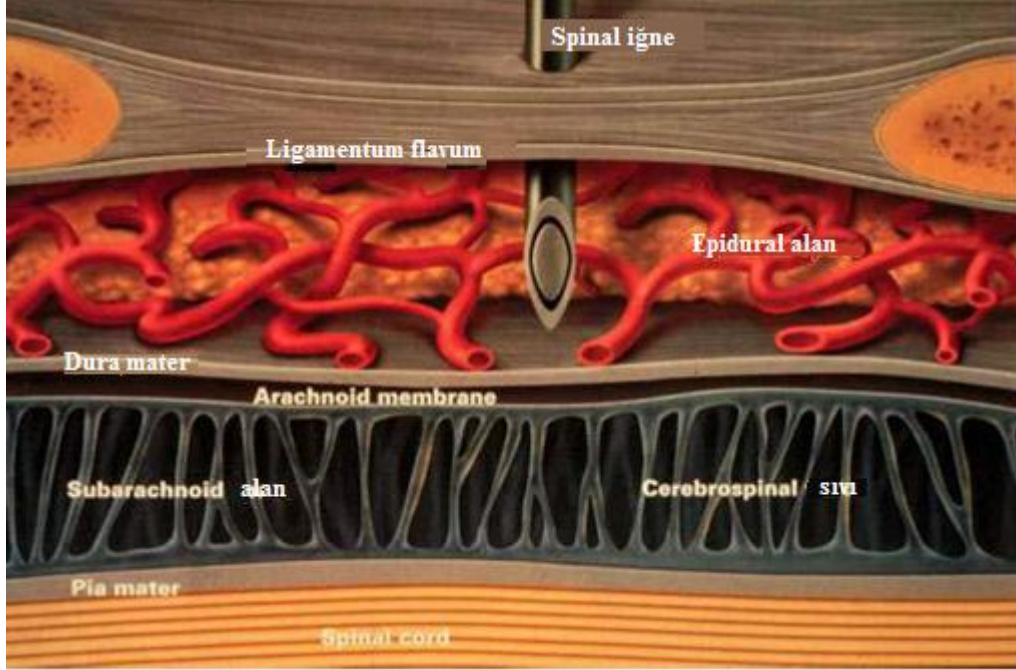
Ven boşlukları dahil olmak üzere geri dönüşte herhangi bir engelle karşılaşılması kollateral akımdan kaynaklanan azigos sisteminin konjesyonuna neden olacaktır. Bu durum, intraabdominal basıncın arttığı (örn; asit, obezite, hamilelik v.b.) hastalarda meydana gelir.

Kanamalardan ya da iğnelerin ve kateterlerin doğrudan epidural boşluktaki venlerin içerisine yerleştirilmesinden kaçınmanın en iyi yolu, epidural aralığa girişte mümkün olduğunca orta hatta yakın kalmaktır.²¹

Epidural anestezide belli referans noktaları vardır

- C7 Belirgin spinöz çıkıntı
- T2 Anterior axiller çizgi
- T4 Meme başı

- T6 Ksifoid proçes
- T7 Skapula alt ucu
- T10 Umbilikus
- L4-5 Spina iliaca superiorposterior



Şekil 9. Epidural aralıktaki yapılar²¹

Spinal kord eriskinlerin % 90'ında birinci lomber vertebranın alt sınırında onlandığından, ikinci lomber vertebra hizasından sonra dura sadece kauda equinayı içerir. Bu sayede konus medullarisin iğne ya da kateter ile zedelenme riski, L2 seviyesinin altından yapılan dural ponksiyonlarda çok azdır. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder.

Ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe genç eriskinlerde L3-4 aralığından girildiğinde 4-7 cm aralığında değisir. Epidural aralık lomber bölgede dorsomedian hatta en genis (5-6 mm) iken, dura kalınlığı bu bölgede en azdır (0,66-0,33 mm).^{4,23}

Dura mater: Posterior tabaka ve spinal kordu saran koruyucu tabaka olmak üzere iki kattan oluşmuştur. Üst sınırı foramen magnum hizasına, alt sınırı ise S2 seviyesindeki sakrokoksigeal ligamandır. Yanlarda ön ve arka köklerin birleşme yerlerine kadar incelerek devam eder. Medulla spinalisten çıkan ön ve arka arka sinir

kökleri durayı delip dural kafı oluştururlar. Dural kaf bölgesinde epidural aralığa verilen ilaç kolayca beyin omirilik sıvısı (BOS) içine diffüze olabilir.

Epidural aralık; dura ile vertebral kanal arasındaki potansiyel mesafedir. En geniş bölgesi lomber bölgede ve arka kısımdadır. Normalde cilt-epidural aralık uzaklığı 4-6 cm dir. Lomber bölgede epidural aralık 5 mm genişlikte olup, gevşek areolar doku, yağ dokusu, dural kılıflar ile birlikte spinal sinirler, damarlar, lenfatikleri içerir. Epidural alanda arter yoktur, ancak anterior spinal kordun ana kollateral akımı, lateral sınırın çok yakınından geçmektedir. Lomber ve torakal bölgelerde anterior spinal kordun segmental ve unilateral kanlanması Adamkiewicz arteri tarafından sağlandığından orta hattan uzaklaşıldığında zedelenme riski vardır.²¹

Araknoid: Dura materin altındaki zardır ve serebral araknoidin devamıdır. Dura ile sıkı temasta olup S2'de sonlanır. Dura ile araknoid arasında potansiyel bir boşluk vardır. Spinal ya da epidural anestezi yapılırken eğer ilaç bu boşluğa verilirse tek taraflı, yama şeklinde veya beklenenden daha yüksek seviyede anestezi oluşur.

Pia mater: En içteki üçüncü zardır. Çok ince ve vasküler yapıda olup spinal korda yapışmıştır. Araknoid ile piamater arasındaki boşluğa subaraknoid boşluk denir. Burada iki tabakayı birleştiren trabeküller, damarlar, spinal sinirler ve beyin-omirilik sıvısı bulunur.²²

Subaraknoid aralık S2 hizasında sonlanır. Spinal korda zarar vermeden spinal anestezi L2-S2 arasından yapılabilir. Epidural anestezide ise en güvenli aralık L2-L3 ile L3-L4 aralıklarıdır.

Medulla Spinalis: Medulla oblongatanın bir uzantısı olarak foramen magnum seviyesinden başlayarak erkeklerde L1, kadınlarda L2 nin ortalarına kadar uzanır. Bu seviyenin altından itibaren cauda equina adı verilen lomber, sakral ve koksigeal sinir köklerinden oluşan bir sinir demeti olarak devam eder. Medulla spinalisten 31 çift spinal sinir çıkar.^{21,23}

BOS: Lateral ve üçüncü ventrikülde kanın ultrafiltrasyonu sonucu ortaya çıkar. Berrak renksiz bir sıvıdır. Total 120-150 ml dir ve günde 500-800 ml üretilir. Serum ozmolalitesiyle yakın ilişkilidir, ozmolalitedeki azalma BOS üretimini azaltır.

Arterler: Spinal kordun kan akımı üstte beyin arterlerinden ve altta subklavyen, aortik ve iliak arterlerin spinal dallarından sağlanır. Spinal arterler bir anterior spinal arter ve iki posterior spinal arterden oluşur.

- Anterior Spinal Arter: Vertebral arterlerden kaynaklanır ve anterior longitudinal sulkus içinde aşağı iner. Tektir ve çok az arterle anastomoz yapar. Kordun 2/3 ön kısmı ile merkezini kanlandırır. Bu bölge iskemiye çok uyarlıdır. Bu arterin hasarında motor defisit olur.

- Posterior Spinal Arter: Posterior inferior spinal arterlerden kaynaklanır ve spinal kordun 1/3 arka kısmını kanlandırır.

Venler: Epidural venöz pleksuslar dural kese çevresinde ve spinal kanal boyunca uzanır. Epidural venöz pleksuslar dural kese çevresinde ve spinal kanal boyunca uzanır. Epidural venöz pleksuslar üstte serebral venöz sinüslerle bağlantılıdır. Medulla spinalisin venleri pleksus venöz vertebralis internusa direne olur. Bu yapılar azigos ve hemiazigos venleri ile bağlantılıdır. Altta ise epidural venler sakral ve pelvik plexus aracılığı ile inferior vena kavaya direne olur.

Ligamanlar; Vertebral kolonun stabilitesini ve esnekliğini sağlayan bağlardır.²¹

- Supraspinöz ligaman; C7'den sakruma kadar uzanır. C7 üstünde oksipital bölgeye kadar Ligamentum Nukae olarak devam eder. Lumbar bölgede kalınlaşır.

- İnterspinöz ligaman; spinöz çıkıntılar arasındaki ligamandır. Lumbar bölgede kalınlaşır.

- Ligamentum flavum; üstteki vertebranın alt laminasını alttaki vertebranın üst laminasına birleştiren sarı elastik liflerdir. Artiküler çıkıntıların tabanından başlar.

- Longitudinal ligaman; vertebra korpuslarını birbirine bağlar.

2.6.2. Epidural Anesteziğin Fizyolojisi

Epidural aralığa verilen lokal anestetiklerin çeşitli kaçış yolları vardır. Bunlar;^{17,24}

- İntravertebral foramina

- İlacı absorbe ederek bölgeden uzaklaştıran kan damarları ve lenfatikler

- Semipermeabl membran görevi yaparak, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesini sağlayan duramater,

- İlacı absorbe eden epidural yağ dokusudur.

Epidural aralığa verilen lokal analjezikler etkilerini aşağıda sıralanan bölgelerde gösterirler:²⁵

- Epidural aralıktaki sinir köklerinde,

- Paravertebral alanda dural kılıfını kaybetmiş sinir köklerinde,

- İntradural bölgedeki sinir köklerinde,
- Subperinöral ve subpial boşluklara diffüze olarak.

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, miks spinal sinirler, ak ve gri kommünikan dallar, visseral afferent liflerdir.²⁵ L5 ve S1'deki çok büyük spinal sinirler, epidural boşlukta bloke edilmesi en zor sinirlerdir ve bu sinir köklerinin baskılanmasını gerektiren cerrahi işlemler epidural anestezi ile diğer bölgesel tekniklerde olduğundan çok daha zor olabilir.²³ Epidural aralığa verilen lokal anestetik madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder. Böylece periferden gelen afferent implusların ilerlemesi engellenir. Bloğun geri çekilmesi ise bunun tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2-4 segment yukardadır.

Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır.²¹

Tablo 1. Bloke olan spinal sinir liflerinin oluşturduğu klinik durum

Bloke olan spinal lifler	Klinik
Preganglionik sempatik lifler	Hastanın ayakları ısınır
Isı duyusunu taşıyan duyuşal lifler	Önce soğuğu sonra sıcaklığı algılayamaz.
Ağrı duyusunu taşıyan lifler	İğne batmasını algılayamaz
Dokunma duyusunu taşıyan lifler	Derin duyu kaybolur
Motor lifler	İskelet kasında motor blok

2.6.3. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Epidural anestezi ile uygun anestezi koşullarının sağlanması için yeterli sayıda dermatomun etkilenmesi gerekir. Anestezi düzeyini etkileyen faktörler şunlardır:

Lokal anestetik solüsyonun volüm ve konsantrasyonu uygun doz basitleştirilirse, anestezi uygulanacak her bir spinal segment için 1-2 mL anestetik madde olarak belirlenebilir.

Enjeksiyonun yeri: Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon en uygun yaklaşımdır.^{25,26} Epidural aralığın genişliği kranial yöne doğru giderek azaldığından, aynı miktar lokal anestetik ile torasik bölgede, lomber bölgeye oranla daha fazla segment bloke olur.

Hastanın pozisyonu: Çalışmalarda enjeksiyon sırasında hasta duruşunun anestetik ajanın yayılımını etkilemediği gösterilmiştir.²³ Büyük sinir köklerini (L5-S1-S2) içeren işlemlerde oturur pozisyonadaki doz enjeksiyonu hastalarda başarılı blok

olasılığını artırmaktadır. Enjeksiyon sonrası hastanın pozisyonu ilgili tarafa yayılımı belirginleştirir.^{26,27}

Hastanın yaşı: Yaş arttıkça bloke edilmek istenen segment başına verilen lokal anestezi miktarı azalır.^{17,25,26}

Hastanın boyu: Boy uzadıkça segment başına verilecek lokal anestezi gereksinimi artmaktadır.¹⁷

Hastanın kliniği: Gebelik, intraabdominal kitle ve asit gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda alt bölgelerden venöz dönüş, vertebral ve epidural pleksuslara dağılır. Bunun sonucunda da epidural aralığın hacmi daralır ve ilacın yayılımı artar.^{17,25,26}

Lokal anesteziğin;

- Çeşidi; etki süre ve kaliteleri farklıdır.

- Lokal anesteziğe vazokonstriktör eklenmesi; blok süresi uzar, bloğun kalitesi artar.

- Lokal anesteziğin pH ayarı; lokal anesteziklerin ticari pH' sı 3,5-5,5'dur. Bu pH'da iyon halinde bulunurlar. Lokal anesteziğin ajanının enjeksiyondan hemen önce karbonasyon ve sodyum bikarbonat eklenmesi gibi işlemlerle fizyolojik pH'a yükseltilmesi, etki başlangıcını hızlandırabilir ve belki de ulaşılan blok yoğunluğunu artırabilir.

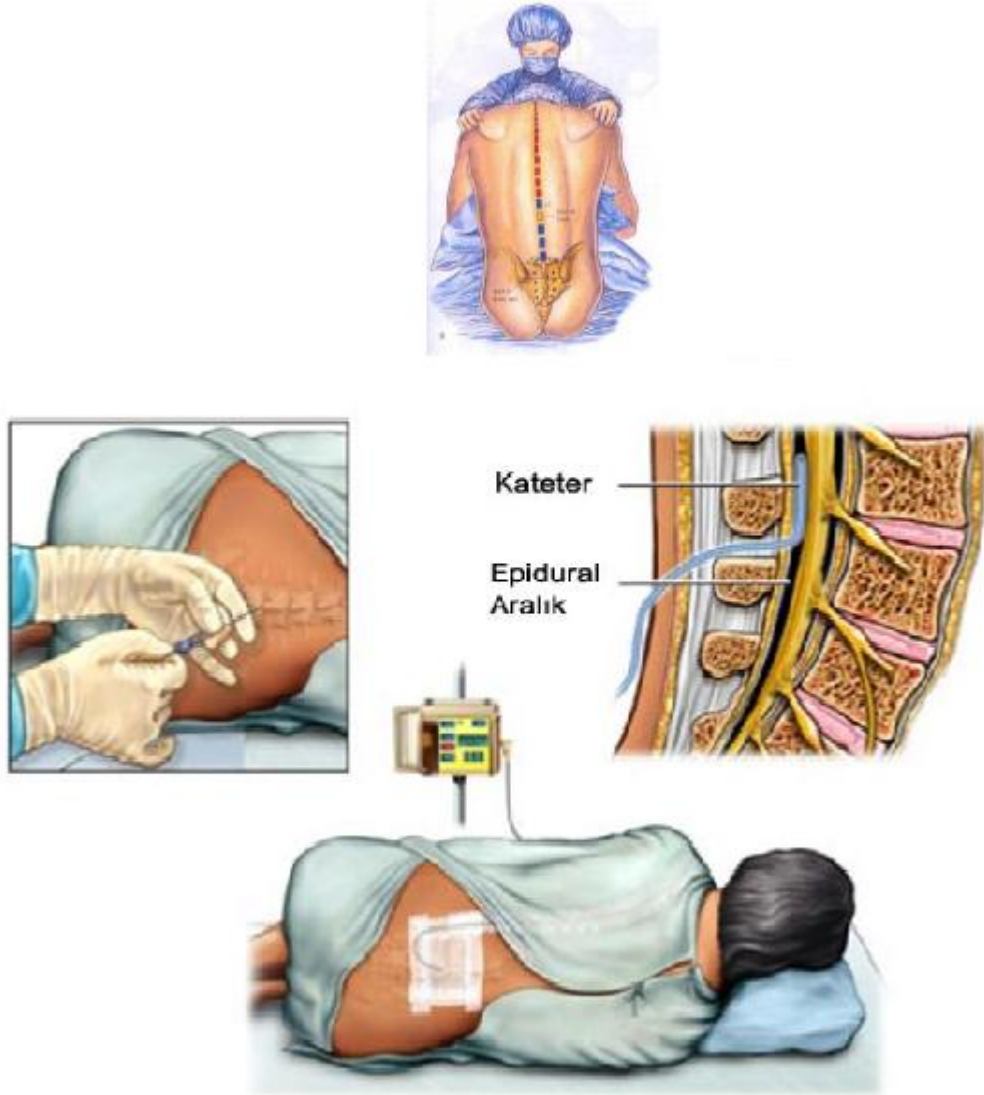
- Lokal anesteziğe opiyoid veya alfa 2 agonist (örneğin; klonidin) eklenmesi ile sensoryal blok daha iyi olur, anestezi alanı büyür, motor blokta değişiklik olmaz.^{24,25}

Teknik: Epidural kateter epidural aralığın en geniş olduğu bölgeler olan L₃-L₄ veya L₄-L₅ aralığından girilir. Cilt epidural arası yaklaşık 4-7 cm arasındadır. Bu aralıktan uygulanan epidural kateter ile T₁₀-S₅ arasında nöral blok sağlanabilir.

Epidural mesafede servikalden sakrala kadar azalan bir negatif basınç vardır. Bu negatif basınç intervertebral foramenler yolu ile negatif intraplevral basıncın yansımaları veya epidural iğnenin durayı itmesi sonucunda oluştuğu kabul edilir.

Epidural aralığın tespitinde direnç kaybı ve asılı damla teknikleri kullanılır. Gebelerde artmış olan intraabdominal basınca bağlı epidural venlerde genişleme olur ve basınç artar. Negatif basınç ortadan kalkacağından dura delinmesi ve intratekal enjeksiyon riski artar. Median yaklaşım paramedian yaklaşıma oranla venöz ponksiyon riski açısından daha güvenlidir.

Epidural analjezinin idamesi için epidural aralığa kateter yerleştirilebilir. intervertebral foramenlerden çıkma olasılığı olduğundan epidural aralıkta kateter 4 cm'den fazla ilerletilmemelidir.



Şekil 10. Epidural kateter yerleştirilmesi²⁵

2.6.4. Komplikasyonlar

Bradikardi: Preganglioner kardiyoakseleratör liflerin blokajı ve sağ kalpteki gerilme reseptörleri aracılığıyla gelişir. Tedavi için atropin sülfat verilir.

Yetersiz analjezi: Uygulanan tekniğe ve anestezi uzmanının tecrübesine bağlı olarak analjezi seviyesinde yetersizlik olabilir.

Hipotansiyon: Sempatik blokajın başlaması ile arter ve arteriollerde dilatasyon olur periferik vazodilatasyon ve artmış venöz kapasite sonucunda total periferik direnç ve kan basıncı düşer. Hipotansif yanıt önceden volüm açığı varsa daha belirgin olur. Epidural analjezi öncesinde volüm ekspansiyonu ve aortokaval basının engellenmesi hipotansiyon gelişme olasılığını azaltır. Eğer hastanın tansiyonu başlangıç değerinden % 20-25 daha fazla düşme olursa tedavi başlanmalıdır. Hastaya maske ile oksijen verilir ve vazopressör ajanlar verilir. Vazopressör ajanlardan efedrin uterus kan akımını azaltmadığından tercih edilebilir.^{28,29}

İntravenöz enjeksiyon: Epidural analjezinin en ciddi komplikasyonlarından biri intravasküler enjeksiyondur. Epidural enjeksiyon sırasında veya epidural kateterin intravasküler alana migrasyonu sonucu gelişebilir. Tinnitus veya peroral uyuşmadan konvülzyon ve kardiyovasküler kollapsa kadar gidebilen ciddi sistemik reaksiyonlara yol açabilir. Acil tedavi gerektirir.

Subdural enjeksiyon: istenmeyen dura delinmesi % 0.1-7,6 arasında gelişebilmektedir. Gebelerde direnç kaybı yöntemlerinin epidural aralık basıncının yüksek olması nedeniyle duranın kazara delinme olasılığı daha yüksektir. Bu durumda anestezi uzmanı iğneyi geri çekip başka bir aralıktan tekrar denemelidir. Duradaki delikten intratekal alana bir miktar lokal anestezi ajan geçebileceğinden yüksek blok seviyeleri gözlemlenebilir.³⁰

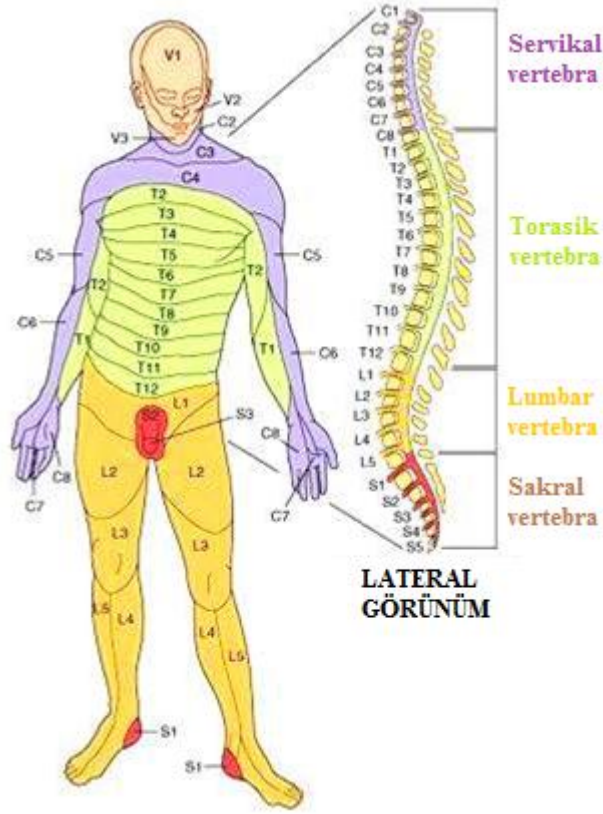
Yüksek seviyeli blok: Kateterin yanlışlıkla subdural yerleşmesi sonucu gelişebilir. Aspirasyon testi tek başına yeterli olmayabilir. Yüksek doz lokal anestezi uygulamadan önce test dozu verilmeli ve yeterli süre bekleyerek spinal anestezi bulgularının olup olmadığını tespit etmek gereklidir. Yüksek seviyeli blok gelişme olasılığına karşı resüsitasyon ve entübasyon koşulları hazır olmalıdır.³¹

Titreme: Vücut ısısından soğuk lokal anestezi ajan uygulanması sonrasında spinal kanaldaki soğuğa duyarlı yapıların uyarılmasına bağlı olarak gözlemlenebilir.

Sırt ve bel ağrısı: Kalın iğeler ile tekrarlayan iğne batmaları sonucunda bel ve sırt ağrısı gözlemlenebilir.

Bulantı ve kusma: özellikle hipotansiyon sonrası gözlenir. Oksijen ve hipotansiyonun düzeltilmesiyle geçer.³²

2.6.4.1. Epidural Anestezinin Fizyolojik Etkileri



Şekil 11. Vücut dermatomları³²

Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte etkileri tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik paralizidir. Epidural aralığa verilen lokal anestetik dozu gözönüne alındığında, vasküler absorpsiyona bağlı sistemik etkilerinde görülebileceği unutulmamalıdır.³²

Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C8-L2 segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S2-S4). Vertebral kolonu terkeden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar.

Dermatomlar: Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (Şekil 11). Vertebral kolonu terk eden sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Belirli bazı dermatomlar şu şekilde belirtilebilir.

- C8: dermatomu: küçük parmak
T1-2: dermatomu: kol ve ön kolun iç yüzü
T3: dermatomu: aksillanın apeksi
T4: dermatomu: meme başları hizası
T6-7: dermatomu: ksifoid hizası
L10: dermatomu: göbek hizası
L1: dermatomu: inguinal bölge
L1-4: dermatomu: perine

2.6.4.2. Kardiyovasküler Etkiler

Epidural anestezinin yüksekliğine bağlı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı olarak hipotansiyon gelişebilir. L₂'nin altında oluşan blok ile etkilenmezken, T₁₋₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir.²⁴

Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ise venöz dönüşü azaltır böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Eğer olaya hipovolemide eşlik ederse bu düşüş artar. İşlemden önce volümün normal veya biraz fazla olması güvenliği arttıracaktır. Pulmoner arter basıncı da düşer. Arteryal basıncın düşmesi ve kanın operasyon sahasından diğer dokulara redistribüsyonu sonucunda, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlar azalır.³³

Kalbin sempatik innervasyonu T1-T5 düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk dört torasik gangliondan sağlanmaktadır. Bundan dolayı T5 düzeyinin üzerindeki bloklar yüksek, altındaki bloklar ise alçak epidural blok olarak adlandırılmaktadır. Bromage'nin yaptığı sınıflamaya göre çeşitli kardiyovasküler etkileri sıralayabiliriz:

- Rezistans ve kapasitans damarlar üzerine vazomotor blok etkiler.
- T5 üzeri segmentlere yayılan sinir bloğu ile kardiyoakselatör liflerin etkilenmesi.
- Vazokonstrüktörlerin sistemik etkileri.
- Epidural bloğun visseral etkileri.
- Lokal anesteziğin emilimi ve kardiyovasküler etkileri.
- Hastanın kendi hemostatik mekanizmaları

- Epidural bloğun 4. torasik dermatomdan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akseleratör) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur.

Venöz dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da refleks bradikardiye neden olur (Bain-bridge refleksi). Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirse de bradikardi daha sıklıkla görülür. Zira Bain-bridge refleksi baskındır.¹⁵

Ortalama aort basıncı düşmesine bağlı olarak koroner perfüzyon da azalır. Afterload azalması, myokardın oksijen gereksinimini azaltacağından normal kişilerde perfüzyon yeterlidir ancak iskemik kalp hastalarında bu durum önemlidir.^{33,34}

Anestezize olmayan vücut birimlerinde, periferik rezistansın düşmesine bağlı olarak kompensatuar vazokonstriksiyon olur. Anestezinin yüksekliği ile doğru orantılı olarak O₂ tüketimi azalır. Bu etki hipotansif durumlarda bazal metabolizma hızının azalmasına ve kasılmayan adelenin O₂ ihtiyacının azalmasına bağlanmaktadır. Anestezize bölgelerde kan akım hızının azalması sonucunda O₂ ekstraksiyonu artar. Buna bağlı olarak arterio-venöz O₂ farkı artar (Sa-v O₂). Epidural blok sonrasında ekstremitelerde kan akımı artarken, kas kan akımı azalır.³⁵

Akım çalışmaları, periferik vasküler hastalığı olanlarda epidural anestezinin, alt ekstremitelerin vasküler rekonstrüksiyonu sırasındaki distal kan akışının daha fazla olmasıyla ve genel anestezile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası vasküler greft oklüzyonunun daha az olmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda genel anestezisi sırasında derin ven trombozu oranı % 33 iken epidural blokta % 10 olarak bulunmuştur.²³

2.6.4.3. Solunum Sistemine Etkisi

Anestezinin üst seviyesi T7-10 arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezisi seviyesi torasik myotomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adelerin assendan paralizisi başlar.³⁴

Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide T4'e kadar olan bloklarda, innervasyonu n.frenikus ile olan diyafragmanın kompanzasyonu ile solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal adeler paralize olsa dahi diyafragmanın kompanzasyonunun respiratuar hemaostasis'in sağlanmasına yeteceği bildirilmiştir.³⁶

Akciğerlerin sempatik innervasyonunun T2-4 spinal köklerden olduğu bilinmektedir. Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimülasyon bronşial dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir. Solunum arresti daha çok hipotansiyon ve kardiyak output düşmesinin neden olduğu iskemiyeye bağlıdır.³⁵

Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.^{24,34}

Gastrointestinal sisteme etkisi Epidural blok sonrasında sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı intestinal obstrüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir.³⁷

2.6.4.4. Mesane Fonksiyonuna Etkisi

S2-3-4 düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, blok sonrası distansiyon kısa sürmektedir. Lokal anesteziğin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner. Çok az vakada idrar sondası takmak gerekebilir.³⁸

2.6.4.5. Noroendokrin Etkisi

Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve travmaya karşı gelişen metabolik yanıttan kısmen sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen veya tamamen önleyebilir. Böylece epidural blok yeterli yükseklik ve sürede ise stres yanıtı en aza indirir, hatta ortadan kaldırabilir.³⁷

2.6.4.6. Epidural Blok Sonrası Hipotermi

Sempatik blokaja bağlı periferik vazodilatasyon, dolaşıma geçen lokal anesteziklerin ısıregülasyon merkezini etkilemesi, spinal kordda afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu, soğuk lokal anesteziklerin kullanılması ile spinal korda termosensitif yapıların etkilenmesi gibi nedenlerle epidural blok sonrasında hastalarda hipotermi ve titreme ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en çok soğuk lokal anesteziklerin kullanımı ön planda tutulmaktadır.^{35,36}

2.6.5. Epidural Anestezinin Komplikasyonları

Anatomik ve teknik sorunlarla ilgili komplikasyonlar

Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok: İşlem sırasında gerekli koşullara uyulmaması ile ortaya çıkan bir komplikasyondur. Mutlaka test doz olarak 1-2 ml lokal anestezi ajan verildikten sonra 5 dk. beklenmeli ve spinal blok gelişmediği takdirde lokal anestezi solüsyonun geri kalan miktarı verilmelidir. Kateter yerleştirilen hastalarda başlangıçta epidural aralıkta olursa bile duranın delinebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Total spinal blok oluştuğunda kardiyak ve respiratuar arrest gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durumda uygun resüsitasyon uygulanmalıdır.³¹

Masif subdural yayılım: Araknoid membran zedelenmeden asimetrik bir analjezi gelişebilir.

Epidural venlere girilmesi: Ven içine lokal anestezi verilmediği takdirde ve kanama bozukluğu yoksa komplikasyon olarak kabul edilmeyebilir. İntravasküler olarak lokal anestezi verilmesi halinde ise sistemik toksik reaksiyonlar gelişebilir.³²

Epidural hematoma: Kanama bozukluğu olanlarda ve antikoagülan tedavi görenlerde olası bir komplikasyondur. Spinal korda bası yapması halinde paralizisi gelişebilir.

Epidural apse: Genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. En çok stafilokok aureus ile olur. Şiddetli sırt ağrısı, lokal hassasiyet, lökositoz, miyelogramda bası bulguları, yüksek ateş vardır. Ponksiyon ile apse mayii gelir. Derhal müdahale gerektirir.³²

Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu): Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması sonucunda ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir.³²

Epidural aralıkta kateterin kopması: Kateterin ilerletilemediği durumlarda, iğne epidural boşlukta iken kateterin geri çekilmesi durumunda kopabilir. Laminektomi ile kopan parçanın çıkarılması gerekir.³⁹

Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri

Dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı: Özellikle 16-18 gauge gibi kalın iğnelerin durayı delmesine ve dışarı beyin omurilik sıvısı sızmasına bağlı olarak gelişir. İnsidansı % 40 ile % 80 arasında değişmektedir. Ponksiyondan 1-2 gün sonra görülebilmektedir. Ağrı frontal ve oksipital bölgededir. Oturma, öksürme, ıkınma ile artar, yatınca azalır ya

da geçer. Yatak istirahati, 3 lt/gün intravenöz sıvı tedavisi ve analjezik uygulanır. Çok şiddetli ise aseptik teknikle aynı aralıktan girilerek yaklaşık 15 ml venöz kan ile epidural kan yaması “blood patch” yapılmalıdır.⁴⁰

Sırt ve bel ağrısı: Genellikle kalın iğne kullanıldığında ve tekrarlayan iğne batmaları sonucunda gelişebilir.

Mesane disfonksiyonu: Özellikle sakral segmentlerin tutulması durumunda görülmektedir.

Nörolojik sekeller: Epidural blok şemasında nadirdir. Epidural kateterle ağrı kontrolü sağlanacaksa, postoperatif bloğun periyodik olarak azalmasına izin verilmeli ve nörolojik fonksiyonun bozulmamış olduğu doğrulanmalıdır. Kateterli bir hasta için ameliyat sonrası dönemde sürdürülmek üzere ameliyat sırasında antikoagülasyon gerekirse, merkezi sinir sistemini kanamayla zedelenme tehlikesine atmadan, cerrahi ekiple konsültasyon ile antikoagülasyonun kısa sürede geri çevrilmesi ve kateterin çıkarılması gerekmektedir.⁴⁰

En sık nörolojik sekel nedenleri:

- Spinal kord ve köklere iğnenin doğrudan zarar vermesi
- Spinal kord ve köklerin kompresyonu
- Nörotoksisite
- İskemi
- Anterior spinal arter spazmı ve trombozudur.

2.6.5.1. Epidural Blok Endikasyonları

Cerrahi endikasyonlar

- Üst ve alt batin cerrahisi
- Ürolojik, pelvik cerrahi
- Kalça ve alt ekstremitte operasyonları
- Damar cerrahisi
- Obez hastalarda cerrahi
- Toraks cerrahisi
- Bukkal pemfigus ve malign hipertermi öyküsü olan hastalardaki anestezi uygulaması
- Özel cerrahi girişimler; feokromasitoma, vertebra cerrahisi.^{15,35}

- Postoperatif ve posttravmatik ağrının giderilmesi
- Devamlı infüzyon teknikleri ve hasta kontrollü anestezi teknikleri
- Kronik ağrının teşhis ve tedavisi
- Obstetrik girişimler

2.6.5.2. Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar

- Sistemik veya lokal enfeksiyon
- Kanama ve şok
- Kanama diatezi ve antikoagülan tedavi
- Santral sinir sistemi hastalıkları
- Lokal anesteziye duyarlılık
- Hastanın yöntemi istememesi.^{15,35}

Göreceli kontrendikasyonlar

- Santral veya periferik nörolojik hastalık
- Mini doz heparin
- Aspirin veya diğer antiplatelet ilaçlar
- Kesin kardiyak patoloji
- Aort stenozu
- Konjestif kalp yetmezliği
- Süresi belirsiz ve acil cerrahi
- Kooperasyon kurulamaması
- Psikoz veya demans
- Vertebral kolon deformiteleri, artrit, osteoporoz
- Ciddi baş ve bel ağrısı olanlar.^{15,35}

2.6.5.3. Epidural Anestezide Başarısızlık Nedenleri

- İlk dozun ve volümün yetersiz olması.
- Cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi.
- Epidural alanın orta hattında septa bulunması.
- Kateterin 4 cm'den fazla ilerletilmesi

- Bilek ve ayak cerrahisi (L5, S1 ve S2 sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesi).

- Dura delinmesi

- Kateterin epidural vene girmesi

- Yalancı direnç kaybı; bazı genç erişkinlerde spinal ligamanlar yumuşaktır ve epidural alana girilmiş hissi verebilir, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyon da buna neden olabilir.^{41,42}

2.6.5.4. Epidural Uygulama Yöntemleri

Aralıklı (intermittant) bolus uygulaması: Hastanın ağrısı oldukça ve gereksinim oldukça verildiğinden ciddi sorunlara yol açabilir. Hasta konforu iyi değildir. Motor blok gelişebilir.

Devamlı epidural analjezi: Daha az lokal anestezi toksisitesi, düşük hipotansiyon gelişme olasılığı, stabil analjezi sağlama gibi bir çok yararı vardır. Aralıklı bolus uygulamadan daha iyidir.¹⁰

Hasta kontrollü analjezi (HKA): Bu uygulamanın doğru yapılabilmesi cihazların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hekimin daha önceden programladığı doz ve miktarda ilacı hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabileceği, ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı bir sistemdir. Uygulamada gerekli tanımları bilmek gerekir.

Yükleme dozu: Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen ilaç miktarıdır.

Bolus doz: Hastanın kendisine belli aralıklar ile verdiği dozu içerir. Buna HKA dozu veya idame dozu denir. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltmasına neden olur. Bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlar. Başarılı istek sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı hastanın ağrı düzeyi, hastanın HKA'yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

Kilitli kalma süresi: HKA cihazının hastanın devam eden isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce aldığı dozun etkisi tam olarak ortaya

çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önleimidir. Doz aşımı riskini önler.

Limitler: HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. 1 veya 4 saatlik doz sınırına ulaştığında devreye girerler.

Bazal infüzyon: HKA'nin sabit hızlı infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok hasta kontrollü analjezi cihazında, sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklemeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Bazal infüzyona eklenen bolus isteği analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.⁴¹

2.7.1. Hasta Kontrollü Analjezi Avantajları

- Plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.
- Daha az dozda ilaç ile ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanır.
- Hasta fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanır.

2.7.2. HKA Uygulama Yolları

İntravenöz, intramuskuler, subkutan, rektal, epidural ve intratekal uygulanabilir.

2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

- Alerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenler ile cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi.⁴²

2.7.4. Hasta Kontrollü Analjezi Komplikasyonları

Programaya ait komplikasyonlar;

- Bolus dozunun çok yüksek ya da düşük ayarlanması,
- Kilitli kalma süresinin çok yüksek ya da kısa olması,

- İlaç konsantrasyonunda yanlış ayarlama,
- Bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar,
- Klempeli setlerde set klempinin az ya da çok açılması,
- Enjektör ya da kartuşlu cihazlarda yerleşim hataları,
- Pompa kilidinin yanlış ayarlanması,
- Alarmlara karşı kayıtsız kalınması,

Hastaya ait hatalar;

- Uygulamanın iyi anlaşılabilmesi,
- Hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması,

Mekanik sorunlar;

- Bolus dozunun verilememesi,
- Rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması,
- Alarm sisteminde bozukluk,
- Aletin kendiliğinden kilitlemesi,
- İntravenöz kanülün tıkanması, sette kıvrılma ya da ayrılma oluşması,
- Pil bitmesi⁴³

2.8. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temasa geçtiklerinde bu liflerdeki uyarı iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Genel olarak bütün uyarılabilir hücrelerde (çizgili kas, myokard, düz kas vb.) onların depolarize edilebilme özelliğini ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını reversibl bir şekilde kısmen veya tamamen bozabilirler. Esas olarak, ağrılı stimulusların periferden santral sinir sistemine iletimini geçici olarak kesmek için kullanılırlar.³

Lokal anestezik ilaçlar sinir liflerini geri dönüşümlü bloke eden ilaçlardır. Sadece sinir liflerinde (akson ve dendritlerde) değil, nöronun somasının ve çizgili kas, miyokard, düz kaslar gibi bütün uyarılabilir hücrelerin depolarize edilebilme özelliğini ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler. Lokal anestezikler, hücre membranında sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek içe yönelik hızlı sodyum akımını doza bağımlı bir şekilde azaltırlar.

Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.

- Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar.
- Refrakter periyodu uzatırlar.
- Eksitasyon eşliğini yükseltirler.
- İmpuls iletim hızını düşürürler. Yeterli ilaç konsantrasyonu uygulanmışsa iletimi tam bloke ederler.

Lokal anestezi molekül yapılarına göre üç gruba ayrılırlar.^{3,5}

Hidrofilik grup: Genellikle tersiyer ve bazen sekonder bir amin grubudur.

Ara zincir: Genellikle iki veya üç karbonlu alkol ya da karboksilik asit grubudur.

Lipofilik grup: Molekülün diğer ucunu aromatik bir halkanın oluşturduğu gruptur. Bu lipofilik grup PABA, benzoik asit, substitue anilin veya metaaminobenzoik asit olabilir.

Lokal anestezi, klinik özelliklerine göre üç temel kategoride sınıflandırılabilir:

- Düşük potensli (kısa etki süreli) ; Prokain, 2-kloroprokain gibi,
- Orta potensli (orta etki süreli) ; Lidokain, mepivakain, prilokain gibi,
- Yüksek potensli (uzun etki süreli) ; Bupivakain, tetrakain, etidokain, ropivakain gibi.

Aromatik halka ile ara zincir arasındaki bağ genellikle ester bağı veya amid bağıdır. Ester yapılı olanlar plazmadaki psödökolinesteraz tarafından genellikle hızlı bir şekilde hidrolize edilerek inaktive edilirler. Amid yapılı olanlar karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler.

Lokal anestezi solüsyonlara, uygulama yerlerinden emilimlerini azaltmak için vazokonstriktör ilaç ilave edilebilir. Spinal anestezi için kullanılacak solüsyonlarda omuriliğin kan akımını azaltmamak için vazokonstriktör içeren solüsyonlar kullanılmaz.

Spinal anestezi etkinliğini artırmak için vazokonstriktör madde gerektirmeyen bupivakain, etidokain ve prilokain gibi lokal anestezi tercih edilir.

Spinal anestezi verilen lokal anestezi hem dorsal hemde ventral köklerdeki sinir liflerinin iletimini bloke ederler. Ön köklerde lokal anestezi maddeye duyarlı gama motor aksonların blokajıyla kaslarda gevşeme; T1'den L2 'ye kadar ön köklerden çıkan preganglionik sempatik liflerin blokajı ile kan basıncında belirgin düşme olabilir. Spinal anestezi seviyesi solüsyonun yoğunluğu seçimi ile anestezi maddenin belirli bir bölgede göllenmesi hastanın pozisyonuyla sağlanarak belirlenir. Blok, ısı-acı-

dokunma-proprioseptif duyu ve iskelet kas tonus kaybı sıralaması izler. Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersidir.^{41,42,44}

2.8.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise myelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir.

Periferik sinir iletisinde, sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon ve repolarizasyon olayları meydana gelmektedir. Lokal anesteziklerin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır, nihayet uygun konsantrasyondaki ilaçla, iletim tam olarak bloke edilir. Lokal anestezikler, sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olur. Membran stabilizasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, lokal anesteziklerin, zardaki fosfolipidlerle birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir.⁴⁵

Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinli liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük yoğunluklarda görülür.⁴⁵

Spinal anestezide lokal anestezik ilaçların sinir dokusu üzerine etkisi,

- Sinir dokusunun kan dolaşımına,
- Lokal anestezik ilacın serebrospinal sıvı içindeki konsantrasyonuna,
- Serebrospinal sıvının içindeki lokal anestezik ajanla karşı karşıya gelen spinal kord yüzeyine,
- Sinir dokusunun yağ içeriğine bağlıdır.

Serebrospinal sıvı içindeki lokal anestezik konsantrasyonunun artması sinir dokusu üzerindeki etkiyi artırmaktadır. Dolayısıyla enjeksiyon bölgesinden uzaklaştıkça konsantrasyon azalacağından etki de azalmaktadır. Lokal anestezik ajanın konsantrasyon gradientine bağlı olarak BOS'dan piamater boyunca difüzyona uğrar. Bu süreç yavaş olup daha çok kordun yüzeyel tabakalarını etkiler. Lokal anestezik ilaçların

bir bölümü yağda suya göre daha fazla erirler. Bu nedenle yağ dokusundan zengin dokularda etkili olurlar. Miyelinli sinir lifleri miyelinsiz sinir liflerine göre yağ dokusundan daha zengindir. Bu nedenle lokal anestezi ilaçlarının etkisi miyelinli sinir liflerinde daha belirgin olur. Sinir dokusunun kan dolaşımı lokal anestezi ilaçlarının etkinliğinde önemlidir. Kan dolaşımı sinir dokusunun lokal anestezi ilaçlardan temizlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Lokal anestezi ilaç subaraknoid aralığa verildikten sonra spinal kordun yanı sıra spinal kökler ve arka kök ganglionlarına da yerleşir. Ancak duyu kaybı ve kas gevşemesi sağlayan spinal kordun kendisi değil spinal köklerdir. Düşük konsantrasyonlarda sempatik sinirler üzerindeki etki daha belirginken; konsantrasyon yükseldikçe somatik sinirler üzerindeki etki ortaya çıkar.⁴¹

2.8.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Emilim: Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), ilacın P_h 'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizyokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir.^{34,35}

Dağılım: Ester grubu anestezikler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar.^{34,35}

Metabolizma ve Atılım: *Ester* grubu lokal anestezikler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. *Amid* grubu lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri metemoglobinemiye yol açabilirler.

İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir.^{34,35}

Lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıkta eliminasyon hızı spinal anestezinin süresini de belirleyecektir. Eliminasyon lokal anestezi ilacının subaraknoid aralıkta metabolize olmasına bağlı olmayıp doğrudan doğruya vasküler absorpsiyonuna bağlıdır.

Vasküler absorpsiyon peridural ve subaraknoid aralıkta meydana gelir. Subaraknoid aralığa verilen lokal anestezi ilaç konsantrasyon gradientine bağlı olarak peridural aralığa doğru hareket eder. Bu hareket yağda eriyebilirlik, iyonizasyon, ve Pka'dan bağımsızdır. Peridural aralıktaki kan akımı subaraknoid aralığa kıyasla daha fazladır. Bu nedenle peridural aralıkta vasküler absorpsiyon ve subaraknoid reabsorpsiyon daha hızlı ve fazladır.

Subaraknoid aralıkta vasküler absorpsiyon piamaterdeki damarlar aracılığıyla olur. Yağda eriyebilirlik intratekal lokal anesteziğin eliminasyon hızında önemli etkidir. Spinal kan akımı hızındaki azalmalar absorpsiyonu yavaşlatır.⁴¹

Lokal anestezi ilacının dağılımını etkileyen faktörler:⁴⁶

Hastanın özellikleri;

Yaş

Boy

Cinsiyet

İntraabdominal basınç

Spinal kolonun anatomisi

Pozisyon

Enjeksiyon bölgesi

İğnenin ucunun yönü

Enjeksiyon hızı

BOS'un özellikleri;

Yoğunluğu

Özgül ağırlığı

Basıncı

Anestezi ajanının özellikleri;

Osmolaritesi

Verilen ilaç miktarı

Konsantrasyonu

Vazokonstriktörler (ilave edilen)

Lokal anesteziğe bağlı sistemik reaksiyonlar sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Reaksiyonlar, ya ilaca karşı allerji ya da ilacın kandaki seviyesinin yükselmesi sonucu ortaya çıkar.

Lokal anesteziğe karşı gelişen reaksiyonların ancak % 1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın

anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir.⁴⁷

Lokal anesteziyelere karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlılıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu, tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar.⁴⁷

Lokal anesteziyelere lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkar. Sonuçta apne kardiyovasküller kollaps ve koma gelişir.^{45,48}

Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler, ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dakika sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir.

Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler, daha sonra da kardiyovasküller kollaps belirtileri ortaya çıkar.⁴⁵

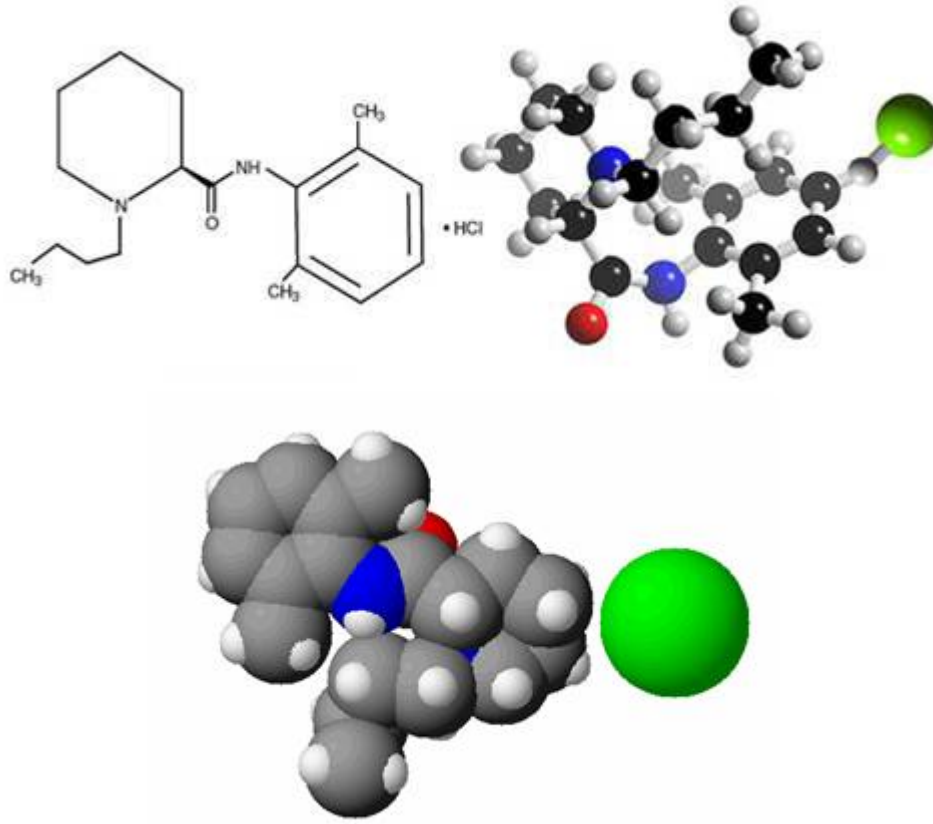
Santral sinir sisteminde: Önce bir eksitasyon buna bağlı olarak esneme, huzursuzluk, korku hali, titreme, sinirlilik, baş dönmesi, kulak çınlaması, nistagmus, görme bulanıklığı, bulantı-kusma, eksitasyon şiddetli olursa tonik-klonik konvülsiyon ortaya çıkar.

Kardiyovasküler sistemde: Lokal anesteziyelere miyokardın kontraktilitesini, eksitabilitesini ve iletim hızını azaltırlar. Arteriollerini genişletirler ve uygulandıkları bölgede kan akımını artırır. Yüksek dozda vazomotor merkezi deprese ederler. Lokal anesteziyelere etkisi ile hipotansiyon ve bradikardi daha sonra taşikardi gelişebilir. Sinüs düğümü inhibisyonu veya ventrikül fibrilasyonu sonucu ölüme neden olabilirler. Lokal anesteziyelere yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçtiklerinde nöromusküler kavşaklar ve otonom ganglionlarda impuls iletimini bloke ederek felç hali meydana getirirler. Aşırı duyarlılık sonucu dermatitler, astım nöbeti ve anafilaktik şoka neden olabilirler.^{41,42,44}

2.8.3. Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidroklorid'in saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir. Levobupivakain duyu-motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzaltılmasına ihtiyaç göstermez.^{49,50}

Kimyasal adı: S-1-butil-N-(2,6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid. Molekül formülü; C₁₈H₂₈N₂O. Kimyasal yapı formülü Şekil 7'de görülmektedir.⁵⁰



Şekil 12. Levobupivakainin kimyasal yapısı⁵⁰

2.8.4. Farmakokinetik Özellikler

Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5, molekül ağırlığı 324,9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup, uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesiyle ilgilidir. Levobupivakainin % 0,5 veya % 0,75'lik konsantrasyonlarından 15 ml epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8-1 mg/L olmakta, bu konsantrasyonlara 0,37 ve 0,29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir.^{49,50}

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım ve volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2,06 saattir.^{30,49,50}

2.8.5. Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestetik olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalarda mevcuttur.⁴⁹⁻⁵¹

Doğum sırasında epidural analjezi gerektiren kadınlarda % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0,25'lik bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

2.8.6. Anestetik Etki

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de,^{45,49,52} klinik çalışmalarda epidural ve levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür.⁴³ Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakaine benzer anestezi etkisinde olduğu doğrulanmıştır. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup levobupivakainin, letal dozu bupivakainden 1,3-1,6 kat daha yüksektir.^{45,46,52} Metabolizması Levobupivakainin ana metoboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metobolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra

48 saat içinde % 71'inin idrarla, % 24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir.^{41,42} Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilir. Esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir.^{49,52}

2.8.7. Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impluslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur.^{45,49,52,53}

2.8.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{45,47-49} Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakaininin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.^{46,47,50}

2.8.9. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Levobupivakainin konvülziyon oluşturan dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakainin 85 mg'dır. Santral sinir sistemi (SSS) uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Gönüllülerde ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir.^{48,54} Hayvan çalışmalarında konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{45,46,55} Gönüllülerde ve hayvanlarda iv 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grupta daha az EEG depresyonu yaptığı gösterilmiştir.^{55,56} Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin fazla olması nedeni ile ortaya çıkan duyusal blok daha uzun sürer ve SSS toksisitesi daha düşüktür.⁵⁰

2.8.10. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir.⁵⁰

Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiler, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anesteziik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

Levobupivakain duysal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakain epidural yoldan verildikten sonra duysal blok zamanı % 0,75 konsantrasyonda (112,5 ile 202,5 mg) 8-9 saat, % 0,5 konsantrasyonda (150 mg) 7,5 saat iken % 0,5 konsantrasyondaki (75 mg) bupivakain ile 6 saattir.²⁴ Levobupivakainden 15 mg intratekal verildikten sonra duysal blok zamanı 6,5 saattir, % 0,5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duysal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakainin epidural yoldan verildiğinde duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez.^{49-51,57}

2.8.11. Ağrı Tedavisinde Kullanımı

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir.¹⁶ Ağrı hafiflemesinin ortalama 12 dk'da başladığı ve ağrının hafifleme süresinin yaklaşık olarak 5 dk sürdüğü ve sonlandığı bildirilmiştir.^{44,49,58,59}

2.8.12. Dozaj ve Verilişi

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir.⁴⁹⁻⁵¹ Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır. Çocuklarda levobupivakain illioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir.^{50,60} Diğer hastalarda ve sezeryan ameliyatlarında maksimum % 0,5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılır.^{57,60,61}

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi amaçlı maksimum 25 mg/saat verilmelidir.^{50,58,60} Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saat geçmemelidir. İlioinguinal/iliohipogastrik blok yapılan çocuklar için maksimum doz 1,25 mg/kg'dır.^{47,49-51,57,60,62} Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo 2'de verilmiştir.^{57,58,61-63} Levobupivakain bozuk kardiyovasküler fonksiyonlu, karaciğer hastalığı veya azalmış karaciğer kan akımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bütün lokal anesteziiklerde olduğu gibi epidural levobupivakain hipotansiyon, bradikardi ve belki de kardiyak arreste neden olabilir.⁴⁹⁻⁵¹

Tablo 2. Levobupivakain kullanım dozları

Cerrahi müdahale-Epidural teknikte	% 0,5-0,75 konsantrasyonundaki formundan 10-20 ml, toplamda 50-150 mg uygulanmalıdır.
Sezeryan anestezisi-epidural teknikte	% 0,5 konsantrasyonundaki formundan 15-30 ml, toplamda 75-150 mg uygulanmalıdır.
Periferik sinir anestezisi	% 0,25-0,5 konsantrasyonundaki formundan 1-40 ml, max 150 mg uygulanmalıdır.
İntratekal anestezi	% 0,5 konsantrasyonundaki formundan 3 ml, toplamda 15 mg uygulanmalıdır.
Oftalmik anestezi	% 0,75 konsantrasyonundaki formundan 3 ml, toplamda 15 mg uygulanmalıdır.
Lokal infiltrasyon-erişkinler	% 0,25 konsantrasyonundaki formundan 60 ml, toplamda 150 mg uygulanmalıdır.
Lokal infiltrasyon-çocuklar<12	% 0,5 konsantrasyonundaki formunda 0,25-0,50 ml/kg, toplamda 1,25-2,5 mg/kg uygulanmalıdır.
Dental anestezi	% 0,5-0,75 konsantrasyonundaki formundan 5-10 ml, toplamda 25-75 mg uygulanmalıdır.
Doğum analjezisi (epidural bolus)	% 0,25 konsantrasyonundaki formundan 10-20 ml, toplamda 25-50 mg uygulanmalıdır.
Doğum analjezisi (epidural infüzyon)	% 0,125 konsantrasyonundaki formundan 4-10 ml/saat, toplamda 5-12,5 mg/saat uygulanmalıdır.
Potoperatif ağrı kontrolünde	% 0,125 konsantrasyonundaki formundan 10-15 ml/saat, toplamda 12,5-18,75 mg/saat, % 0,25 konsantrasyonundaki formundan 5-7,5 ml/saat toplamda 12,5-18,75 mg/saat uygulanmalıdır.

2.9. Opiyoidler

Opiyoid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde yeni ufuklar ortaya çıkmıştır. Opiyoidler, yüzyıllardır anksieteyi yatıştırmak ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır.

Sınıflandırma: Opiyoidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar.^{64,65}

Doğal opiyoidler;

- Fenantren türevleri: Morfin, Kodein, Tebain

- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

- Yarı sentetik opiyoidler: Eroin, Dihidromorphone / morphinone, Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opiyoidler;

- Morfinan türevleri (levorphanol)

- Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)

- Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)

- Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Doğal opiyoidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opiyoidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır:

- Fenantren türevleri (morfin ve kodein),

- Benzilizokinolin türevleri (papaverin).

Yarı sentetik opiyoidler: Tebain türevleri (oxymorfon ve oxycodone) klinikte analjezik amaçla kullanılır. Etorfin morfinden bir kaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır.

Sentetik opiyoidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için iv olarak kullanılır, anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar.

2.9.1. Etki Mekanizmaları

Opiyoidlerin etki mekanizması yapıları, etki yerleri ve endojen SSS peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opiyoidlerin prototipi morfindir. Morfin opiyoidlerin çoğunun ana karakteristik yapılarını içerir. Aynı zamanda fenilpiperidin yapısını da ihtiva eder. Etki yerleri opiyoid reseptörleridir.

2.9.2. Opiyoid Reseptörleri

Opiyoid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra da endojen opiyoidler bulunmuştur. Bu güne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar: mü (μ),

kappa (κ), sigma (σ) ve delta (δ) reseptörleridir. Opiyoidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miosis ve sedasyondan sorumludur.

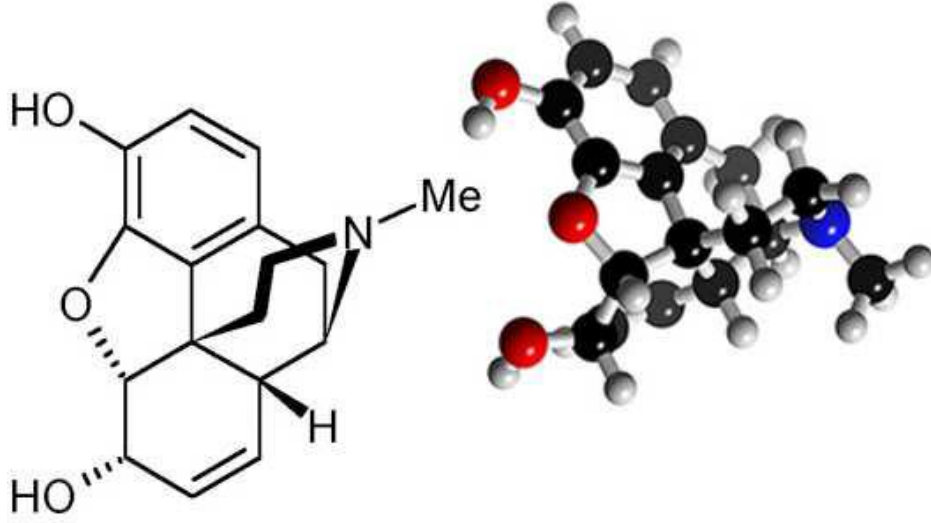
Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonisti; SKF 10.047 adı verilen opiyoiddir. Agonistleri disfori ve hallüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β -endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Opiyoid reseptörleri SSS'ndeki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS'de buldukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

Bazı ilaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik - antagonistik opiyoidler adı verilir (parsiyel antagonist nalorfin, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Naloksan ise tüm reseptörleri bloke eder, naloksanın etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür.

2.10. Morfin



Şekil 13. Morfinin kimyasal yapısı⁶⁶

Otuz yıldan fazla bir süre önce çok düşük miktarlarda morfinin üçüncü ventrikül etrafındaki periventriküler nükleusa veya beyin sapında periakuaduktal gri cevhere enjeksiyonunun büyük ölçüde analjezi sağladığı keşfedildi. Daha sonraki araştırmalarda opioidlerin medulla spinalisin arka boynuzunda olduğu gibi analjezik sistemin pek çok yerinde etkili olduğu gösterildi. Ayrıca beynin pek çok bölgesinde özellikle analjezik sistemde opiyat reseptörlerinin varlığı gösterildi. Bu maddeler beta endorfin, metenkefalin, löenkefalin ve dimorfindir.⁶⁶

1979'da intratekal ve epidural opioidlerin yararlılığına ilişkin çalışmaların ardından farklı cerrahi uygulamalar sonrası gelişen postoperatif ağrı kontrolünde bu ilaçlar kullanılmaya başlandı. İntratekal opioidler ya spinal lokal anesteziyle aynı zamanda yada genel anestezi verildiğinde ayrı bir teknik olarak kullanımı ile popülerite kazanmıştır. Birçok hastanın intratekal morfinin tek enjeksiyonundan sonra 24 saat veya daha uzun süre konforlu olduğu tespit edilmiştir.⁶⁶ Endojen opioid peptidler spesifik opioid bağlanma bölgeleri ve reseptör subtiplerinin tanınması, santral sinir sistemi içinde opioidlerin nerede ve nasıl etkili olduklarının açıklanmasına yardımcı olmuştur.

1974 öncesinde opioidlerin SSS'ni direkt etkilemeden hem supraspinal merkezlerde ağrının modülasyonunu sağladıkları hem de alt inhibitör yolları aktive ettikleri görüşü araştırmacılar tarafından kabul edilirdi. İntratekal morfinin direkt olarak arka köklerde I, II, V rexed laminasında duyuşal afferentler ile nosiseptif hücreler

arasındaki ilk sinapsta inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Bu aktivitelerin tam olarak selektif olduğu tespit edilmistir. Çünkü intratekal morfin proprioseptif ve kutanöz noksiyöz olmayan uyarılara yanıt veren lamina IV ve VI nöronları etkilemez. Bu gözlemler radyografik olarak tespit edilebilen bulguları desteklemektedir.

Bu bulgular;

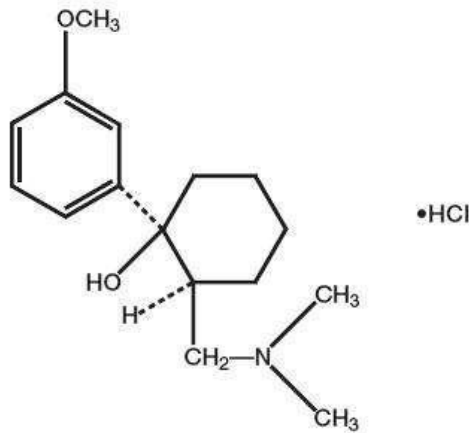
- Arka kökte opiyoid reseptörlerin varlığı
- Lamina II'ye penetre olan radyolesan morfin moleküllerinin noksiyöz uyarana nöronal yanıtı azaltmasıdır.⁶⁷

Sezaryen operasyonlarında spinal anestezinin kullanımı giderek artarken sezaryen sonrası intratekal morfin kullanımı güvenli ve etkin analjezi sağladığı için cazip hale gelmiştir.^{67,68} İntratekal morfinin etki süresi ve yan etkileri epidural morfin ile benzerdir. Spinal anestezi için gerekli olan doz epidural anestezie göre çok daha azdır (Ör: 0,1 ve 0,25 mg). Epidural / intratekal morfin doz oranı: 20/1'dir. Düşük dozlara karşın güçlü etki anne sütünde opiyoidlerin birikimi açısından gebelerde avantajlıdır.⁶⁷

İntratekal morfinin analjezik etkisi epidural morfine göre daha hızlı başlar ama bu teknikte morfinin analjezik etkisinin en yüksek düzeye ulaşması için 45 – 60 dakikaya gereksinim vardır. Etki süresi ise yaklaşık 18 ile 24 saattir.^{66,67,69}

2.11. Tramadol

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil) kloheksonal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir.⁷⁰



Şekil 14. Tramadolün kimyasal yapısı⁷⁰

Analjezik sınıflamasında zayıf opiyoid grubunda yer alır. Tramadol aslında hem opiyoid hem de nonopiyoid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf opiyoid

reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.⁷⁰

Böylece endojen analjezi sistemini hem opiyoid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, yan etki olarak daha az yan etki oluşturmaması, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur.⁷¹

2.11.1. Etki Mekanizmaları

Tramadol opiyoid agonist etkisini mü opiyoid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opiyoid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir.⁷⁰ Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır.⁷⁰

Opiyoid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. O-desmetil tramadol metabolitinin O-reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır. Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer NA geri alınımını daha fazla inhibe eder.⁷⁰ Bu monaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar.⁷²

2.11.2. Farmakokinetik

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (% 95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama % 70'tir.⁷³ Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu % 30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir.⁷⁴ Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra % 100'e ulaşmaktadır.

Rektal uygulamada % 78 olan biyoyararlanım, intramusküler (IM) uygulamada % 100'dür. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir.⁷⁰

Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçer. Plazmada % 20 oranında proteine bağlanır.

Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş % 0,1'dir.^{71,75} Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve Odemetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile metabolize edilir. Tramadolün % 30'u değişmeden, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma prensibi benimsenmelidir.⁷⁶ Metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim aktivitesi, çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır.⁷⁷ Bir yaş üzeri çocuklarda tramadolün farmakokinetik parametreleri sağlıklı genç erişkinlerinkine benzerdir.⁷⁸

2.11.3. Sistem Etkileri

Opiyoid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler, baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir.⁷⁶ Tramadol, güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu yönünde değerlendirilmektedir.^{72,76,79} Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opiyoidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile olmaktadır.

Tramadolün konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır.⁷¹ Oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir.⁸⁰ Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür.

2.11.4. Kardiyovasküler Sistem

Özellikle IV uygulama sonrası periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon nadir de olsa görülebilir. Kısa ve yavaş IV infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenir. Miyokard enfarktüsünde ve angina pektoriste aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir.

2.11.5. Ürogenital Sistem

Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Bu yan etkisi opioid reseptör stimülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisine bağlanmaktadır.^{81,82}

2.11.6. Santral Sinir Sistemi

Tramadolün yüksek dozda (IV/oral) uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı, konvulsiyon eğilimini düşüren ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar-TSAD, serotonin selektif geri alım inhibitörleri-SSRI) ile beraber kullanımı hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir.^{83,84} Bu nedenle epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvulsiyon eğilimini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

2.11.7. Uygulama Formları ve Uygulama Yolları

Tramadol oral (damla 2,5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı tablet-100mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak IV-IM (ampul-100 mg), intraartiküler uygulanmaktadır. Parenteral uygulamada IV dozu 1-2 mg/kg'dir. Yan etkileri (özellikle geçici hemodinamik problemler) azaltmak için, uygulamanın 2-3 dakika gibi bir sürede yavaş yapılması literatürde önerilse de emniyetli olan 50-100 mg tramadolün 100 ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesidir. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlanabilir. Tramadolün subkutan uygulandığında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁸⁵

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı alınarak majör abdominal cerrahi uygulanacak yaşları 18-60 arasında ASA I-II grubu 60 erişkin hasta çalışmaya alındı.

Sistemik veya lokal enfeksiyon, şok, kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi alan olgular ile SSS hastalıkları, lokal anesteziye duyarlılık, vertebral kolon deformitesi, ciddi akciğer, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kabul edilen hastalara preoperatif dönemde epidural hasta kontrollü analjezi ve ağrının değerlendirilmesinde kullandığımız vizüel analog skala (VAS) hakkında bilgi verildi.

Preoperatif bakım ünitesine alınan olgulara premedikasyon uygulanmadan blok öncesi 20 gauge intraket ile damar yolu açılarak hidrasyon için 10 mL/dakika olacak şekilde % 0,9 izotonik infüzyonuna başlandı.

3.1. İntraoperatif Dönemde Ölçülen Parametreler

Ameliyat odasına alınan hastalarda rutin elektrokardiyografi (Drager Fabius GS EKG monitörü), non-invaziv kan basıncı (Drager Fabius GS Kan Basıncı modülü) ve periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) (Nelcor Oximax N600x) monitorizasyonu sağlandı. Postoperatif ağrı tedavisi için uygulanacak epidural kateterizasyon tüm olgularda cerrahi başlamadan önce yerleştirildi. Epidural kateterizasyon öncesi tüm olgularda demografik veriler (Yaş, cerrahi süre, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)) sorgulanarak kaydedildi.

Epidural kateterizasyon için tüm olgular operasyon masasının kenarına oturtulup ayaklar aşağıya sarkıtılarak bir tabure üzerine bastırıldı. Blokaj uygulanacak aralık krista iliaka posterior-superioru birleştiren bir çizgi çizildiğinde, bu çizginin 4. lomber vertebranın ya spinöz çıkıntısından veya 4. ile 5. lomber vertebraların spinöz çıkıntıları arasından geçtiği farzedilerek belirlendi. Anne adaylarından başlarını fleksiyona getirerek göğüslerine yaklaştırmaları ve kollarını vücudun önünde birleştirmeye çalışmaları istendi. Uygulama süresince yardımcı personel hastanın önünde bekleyerek olası düşme ve yaralanma gibi komplikasyonların oluşmasını önleyerek hasta

pozisyonunun korunmasına yardım etti. Epidural blok girişimi hastalarımızın tümünde oturur pozisyonda ve L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralıktan uygulandı.

Tüm hastalara uygun pozisyon verildikten sonra girişim bölgesi povidon iyodür ile uygulama noktasından başlayarak çevreye doğru dairesel olarak boyandı ve uygulama noktası ortada kalacak şekilde delikli steril çamaşır ile örtüldü. Epidural set açılarak 10 mililitrelik enjektöre % 0,9 serum fizyolojik, 5 mililitrelik enjektöre % 2 lik 2.5 mililitre lidokain ve 2.5 mililitre % 0,9 serum fizyolojik çekilerek % 1 lik lokal anestetik (Lidokain) solüsyon elde edildi.

Blok öncesi % 1'lik lidokain ile L_{2-L3} veya L₃₋₄ aralığındaki cilt ve cilt altı dokusuna lokal anestezi uygulandı. Lokal anesteziyi takiben 18 gauge Tuohy iğnesi tam olarak orta hattan ve iki spinöz çıkıntının ortasından açıklığı yana bakacak şekilde cilt, cilt altından 2-3 cm ilerledikten sonra iğne açıklığı sefale çevrilerek stilesi çıkarıldı. Tuohy iğnesi arkasına 10 ml serum fizyolojikle hazırlanan enjektör tesbit edildi. Tuohy iğnesi ve enjektör birlikte ilerletilerek direnç kaybı yöntemiyle epidural aralık belirlendi.

Yirmi gauge'luk epidural kateter 3-4 cm içeride kalacak şekilde epidural aralığa yerleştirildi. Touhy iğnesi geri çekilerek bir enjektör ile epidural kateter aspire edildi, kan veya BOS gelip gelmediği kontrol edildi. Kateter hastanın sırtına steril drape ile tesbit edildi. Tüm olgularda uygulanan epidural kateterin epidural aralıkta olduğunu belirlemek için 1/200.000 adrenalin içeren 2 cc (40 mg) % 2'lik lidokain test dozu uygulanarak kateterin yeri ve etkinliği doğrulandı. Kateterizasyonu tamamlanan olgulara cerrahi uygulanmak üzere genel anestezi uygulandı. Tüm hastalarda anestezi induksiyonu ve idamesinde aynı protokol ve anestetik ajanlar kullanıldı.

Preoksijenizasyon yapılan hastaların anestezi induksiyonu 5 mg/kg tiyopental ve 0,1 mg/kg vekuronyumla yapıldı. İdame için % 50 O₂ + % 50 NO₂ ile sevofluran kombinasyonu kullanıldı. Hastalar vekuronyum sonrası 3. dakikanın sonunda entübe edildi. Gruplar arasında hiçbir olguya ek analjezik verilmedi. Preoperatif dönemden itibaren operasyon süresince hastalarımızın hemodinamik parametreleri; sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı (KH) intraoperatif işlem öncesi kontrol değerleri ve intraoperatif 5. dk, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk'larda ölçülerek kaydedildi.

Çalışmanın uygulandığı zaman süresince çalışmaya katılmayı kabul eden 60 erişkin hasta randomizasyon tablosuna göre epidural levobupivakain + % 0.9 izotonik, epidural levobupivakain+morfin veya epidural levobupivakain+tramadol olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Buna göre operasyon bitmeden 30 dakika önce epidural kateterden yükleme dozu olarak;

I. Gruba (Grup L) (n=20) 25 mgr % 0,5 (5 mL) Levobupivakain (chirocain % 0,5 Astra Zeneca PLC, UK) + 15 mL % 0,9 izotonik (Total volüm=20 mL), II.Gruba (Grup LM) (n=20) 25 mg % 0,5 (5ml) Levobupivakain + 14,5 mL % 0,9 izotonik + 100 mikrogram morfin (0,5 ml) (Total volüm=20 mL) ve III.Gruba (Grup LT) (n=20) 25 mgr % 0,5 (5ml) Levobupivakain + % 0,9 izotonik (13 ml) + tramadol 100 mg (2 ml) (Total volüm=20 mL) uygulandı.

İlaç kombinasyonu hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından hazırlandı. Epidural uygulayan, intraoperatif ve postoperatif verileri toplayan araştırmacılar hasta grubu ve uygulanan ilaç kombinasyonu hakkında bilgi sahibi değillerdi.

Operasyon bitiminde her 3 grupta anestezi gazlar kesilerek hastalar % 100 oksijen ile ventile edildi. Kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) kombinasyonu uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havası solurken, solunum sayısı ≥ 10 ve SpO₂ ≥ 95 olduğunda, kas gücünün normale döndüğü anlaşıldığında solunumlarının yeterli olduğu düşünülerek trekeal ekstübasyon gerçekleştirildi.

Ekstübasyonu takiben hastalar derlenme odasına alındı. Maske ile 4-6 lt /dk oksijen verilerek postoperatif derlenme odasında 1 saat süreyle takip edildi. Hastalara gruplarına göre epidural HKA cihazları takıldı. Bu hastalara postoperatif dönemde kullanılmak üzere hasta kontrollü epidural analjezi protokolü uygulandı. Buna göre; Grup 1 (L)'deki hastalarda 100 ml serum fizyolojik (SF) içerisine 100 mg levobupivakain konularak bolus dozu 10 ml (Levobupivakain 12 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Grup 2 (LM)'deki hastalara 100 ml SF içerisine 100 mg levobupivakain ve 10 mg morfin eklenerek bolus dozu 10 ml (Levobupivakain 12 mg+morfin 1.2 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Grup 3 (LT)'deki hastalara ise 100 ml SF içerisine 100 mg levobupivakain ve 100 mg tramadol

ilave edilerek bolus dozu 10 ml (Levobupivakain 12 mg+tramadol 12 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi.

3.2. Postoperatif Derlenme Ünitesinde Ölçülen Parametreler

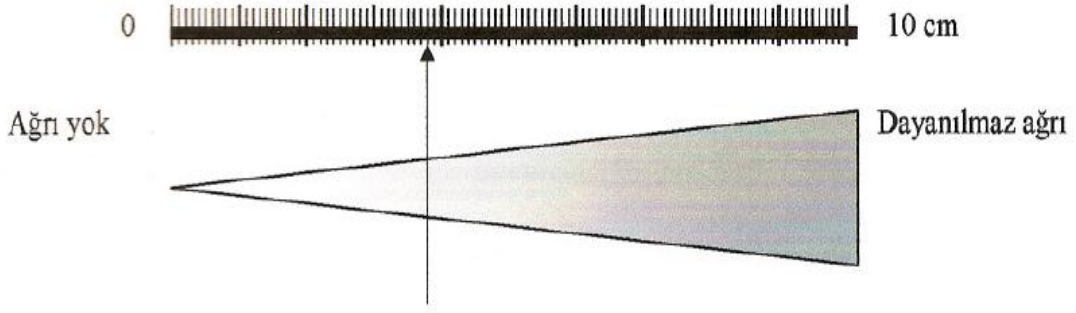
Postoperatif derlenme odasındaki 1 saatlik takip döneminde kaydedilen VAS değerleri ile hasta kontrollü analjezide (HKA) verilen doz sayısı, derlenme sonrası, 15., 30. ve 60. dakikalarda izlenerek kaydedildi. Postoperatif derlenme süresince hastalarımızın hemodinamik parametreleri; sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), kalp hızı (KH) ve SPO₂ değerleri derlenme sonrası, 15., 30. ve 60. dakikalarda izlenerek kaydedildi. Hipotansiyon SAB'nın başlangıç değerinin % 20'sinden fazla düşmesi olarak ve bradikardi KAH < 50 atım. dk⁻¹ olarak tanımlandı. Hipotansiyon gelişmesi halinde kristalloid infuzyonu arttırılması ve yanıt alınamayan durumlarda İV 5-10 mg efedrin uygulanması, bradikardi gelişmesi durumunda ise İV 0,5 mg atropin ile tedavi edilmesi planlandı.

Hastaların postoperatif bakım odasından servise gönderilme kriterleri; duysul bloğun başlamış ve motor bloğun olmaması, hastalarda VAS değerinin 3-4'ün altında olması ve vital bulguların stabil olması (normal sınırlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı, normal kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu).

3.3. Postoperatif Derlenme Ünitesi Sonrası Kliniklerde Ölçülen Parametreler

Postoperatif dönemdeki epidural HKA uygulaması sonrasında hastalar vizüel analog skala (VAS), epidural HKA'den talep edilen ve bolus verilen levobupivakain, morfin ve tramadol'un doz ve sayıları, hemodinamik değişkenler (SKB, DKB, KH ve SpO₂) ve yan etkileri yönünden postoperatif 30. dk, 1., 2., 6., 12., 24., saatlerde izlenerek kaydedildi. Yirmidördüncü saatin sonunda tüm hastalar hasta konforu yönünden sorgulanarak memnuniyet dereceleri kaydedildi.

Hastaların ağrı değerlendirilmesi VAS (vizüel analog skala) ile yapıldı. Hastalardan bir ucundan 0 (hiç ağrı yok) ile diğer ucunda 10 (olabilecek en şiddetli ağrı) olan on cm'lik yatay bir çizgi üzerinde o anki ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi ve cm cinsinden ölçüldü.



Şekil 15. VAS skalası

Hasta konforu ise dört basamakta skala ile kaydedilerek değerlendirildi. Buna göre;

- Mükemmel: hiç ağrı yok, hasta rahat (VAS=0),
- İyi: çok hafif ağrı veya rahatsızlık, ek analjezi gerekmeyen (VAS=1-2)
- Orta: hafif derecede analjezi gerekli (VAS=3-4)
- Kötü: orta-şiddetli derecede ağrı veya genel anestezi gerektiren rahatsızlık (VAS>5)

İstatistiksel analiz için öncelikle tekrar eden veriler normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler $\text{ort} \pm \text{SD}$, diğerleri $\text{ortanca} \pm (\text{range})$ olarak gösterildi. Demografik veriler one way ANOVA testi ile analiz edildi. Hemodinamik verilerin analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi uygulandı. Grup içi farklılığı Post-Hoc Analiz Tukey Testi ve Tekrarlı Ölçüm Analizi için Greenhouse-Geisser testi uygulandı. Ağrı, talep edilen ve verilen dozlar Kruskal-Wallis test ile analiz edildi. Grup içi farklılığı test etmek için Mann Whitney-U test kullanıldı. Komplikasyonlar Ki-kare testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak önemli kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS paket program kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza kabul edilen tüm olgular çalışmayı tamamladı. Olguların (n=60) cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve cerrahi operasyon süresi ile ilgili demografik değişkenleri Tablo 3.1’de gösterilmektedir. Hastaların ortalama yaşları $43,2\pm 10,8$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistik bir fark saptanmamıştır ($p=0,778$). Hastaların boy, cerrahi süre, kilo ve vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Verilerin gruplara göre demografik dağılımı

	Grup No	Yaş (yıl)	Cerrahi Süre (dk)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ
L	N	20	20	20	20	20
	Ort±SS	42,5±12,8	80,7±33,2	162,7±3,0	84,6±19,3	31,94±7,2
	Med	45,5	65,0	162,0	79,0	30,6
	(Min-Max)	(19-60)	(40-155)	(158-170)	(55-120)	(20,9-45,2)
LM	N	20	20	20	20	20
	Ort±SS	44,6±8,4	86,7±31,3	161,6±6,2	73,3±7,2	28,1±3,3
	Med	48,0	80,0	160,0	74,0	28,3
	(Min-Max)	(25-57)	(45-150)	(155-178)	(60-90)	(22,1-35,2)
LT	N	20	20	20	20	20
	Ort±SS	42,4±11,0	83,2±45,3	161,6±5,9	73,9±9,4	25,1±3,1
	Med	41,0	62,5	160,0	71,0	27,4
	(Min-Max)	(30-60)	(30-150)	(155-165)	(59-90)	(21,1-34,3)
Toplam	N	60	60	60	60	60
	Ort±SS	43,2±10,8	83,5±36,6	161,2±4,6	73,9±15,4	28,4±5,6
	Med	45,0	72,5	160,0	70,5	27,0
	(Min-Max)	(19-60)	(30-155)	(155-178)	(55-120)	(21,1-45,7)
	p	0,778	0,877	0,096	0,059	0,001

p: Tek Yönlü Varyans Analizi

P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi

4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi

Bu bölümde olguların gruplara göre intraoperatif dönemde ölçülen kalp atım hızının, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının başlangıç ve 60. dakikiya kadar olan ölçümlerinin toplamda ve gruplara göre dağılımları özetlenmiştir. İntraoperatif dönemde takip edilen olguların kalp atım hızlarının zamana göre değişimleri değerlendirildiğinde başlangıçtan 60. dk’ya kadar geçen zamanda ortalama KAH’larının istatistiksel olarak azaldığı belirlenmiştir. ($p=0,0001$); ancak zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre anlamlı değildir ($p=0,192$).

Ortalama KAH başlangıç ölçümünde Grup L'de 89,3±12,7, Grup LM'de 82,8±15,4 ve Grup LT'de 105,2±13,6 olarak belirlendi. KAH başlangıç ölçümünde gruplar arasında istatistik olarak bir farklılık saptanmıştır (p=0,0001). Bu farklılık Grup LT'den kaynaklanmaktadır (p=0,0001), (Tablo 4). KAH değerlerinin 5.dk, 15.dk ve 60.dk da gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktur (Tablo 4). KAH 30. dk ölçümünde Grup L'in ortalaması 81,3±10,8 Grup LM'nin ortalaması 76,0±15,6 ve Grup LT'nin ortalaması 89,4±16,4'dür (p=0,006), (Tablo 4). Ortalama KAH 45. Dk'da Grup L'de 80,3±14,4, Grup LM'de 74,2±12,1 ve Grup LT'de 89,4±16,4 olarak belirlendi (p=0,006). KAH değerleri 5. dk, 15. dk ve 60. Dk'da gruplar arasında benzer iken 30. ve 45. dk.'larda KAH değerlerinin Grup LT'de Grup LM ye göre istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu Grup L ile Grup LM ve Grup LT arasında istatistiksel fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,005), (p=0,004), (Tablo 4).

Tablo 4. İntraoperatif dönemde elde edilen ortalama kalp atım hızı değerleri

Grup No	KAH 0.dk	KAH 5.dk	KAH 15.dk	KAH 30.dk	KAH 45.dk	KAH 60.dk	p*	
L	N	20	20	20	20	20	0,182	
	Ort±SS	89,3±12,7	86,2±11,4	81,2±13,4	81,3±10,8	80,3±14,4		
	Med (Min-Max)	88(65-112)	85(72-110)	85(58-101)	80(63-100)	79(59-115)		80(64-96)
LM	N	20	20	20	20	20		
	Ort±SS	82,8±15,4	81,3±20,8	79,1±17,2	76,0±15,6	74,2±12,1		74,8±15,1
	Med (Min-Max)	87(60-114)	75(56-122)	83(54-109)	69(58-109)	74(62-108)		74(57-100)
LT	N	20	20	20	20	20		
	Ort±SS	105,2±13,6	92,5±24,4	85,2±22,4	93,5±22,3	89,4±16,4		85,1±16,7
	Med (Min-Max)	107(84-130)	90(15-130)	80(42-122)	88(63-124)	86(65-117)		80(67-120)
Toplam	N	60	60	60	60	60	0,0001	
	Ort±SS	92,4±16,7	86,7±19,8	81,8±17,9	83,6±18,2	81,3±15,5		80,2±14,1
	Med (Min-Max)	90(60-130)	87(15-130)	82(42-122)	80(58-124)	79(59-117)		80(57-120)
p	0,0001	0,208	0,559	0,006	0,006	0,066		
p ₁₋₂	0,314	-	-	0,579	0,387	-		
p ₁₋₃	0,002	-	-	0,068	0,119	-		
p ₂₋₃	0,0001	-	-	0,005	0,004	-		

p: Tek Yönlü Varyans Analizi

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi

p*: Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

İntraoperatif dönemde takip edilen sistolik arteriyel basıncın zamana göre değişimlerini değerlendirdiğimizde, başlangıçtan 60. dk kadar geçen zaman sürecinde ortalama SAB ölçümlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,017); ancak zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre anlamlı değildir (p=0,115). Yani her üç grupta da zaman içinde SAB ölçümlerinde bir azalma söz konusudur. İntraoperatif dönemde takip edilen sistolik arteriyel basıncın gruplara göre dağılımları

değerlendirildiğinde; SAB'nın başlangıç, 0. dk, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk ölçümlerinde gruplar arasında istatistik fark bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. İntraoperatif dönemde elde edilen sistolik arteriyel kan basıncı değerleri

Grup No		SAB mmHG 0.dk	SAB mmHG 5.dk	SAB mmHG 15.dk	SAB mmHG 30.dk	SAB mmHG 45.dk	SAB mmHG 60.dk	p*
L	N	20	20	20	20	20	20	0,017
	Ort±SS	135,7±14,2	120,5±15,3	124,2±21,3	125,8±14,5	122,9±12,8	127,8±8,4	
	Med (Min- Max)	131 (115-172)	120 (96-148)	128 (95-163)	124 (105-160)	123 (100-148)	130 (110-139)	
LM	N	20	20	20	20	20	20	
	Ort±SS	138,1±34,0	131,1±28,3	122,3±20,3	123,5±25,7	126,4±21,2	135,1±18,9	
	Med (Min- Max)	140 (87-187)	127 (96-190)	120 (96-171)	121 (62-166)	122 (99-168)	130 (111-169)	
LT	N	20	20	20	20	20	20	
	Ort±SS	122,1±23,5	121,0±22,2	120,9±16,5	117,2±23,3	119,7±19,9	129,3±13,4	
	Med (Min- Max)	119 (105-183)	116 (89-167)	115 (105-159)	109 (78-149)	120 (91-158)	130 (91-159)	
Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,115
	Ort±SS	132,0±25,8	124,2±22,7	122,4±19,1	122,1±21,6	123,0±18,2	130,7±16,4	
	Med (Min- Max)	128 (87-187)	120 (89-190)	120 (95-171)	121 (62-166)	122 (91-168)	130 (91-169)	
	p	0,107	0,259	0,866	0,434	0,524	0,343	

p:Tek Yönlü Varyans Analizi

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

İntraoperatif dönemde takip edilen diyastolik artelyal basıncın zamana göre değişimlerini değerlendirdiğimizde, 60. dk kadar geçen zamanda ortalama DAB ölçümlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,017); ancak zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre anlamlı değildir (p=0,115). Yani her üç grupta da zaman içinde DAB ölçümlerinde bir azalma söz konusudur. İntraoperatif dönemde takip edilen diyastolik arteriyel basıncın (DAB) başlangıç, 0. dk, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk ölçümlerinde gruplar arasında istatistik fark bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İntraoperatif dönemde elde edilen diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri

Grup No		DAB mmHG 0.dk	DAB mmHG 5.dk	DAB mmHG 15.dk	DAB mmHG 30.dk	DAB mmHG 45.dk	DAB mmHG 60.dk	p*
L	N	20	20	20	20	20	20	0,004
	Ort±SS	81,3±13,6	71,1±10,9	70,5±13,1	72,2±18,2	72,4±12,9	76,4±13,2	
	Med (Min- Max)	80(60-105)	68(60-104)	72(50-98)	70(50-135)	73(52-106)	79(52-103)	
LM	N	20	20	20	20	20	20	
	Ort±SS	86,9±17,4	82,3±15,2	75,1±8,2	76,6±9,1	76,6±8,8	83,7±7,8	
	Med (Min- Max)	86(50-120)	79(52-112)	75(52-85)	76(50-93)	77(60-89)	81(63-96)	
LT	N	20	20	20	20	20	20	
	Ort±SS	77,8±12,3	70,7±18,6	74,5±9,6	73,7±13,7	72,5±7,1	78,5±8,9	
	Med (Min- Max)	79(65-99)	74(60-93)	71(65-92)	68(54-93)	73(55-85)	79(60-92)	

Tablo 6'nın devamı

Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,285
	Ort±SS	82,0±14,8	74,7±15,9	73,3±10,5	74,2±14,1	73,8±9,9	79,5±10,6	
Med (Min-Max)	82(50-120)	74(60-112)	73(50-98)	74(50-135)	73(52-106)	79(52-103)		
p	0,152	0,060	0,325	0,615	0,326	0,079		

p:Tek Yönlü Varyans Analizi p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃; Post-Hoc Analiz Tukey Testi

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

İntraoperatif dönemde takip edilen ortalama arteriyel basıncın zamana göre değişimlerini değerlendirdiğimizde, başlangıçtan 60. dk kadar geçen zamanda OAB ölçümlerinde istatistik olarak bir fark gözlenmemiştir ve gruplar arasında da zamana bağlı bir farka rastlanmamıştır (Tablo 7). OAB'ın başlangıç, 15. dk, 30. dk ve 60. dk ölçümlerinde gruplar arasında istatistik olarak bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir (Tablo 7). OAB'ın 5. dk ölçümlerinde Grup L'in ortalaması 84,5±13,6, Grup LM'nin ortalaması 103,2±23,4 ve Grup LT'nin ortalaması 93,3±16,1 olarak tespit edildi (p=0,008). Buna göre OAB değerinin 5. dk'da Grup L ile Grup LT arasında, Grup LM ile Grup LT arasında istatistiksel bir fark yok iken, Grup L'de Grup LM'ye oranla istatistik olarak önemli derecede düşük bir fark bulunmuştur (p=0,005), (Tablo 7). OAB'ın 45. dk ölçümlerine göre Grup L'in ortalaması 87,8±12,8, Grup LM'nin ortalaması 108,2±13,2 ve Grup LT'nin ortalaması 92,4±12,9 olarak tespit edildi. Buna göre OAB değeri 45. dk'da Grup L'de Grup LM'ye oranla istatistik olarak önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 7).

Tablo 7. İntraoperatif dönemde elde edilen ortalama arteriyel kan basıncı değerleri

Grup No	OAB mmHG 0.dk	OAB mmHG 5.dk	OAB mmHG 15.dk	OAB mmHG 30.dk	OAB mmHG 45.dk	OAB mmHG 60.dk	p*
L	N	20	20	20	20	20	0,065
	Ort±SS	99,2±16,6	84,5±13,6	89,9±14,7	90,8±10,8	87,8±12,8	
	Med (Min-Max)	97(70-144)	80(67-122)	86(75-125)	90(78-115)	85(68-120)	
LM	N	20	20	20	20	20	0,065
	Ort±SS	104,0±27,9	103,2±23,4	94,2±14,3	95,9±16,0	100,8±13,2	
	Med (Min-Max)	110(65-152)	98(69-146)	94(69-121)	93(60-123)	102(82-125)	
LT	N	20	20	20	20	20	0,065
	Ort±SS	96,6±19,5	93,3±16,1	92,9±11,9	91,5±15,8	92,4±12,9	
	Med (Min-Max)	96(70-138)	90(68-123)	89(80-122)	87(75-118)	92(69-116)	
Toplam	N	60	60	60	60	60	0,267
	Ort±SS	99,9±22,5	93,7±19,4	92,3±13,6	92,7±14,3	93,7±13,8	
	Med (Min-Max)	100(65-152)	92(67-146)	90(69-125)	90(60-123)	92(68-125)	
p	0,586	0,008	0,599	0,481	0,009	0,127	
p ₁₋₂	-	0,005	-	-	0,007	-	
p ₁₋₃	-	0,288	-	-	0,509	-	
p ₂₋₃	-	0,202	-	-	0,114	-	

p:Tek Yönlü Varyans Analizi p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃; Post-Hoc Analiz Tukey Testi

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

4.3. Derlenme Sürecinde Yapılan Tetkikler

Bu bölümde olguların gruplara göre derlenme sürecinde kaydedilen VAS değerleri, hasta kontrollü analjezide (HKA) verilen doz sayısı ve total levobupivakain tüketimleri gruplara göre değerlendirilmiştir.

Postoperatif derlenme sürecinde başlangıçta, 15. dk da, 30.dk da ve 60.dk da VAS skorları ölçülmüş, başlangıçtan 60.dk'ya kadar geçen çalışma zamanlarında ölçülen ortalama VAS değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlıdır (p=0,0001). Başlangıçtaki VAS değerleri Grup L 'de 3(0-5) iken Grup LM 'de 4(0-6) ve Grup LT 'de 5(0-6) olarak belirlendiği ortalama VAS değerlerinin Grup L'in Grup LM ve LT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (p=0,007), (Tablo 8).

Tablo 8. Derlenme sürecindeki gruplara göre VAS ölçüm değerleri

Grup No		VAS Başlangıç	VAS 15 dk.	VAS 30 dk.	VAS 60 dk.	p*
L	N	20	20	20	20	0,0001
	Med (Min-Max)	3(0-5)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	
LM	N	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	4(0-6)	4(0-6)	5(2-6)	4(2-6)	
LT	N	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	5(0-6)	4(0-6)	4(1-6)	4(1-5)	
Total	N	60	60	60	60	0,0001
	Med (Min-Max)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	
	p	0,007	0,180	0,182	0,226	
	p₁₋₂	0,108	-	-	-	
	p₁₋₃	0,002	-	-	-	
	p₂₋₃	0,127	-	-	-	

p:Kruskal Wallis Test

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann Whitney U Test

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

Derlenme sürecinde HKA ile verilen doz gruplara göre değerlendirildiğinde; başlangıçta, 15.dk da ve 30.dk da analjezik tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark'a rastlanmamıştır. Ancak 60. dk'da Grup L'in % 6,3'ü 1 kez, % 31,3'ü 2 kez, ve % 62,5'i ise 3 kez analjezik (Çalışma solüsyonu) ihtiyacı hissetmişlerdir. Grup LM'nin % 55,6'sı bir kez, % 11,1'i iki kez, % 33,3'ü ise üç kez analjezik ihtiyacı hissetmişlerdir. Grup LT ün ise % 47,1'i bir kez, % 41,2'si iki kez, % 11,8'i ise üç kez analjezik ihtiyacı hissetmişlerdir (p=0,004). Sonuç olarak HKA'da

verilen dozlar incelendiğinde Grup L’de yer alan hastalar daha çok analjeziğe ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Derlenme sürecindeki gruplara göre HKA ile verilen doz miktarları

HKA ile Verilen Doz	Grup			n/N	p
	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)		
Başlangıç					-
Grup L	2(100,0)	6(100,0)	2(100,0)	10/60	
Grup LM	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0/60	
Grup LT	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0/60	
15 dk.					
Grup L	11(100,0)	10(83,3)	15(88,2)	36/60	0,392
Grup LM	0(0,0)	2(16,7)	2(11,8)	4/60	
Grup LT	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0/60	
30. dk.					
Grup L	6(37,5)	12(60,0)	11(55,0)	29/60	0,156
Grup LM	10(62,5)	6(30,0)	9(45,0)	25/60	
Grup LT	0(0,0)	2(10,0)	0(0,0)	2/60	
60. dk.					
Grup L	1(6,3)	10(55,6)	8(47,1)	19/60	0,004
Grup LM	5(31,3)	2(11,1)	7(41,2)	14/60	
Grup LT	10(62,5)	6(33,3)	2(11,8)	18/60	

p:Kruskal Wallis Test

Postoperatif derlenme süresince hastalarımızın hemodinamik parametreleri; sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), kalp hızı (KH) ve SPO2 değerleri derlenme sonrası, 15., 30. ve 60. dakikalarda incelendiğinde gruplar arasında benzer olduğu ve istatistiksel fark göstermediği belirlendi (Veriler rakamsal olarak gösterilmemiştir).

4.4. Postoperatif Derlenme Ünitesi Sonrası Kliniklerdeki Değerlendirmeler

Bu bölümde çalışmamıza dahil ettiğimiz major abdominal cerrahi uygulanan 60 hastanın gruplara göre postoperatif kliniklerdeki değerlendirme takipleri özetlenmektedir. Bu süreçte hastalarda VAS, ek analjezik ihtiyacı, yan etkiler, hasta kontrollü analjezide (HKA) talep edilen ve verilen doz miktarları, total levobupivakain, morfin ve tramadol dozları izlenerek kaydedilmiş, gruplara göre farklılıklar istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

Operasyon sonrası başlangıç, 30.dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatte VAS skorları ölçülmüş ve VAS değerlerinin zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de

anlamlılık göstermiştir (p=0,0001). Gruplara göre VAS skorları değerlendirildiğinde ilk altı saat içinde grupların VAS skorları arasında istatistik olarak bir fark bulunamamıştır. Operasyon sonrası 12.saatte değerlendirilen VAS değerlerinin Grup L’de Grup LM’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p=0,008). Postoperatif 24.saatte değerlendirilen VAS skorlarının Grup L’de Grup LM ve Grup LT’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001), (0.028), (Tablo 10).

Tablo 10. Postoperatif dönemde gruplara göre VAS ölçüm değerlerinin dağılımı

Grup No		VAS 30 dk.	VAS 1. st.	VAS 2. st.	VAS 6. st.	VAS 12. st.	VAS 24. st.	p*
L	N	20	20	20	20	20	20	0,0001
	Med (Min-Max)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-7)	4(0-7)	4(0-5)	4(2-5)	
LM	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	4(2-6)	4(2-6)	4(2-5)	4(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	
LT	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	4(2-6)	3(2-6)	3(2-5)	3(2-5)	3(1-5)	2(1-4)	
Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,0001
	Med (Min-Max)	4(0-6)	4(0-6)	3(0-7)	3(0-7)	3(0-5)	2(1-5)	
	p	0,554	0,207	0,278	0,459	0,024	0,002	
	p ₁₋₂	-	-	-	-	0,008	0,0001	
	p ₁₋₃	-	-	-	-	0,231	0,028	
	p ₂₋₃	-	-	-	-	0,157	0,547	

p:Kruskal Wallis Test

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann Whitney U Test

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

Postoperatif derlenme ünitesi sonrası kliniklerdeki değerlendirmelerin başlangıç, 30.dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde tüketilen toplam levobupivakain miktarlarının gruplar arasındaki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlılık göstermiştir (p=0,0001), (Tablo 11).

30. dk’da Grup L’de ortalama levobupivakain dozu 29(9-39), Grup LM’de 19(9-29) ve Grup LT’de 19(9-29) olarak tespit edilmiş olup Grup L’deki tüketimin Grup LM ve LT’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (p=0,032), (Tablo 11).

1. saatte Grup L’de ortalama levobupivakain dozu 29(9-49), Grup LM’de 29(9-49) ve Grup LT’de 19(19-29) olarak tespit edilmiş olup Grup L’deki tüketimin Grup LT’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. (p=0,043). (Tablo 11).

2. saatte Grup L’de ortanca levobupivakain dozu 29(9-49), GrupLM’de 49(19-79) ve Grup LT’de 29(19-39) olarak tespit edilmiş olup levobupivakain tüketiminin Grup L’de Grup LT’ye (p=0.001) ve Grup LM’de Grup LT’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,03), (Tablo 11).

6. saatte Grup L’de ortanca levobupivakain dozu 94(39-158), Grup LM’de 59(29-108) ve Grup LT’de 49(19-59) olarak tespit edilmiş olup levobupivakain tüketiminin Grup L’de Grup LM ve Grup LT’ye göre (p=0.021),(p=0,0001) ve Grup LM’de Grup LT’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. (p=0,012), (Tablo 11).

12. saatte Grup L’de ortanca levobupivakain dozu 108(59-168), Grup LM’de 84(39-128) ve Grup LT’de 69(39-79) olarak tespit edilmiş olup levobupivakain tüketiminin Grup L ile Grup LM ve LT (p=0.006), (p=0,0001) ve Grup LM ile Grup LT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,008). (Tablo 11).

24. saat’de Grup L’de ortanca levobupivakain dozu 118(79-198), Grup LM’de 108(49-128) ve Grup LT’de 84(59-108) olarak tespit edilmiş olup Grup L ile Grup LM ve LT (p=0,007), (p=0,0001) ve Grup LM ile Grup LT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,041), (Tablo 11).

Tablo 11. Postoperatif takipte toplam levobupivakain miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı

Toplam Levobupivakain Zaman Grup No		30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.	p*
L	N	20	20	20	20	20	20	0,0001
	Med (Min-Max)	29(9-39)	29(9-49)	29(9-49)	94(39-158)	108(59-168)	118(79-198)	
LM	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	19(9-29)	29(9-49)	49(19-79)	59(29-108)	84(39-128)	108(49-128)	
LT	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	19(9-29)	19(19-29)	29(19-39)	49(19-59)	69(39-79)	84(59-108)	
Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,0001
	Med (Min-Max)	19(9-39)	29(9-49)	39(19-99)	59(19-158)	79(39-168)	99(49-198)	
p		0,032	0,046	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
p ₁₋₂		0,221	0,256	0,057	0,021	0,006	0,007	
p ₁₋₃		0,012	0,043	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
p ₂₋₃		0,239	0,143	0,030	0,012	0,008	0,041	

p:Kruskal Wallis Test

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann Whitney U Test

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

Postoperatif derlenme ünitesi sonrası kliniklerdeki değerlendirmelerin başlangıç, 30.dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde tüketilen toplam morfin ve tramadol dozlarının zamana bağlı grup içerisindeki değişimi anlamlılık göstermiştir (p=0,0001), (Tablo 12).

Tablo 12. Postoperatif takipte toplam morfin ve tramadol dozlarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı (median)

	30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.
Grup LM Morfin (Mg)	2.4	3.6	4.8	6	10.8	13.2
Grup LT Tramadol (Mg)	24	24	36	60	84	108

Postoperatif dönemde ölçülen toplam talep edilen analjezik miktarlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlılık göstermiştir (p=0,0001) (Tablo 12). Postoperatif dönemde 30.dk ve 1.saatte talep edilen miktarlar arasında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (Tablo 13). Talep edilen doz miktarları gruplara göre değerlendirildiğinde 2. saatte Grup LT’de talep edilen analjezik miktarlarının Grup L (p=0,0001) ve LM’ye oranla (p=0,043) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13). 6., 12. ve 24. saatlerde elde edilen talep doz oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0.0001), Grup L’in Grup LM ve LT’ye göre ve Grup LM’nin ise Grup LT’ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla analjezik doz talep ettiği belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Postoperatif takipte talep edilen doz miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı

Talep Edilen Doz Zaman Grup No		30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.	p*	
L	N	20	20	20	20	20	20	0,0001	
	Med (Min-Max)	2(1-4)	3(1-5)	5(4-10)	9(5-16)	11(6-17)	12(8-20)		
LM	N	20	20	20	20	20	20		
	Med (Min-Max)	1(1-3)	3(3-11)	4(1-11)	6(1-13)	8(1-13)	10(1-14)		
LT	N	20	20	20	20	20	20		
	Med (Min-Max)	1(1-3)	2(2-5)	3(2-6)	5(2-7)	7(4-9)	8(6-10)		
Toplam	N	60	60	60	60	60	60		0,0001
	Med (Min-Max)	2(1-4)	3(1-11)	4(3-11)	6(1-16)	8(1-17)	10(1-20)		
P		0,080	0,289	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		
P ₁₋₂		-	-	0,114	0,038	0,007	0,009		
P ₁₋₃		-	-	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		
P ₂₋₃		-	-	0,043	0,038	0,020	0,043		

p:Kruskal Wallis Test

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann Whitney U Test

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test

Postoperatif dönemde ölçülen toplam verilen/hastaya gönderilen (given/delivered) analjezik miktarlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlılık göstermiştir ($p=0,0001$), (Tablo 14). Verilen miktarlar gruplara göre değerlendirildiğinde 30.dk da Grup L’de ortalama verilen levobupivakain dozu 29(9-39), Grup LM’de ortalama doz 19(9-29) ve Grup LT’de ortalama doz 9(9-29) oranlarındadır ($p=0,028$), (Tablo 14). 30.dk ve 1.saat de verilen miktarların gruplar arasında istatistik olarak bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Tablo 14).

Verilen doz miktarları gruplara göre değerlendirildiğinde 2. saat de Grup L’de ortalama doz 49(29-99), Grup LM’de ortalama doz 49(19-79) ve Grup LT’de ortalama doz 29(19-39) olarak belirlenmiştir. ($p=0,0001$). Altıncı saatte Grup L’de ortalama doz 94(39-158), Grup LM’de ortalama doz 59(29-118) ve Grup LT’de 59(19-158) olarak tespit edilmiştir ($p=0,0001$). Postoperatif 12. saatte Grup L’de ortalama doz 108(59-168), Grup LM de 108(9-128) ve Grup LT’de 69(39-79) olarak belirlenmiştir ($p=0,0001$). Verilen doz miktarları gruplara göre değerlendirildiğinde 24. saat’de Grup L’de ortalama doz 118(79-198), Grup LM’de 108(9-128) ve Grup LT’de 84(59-99) olarak tespit edilmiştir ($p=0,0001$), (Tablo 14).

Talep edilen doz oranlarında olduğu gibi 2, 6, 12 ve 24. saatlerde verilen doz oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,0001$), Grup L’in Grup LM ve LT’ye göre ve Grup LM’nin ise Grup LT’ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla lokal anestetik doz talep ettiği belirlendi. (Tablo 13).

Tablo 14. Postoperatif takipte verilen (given) doz miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı

Verilen Doz Zaman Grup No		30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.	p*
1	N	20	20	20	20	20	20	0,0001
	Med (Min-Max)	29(9-39)	29(9-49)	49(29-99)	94(39-158)	108(59-168)	118(79-198)	
2	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	19(9-29)	29(9-49)	49(19-79)	59(29-118)	89(39-128)	108(9-128)	
3	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Max)	9(9-29)	19(19-29)	29(19-39)	49(19-59)	69(39-79)	84(59-99)	

Tablo 14'ün devamı

Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,0001
	Med (Min-Max)	19(9-39)	29(9-49)	39(19-99)	59(19-158)	79(39-168)	99(9-198)	
	p	0,028	0,052	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	p ₁₋₂	0,231	-	0,201	0,076	0,021	0,017	
	p ₁₋₃	0,012	-	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	p ₂₋₃	0,183	-	0,007	0,006	0,003	0,033	

p:Kruscal Wallis Test,

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann Whitney U Test,

p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test.

24. Saatin sonunda değerlendirilen hasta konforu değerleri Tablo 15'de gösterilmiştir. Buna göre Grup L deki hastalarda Grup LM ve Grup LT e göre istatistiksel olarak daha düşük hasta konforu skorları belirlenmiş (p=0,003) olup Grup LM ile Grup LT arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 15. Gruplara göre hastalardaki hasta konforu dağılımı

	Grup No	Hasta konforu
L	N	20
	Ort±SS	2,5±0,8
	Med (Min-Max)	2,0 (2-4)
LM	N	20
	Ort±SS	3,2±0,6
	Med (Min-Max)	3,0 (2-4)
LT	N	20
	Ort±SS	3,0±0,6
	Med (Min-Max)	3,0 (2-4)
Toplam	N	60
	Ort±SS	2,9±0,7
	Med (Min-Max)	3,0 (2-4)
	P	0,003

p:Tek yönlü varyans analizi,

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi

Ameliyat sonrası dönemde hastalarda oluşan yan etkileri incelediğimizde en sık gözlenen yan etkinin bulantı olduğu belirlenmiştir. Grup L'de 2 hastada bulantı ve kusma bir arada, Grup LT'de ise 3 hastada yalnızca kusma gözlenmiştir. Grup LM'de 2 hastada operasyon sonrasında 30.dk da titreme görülmüş ve kendiliğinden düzelmiştir. Yan etki sıklığı açısından değerlendirildiğinde en az komplikasyon insidansının Grup LM ve Grup LT'ye göre Grup L'de gözlendiği belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Postoperatif takipte zaman içerisinde görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımları

	Grup			Toplam
	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	
Yan Etkiler 30 dk.				
Bulantı	2(10,0)	4(20,0)	3(15,0)	9(15,0)
Bulantı+Kusma	2(10,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(3,3)
Kusma	0(0,0)	0(0,0)	3(15,0)	3(5,0)
Titreme	0(0,0)	2(10,0)	0(0,0)	2(3,3)
Yan Etkiler 1.st				
Bulantı	2(10,0)	2(10,0)	2(10,0)	6(10,0)
Yan Etkiler 2.st				
Bulantı	2(10,0)	2(10,0)	0(0,0)	4(6,7)
Bulantı+Kusma	1(5,0)	1(5,0)	0(0,0)	2(3,3)
Yan Etkiler 6.st				
Bulantı	1(5,0)	0(0,0)	2(10,0)	3(5,0)
Bulantı+Kusma	1(5,0)	2(10,0)	0(0,0)	3(5,0)
Yan Etkiler 12.st				
Bulantı	0(0,0)	2(10,0)	0(0,0)	2(3,3)
Bulantı+Kusma	0(0,0)	0(0,0)	1(5,0)	1(1,7)
Yan Etkiler 24.st				
Bulantı	0(0,0)	3(15,0)	5(25,0)	8(13,3)
Bulantı+Kusma	0(0,0)	2(10,0)	0(0,0)	2(3,3)

5. TARTIŞMA

İster intratekal ister epidural uygulansın, lokal anestetikler tek başlarına klinik dozlarda opioidlere göre hemodinamik verilerin yanısıra sensoryel ve motor verilerde daha sıklıkla değişikliklere neden olurlar.^{5,22} Yan etkilerini azaltmak ve etkinliklerini artırmak için bu anlamda opioidler lokal anestetiklere sıklıkla ilave edilir. Rejyonel girişimlerde opioidlerin ilavesi kullanılan lokal anestetik dozda ve hemodinamik değişikliklerde azalmaya, etki başlangıç süresinde kısaltmaya ve etki süresinde uzamaya neden olur.^{5,22}

Çalışmamızda hem bu avantajları elde etmek hem de elde edilen verileri epidural levobupivakain uyguladığımız kontrol grubu ile karşılaştırmak amacıyla epidural levobupivakain'e morfin veya tramadol ilave ederek bu ajanların fayda ve zararlarının araştırılması hedeflendi.

Bu amaçla prospektif, randomize, çift kör planladığımız çalışmamızda genel anestezi ile majör abdominal cerrahi uygulanan ve postoperatif analjezi için epidural kateter yerleştirilen olgularda levobupivakain, levobupivakain+morfin veya levobupivakain+tramadol epidural HKA yöntemiyle kullanıldı ve postoperatif analjezi üzerindeki fayda ve zararlarının karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamızda kontrol grubu olarak epidural levobupivakain+salin kullanılan Grup L'de levobupivakain tüketiminin morfin veya tramadol ilave edilen Grup LM veya Grup LT'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla olduğu belirlendi. ($p<0,05$). Morfin (Grup LM) veya tramadol (Grup LT) kullanılan gruplarla kıyaslandığında kontrol grubunda (Grup L); yan etkilerin istatistiksel olarak önemli derecede düşük ancak hasta memnuniyetinin ise en az olduğu belirlendi.

Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisindeki gelişmeler bölgesel anestezi yöntemlerini tercih edilir hale getirmiştir. Bu yöntemlerden özellikle epidural anestezi yöntemi cerrahi tipine bağlı olarak anestezi sağlayabilirken aynı zamanda postoperatif dönemde ağrı tedavisi için etkin ve güvenilir bir analjezi sağlar. Günümüzde özellikle majör abdominal cerrahi geçirecek olgularda postoperatif analjezi için epidural analjezi tekniği ilk tercih edilmesi gereken yöntemlerden birisi olarak öne sürülmüştür.⁸⁶ Bu nedenle çalışmamızda epidural uygulamalar için majör abdominal cerrahi geçiren olgular tercih edilmiştir.

Analjezi yöntemlerine ek olarak lokal anestezi ilaçlarındaki gelişmeler ile bu süreç daha da hızlanmış, potent etkilerinin yanında daha az yan etkiye sahip lokal anestezi ajanlarının piyasaya sürülmesi bu gelişmelere önemli oranda katkı koymuştur. Bu anlamda analjezi ve anestezi için kullanılacak lokal anestetik ajanın hızlı etki başlangıcı ve uzun etki süresi sağlaması, motor blok oluşturmaması, allerjik reaksiyona neden olmaması, toksik doz sınırının yüksek olması, minimal hemodinamik ve yan etki oluşturmaması gibi özelliklere sahip olması arzu edilir.^{45,52} Bahsedilen özelliklerin hepsine sahip tek bir ajan yoktur. Bu anlamda günümüzde en sık kullanılan lokal anestetik bupivakaindir. Ancak uzun etki süresinin yanında yoğun bir motor bloğa neden olması ve kardiyotoksik potansiyeli nedeniyle bupivakainin S (-) izomeri olan levobupivakain klinik kullanıma sunulmuştur.^{4,47,48,50}

Günümüzde levobupivakain sıklıkla doğum ve sezaryende rejyonel anestezi teknikleri için yaygın olarak kullanılan lokal anesteziklerden biri haline gelmiştir. Bupivakain ile gözlenen kardiyotoksikite ve motor blok oluşma potansiyeli daha azdır ve bupivakain ile yapılan karşılaştırmada levobupivakain ile major sinir bloğu uygulanan olgularda sensoryel blok süresinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranlarda uzun olduğu bildirilmiştir.^{4,57} Yapılan çift kör klinik çalışmalarda levobupivakainin anestezi ve analjezik etkilerinin aynı dozdaki bupivakain'e benzer olduğu belirtilmiştir. Levobupivakainin epidural yoldan verilmesi ile daha uzun bir duysal blok süresi ve daha kısa bir motor blok oluştuğu bildirilmiştir.^{7,19} Doğum analjezisinde özellikle morfin veya fentanille kombine edildiği zaman bupivakain kadar etkin olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ Ancak literatür verilerinde tramadol ile kombine kullanımına ilişkin fazla sayıda çalışma yoktur. Fan ve ark. Sezaryen için % 0,125 konsantrasyonda epidural ropivakain'e ilave edilen fentanil'in (3 µg/mL) etkinliğini epidural ropivakain+tramadol (5 mg/mL) ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında epidural ropivakain'e eklenen tramadol'un fentanil kadar güvenli ve etkin olduğunu belirtmişlerdir (FAN). Bununla birlikte birçok çalışmada epidural tramadol'un güvenli ve etkin olduğu bildirilmiştir.^{6,7} Dual etkisi ile epidural tramadol'un etkinliği Lehmann ve ark. tarafından önceki çalışmalarda gösterilmiştir(Lehmann). Ek olarak tramadol'un lokal anestetik etkinliği önceki çalışmalarda gösterilmiş olup elde edilen düşük VAS düzeyleri ve analjezi kalitesindeki

artış levobupivakain ile tramadol'un additif etkileşimi nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Postoperatif ağrı tedavisinin amacı cerrahi geçiren olgularda ağrı kontrolünün yanı sıra solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonları desteklemek ve erken mobilizasyona olanak sağlamaktır. Bu anlamda postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıtın önlenmesi veya azaltılması iyileşmeyi hızlandırarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bu anlamda analjezi kalitesini artırarak yüksek doz lokal anestetiklerle gözlenen motor blok insidansını azaltma çabamızda epidural levobupivakain'e ilave edilen morfin veya tramadol motor blok oluşturmadan VAS ve hasta konforu skorlarını artırmıştır. Gruplarda her hasta ağrı düzeylerine göre hazırlanan ilaçlardan analjezik gereksinimlerini kendileri belirledikleri için kullanılan ilaç veya kombinasyonlar bizlere hastalardaki ağrı ve konfor düzeyleri hakkında bilgi veriyor. Çalışmamızda postoperatif 24. saatte değerlendirilen VAS skorlarının Grup L'de Grup LM ve Grup LT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu veriler hasta konforu skorları ile paralellik göstermiş ve lokal anestetik ihtiyacında önemli azalmalara neden olmuştur. Bu farklılığın levobupivakain'e ilave edilen morfin ve tramadol'den kaynaklandığı düşünülmüştür. Bir çok çalışmada epidural lokal anestetiklere ilave edilen düşük dozlardaki opioidlerin motor blok insidansını azaltarak analjezi kalitesini artırdığı gösterilmiştir.^{59,61}

Majör abdominal cerrahi sonrasında ağrı kontrolü için torasik epidural levobupivakain ile epidural levobupivakain + morfin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada tek başına levobupivakain uygulanan grupta sadece iki olguda bromage skalası 1-2 olarak değerlendirilirken epidural levobupivakain + morfin gruplarının tamamında 0 olarak bildirilmiştir.⁸⁶ Çalışmamızda olguların hiç birinde motor blok ile karşılaşılmamıştır.

Crews ve arkadaşları majör abdominal cerrahi sonrasında ağrı kontrolü için torasik epidural % 0,25 levobupivakain uygulamasını epidural % 0,25 levobupivakain + % 0,005 morfin ve yalnızca epidural % 0,005 morfin grupları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada epidural levobupivakain + morfin grubunda 4 ve 8. saatlerde ölçülen VAS değerlerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarında epidural levobupivakain + morfin uygulanan grupta analjezi süresi (tek başına levobupivakain ile 4.3 saat, levobupivakain-morfin ile 16

saat) ile ek analjezi isteme süresinin en uzun olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta postoperatif analjezi etkinliğinin epidural levobupivakain + morfin grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda epidural levobupivakain'e ilave edilen bu adjuvanlarla grup LM ve grup LT'de 12. ve 24. saatlerde elde ettiğimiz daha düşük VAS değerleri, daha iyi hasta konforları ve daha az analjezik ihtiyacı Crews ve arkadaşlarının veirleri ile uyumludur.⁸⁶

Morfin veya tramadol'un epidural levobupivakain'e ilavesi yalnızca VAS ve hasta konforu skorlarını azaltmamış aynı zamanda tüketilen levobupivakain dozunu da düşürmüştür. Çalışmamızda 2, 6, 12 ve 24. saatlerde talep edilen ve verilen doz oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,0001$), Grup L'in Grup LM ve LT'ye göre ve Grup LM'nin ise Grup LT'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla lokal anestetik doz talep ettiği belirlendi. Bir çok çalışmada analjezik etkinliği artırmak ve motor blok insidansını azaltmak için lokal anestetiklere düşük dozlarda opioidlerin ilave edildiği bildirilmiştir. Tek başına kullanıldığında epidural % 0,125 ve üzerindeki konsantrasyonlardaki levobupivakain'in yeterli analjezi sağlarken önemli düzeyde motor bloğa neden olduğu bildirilmiştir.⁸⁷ Yine levobupivakain'in % 0,125 veya % 0,25'lik konsantrasyonlarının fentanil⁶¹ ile veya düşük doz morfin⁸⁶ ile kombine kullanımının postoperatif analjezi kalitesini artırdığı ancak motor blok oluşumunu tamamen ortadan kaldıramadığını belirtmişlerdir. Levobupivakain konsantrasyonlarında daha fazla bir azalmanın özellikle cerrahi sonrası olduğu gibi doğum analjezisi için gerekli olduğu bildirilmiştir.⁵⁹ Çalışmamızda levobupivakain % 0,625 konsantrasyonlarda kullanılmış olduğundan literatürde bu konsantrasyonlarda levobupivakain ile motor blok bildirilmemiştir.^{59,61,86}

Lokal anesteziğin en uygun konsantrasyonunun seçilmesi, ağrı kontrolü ve yan etki arasındaki dengeyi sağlama açısından en önemli faktörlerden biridir.^{88,89} Özellikle de lokal anesteziğin bupivakainin, % 0,15'den daha yüksek konsantrasyonlarda epidural yoldan uygulanması, motor blok ve ortostatik hipotansiyon oluşumu gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabilir.^{88,90} Bader ve ark.⁹⁰ sezaryen ameliyatı olan olgularda epidural anestezi ile % 0,5 (150 mg) levobupivakain ve bupivakain uyguladıkları çalışmada, hipotansiyon insidansının levobupivakain grubunda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (% 84,4 levobupivakain, % 100 bupivakain). Milanesi

ve ark.⁹¹ torasik abdominal ve ürolojik cerrahi geçiren 115 olguluk çalışmalarında postoperatif analjezi için epidural levobupivakain ile ropivakain'i karşılaştırmışlardır. Grup I'e % 0,2'lik ropivakain + 0,75 µg/ml sufentanil, Grup II'ye % 0,125'lik levobupivakain + 0,75 µg/ml sufentanili epidural yoldan 5 ml/saat infüzyon şeklinde uygulamışlardır. Levobupivakain uygulanan olgularda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken ropivakain grubunda hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural ropivakain infüzyonu durdurulmuştur. Çalışmamızda epidural HKA'de levobupivakain kullanımına ilişkin hipotansiyon gözlenmedi. Hemodinamik verilerdeki bu değişiklik sempatik liflerdeki blokaj ile ilişkilidir. Ancak bu etkiler kullanılan lokal anestetiklerin doz ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir.^{79,82} Çalışmamızda levobupivakain % 0,625 konsantrasyonlarda kullanılmış olup literatürde bu konsantrasyonlarda levobupivakain ile hipotansiyon bildirilmemiştir.⁹¹ Bupivakainin S(-) izomerleri olan levobupivakain ve ropivakain ile vazokonstrüktif etkilerin görüldüğü bildirilmiştir.^{4,57} Çalışmamızda hasta kontrollü analjezi yöntemiyle kullandığımız bu ajanlarla hemodinamik verilerde (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp atım hızı) klinik olarak anlamlı değişikliklerin görülmediği ve hiçbir hastada efedrin ihtiyacı olmadığı belirlendi.

Pür lokal anestezi ile opiyoidlere kıyasla epidural analjezi için kullanıldıklarında daha az bulantı-kusmaya rastlandığı bilinmektedir ancak özellikle morfin gibi hidrofilik opiyoidlerin eklenmesi bu olumlu etkiyi ortadan kaldırabilir.⁸⁶ Literatürde epidural opiyoid uygulaması sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonların bulantı ve kusma olduğu bildirilmektedir.^{61,91} Bu bulgular postoperatif dönemde hasta memnuniyeti açısından hiç istenmeyen yan etkilerdir. Epidural opiyoid kullanımına kıyasla opiyoidlerin lokal anestezi ile kombine epidural infüzyon şeklinde uygulanması gastrointestinal paraliziyi, postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı, visseral refleks aktiviteyi ve sistemik opiyoid kullanımını azaltarak yan etki insidansını azaltmaktadır. Aksine Çalışmamızda opiyoid eklenmemiş grup olan Grup L'de Grup LM ve LT'ye göre daha az bulantı kusma oranlarına rastlandı. Tüm olgularda bulantı-kusma tek doz 4 mg ondansetron ile düzelme sağlandı. Çalışmamızda opiyoid eklen Grup LM ve LT'de görülen daha yüksek bulantı kusma oranlarının morfin ve tramadol ile klinik kullanımda gözlenen emetik potansiyelleri veya dozları nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünüldü. Fuller ve arkadaşları postoperatif analjezi amacıyla farklı morfin

dozlarını (2-5 mg) karşılaştırdıkları çalışmalarında bulantı ve kusma sıklığını % 39,9 olarak bildirmişlerdir.⁵⁹ Ancak doz ile bulantı ve kusma sıklığı arasında tam bir korelasyon bulamamışlardır.⁵⁹ Broekena ve arkadaşları sezaryen sonrası postoperatif analjezi için 3 mg epidural tek doz morfin ile 0,6 mg hidromorfan'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında bulantı sıklığını morfin grubunda % 59 olarak bildirmişlerdir.⁹² Hopkins ve arkadaşları ise sezaryen sonrası postoperatif analjezi için 3 mg epidural tek doz morfin uyguladıkları çalışmalarında bulantı sıklığını % 56 olarak bildirmişlerdir.⁸⁵

Yalnızca morfin grubunda gözlenen titreme özellikle operasyondan sonraki ilk 30 dk içerisinde gözlemlendi. Bu olgularda sıcak uygulama ve iv. 20 mg tramadol ile düzelme sağlandı. Titreme şikayeti olan hasta sayılarının gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi.

Epidural analjezide kullanılan lokal anesteziklerle gözlenen bir diğer yan etki de idrar retansiyonudur. Literatür taramamızda,^{33,61,92} erken cerrahi dönemde idrar sondası takılmasının idrar retansiyonunu önlediği bilinmektedir. Çalışmamızda idrar retansiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Genel anestezi altında majör abdominal cerrahi geçiren olgularda postoperatif analjezi için hasta kontrollü epidural levobupivakain, levobupivakain+morfin veya levobupivakain+tramadol uygulamalarının tümü etkin ve yeterli bir analjezi sağladı.

Hasta kontrollü epidural levobupivakain tüketiminin yalnızca levobupivakain kullanılan Grup L'de LM veya Grup LT'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla olduğu ancak lokal anestetik tüketiminin tramadol grubunda en az olduğu belirlendi. Bu farkın klinik olarak çok önemli olmadığı kanaatindeyiz.

Ancak ağrı skorları ve hasta konforu açısından değerlendirildiğinde; postoperatif ağrı skorlarının morfin veya tramadol ilave edilen Grup LM ve Grup LT gruplarında Grup L'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük, hasta konforu skorlarının ise yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuçta morfin ve tramadol ilavesinin ağrı ve hasta konforunda sağladığı avantajların bulantı-kusma insidansında artışa yol açarak oluşturacağı dezavantajlar göz önüne alınarak tercih edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **Yegül İ.** *Postoperatif Ağrı ve Tedavisi*. 2.Baskı,İzmir:Yapım Matbaacılık, **1993**: 249-254.
2. **Ertekin C.** Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi:Yegül İ. Ed. *Ağrı ve Tedavisi*, 2. Baskı, İzmir:Yapım Matbaacılık. **1993**: 1-17.
3. **Collins VJ.** *Principles of Anesthesiology.Philedelphia*:Lea Febiger, **1993**: 1317-49.
4. **Whiteside JB, Wildsmith JAW.** Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Aaesth* **2001**; 87:27-35.
5. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. **2004**:643-648, 922-959.
6. **Yücel A.** *Postoperatif Analjezi*. İstanbul. **2004**: 7-68, 145-157.
7. **Erdine S (Eds).** *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. İstanbul. Gizben Matbaacılık. **2003**: 1-62, 261-280.
8. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ.** *Clinical Anesthesiology*. 3th ed.New york Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company. **2003**: 309-358.
9. **Charlton JE.** *Treatment of postoperative pain*. In: Pain, Giamberardino MA (ed), IASP Press, Seattle, **2002**; 351-5.
10. **Kurt E.** <http://www.gata.edu.tr/wpcg/images/anesteziyolojiAD/sunu/Ortopediatroplasti/postopagri.ppt>, Erişim tarihi: 27.11.2012
11. **Wu CL.** *Acute postoperative pain*. In: Miller RD, ed. Miller's Anaesthesia. 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. **2005**; 2729-2762.
12. **Aldemir T.** *Akut ağrı fizyopatolojisi*. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2000**; 111-120.
13. **Önal A.** *Ağrı*. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2004**; 1-21.
14. **Hanania M.** *Postoperatif ağrı tedavisi*. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. **2005**; 123-129.
15. **Irestedt L, Emanuelsson BM, Ekblom A, Olofsson C, Reventlid H.** Bupivacaine 7.5 mg/ml for elective caesarean section. A clinical and pharmacokinetic comparison of 150 mg and 187.5 mg. *Acta Anaesthesiol Scand*. **1997**; 41:1149-1156.

- 16. Meymaris M.** Chemistry and physiology of local anaesthesia. *Br. J. Of Anaesth.* **1975**;47: 164.
- 17. Bromage PR.** Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth.* **1962**; 34: 161-178.
- 18. Katz J.** Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of *Prentice – Hall United States of America*, **1985**; 35-36.
- 19. Macintosh R, Lee ĪA.** *Lumbar Puncture and Spinal Analgesia*, 3th Ed., Churchill Livingstone London. **1973**; 15-16
- 20. Morgan GE, Jr Maged SM.** *Clinical Anesthesiology*, 2nd Ed. Appleton Lange, USA. **1996**; 200-211.
- 21. Bonica JC.** *The management of pain*. 2nd. Edition. Lea and Febriger. Philadelphia. **1990**; 1878-1883.
- 22. Bachmann M, Laakso E, Niemi L, Rosenberg PH, Pitkanen M.** Intrathecal infusion of bupivacaine with or without morphine for postoperative analgesia after hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth* **1997**; 78:666-70.
- 23. Morgan GE, Mikhail S.** *Clinical Anesthesiology*, 2nd ed. Appleton Lange, USA, **1996**: 214-124.
- 24. Alfred L, Atkinson RS.** *A Synopsis of Anaesthesia*. 2nd. edition, Churchill livingstone, London, **1990**: 465-476.
- 25. Atkinson RS, Rushman GB, Alfedlee J.** *A synopsis of anaesthesia*, 9th. Ed., Wright, Bristol. **1982**: 758.
- 26. Curchill Davidson HC.** *A practice of anaesthesia*, 5th ed., Lloyd-Luke, London, **1984**; 857.
- 27. Bromage PR.** Ageing and epidural dose requirements: segmental spread and predictability of epidural analgesia in youth and extreme age. *Br J Anaesth.* **1969**;41: 1016-22.
- 28. Steadur GM, Rosaryo M.** *Analgesia and anesthesia for delivery. Textbook of obstetrik and gynecology*, V2. Sciarra JJ (eds) , Harper Row Co. Philedelphia **1988**:27-31.
- 29. Scott DB.** Cardivaskuler effects of lumbar epidural and spinal anesthesia. *Regional Anasth* **1982**; 7:521
- 30. Thornberry EA, Thomas TA.** Posture and postspinal Headache: A controlled trial in 80 obsttetric patients. *Br J Anesth* **1988**; 60:195-201.
- 31. Skowronski GA, Rigg JRA.** Total spinal block complicating epidural analgesia in labor. *Anesth Intens Care* **1981**; 9:274-83.

- 32. Puke M, Arner S, Norlander O.** *Complications of regional anesthesia, with special reference to epidural, spinal and caudal anesthesia.* General Anesthesia. Nunn et al (eds). Butterworth & Co Ltd, London, **1989**: 1106.
- 33. Teager MP.** The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. *Int Anaesth. Research Society Review Course Lectures.* **1991**: 122-28.
- 34. Collins JV.** *Epidural anaesthesia.* In: Principles of anaesthesiology. 3rd. edition. Lea and Febrieger. Philadelphia, **1993**: 1341-1571-1610.
- 35. Erdine S.** *Sinir blokları,* 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. **1993**: 59-80, 187-9.
- 36. Terence M.** *Spinal, epidural and caudal anaesthesia.* In: Anaesthesia, 2nd. Ed. Miller RD., Churchill Livingstone, London, **1986**: 1061-106.
- 37. Miller RD.** *Anaesthesia* 1st. Ed. Churchill Livingstone, N.Y. pp. **1981**: 1096.
- 38. Mc Donald JS.** *Obstetric analgesia anaesthesia.* Current therapy Obstetrics and Gynecology. Lange Med. Pup. **1987**: 546,
- 39. Brown M, Rein P.** Securing the epidural catheter. *Anesthesiology.* **1985**; 62: 373-374.
- 40. Morgan GE, Jr Maged SM.** *Clinical Anesthesiology,* 2nd Ed. Appleton Lange, USA. **1996**; 200-211.
- 41. Macney DC.** *Physiologic effects of regional block.* In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders. **1996**; 397-422.
- 42. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD.** Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg.* **1987**; 66.
- 43. Balcioğlu O.** *Hasta kontrollü analjezi.* Tark 2003 konusma özetleri. **2003**; 269-75.
- 44. McCaughey W, Mirakhur RK.** *Drugs in anaesthetic practice and analgesia.* In: Speight TM, Holford NGH, editors. In avery's drug treatment. 4 th Edition. Auckland: Adis International. **1997**; 451-514.
- 45. Aberg G.** Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et toxicol.* **1972**; 31: 273-286.
- 46. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascorolo P.** Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract), *Region Anesth Pain Med suppl.* **1998**; 23: 50.

47. **Bardsley H, Gristwood R, Watson N.** The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug.* **1997**; 6: 1883-1885.
48. **Huang YF, Pryor ME, Mather LE.** Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg.* **1998**; 86: 797-804.
49. **McCellan KJ, Spencer CM.** Levobupivacaine. *Drugs* **1998**; 56: 355-362.
50. **Foster RH, Markham A.** Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs.* **2000**; 59: 531-579
51. **McLeod GA, Burke D.** Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia.* **2001**; 56: 331-341.
52. **Gristwood RW, Greaves JL.** Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drugs.* **1999**; 8: 861-876.
53. **Howe JP.** *Lokal anesthetics: in Anesthetic Physiology and Pharmacology.* McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York. **1997**; 83-100.
54. **Van F, Roln PE, Brennan N.** Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* **1998**; 23:48.
55. **Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N.** Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br. J Pharmacol.* **1991**; 103: 1275-1281.
56. **Bardlesy H, Gristwood R, Baker H.** A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* **1998**; 46: 245-249.
57. **Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C.** Extradural S (-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth.* **1998**; 80: 289-293.
58. **Convery P, Burke D, Donaldson L.** Comparison of 0.125% levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labour analgesia (abstract). *Br J Anaesth.* **1999**; 82: 1-163.
59. **Lyons G, Mirakhur RK, McCaughey W.** Epidural pain relief in labour: Potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth.* **1998**; 81: 899-901.
60. **Gunter JB, Gregg T, Varughese AM.** Levobupivacaine for ilioinguinal/ iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth and Analg.* **1999**; 89: 647-649.

- 61. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE.** A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia*. **1998**; 53:1160-1164.
- 62. Eyres R, Chalkiandis G, Taylor R.** Efficacy and safety of levobupivacaine as caudal anaesthesia in pediatric surgery. *Int Monitor of regional Anaesthesia*. **1999**; 11: 31.
- 63. Burke D, Kenndy S, Bannister J.** Spinal anaesthesia with 0.5% s(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Region Anaesth Pain Med*. **1999**; 24: 519-523.
- 64. Işık G.** Opiyoidler & Analjezikler, <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opiyoid.htm>
- 65. Seale C.** Characteristics of end-of-life decisions: survey of UK medical practitioners. *Palliative Medicine* **2006**; 20(7): 653-9.
- 66. Ready LB.** *Acute Perioperative Pain in Miller RD.* Anesthesia, Churchill Livingstone, Inc Fifth Edition, **2000**; 2323-50.
- 67. Sinatra RS, Ayoub CM.** *Postoperative Analgesia: Epidural and Spinal Techniques in Chestnut DH.* Obstetric Anesthesia Principles and Practice. Mosby Inc, Second Edition: **1999**; 321-55.
- 68. Chadwick HS, Ready LB.** Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia: a clinical comparison. *Anesthesiology* **1988**; 68: 924-9.
- 69. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP.** *Obstetric Anesthesia in Clinical Anesthesiology.* Lange Medical Books, Third Edition: **2002**; 819-848.
- 70. Raffa RB, Friderichs E.** *Profile of tramadol and tramadol analog.* In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, **2003**;731-742.
- 71. Bamigbade TA, Langford RM.** The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. **1998**; 5:155-182.
- 72. Dayer P, Desmeules J, Collart L.** Pharmacology of tramadol. *Drugs*. **1997**; 53:1824.
- 73. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E.** Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research*. **1986**; 36:1278-1283.
- 74. Liao S, Hill JF, Nayak RK.** Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Research*. **1992**;9:308.
- 75. Duthie DJR.** Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth*. **1998**; 81:51-57.

- 76. Shipton EA.** Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care.* **2000**;28:363- 374.
- 77. Leeder JS, Keorns GL.** Pharmacogenetics in pediatric. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am.* **1997**; 44:55-77.
- 78. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA.** Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years a pilot study. *Anesth Prog.* **2002**;49:109-112.
- 79. Lehmann KA.** Tramadol in acute pain. *Drugs.* **1997**; 53:25-33.
- 80. Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH.** Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology.* **1986**; 90:1647.
- 81. Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE.** Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharmacol.* **2003**;139:741-748.
- 82. Meyboom RH, Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Van Puijenbroek EP.** Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **1999**; 8:63-64.
- 83. Bady IW.** Tramadol and seizures. *Med. J. Aust.* **2005**;182: 595-596.
- 84. Budd K, Langford R.** Tramadol revisited. Editorial II. *Br J Anaest.* **1999**;82:493-495.
- 85. Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D.** The comparison of tramadol and morphine by subcutaneous HKA. *Can J Anaesth.* **1998**; 45:435-442.
- 86. Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C.** A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, levobupivacaine alone or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* **1999**; 89:1504-9.
- 87. Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA.** The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* **2002**;94:438-44.
- 88. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS.** Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* **1995**; 83:757-65.
- 89. Turner G, Blake D, Buckland M, Chamley D, Dawson P, Goodchild C.** Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* **1996**;76:606-10.

- 90. Badner NH, Reid D, Sullivan P, Ganapathy S, Crosby ET, McKenna J.** Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study. *Can J Anaesth* **1996**;43:17-22.
- 91. Milanesi E, Bettinelli S, Pedefferri M, Allegri M, Cavalloro F, Caramella F, Braschi A.** Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperative pain? *Regional Anesthesia and Pain Medicine* **2004**;29:90.
- 92. Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJ, Hennis PJ.** Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* **1998**;87:1346-53.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Zeynep USUL TÜRKOĞLU
Doğum tarihi ve Yeri	: 12.08.1976
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Kurtuluş mah. 64009 Sok. Sezen Apt. 6/11 Seyhan/ADANA
Tlf	: 0 505 383 47 31
E-Mail	: zuturkoglu@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Atatürk Üniversitesi - ERZURUM
Görev Yerleri	: Mecitözü Merkez Sağlık Ocağı - ÇORUM 5 nolu Sağlık Ocağı - MERSİN Çukurova Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D/ADANA
Alınan Burslar	: -
Yabancı Dil	: İngilizce