

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜST EKSTREMİTE CERRAHİSİ İÇİN ULTRASONOGRAFİ İLE
İNFRACLAVİKÜLER BLOK UYGULANAN HASTALARDA
PREEMPİTİF PREGABALİNİN POSTOPERATİF ANALJEZİYE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yağmur KARA

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Füsun EROĞLU

ISPARTA - 2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını ve desteğini yanımda bulduğum ve asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Füsün Eroğlu başta olmak üzere, asistan hayatım boyunca eğitimimde büyük destekleri olan saygıdeğer hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lütfi YAVUZ, Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR, Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ayşen ERDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Hacı Ömer OSMANLIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM hocalarıma,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini sabrı ve ilgisi ile birleştiren ve tezimin hazırlanmasında önerileriyle bana yol gösteren çok değerli dostum Pınar KARABACAK'a,

Yoğun çalışma temposunda beraber zevkle çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

Sekreter arkadaşlarımız başta Betül ŞAVRAN olmak üzere, Nazan SAĞLAM, Salih BEDE ve Filiz KURTLU' ya,

Varlığından büyük güç aldığım sabır ve anlayışla her an yanımda olan sevgili eşim Ümit KARA'ya,

Ve hayatımın her döneminde yanımda olan ve her daim desteklerini hissettiğim anne babam Aynur-Necdet ÇANKAYA'ya,

Minnettarlığımı takdim eder, teşekkür ederim.

Dr. Yağmur KARA

Isparta - 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrının Tarihçesi	3
2.1.2. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.1.3. Ağrı Reseptörleri ve Ağrılı Uyarılar	7
2.1.4. Ağrının Komponentleri	8
2.1.5. Ağrı Teorileri	8
2.1.6. Ağrının Nörofizyolojisi.....	10
2.1.7. Postoperatif Ağrı.....	13
2.1.8. Preemptif Analjezi	15
2.1.9. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	17
2.2. Pregabalin.....	20
2.2.1. Etki Mekanizması	20
2.2.2. Absorbsiyon	21
2.2.3. Dağılım.....	21
2.2.4. Metabolizma.....	21
2.2.5. Atılım	21
2.3. Lokal Anestezikler	22
2.3.1. Kimyasal Yapı.....	22
2.3.2. Etki Mekanizmaları.....	22
2.3.3. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması.....	23
2.3.4. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği.....	24
2.3.5. İlacın Etki Yerinden Absorbsiyonu.....	24
2.3.6. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atımları	25
2.3.7. Taşıflaksi.....	25

2.4. Bupivakain	26
2.4.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	27
2.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	28
2.5. Rejyonel Anestezi	28
2.5.1. Rejyonel anestezi yöntemlerinin sınıflandırılması (70)	29
2.5.2. Rejyonel Anestezinin Avantajları	30
2.6. Brakial Pleksus.....	30
2.6.1. Brakial Pleksus Bloğu Tarihçesi	30
2.6.2. Brakial Pleksus Blokajında Kullanılan Yöntemler	31
2.6.3. Brakial Pleksus Anatomisi	31
2.7. İnfraklavikular Blok.....	32
2.8. USG.....	34
2.8.1. Transduser (Prob).....	36
2.8.2. Ultrasonografide Görüntü Optimizasyonu	37
2.8.3. Prob Hazırlığı ve Sterilizasyonu	38
2.8.4. İğne Yönlendirme Teknikleri	38
3. MATERYAL ve METOD	40
3.1. Hastalar	40
3.2. Anestezi Uygulaması	40
3.3. Değerlendirilen Parametreler	41
3.4. İstatistiksel Analiz.....	41
5. BULGULAR	43
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
ÖZET.....	55
ABSTRAC.....	56
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR DİZİNİ

LA	: Lokal anestezi
mg/ml	: Miligram/Mililitre
mg/kg	: Miligram/Kilogram
L/dk	: Litre/Dakika
GABA	: Gama aminobütirik asit
SSS	: Santral sinir sistemi
SG	: Substantia gelatinosa
T	: Transmisyon
STT	: Spinotalamik trakt
nSTT	: Neospinotalamik trakt
pSTT	: Paleoneospinotalamik trakt
PAG	: Periakuaduktal gri madde
RVM	: Retroventral medulla
DLF	: Dorsalateral finikulus
VAS	: Visual analogue scale
BPB	: Brakiyal pleksus bloğu
US	: Ultrasonografi
SS	: Sinir stimülatörü
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
SAB	: Sistolik arter basıncı
DAB	: Diyastolik arter basıncı
KAH	: Kalpa atım hızı
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
DBBZ	: Duysal blok başlama zamanı
MBBZ	: Motor blok başlama zamanı
DBZ	: Duysal blok süreleri
MBZ	: Motor blok süreleri
İAZ	: İlk analjezik gereksinim zamanı
Grup K	: Kontrol Grubu
Grup P	: Pregabalin Grubu

PMIM: Pektoralis Minör

PMM: Pektoralis Minör

AA: Axillar Arter

AV: Axillar Ven

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Preemptif analjezi tedavisinde farmakolojik seçenekler	17
Tablo 2. Ester ve Amid grubu lokal anestezikler arasındaki farklar	24
Tablo 3. Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri	43
Tablo 4. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. dakikalarda ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 5. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. dakikalarda Kalp Atım Hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması. ...	44
Tablo 6. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. Dakikalarda periferik oksijen saturasyonu (SpO ₂) değerlerinin karşılaştırılması.	44
Tablo 7. Motor blok başlama zamanı (MBBZ), motor blok zamanı (MBZ), duysal blok başlama zamanı (DBBZ), duysal blok zamanı (DBZ), ilk analjezi zamanı (İAZ).....	44
Tablo 8. Postoperatif Görsel Analog Skala (visual analogue scale –VAS) skorlarının karşılaştırılması.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kapı-kontrol teorisi.....	9
Şekil 2. Transdüksiyon	11
Şekil 3. Ağrı oluşum süreçleri	13
Şekil 4. Visüel analog skala.....	18
Şekil 5. Yüz ifadesi skalası	19
Şekil 6. Pregabalinin kimyasal yapısı.	20
Şekil 7. Bupivakainin kimyasal yapısı.....	26
Şekil 8. Brakiyal pleksusun anatomisi	31
Şekil 9. İnfraklavikular bloğun şematizasyonu.....	33
Şekil 10. İnfraklavikular blok sonrası lokal anesteziğin dağılımının ultrasonografik görünümü.....	35

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Her iki gruptaki vakaların motor blok başlama (MBBZ), motor blok (MBZ), duyuşal blok başlama (DBBZ), duyuşal blok (DBZ) zamanlarının karşılaştırılması.	45
Grafik 2. Her iki grubun ilk analjezi zamanlarının karşılaştırılması.....	45
Grafik 3. Her iki grubun 12. ve 24. Saat VAS değerlerinin karşılaştırılması.	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde cerrahi stresin operasyonda olduğu kadar operasyon sonrası dönemde de ortadan kaldırılması gerektiği tüm hekimler tarafından kabul edilmektedir. Başarılı bir postoperatif analjezinin, ağrıdan dolayı hastada meydana gelen; rahat soluk alıp verememe, kardiyovasküler sistemde iş yükünün artması mobilizasyonun gecikmesi ile tromboembolik olayların gelişmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu önlediği bilinen bir gerçektir.

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif Analjezi" kavramı Crile tarafından ilk olarak 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için rejyonel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi (1).

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan opioidlerin sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (2). **NSAİİ'lar** bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir (3, 4). Lokal anestezi yöntemleri genelde kısa ömürlü olup girişimsel işlemler gerekmektedir.

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2\text{-}\delta$ proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir (5). Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır (6). Epilepsi, sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülsiyon ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır (7-9). Yapılan çalışmalarda pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir (10-13). Cerrahi travmadan önce analjezik uygulanmasının, spinal kordda posttravmatik duyarlılığı ve sekonder hiperanaljeziyi azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (14, 15). Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa,

periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (14). Çalışmamızda infraklaviküler blok uygulanan hastalarda preempitif uygulanan pregabalinin postoperatif analjeziye etkisi araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şeklidir. Bu tanım Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından yapılmıştır ve tüm dünya tarafından kabul edilmektedir (16, 17). Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur.

2.1.1. Ağrının Tarihçesi

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanoğlu var olduğundan beri ağrı çekmektedir.(18)

- M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.
- M.Ö. 2000'lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.
- 1806 yılında Serturmer; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti.
- 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.
- 1884'de Caris 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 teorisi'ni yayınladılar.
- 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.
- 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı.
- 1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.(18)

2.1.2. Ağrının Sınıflandırılması

A. Fizyolojik-klinik ağrı

- a) Fizyolojik
- b) Fizyopatolojik-klinik ağrı

B. Mekanizmalarına göre ağrı

- a) Nosiseptif ağrı
- b) Nöropatik ağrı
- c) Deaferantasyon ağrısı
- d) Reaktif ağrı
- e) Psikosomatik ağrı

C. Süreye bağlı ağrı

- a) Akut
- b) Kronik

D. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı

- a) Somatik
- b) Visseral
- c) Sempatik

A. Fizyolojik-klinik ağrı

a. 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 çıkıldığında ağrı oluşturan uyarıların neden olduğu bir duyu şeklidir (19).

b. Patolojik ağrı: Enflamasyon veya sinir hasarı sonucu ortaya çıkan ağrıdır(19).

Fizyolojik ağrı, koruyucu ve potansiyel harabiyete karşı uyarıcıdır. Ağrı geçicidir, kolay lokalize olur, A-delta ve C lifleri ile iletilir ve dokunma, basınç gibi diğer sensoryel durumlarda olduğu gibi aynı yolu izler. Klinik ağrıda ise A-delta ve C liflerinin yanı sıra A-beta lifleri de aktif hale geçebilir. Ağrı artık fizyolojik değil patolojiktir. Periferik ve santral sensitizasyonun gelişmesiyle de uyarın ortadan kalktıktan sonra ağrı devam eder ve harap olmamış bölgelere de yayılır (18).

B. Mekanizmalarına göre ağrı

a. Nosisseptif ağrı: Fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin nosisseptör adını verdiğimiz ağrı algılayıcılarını uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar (18). Nosisseptif ağrı hem somatik hem de visseral ağrıyı içerir. Somatik ağrı tipik olarak yüzeysel deri veya derin muskuloskeletal yapılarda iyi lokalize edilir (örn. yeni post operatif yara, kemik metastazı, kas incinmesi). Visseral ağrı her zaman zayıf bir şekilde lokalize edilen ve sıklıkla bağırsaklar gibi daha derin yapılardan referans olan ağrıdır (örn. konstipasyon, erken appendisit).

b. Nöropatik ağrı tipi: Periferik veya santral sinir sistemi (SSS) lezyonunun neden olduğu nörolojik olarak anormal alanlardan kaynaklanır. Zedelenmeye neden olan pek çok mekanizma anlaşılammıştır, fakat sinir dokusunun insizyonel veya crush zedelenmesinin de dahil olduğu olayları içerebilir. Beslenme, kimyasal, iskemik, metabolik, neoplastik veya paraneoplastik olumsuzluklar periferik veya SSS'yi etkiler. Ağrı algılanırken veya tanımlanırken tipik olarak elektriksel özellikte (yanma, zonklama, ısrarcı, sızlama) veya hissizlikle beraber veya anormal ısı olarak tarif edilir. Etkilenen veya içerdiği alanda duyu her zaman anormaldir, örn. noksiyus uyarı (dokunma, hafif basınç veya ısı) sıklıkla hiperaljezik olarak algılanır veya algılanamaz. Uyarı tarafından oluşturulan his uyarının kendisi ile ilgili olmayabilir (örn. hafif tüyle dokunma acıtabilir, soğuk sıcak gibi hissedilebilir, iğne uyarısı hissedilmeyebilir) (20)

c. Deafferantasyon ağrısı: Periferik sinir sistemi veya SSS'deki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryel uyarınların omurilik ve SSS'ye iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Deafferantasyon ağrılarına örnek olarak brakial pleksus avulsiyonu, postherpetik nevralji, travmatik paraplejjiler, fantom ağrısı verilebilir. Bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa

devreler başlı başına bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır. Ağrı yanıcıdır ve duysal kaybın olduğu bölgededir. İlk bir kaç ay içerisinde tedavi edilmediği takdirde çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara yol açabilir. Her lezyon sonrasında da görülmez.

d. Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Miyofasiyal ağrı sendromu, refleks sempatik distrofiler, reaktif ağrılara örnek verilebilir.

e. Psikosomatik ağrı: Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Kronik ağrılı hastalıklarda görülen psikolojik semptomlardan farklıdır. Psikosomatik ağrıya örnek olarak somatizasyon dediğimiz klinik durum verilebilir. Bu tip hastalarda antidepresan ilaçların yanı sıra psikiyatrik tedavi şarttır (18).

C. Süreye göre ağrı

a. Akut ağrı: Belirgin bir nosiseptif uyarının biyolojik semptomudur, örn. hastalık veya travmaya bağlı doku hasarı. Ağrı yüksek oranda lokalize olur veya yayılım da gösterebilir. Genellikle keskin, ezici veya yanıcıdır ve doku patolojisinin kendisi devam ettiği sürece varolur. Akut ağrı genellikle kendini sınırlar ve nosiseptif stimulus azaldıkça ağrı azalır (21). Lokal zedelenme bölgesel nosiseptörlerin karakteristik yanıtlarını, santral bağlantılarını ve bölgedeki otonom sinir sistemini değiştirir. Nosiseptör aktivite dorsal boynuzda ilerler üst projeksiyon sistemi ile beyne ulaşarak ağrıyı bildirir. Hasarlı dokunun iyileşmesiyle (tüm iyileşme süresinden daha hızlı olarak) normal nosiseptör fonksiyonu restore olur. Transient ağrıda ise doku zedelenmesi olmaksızın nosiseptör aktivasyonunun sağlanması ile olur (örn. iğne ucu ile) (20).

b. Kronik ağrı: Ağrının otonom hastalığın persistan semptomu olduğu, nörolojik, psikolojik ve fizyolojik bileşenler ile birlikte olduğu bir hastalık sürecidir. Akut ağrıdan dikkat çeken farkı, akut hastalık veya esnasında beklenenden daha uzun sürmesidir. Ağrı devam eden patoloji ile birlikte olabilir veya hastalık veya yaralanmanın iyileşmesinden sonra da sebat edebilir. Kronik ağrı zorlukla lokalize edilir ve künt, sızlayıcı ve sabit olmaya meyillidir. Kronik ağrı, ağrının fiziksel,

motivasyonel, kognitif ve affektif gibi pek çok komponentini içerir. Operant veya öğrenilmiş ağrı davranışı sıklıkla kronik ağrıda major bir faktördür. Ağrı davranışı uzun sürer ve çevresel faktörlerle güçlendirilir (21).

D. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı

a. Somatik ağrı:

Somatik ağrı ikiye ayrılır;

Yüzeyel somatik ağrı: Cilt, subkütanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize, keskin, batma, oyulma veya yanma tarzında olan ağrıdır(22).

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 (22).

b. Viserel ağrı: Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır (22).

Gerçek viserel ve parietal olarak ikiye ayrılır;

Gerçek viserel 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 (22).

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 viserel ve parietal ağrı, lokalize ve yansıyan olmak üzere ikişer alt gruba daha ayrılır (22).

2.1.3. Ağrı Reseptörleri ve Ağrılı Uyaranlar

Ağrı Reseptörleri: Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- Termoreseptör (ısı değişiklikleri),

- Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediator işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler. Nosiseptörleri uyararak ağrı duyulmasına neden olan veya onun şiddetini arttıran bu maddeler içinde en önemli olanları **asetilkolin, hidrojen iyonları** (pH<3 olacak şekilde hidroklorik veya laktik asit) **potasyum iyonları, prostaglandin ve lökotrien** gibi araziidonik asit metabolitleri, **serotonin, kininler ve p maddesi**'dir (19).

2.1.4. Ağrının Komponentleri

Ağrı olayı; ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının kaba şekilde algılanması hipotalamusta, tam algılanması ise parietal kortekste olur. Ağrı duyulduğunda, her biri koruyucu amaçlı istemli veya istemsiz motor yanıtlar oluşur (19).

İstemli Yanıtlar: Sızlanma, yüz buruşturma, ağrıyan bölgenin korunması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi davranış şeklindeki yanıtlardır.

İstemsiz (Otonom) Yanıtlar: Ağrı ile mürsküler, vasküler, visseral ve endokrin otonom yanıtlar oluşur. Örneğin, spinal seviyede segmental refleksle fleksiyon veya çekilme sağlanır. Medulla ve ponda kardiyak ve solunum merkezleri uyarılır. Pitüiter hormon sekresyonu etkilenir. Hipotalamusun sempatik sistemi uyarılması ile kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur, retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır, anormal bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması ile hafıza uyarılır (19).

2.1.5. Ağrı Teorileri

1965'te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen 'Kapı-Kontrol Teorisi' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (23).

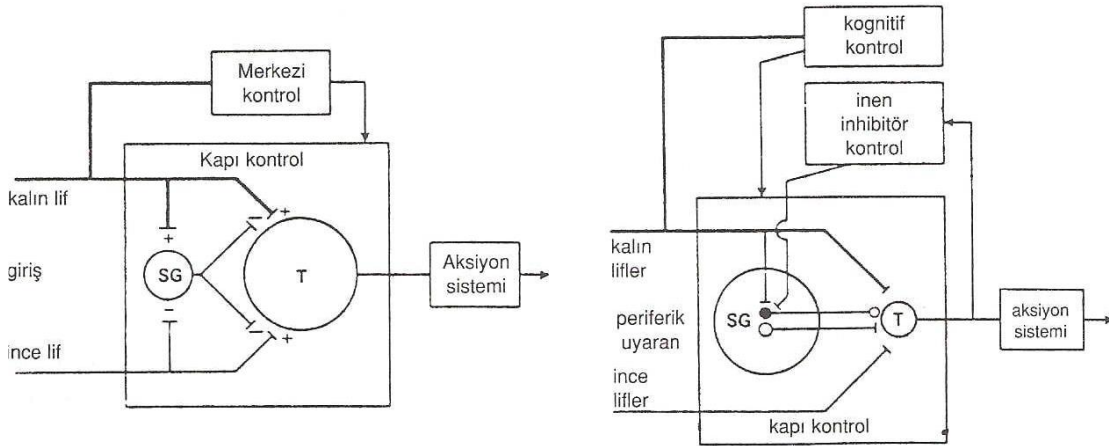
Kapı Kontrol Teorisi: Bu teoriye göre, ağırlı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 1 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin

açıklanmasında en önemli olanları 2. 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG)'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. Laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir:

1- Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

2-Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte kapıyı kapatmakta, ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).



Şekil 1. Kapı-kontrol teorisi

3- T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarı taşıyan ince lifler; SG hücrelerini inhibe ederken T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini

inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta). Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

4- Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

2.1.6. Ağrının Nörofizyolojisi

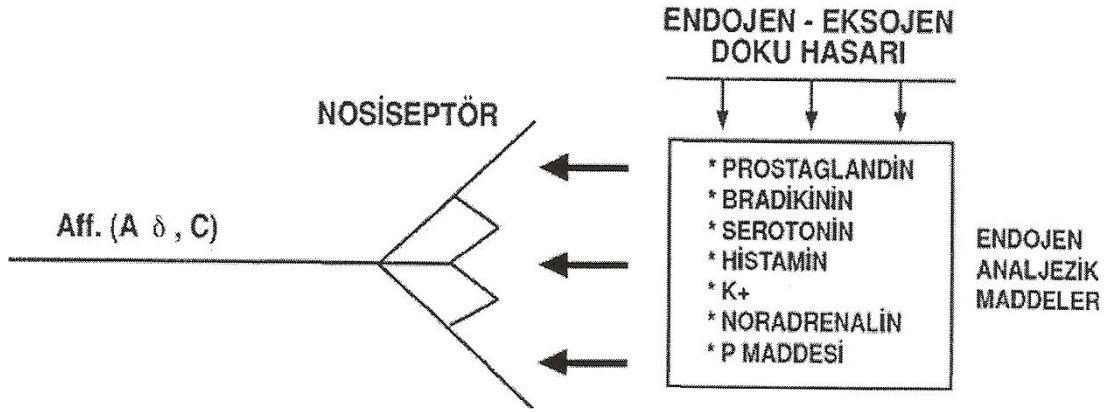
Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece uyarıların kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (18, 24).

Uyarının ağrı hissini oluşturması için sinir sisteminde dört ayrı süreç gerekmektedir (18, 24):

1-Transdüksiyon (Aktarma): Nosiseptif uyarının duyuşal esas getirici sinir ucunda elektriksel aktiviteye dönüşmesidir. Deride olan hasardan sonra, ağrılı olmayan uyarılara eşik düşer (hiperestezi), ve uyarının oluşturduğu ağrı artar (primer hiperaljezi). Bu değişiklikler kısa zamanda hasara uğramamış çevre dokuya da yayılır (sekonder hiperaljezi).

2-Transmisyon (İletme): Nosiseptif uyarının duyuşal sinir sistemi boyunca önce arka boynuza, oradan da talamus yolu ile kortekse iletilmesidir. Transdüksiyon ve Transmisyon 4 ayrı bölümde incelenebilir:

a. Periferik sistem: Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Nosiseptörler, deri, eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalizedirler ve doku hasarı sonucu açığa çıkan endojen aljezik maddeler ile uyarılırlar (Şekil 2). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi AS ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuza gelir. (1. nöron 1. sinaps). AS lifleri hızlı iletimi sağlayan miyelinli kalın lifler olup, ilk ağrı denilen keskin ve delici ağrının taşınmasından sorumludur. C lifleri miyelinsiz ince lifler olup iletim yavaştır. İkincil ağrı denilen hafif, sızı veya visseral tipteki ağrı iletiminden sorumludurlar (19, 25, 26).



Şekil 2. Transdüksiyon

b. Spinal Kord Arka Boynuzu: Spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls sempatik reflekse ve motor reflekse neden olur. Arka boynuzuna gelen nosiseptif impuls aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral grant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerler (19, 26, 27).

c. Assendan Sistem: Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamusa gelen (2. nöron 2. sinaps) assendan sistem, (spinotalamik sistem – STS); Neospinotalamik yol (nSTT) ve paleospinotalamik yol (pSTT) olmak üzere iki ayrı yoldan oluşmaktadır (19, 26, 27).

a- n-STT: Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. (3. nöron 3. sinaps) Nosiseptif bilgiyi kortekse projekte eder. Ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgiler vermektedir.

b- p-STT: Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden oluşur. n-STT'nin medialinde seyrederek. Multisinaptik yapı gösterir.

d. Supraspinal Sistem: Paleospinotalamik yolun taşıdığı impulsu formatio reticularise, periakuaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur (19, 26, 27).

3-Modülasyon (Uyarılama): Opioid, serotonerjik ve noradrenerjik endojen analjezik sistemlerin, tüm ileti yolu boyunca nosiseptif iletimi değiştirmesidir. Endojen sistemler inhibitör etkilerini esas olarak spinal kordun arka boynuzunda gösterirler. Modülasyon, SSS içinde iletilen ağrı bilgisinin, yine SSS içerisinde

bulunan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesidir. Bu olayda 3 major anatomik yapı rol oynamaktadır (26, 27).

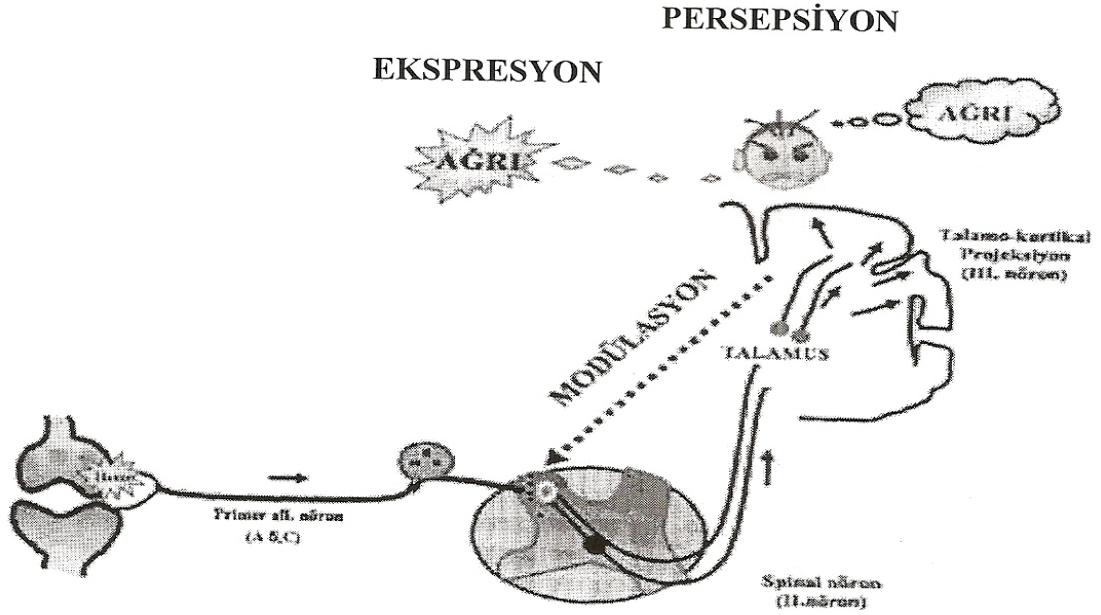
Orta beyin (PAG): Periakuaduktal gri madde

Pons: Lateral ve dorsal pontin segmentum

Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio retikularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner, nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunda Lamina I, III, V'de sonlanır (inhibe edici sistem). Dorsolateral funikulus içerisinde PAG'dan gelen liflerin sayısı oldukça azdır. Esas olan, Pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla (serotonini kullanılarak), pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalinini kullanarak) spinal korda projekte olmaktadır (26).

4-Persepsiyon (Algılama): Uyarının diğer üç basamak sonunda kişisel etkileşimle ağrı olarak algılanması işlemidir. Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Psikofizik çalışmalarda, uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda ise benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrının kişiden kişiye ortama ve duruma göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Spinotalamik yolun retiküler formasyona da bazı dallar gönderdiği bilinmektedir. Retiküler formasyon muhtemelen ağrının duyuşsal komponentinin ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış emosyonel cevabından sorumludur (28). Henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve hüümorale faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (25) (Şekil 3).



Şekil 3. Ağrı oluşum süreçleri

2.1.7. Postoperatif Ağrı

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

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

- **Kutanöz komponent:** Keskin ve iyi lokalize edilen, kutanöz sinirlerin hasarına algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkan ağrıdır.
- **Derin somatik komponent:** Algojenik maddelerin salgılanmasıyla nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fascia, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.
- **Visseral komponent:** uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı; künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.(29)

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir (30).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birçok sistemin rolü vardır. Pulmoner disfonksiyon en sık ve en ciddi komplikasyondur. Tidal volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite, alveolar ventilasyon, rezidüel volüm, FEV1 azalır. Küçük hava yollarında kapanma olabilir ve bu özellikle yaşlı, sigara içen, ek solunum yolu hastalığı olan vakalarda görülür. Bölgesel akciğer kollapsı yani atelektaziye bağlı, ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma ve hipoksemi oluşur. Kas spazmı, rahat öksürememe, sekresyonlarını atamama, lobüler veya lobar kollaps ve buna bağlı enfeksiyon gelişmesi sonucunda pnömoni tablosu oluşabilir. Pıhtılaşma sistemi üzerindeki etkileri ise hiperkoagübilitate, bozulmuş fibrinoliz, platelet agregasyonunda artış, venöz staz, alt ekstremitte kan akımında azalma, kan damarlarında travma, venöz damar bütünlüğünün bozulması şeklindedir. Erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve buna bağlı olarak sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, myokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner hastalığı olan kişiler için zararlıdır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyon ve myokard iskemisine yol açar. Ağrıya yanıt olarak gelişen segmental ve suprasegmental aktivite kas spazmına neden olarak ağrıyı daha da artırır. Sempatik aktivitedeki artış, periferik nosiseptiflerin duyarlılığını etkileyerek, ağrı ve buna bağlı kas spazmını artırır. Uzun süreli postoperatif ağrı ve hareket kısıtlılığı, kas metabolizmasında yetmezlik, kas atrofisi ve normal fonksiyonunda gecikmeye neden olur.

Ağrının gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri ise sempatik aktivasyon artışı ile birlikte intestinal sekresyonların artışı, sfinkter tonusunun artışı ve düz kas tonus azalması ile gastrik staz ve paralitik ileus görülmesi şeklinde karşımıza çıkar. Bu hastalarda bulantı, kusma ve kabızlık sık görülür. Üriner sistem üzerindeki etkileri ise sempatik aktivasyon artışı ile beraber sfinkter tonus artışı ve üriner retansiyon görülmesi şeklindedir.

Ağrının immün sistem üzerindeki etkileri ise hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibisyonu şeklindedir. Çünkü stres yanıt mediatörlerinin çoğu potent immün süpresandır. Postoperatif ağrının korku, anksiyete, depresyon, çevreye

ilgisizlik, akut psikotik reaksiyonlar, ışık ve ses gibi dış uyarılara abartılı yanıtlar, tedavi edilmediğinden kızgınlık ve kırgınlık, güçsüzlük hissi ve deliryum gibi psikotik sonuçları da olabilmektedir (31).

2.1.8. Preemptif Analjezi

Preemptif analjezi yani postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri Crile tarafından ilk olarak 1913'te ele alınmıştır. Crile, genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür (1). Cril'nin bu görüşü ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir (32). Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır (32).

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarakta adlandırılmaktadır.

Cerrahiden kaynaklanan ağrı ve inflamasyon, artmış prostoglandin üretimi ve sensitizasyonuna neden olur. Eğer analjezi ağrılı stimulus ve doku hasarından önce uygulanırsa, hipersensitivitenin önüne geçilebilir. Böylece santral sensitizasyon ve hiperanaljezinin de önüne geçilebilir. Dolayısıyla cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanılması periferal sinir sistemindeki sensitize devrenin tayinini önleyip, postoperatif ağrının devamını ve de derecesini azaltabilir (33). Cerrahi insizyon alanında oluşan değişiklikler primer hiperanaljezi olarak adlandırılır. Bu alana komşu bölgelerde ise sekonder hiperanaljezi ve allodini gözlenir.

Allodini; normal şartlarda ağrısız olan bir uyaran ile ortaya çıkan ağrı duyusunu ifade eder. Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Ad ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Ab liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir (34, 35).

Cerrahi sonrası santral sensitizasyonu ve de hipereksitabiliteyi azaltmak veya önlemek için kullanılan antinösetif tedavi cerrahi sonrası hasta derlenmesinde; hem kısa dönemde postoperatif ağrıyı azaltarak hem de uzun dönemde kronik ağrıyı kontrol altına alarak faydalı olmaktadır. Preemptif analjezi, santral sensitizasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olduğu düşünülen, insizyonel ve inflamatuvar hasarlanmalar tedavi etmek için önemli bir yaklaşımdır. Uygulamanın kesin zamanlaması, santral sensitizasyonu önlemedeki etkisinde önemli olmayabilir. Çeşitli ajanlar ve teknikler bu konuyu çalışmak için uygulanmıştır. Hepsi preemptif analjezinin klinik uygunluğuyla ilgili belirsiz sonuçlar sağlamışlardır. Fakat preemptif analjezinin geniş tanımlamasını kullanan klinik çalışmalar, bu modalitenin uygun olduğunu göstermişlerdir. Maksimum klinik faydanın sağlanması için, komplet intraoperatif nöksiyus stimulus bloğunun sağlanıp, bu bloğun postoperatif periyoda kadar devam etmesi gerekmektedir. Böylelikle, preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması, hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltabilmektedir (36).

Tablo 1. Preempetif analjezi tedavisinde farmakolojik seçenekler (36)**Non -opioid analjezikler**

Parasetamol

NSAİİ (COX-2 inhibitörleri)

Gabapentin, Pregabalin

Zayıf opioidler

Kodein

Tramadol

Parasetamol+Kodein,

Parasetamol + Tramadol

Güçlü opioidler

Morfin

Diomorfin

Fentanil

Meperidin

Oksikodon

Adjuvanlar

Ketamin

Klonidin

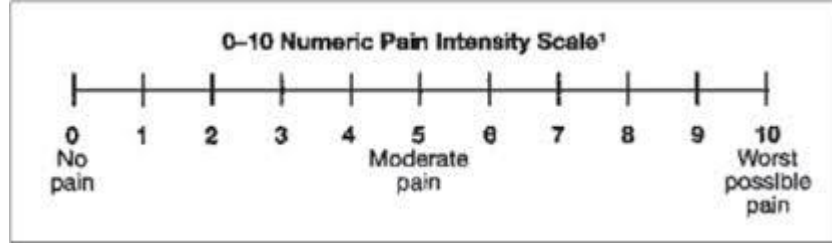
2.1.9. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak **ağrı skalaları** kullanılmaktadır (37). Ağrı skalaları genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (38-41).

1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:**a. Görsel analog skala (visual analogue scale –VAS):**

Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır (Sekil 4). Bir ucu hiç ağrının olmadığı dönemi, diğer ucu hayatta duyulan en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde (yatay veya vertikal) hastanın ağrısını göstermesi istenir (Şekil 4). En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. Postoperatif erken dönemde kooperasyonu zor olan hastalarda kullanımı çok anlamlı

değildir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlar da kullanılmaktadır. Belli bir ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti; VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılarak elde edilen PID (ağrı şiddeti farkı) ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için kolaylık sağlamaktadır.



Şekil 4. Visüel analog skala

b. Sözel tarif skalaları (verbal descriptor scales-VDS):

Hem hastanın ağrısının tanımında hem de ağrının şiddeti ve değişkenlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir.

Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

- _ Şiddetli
- _ Orta
- _ Hafif
- _ Yok

c. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS):

Skalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 ya da 100) düzeyine varır. Kullanımı kolay ve yaygındır. NRS hem yazılı hem sözlü olarak kullanılabilir.

d. Yüz ifadesi skalası (face scale – FS):

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



Şekil 5. Yüz ifadesi skalası

e. Analog renkli devamlı skala (analog chromatic continuous scale-ACCS):

VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir ucunda 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. Sonuçlar VAS'a benzer, çocuklarda daha etkilidir

f. Dermatomal ağrı çizimi:

Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanabilir veya sadece hasta tarafından işaretlenebilir.

2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

a. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire-MPQ):

Bu grup içerisinde en çok kullanılan yöntemdir. Ağrının duyuşal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir.

b. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ):

MPQ'ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

1. Genel duyuşal ölçü
2. Ağrının sıklığı (süreç)
3. Ağrının şiddeti
4. Ağrının neden olduğu davranışlar

c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC):

VAS'ın daha detaylısı, ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

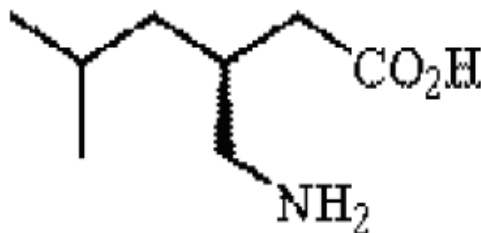
d. Ağrı algılama profili(pain perception profile-PPP)

e. Karşıt yöntem kaşılaştırması (cross-modality matching-CMM) (42).

2.2. Pregabalin

2.2.1. Etki Mekanizması

Pregabalin ve gabapentin (gabapentinoidler) GABA analogudur ((S) 3 (aminometil)-5 metileksanoik asit) (43). Yapılan in vitro çalışmaları, pregabalinin santral sinir sistemi boyunca yayılan “Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının” yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2-\delta$ proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir (44-48). Buna ek olarak pregabalin $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlandıktan sonra; depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltıp; glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda eksitatuvar nörotransmitterin salınımını engelleyip postsinaptik uyarılabilirliği azaltmaktadır (49-53). Bu eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltıp; hiperaleji ve santral sensitizasyonun gelişimini engelleyerek etkisini gösterir (54, 55). Pregabalin, inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın yapısal analogudur, ancak fonksiyonel olarak benzer değildir (56). GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur; GABA A veya GABA B reseptörleriyle etkileşime girmez, metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez, GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Pregabalin hiperaleji ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıya ilgili davranışları önler.



Şekil 6. Pregabalinin kimyasal yapısı.

2.2.2. Absorbsiyon

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman hızlı bir şekilde absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında 1 saat içinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı % 90 olup dozdan bağımsızdır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve C maks'ta yaklaşık % 25-30 birazalmaya, T maks'ta ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de, pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

2.2.3. Dağılım

İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

2.2.4. Metabolizma

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık % 98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metabolit olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur.

2.2.5. Atılım

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensine doğrudan orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu; gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir (57). Bu nedenle pregabalin son yıllarda postoperatif analjezinin multimodal yönetiminde kullanıma girmiş ve postoperatif ağrı gibi akut

ağrı ve kronik ağrı durumlarında etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (49, 58-66).

2.3. Lokal Anestezikler

Lokal anestetikler sinir iletimini reversibl olarak kesen ilaçlardır (67-69). Lokal anesteziklerin etki mekanizması tam olarak hala açıklığa kavuşmamıştır. Son veriler lokal anesteziklerin akson membranlarının bazı reseptör bölgelerinde, membrandaki deliklerden Na⁺ iyonu geçişini kontrol eden Ca⁺⁺ ile yarattıklarını göstermektedir (70).

2.3.1. Kimyasal Yapı

Bir lokal anestetik molekülü 3 ana yapıdan oluşur:

Ansatre aromatik lipofilik grup: Moleküle lipofilik karakter verir.

Ara zincir: Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. Lokal anestetikler bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid bileşikler olarak sınıflandırılır. Amid veya ester bağlanması anestetik potansiyeli verir ve bağın kaldırılmasından sonra aktivitede bir azalma oluşur.

Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup: Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır (proton alıcısıdır), fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek (proton alarak) yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur.

2.3.2. Etki Mekanizmaları

Lokal anesteziklerin etkilerinin nasıl gerçekleştiğine ait kabul görmüş pekçok teori bulunmaktadır:

- Spesifik reseptör teorisi
- Yüzeyel yk teorisi
- Membran ekspansiyonu teorisi

Spesifik Reseptör Teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler protein yapısındaki özel kanallar içinden Na⁺⁺ ve K⁺ iyonlarının geçişine bağlıdır. Lokal anestezikler muhtemelen Na⁺⁺ kanallarında bulunan spesifik reseptörlere

bağlanarak Na^{++} geçişini inhibe ederler. Aksiyon potansiyeli geliştiği zaman (depolarizasyon) kapı açılır ve Na^{++} iyonlarının içeri girmesine izin verir. İşte bu kapı kontrol mekanizması Na^{++} kanallarında bulunan spesifik reseptörlerine lokal anesteziğin bağlanması ile inaktive edilir (71, 72).

Yüzeyel Yük Teorisi: Bu teoriye göre lokal anesteziğin molekülü noniyonize ucu ile membrana bağlanır iyonize ucu ise solüsyonda (ekstrasellüler sıvıda) kalır. Bu durumda membranın dış yüzündeki pozitif yük sayısının artması ile membranın dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran istirahat potansiyeli artar. Membran potansiyelindeki bu artma yeterli derecede ise gelen elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olamaz ve bir blok oluşur.

Membran Ekspansiyonu Teorisi: Bu teoriye göre; lokal anestetik molekülü noniyonize ucu ile membrana penetre olarak lipid moleküllerin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membranın genişlemesi ile Na kanalları sıkışır ve Na^{++} iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur (71, 72).

2.3.3. Lokal Anesteziğin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Ester Grubu (Benzoik Asit Esterleri): Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain. **Amid Grubu:** Lidokain, Mepivakain (Carbocaine), Prilokain (Citanest), Bupivakain (Marcaine), Etidokain (Duranest), Dibukain (Nupercaine), Levobupivakain (Chirocaine).

Alkoller: Etil alkol, Aromatik alkoller

Diğerleri: Kompleks sentetik bileşikler; Holokaine, Quinoline deriverleri; Eucupin. Klinikte lokal anesteziğin olarak yalnız amid ve ester grubu ajanlar kullanılır (73).

Tablo 2. Ester ve Amid grubu lokal anesteziikler arasındaki farklar.

	Ester Grubu	Amid Grubu
Metabolizma Hızı	Plazma kolinesterazı hızlı	Karaciğerde yavaş
Sistemik Toksik Etki	Daha azdır	Daha fazladır
Alerjik Reaksiyon	Daha fazladır	Nadirdir
Stabilite	Stabil değildirler ışık, ısı vb. etkilenirler.	Çok stabil ajanlardır
Etki Başlangıcı	Yavaştır	Hızlıdır (orta-çok hızlı)
pKa	pH'dan (7,4) yüksektir	pH'dan (7,4)'den düşüktür

2.3.4. Lokal Anesteziiklerin Farmakokinetiği

Lokal anesteziikler ister rejyonel anestezi amacıyla kullanılınsınlar, ister özellikle lidokain gibi ventriküler aritmilerin kontrolü veya öksürüğün supresyonu için intravenöz olarak sistemik kullanılınsınlar, her iki uygulamada da ilacın dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu aynıdır. Rejyonel anestezi sırasında uygulama yerinden alımın yavaştır ve perfüzyon derecesine bağlıdır, pik serum seviyesi 15-30 dk. içinde oluşur. İntravenöz enjeksiyonda ise pik seviyeye hemen ulaşır.

2.3.5. İlacın Etki Yerinden Absorbsiyonu

Lokal anesteziğin etki yerinden sistemik absorbsiyonu şu faktörlerden etkilenir;

- Doz: Kan seviyesi direkt olarak uygulanan dozla ilişkilidir.
- Enjeksiyon yeri: İnterkostal, kaudal, brakial pleksus, siyatik-femoral blok.
- Vazokonstriktör ilaçların eklenmesi: Enjeksiyon yerinde perfüzyonu azaltarak lokal anesteziğin sistemik absorbsiyonunu azaltır (68, 74).
- İlacın fizikokimyasal özellikleri: Çok yüksek lipofilik özellik gösteren lokal anestetikler bupivakain ve levobupivakainin sistemik absorbsiyonu lidokain veya mepivakainden daha azdır.

2.3.6. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atılımları

Lokal anesteziklerin metabolizması da diğer ilaçlarınkine benzer, karaciğer ve plazmada suda eriyebilir metabolitlere dönüştürüldükten sonra idrarla atılırlar. Lokal anestezik bazlar (noniyonize şekil) suda erimez, idrarla çok az (enjekte edilen dozun % 5'den azı) veya hiç atılmaz. İdrarın asitleştirilmesi tersiyer bazın suda eriyebilen quarterner baza dönüştürülmesini sağlar ve böylece böbrekten geri emilim artarak idrarla atılım artar.

- **Amid grubu lokal anestezikler:** Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolize edilir. Metabolizma hızları: Prilokain > etidokain > lidokain>mepivakain>levobupivakaine>bupivakain şeklinde sıralanabilir. Amid lokal anestetiklerin metabolizması iki durumda klinikte önemlidir; Prilokain metabolizması o-toluidine oluşumuna neden olur, bu da Hb'nin ferrik şekle (Hb⁺³) okside ederek methemoglobinemi oluşturur (69-73). Karaciğer hastalığı olanlarda amid grubu lokal anestetiklerin metabolizması azalır ve kan seviyeleri rölatif olarak yükselir.
- **Ester grubu lokal anestezikler:** Plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilerek suda eriyebilir amino alkollere veya karboksilik asite dönüştürülür. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir. Metabolizma hızları şu şekilde sıralanabilir; klorprokain>prokain>tetrakain. Atipik plazma kolinesterazı olan homozigot hastalar ester grubu ajanları çok yavaş metabolize ederler (68, 69, 73). Kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu hastalarda sistemik toksik reaksiyon ihtimali yüksektir.

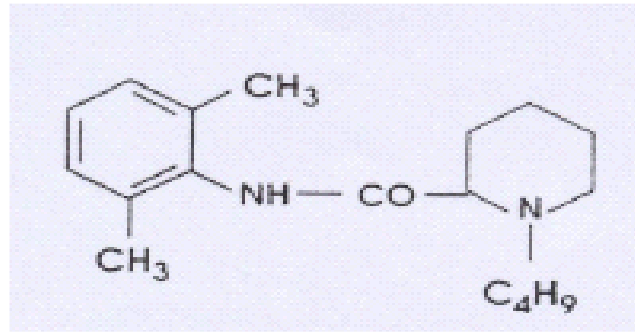
2.3.7. Taşiflaksi

Kontinü rejonel anestezi sırasında, lokal anesteziğin etkisinde (tekrarlanan aynı dozlardan sonra) azalma gelişmesi durumudur. Lokal anesteziğin pKa'sı fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa taşiflaksi o kadar sık oluşur. Taşiflaksi durumunda ilacın konsantrasyonu artırılmalı veya başka bir lokal anesteziğe geçilmelidir (72, 73).

2.4. Bupivakain

1963 yılında AF Ekenstum ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (75). Bupivakain uzun etki süresi, derin iletim blokajı ve duyu bloğu ile motor bloğun belirgin şekilde birbirinden ayrılması özelliklerini kombine olarak taşıyan ilk lokal anesteziiktir.

Bupivakain amid yapıda latent zamanı kısa, etkisi uzun bir lokal anesteziik ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı; L-n Butyl-Piperidin 2 carboxyl acid-2-6 dimethylanilid-Hydrochroli'di (Şekil 8).



Şekil 7. Bupivakainin kimyasal yapısı (30)

Etkisi en uzun lokal anesteziiklerden biridir (3-5 saat). Lidokainden 3-4 kat daha etkin ancak toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anesteziik ajanlara oranla daha lipofiliktir (76). Etkisi 5-10 dakikada başlar. Bu süre kaudal ve peridural enjeksiyonda 20 dakikayı bulur. Motor ve sensoryal blokaj 3 ila 10 saat arasında değişebilir. Plazmada en üst düzeye 35 - 45 dakika sonra ulaşır. Böbreklerle atılan az bir kısmı dışında, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9, fetusta ise 8 saattir (77). Özellikle büyük sinirlerin anesteziisinde etkisi lidokaine göre daha geç ortaya çıkar. Düşük konsantrasyonlarda (2,5 mg/mL ya da daha düşük) kullanıldığında motor sinir lifleri üzerinde daha az etkilidir ve etki süresi daha kısadır. Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlar, postoperatif ağrının azaltılmasında kullanılabilir (78).

Bupivakainin sistemik emilim hızı uygulanan doza, uygulama yoluna ve enjeksiyon bölgesinin kanlanmasına bağlıdır. En yüksek plazma konsantrasyonuna, hızlı emilmesi nedeniyle interkostal bloklarda ulaşılır (400 mg'lık dozdan sonra 1 - 4 mg/L). En düşük plazma konsantrasyonları abdominal subkutan uygulamalarda

görülür. Epidural ve büyük pleksus bloklarında plazma konsantrasyonları orta derecededir. Çocuklarda kaudal bloktan sonra hızlı emilim ve yüksek plazma düzeyleri (3 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu 1 - 1,5 mg/L) görülebilir. Adrenalin emilimini yavaşlatabilir. Bupivakainin plazma klirensi 0,58 L/dakika, sabit durumdaki dağılım hacmi 73 litre, eliminasyon yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatik ekstraksiyon oranı 0,40'dır. Başta alfa-1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Yenidoğanlarda terminal eliminasyon yarılanma süresi 8 saate kadar uzayabilir. Üç aylıktan büyüklerde eliminasyon yarılanma süresi erişkinlerdeki ile aynıdır. Büyük cerrahi girişimlerden sonra alfa-1-asit glikoprotein düzeyinin yükselmesi, bupivakainin plazma konsantrasyonunun yükselmesine neden olabilir. Bu durumda serbest ilaç düzeyi aynı kalır. Toksik düzey sınırı olan 2,6-3 mg/L'nin üzerindeki toplam plazma konsantrasyonlarının iyi tolere edilmesi bu şekilde açıklanabilir. Bupivakain plasentayı kolaylıkla geçer ve serbest ilaç düzeyleri dengelenir. Plazmada bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür ve bu durum fetüsteki toplam plazma konsantrasyonunun anneye göre daha düşük olmasına neden olur. Bununla birlikte anne ve fetüsteki serbest bupivakain konsantrasyonu aynıdır. Bupivakainin anne sütündeki konsantrasyonu, anne plazmasındaki konsantrasyonundan daha düşüktür. Uygulanan bupivakainin yaklaşık % 6'sı 24 saatte idrarla değişmeden, % 5'i pıpekolliksilidin (PPX) olarak atılır. Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/ml dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadardır 24 saatte maksimum 400 mg geçmemelidir (76, 79, 80). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır (81).

2.4.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Merkezi sinir sistemi toksisitesinde belirtiler yavaş yavaş şiddetlenir. İlk belirtiler ağız çevresinde parestezi, dilde his kaybı, baş dönmesi, sersemleme, hiperakuzi ve kulak çınlamasıdır. Görme bozuklukları ve kaslar tremorlar daha ciddidir ve jeneralize konvülsiyonlardan önce ortaya çıkar. Bu belirtiler nörotik davranış olarak algılanmamalıdır. Birkaç saniye ile birkaç dakika arasında devam eden grand mal tipi konvülsiyonlar ile şuur kaybı görülebilir. Artan kaslar aktivite

ile normal solunum bozulması nedeniyle konvülsiyonlardan sonra hipoksi ve hiperkarbi hızla ortaya çıkar. Ağır durumlarda apne görülebilir. Asidoz lokal anesteziklerin toksik etkilerini güçlendirir. Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Toksikite özellikle asidoz ve hipoksi ile ağırlaşır. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest, resüsitasyona çok dirençlidir (81-83). Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması, bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmiye neden olmasına bağlanmıştır.

2.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Kardiyotoksitesi, muhtemelen hem direkt hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle, kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etki, sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Yüksek dozda, hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında, önce Atriyo Ventriküler ileti yavaşlar. EKG de QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder (81-83).

2.5. Rejyonel Anestezi

Rejyonel anestezi bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir (70). Anesteziyolojinin 150 yıllık gelişim süreci içerisinde genel anesteziye göre gelişimini çok daha önce tamamlanmasına rağmen, rejyonel anestezi göz ardı edilmiştir. Bonica'ya göre 1890-1920 yılları arası dönem rejyonel anestezinin altın çağı olarak kabul edilmektedir (70).

Brakiyal pleksus sinir bloğu ilk kez 1884 yılında Halsted tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak rejyonel anestezinin gelişiminde 1850'lerde Pravaz ve Wood'un enjektör ve hipodermik iğneyi bulmalarının ve yine 1884'de Koller'in

kokainin cerrahi anesteziyi sağlamada etkinliğini göstermiş olmasının önemi unutulmamalıdır. Crile 1887 yılında omuz operasyonuna yönelik brakial pleksus bloğu uyguladığını bildirmiştir. Hirschel ve Kulenkampff birbirinden bağımsız 1911’ de ilk kez peruktan brakial pleksus bloğunu gerçekleştirmişlerdir (70).

Üst extremité el, önkol ve kolun 1/3 distal kısmında yapılacak ameliyat ve manipulasyonlarında uygulama olanağı olan pleksus brakialisin axiller bloğu, ilk defa 1911 yılında Hirschel tarafından yayınlanmıştır (70, 84, 85). Buradaki amaç yeterli miktardaki lokal anesteziği herhangi bir sinir zedelenmesine yol açmadan damar-sinir paketi içine vererek sinirler tarafından infiltre edilebilmesini sağlamaktır. Bu yüzden, 1912 yılında Perthes’in periferik sinir bloğunda kullandığı sinir stimülatörü blok esnasında paresteziye gerek göstermeden sinirlerin tanımlanmasını sağladığından son yıllarda artan popülerite kazanmıştır (70). Daha sonraki dönemde genel anestezinin hızla gelişmesine rağmen rejyonel anestezi 1970’lere kadar yok denecek kadar az uygulanmıştır (1).

Başlangıçta sıklıkla allerjik reaksiyonlara neden olan ester grubu lokal anestetik ajanlar kullanılırken allerjik özellikleri az olan amid grubu lokal anestetiklerin kullanıma girmesi, rejyonel anestezinin gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Özellikle uzun etkili bupivakain, ropivakain gibi lokal anestetikler hasta ve hekim açısından çeşitli avantajlar sağlamıştır. Rejyonel anestezinin gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Özellikle uzun etkili bupivakain, ropivakain ve levobupivakain gibi lokal anestetikler hasta ve hekim açısından çeşitli avantajlar sağlamıştır.

2.5.1. Rejyonel anestezi yöntemlerinin sınıflandırılması (70)

1. Topikal anestezi
2. İnfiltrasyon anestezisi
3. Minor sinir blokları
4. Major sinir blokları, pleksus blokları,
5. Santral rejyonel anestezi (Spinal anestezi, Epidural anestezi, Kombine spinal epidural anestezi, Kaudal anestezi)

2.5.2. Rejyonel Anestezinin Avantajları

1. Uygulama kolaylığı,
2. Anestezik gaz kirliliğinin olmaması,
3. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonların daha az görülmesi,
4. Tekrarlanan uygulamalarda karaciğer fonksiyonlarını bozmaması,
5. Hastanın bilincinin yerinde olması,
6. Hava yolunun açık olması,
7. Postoperatif arteriyel oksijenizasyonda, özellikle yaşlı hastalarda olumlu etkilerinin olması,
8. Öksürük refleksi kaybolmadığı için mide içeriğinin aspirasyonu riskinin olmaması,
9. Cerrahi ve travmaya bağlı stres cevabının azalması,
10. Postoperatif analjezi sağlayabilmesi,
11. Hastanın daha kısa sürede mobilize olabilmesi,
12. Anestezi maliyetinin genel anestezie göre çok daha düşük olması,

2.6. Brakial Pleksus

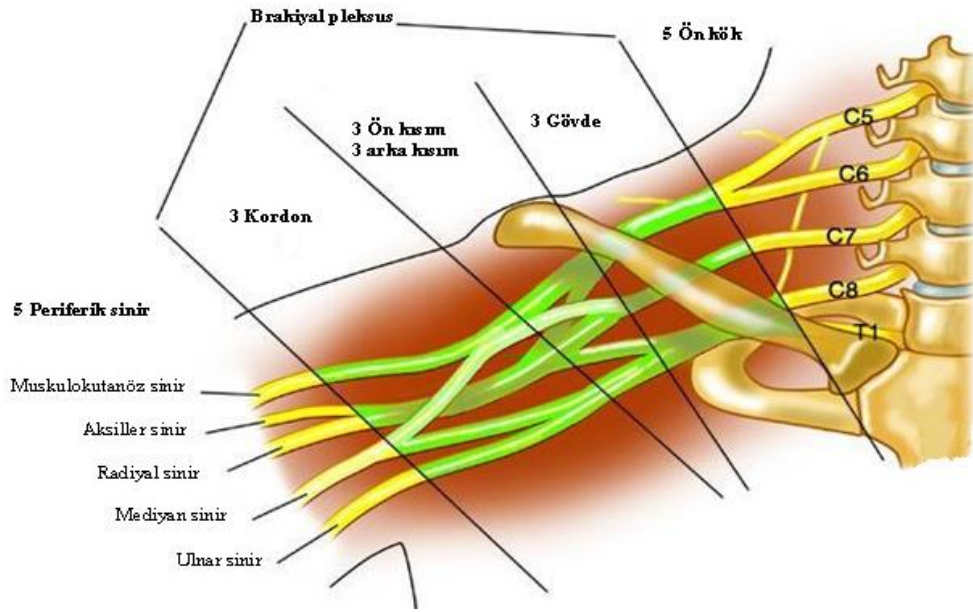
2.6.1. Brakial Pleksus Bloğu Tarihçesi

Brakial pleksus bloğu ilk kez 1884 yılında Halsted tarafından gerçekleştirilmiştir. Rejyonel anestezinin gelişiminde 1850'lerde Pravaz ve Wood'un şırınga ve hipotermik iğneyi bulmalarının ve yine 1884'de Koller'in kokainin cerrahi anesteziyi sağlamada etkinliğini göstermiş olmasının önemi unutulmamalıdır. Crile 1887 yılında omuz operasyonuna yönelik BPB uyguladığını bildirmiştir. Hirschel ve Kulenkampff birbirinden bağımsız olarak 1911'de ilk kez perkütan körleme BPB'nu gerçekleştirmiştir (86).

2.6.2. Brakiyal Pleksus Blokajında Kullanılan Yöntemler

Brakiyal pleksus blokajı interskalen, supraklavikuler, infraklavikuler ve aksiller yolla yapılabilir (86).

2.6.3. Brakiyal Pleksus Anatomisi



Şekil 8. Brakiyal pleksusun anatomisi

Brakiyal pleksus üst ekstremitenin motor fonksiyonunun tümünden ve duyuşal fonksiyonun büyük bölümünden sorumludur. Brakiyal pleksusun etki alanı dışında kalan kısımlardan omuz üzerindeki cilt bölgesi, servikal pleksusun kaudal dalları tarafından inerve edilir. Bir diğerk kısım olan ve dirsek yanına kadar uzanan, kolun posterior mediyal yüzünün inervasyonu ise mediyal kutanoz sinir ile ikinci interkostal sinirin interkostobrakiyal dalı tarafından sağlanır (87).

Brakiyal pleksus alt servikal sinirlerin (C5-6-7-8) anterior dallarının birleşmesi ve birinci torasik sinirin (T1) anterior dalının büyük bölümünden oluşur. Dördüncü servikal (C4) ve ikinci torasik (T2) sinir pleksusa küçük dallar gönderir. Pleksus, subklavian arterlerle birlikte ön ve orta skalen kaslar arasında boyundan çıkar. Dallar üç trunkus oluşturarak (üst: C5-C6, orta: C7, alt: C8-T1) klavikulanın altında ön ve arka dallara ayrılır. Bu dallar aksiler arterin ikinci bölümü civarında tekrar birleşir. Bu birleşmelerden değişik sinirler çıkar, bunlar; omuz eklemi, kol, önkol ve eli innerve eder (68, 69, 74). Bu trunkuslar interskalen aralığının kaslar

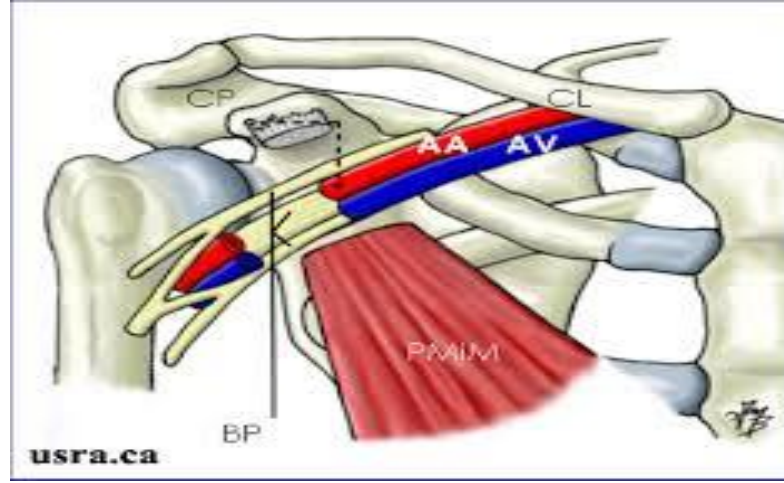
tarafından oluşturulan alt sınırından anterolateral ve inferior doğrultuda ilerler. Burası trunkusların birinci kaburganın üst yüzeyi ile ve sefaloposterior açıyla subklavyen arterle komşu oldukları ve gruplaştıkları bölgedir.

Birinci kaburgaya yaklaşırken yeniden yapılaşan trunkuslar vertikal olarak üst, orta ve alt olarak adlandırılır. Kaburganın lateral ucundan her trunkus, anterior ve posterior bölümlere ayrılır ve klavikulanın inferiorundan ortasına doğru yönelerek aksillaya apeksinden girerler. Aksillada tekrar birleşen dallar aksiller arter ile ilişkilerine göre lateral, mediyal ve posterior dal olarak adlandırılırlar. Pektoral minor adalenin lateral sınırından itibaren, bu üç kord üst ekstremitenin periferik sinirlerine dönüşürler. Buna göre lateral kord mediyal sinirin lateral kısmı ve muskulokutanöz sinir; medial kord, mediyal sinirin mediyal kısmı ve ulnar, mediyal antebrakiyal ve mediyal brakiyal kutanoz sinir ve posterior kord ise aksiller ve radyal sinir olarak devam ederler (88-90).

2.7. İnfraklavikular Blok

Pleksus sinirleri izlediği yol boyunca istenilen yerden bloke edilebilir. Buna göre hastaya girişime göre brakiyal pleksus, *paravertebral (interskalen), supraklavikular, infraklavikular, aksiller ve terminal sinirler* olmak üzere 5 anatomik alanda gerçekleşir. İnfraklaviküler bölgede brakiyal pleksus anatomik olarak aksilla üst kısmından, muskulokutanöz siniri de kapsayan içeriği ile omuzdan ele geniş bir alanın inervasyonunu kapsar. Brakiyal pleksus, birinci kaburganın yan kenarı üzerinde ve klavikula altında nörovasküler bir demet olarak ilerlerken, aksillaya duvarın sefaladından girer. Böylece bu alanın, infraklaviküler yaklaşımın belirteçleri de sayılacak sınırları, klavikulanın posterior yüzü, önde pektoral majör ve minör ve arkada, supraskapularis, teres majör ve latismus dorsi adaleleridir. İnfraklaviküler yaklaşım ile brakiyal pleksus bloğunda da klavikula orta noktası çok önemlidir. Anatomik yerleşimi saptamakta kemik yapıda yardımcı olur. Burada belirteç noktaları olarak alınan juguler çentik ve akromiyonun ventral apofizisinin, orta noktası ventral infraklaviküler yaklaşım için giriş noktasıdır. Bu noktadan girişimde iğne ventral doğrultuda ilerletilmelidir. Böylece sinir ve damar hasarı az olacaktır. Medial yöne ilerletilirken aksiller ven veya arter hasarı olasılığı artar. Ayrıca giriş noktasının da medialde kalmaması için kemik belirteç noktalarına dikkat

edilmelidir. Bu yaklaşımda iğne 6 cm'den daha fazla ilerletilirse birinci kaburga önlese bile plevra hasarı riski artar (70).



Şekil 9. İnfraklavikular bölgenin şematizasyonu. AA: Aksiller arter, AV: Aksiller ven, PMIM: Pektoralis minör

Endikasyonları;

Günümüzde postoperatif analjezi amacıyla daha sık kullanılmasının yanı sıra yeni endikasyonlarının tanımlanmış olması da önemlidir (91).

Tek taraflı üst ekstremitte cerrahisi: Brakial pleksusa infraklaviküler bölgeden gerçekleştirilecek enjeksiyonların üst ekstremitede parmaklardan omuza kadar blok oluşturacağı teorik olarak doğru olmakla birlikte, infraklaviküler yaklaşımlar genel olarak omuz bölgesi girişimleri için interskalen yaklaşıma şu nedenlerle iyi bir alternatif oluşturmamaktadır: Birincisi, vertikal infraklaviküler, blok dışındaki infraklaviküler yaklaşımlarda ve aksiller sinirde blok gelişme riski başarısızlığı arttırmaktadır. İkincisi, omuz eklemine innervasyon sağlayan sinirlerden birisi olan ve brakial pleksusun superior trunkusundan ayrılan supraskapüler sinirin infraklaviküler bölgeden yapılacak enjeksiyon ile bloke edilme şansı neredeyse yoktur. Dolayısıyla omuz bölgesi girişimlerinde infraklaviküler yaklaşım tercih edildiğinde, supraskapüler sinirin de ayrıca bloke edilmesi gerekecektir. Dirsekten omuza kadar olan bölge girişimleri ile turnike gerektiren üst ekstremitte girişimlerinde ise infraklaviküler blok hem supraklaviküler yaklaşımlara iyi bir alternatif oluşturmakta hem de tek enjeksiyonla gerçekleştirilen aksiller bloğa oranla daha hızlı ve başarılı anestezi sağlayabilmektedir. Diğer taraftan, blok sırasında üst

ekstremitte pozisyonunun önemli olmaması aksiller yaklaşıma, interkostobrakial sinirin bloke edilebilmesi için ek enjeksiyona gerek kalmaması ise, hem supraklaviküler yaklaşımlara hem de aksiller bloğa göre avantaj oluşturmaktadır.

Brakial pleksusa postoperatif analjezi amaçlı kateter yerleştirilmesi:
İnfraklaviküler yaklaşımların gerçekleştirildiği bölgede kateter tespitinin kolaylığı ve kateter çıkma riskinin daha az olması diğer tüm brakial pleksus blok yaklaşımlarına göre önemli bir avantaj oluşturmaktadır.

Tek taraflı üst ekstremitte kronik ağrılarınun tedavisi ve sempatik blok:
Brakial pleksus blokları içinde kateter tespiti avantajı nedeniyle tercih edilmesi gereken yaklaşımdır. Sinir blokları uygulanırken, genellikle uygulanan 4 teknik vardır. Bunlar transarteriyel fiksasyon, parestezi oluşturma, periferik sinir stimülatörü kullanımı ve ultrasonografi eşliğinde yapılmasıdır. Transarteriyel fiksasyon ve parestezi oluşturma teknikleri çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Arterin delinmesine bağlı hematoma oluşumu ve buna bağlı brakiyal pleksusta iskemik hasar görülebilir. Parestezi oluşturma yönteminde de ilacın direkt olarak sinir içine verilmesi mümkündür (92).

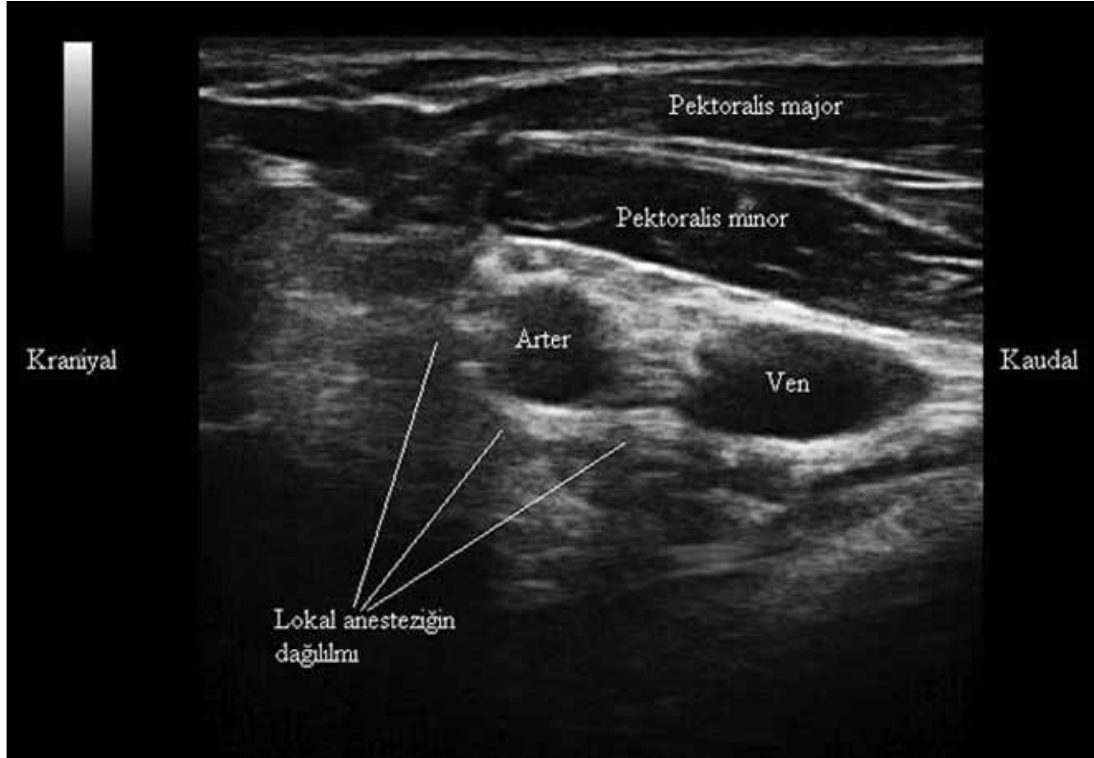
Teknik

Blok uygulaması sırasında hasta sırt üstü yatar pozisyonundadır ve baş blok yapılacak yönün tersine çevrilir. Ultrason probu korakoid çıkıntı ve klavikula arasındaki kesişme noktasının hemen 1 cm önünde ve sagittal düzlemde yerleştirilir. Uygulama sırasında in-plane teknik kullanılır. Kord düzeyinde yapılan bu blokta kordlar net olarak görüntülenmese bile, arter çevresinde 'U' Şeklinde ilaç dağılımı ile başarılı blok sağlanabilir.

2.8. USG

İnfraklaviküler brakial pleksus bloğu el, el bileği ve dirsek operasyonları için uygun bir rejyonel anestezi tekniği olup, çoğunlukla sinir stimulatoru (SS) eşliğinde gerçekleştirilmektedir (93-95). Ancak, rejyonel anestezi sırasında SS kullanımı "kör" bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda ultrasonografinin (US) periferik sinir bloklarında kullanıma girmesiyle birlikte, uygulamalar ve yaklaşımlar da değişmeye başlamıştır. Bu sayede, infraklaviküler brakial pleksus blokajı için

ultrasonografi eşliğinde nörostimulasyon (USSS) kullanımı ile SS tekniği artık "kör" bir yöntem olmaktan çıkmıştır. Yani SS eşliğinde blokaj uygulanırken, ultrasonografi ile bu bölgenin anatomisi, hedef sinir veya sinirler, çevresindeki vasküler yapılar ya da yakın komşuluğundaki akciğer dokusu görüntülenebilmektedir (96-98).



Şekil 10. İnfraklavikular blok sonrası lokal anestetik dağılımının ultrasonografik görünümü

Dolayısıyla, tek başına SS uygulamasına göre, US eşliğinde SS uygulaması ile blokaj için gerekli lokal anestetik miktarı azalmakta, işlem güvenliğini ve blok başarısı artmaktadır (99-101). Ancak bilinmektedir ki, son yıllarda periferik sinir bloklarında ultrasonografi kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve uygulayıcıların bu konudaki deneyimleri artmaktadır. Bu nedenle periferik sinir bloklarının artık SS olmadan ve sadece ultrasonografi eşliğinde uygulanması, son yıllarda yaygın kabul gören bir yaklaşım olmuştur (102-109). SS kullanılmadan blok uygulandığında, stimulusa bağlı olarak oluşan rahatsızlık hissi ve motor uyarılar esnasında duyulan ağrı ortadan kaldırılmış olmaktadır.

Ultrason çok yüksek frekanslı bir ses dalgasıdır. Ses dalgaları frekansına göre infrason, işitilebilir ses ve ultrason olmak üzere üçe ayrılır. Tıpta kullanımı

1950'lerde başlamıştır. Anesteziye ilk kullanım ise 1978'de supraklavikular blok uygulaması sırasındadır.

Ultrason sadece rejyonel anestezi sırasında değil aynı zamanda vasküler girişimlerde transözefageal ekokardiografide ve çeşitli amaçlarla yoğun bakım ünitelerinde de kullanım alanı olan bir araçtır.

Ultrasonda farklı görüntü modları mevcuttur:

- A mod (amplitüd): En basit moddur, dönen ekolar şiddetini ve gecikme zamanlarını gösterir. Sanayide kullanılmıştır.
- B mod (parlaklık, brightnees): Görüntülemeyi sağlayan esas moddur ve doku kesitlerinin görüntüsünü oluşturur.
- TM mod (zaman-hareket modu): Hareketli dokuların incelenmesinde özellikle ekokardiografide kullanılır.

2.8.1. Transduser (Prob)

Ultrasonik prob elektrik sinyalini ultrasonik sese, ultrasonik sesi de tekrar elektrik sinyaline dönüştürür.

Anestezi uygulamalarında sık kullanılan problemler şunlardır:

Sektör: Pasta dilimi şeklinde görüntü oluşturan küçük prob

Lineer: Dikdörtgen bir görüntü oluşturan düz prob

Konveks: Kavisli tarama başı ve elektronik odaklanması olan lineer dizimli prob

Hokey sopası: Küçük boyutludur. Pediatrik yaş grupları için uygundur.

Yüksek frekansta yüzeysel dokular düşük frekansta ise derin dokular daha iyi görüntülenebilmektedir. Genel olarak incelenen dokuya uygun, en iyi görüntünün elde edilebileceği, en yüksek frekanstaki prob tercih edilmelidir. İncelenen bölge hastanın boyutları, kas ve yağ dokusu ile derinlik prob seçiminde dikkate alınmalıdır. Ultrason cihaz ve problemleri görüntü kalitesi aynı ücreti firmaya ait bile olsa farklı modellerde değişiklik gösterir (110).

Görüntü Çözünürlüğü (Rezolüsyon)

İki obje arasındaki farkın net olarak görüntülenmesidir.

Doppler

Hareketli bir kaynaktan oluşan sesin algılanan frekansındaki değişiktir. Renkli Dopplerde akım bilgisi renklerle görüntülenir. Renk kodlamalarında kırmızı, proba doğru akımı temsil ederken mavi, probtan uzaklaşan akımı gösterir. Anestezi Anestezi kliniğinde kullanılacak ultrason cihazının Doppler teknolojisi ile birlikte görüntü ve video depolama kapasitesi de olmalıdır.

Dokular farklı ultrasonik ekojeniteye sahiptir.

Ven: Anekoik (siyah, komprese edilebilir.)

Arter: Anekoik (pulsatil)

Yağ: Hipoekoik, düzensiz hiperekoik çizgiler içerir

Kas: Heterojen (hiperekoik çizgiler ve hipoekoik doku)

Tendon: Hiperekoik / Hipoekoik

Kemik: Hiperekoik / hipoekoik

2.8.2. Ultrasonografide Görüntü Optimizasyonu

Ultrasonografi sırasında görüntünün iyileştirilmesi amacı ile dört temel hareket kullanılabilir. Bunlar;

1) Dizilim (Alignment): Bir yapının trase boyunca takibi bir dokunun sinir ya da tendon olup olmadığını ayırt edilmesinde faydalıdır.

2) Rotasyon: Kesit halindeki yapının uzunlamasına görüntülenmesini sağlar.

3) Eğim vermek (Tilt): En iyi görüntü ultrason dokuları 90 derece açı ile gördüğünde elde edilir.

4) Basınç uygulaması: Dokuya bir miktar basınç uygulaması görüntü kalitesinin artırılmasına, aynı zamanda arter ile ven ayrımının daha kolay yapılabilmesine olanak sağlar.

Ultrasonografide optimum görüntü elde edilebilmesi için bazı ayarlamalar yapılmalıdır. Tüm bu ayarlar için özel düğmeler vardır.

Fokus (Odak): Görüntü çözünürlüğünün en yüksek olduğu alandır.

Kazanç (Gain): Ses sinyalinin gücünün ölçümüdür.

Derinlik: Hedef dokudan en azından 1 cm daha derine ayarlanmalıdır.

Frekans: İncelenen dokunun görüntülenebildiği en yüksek frekanstaki prob tercih edilmelidir.

Derinlik kazanç ayarı (time gain compensation): Vücutta dokulara seyreden ses dalgasının zayıflamasını giderme yeteneğidir ve elle ayarlanır.

2.8.3. Prob Hazırlığı ve Sterilizasyonu

Ultrason probu işlem sırasında steril olarak hazırlanmalıdır. Steril bir eldiven veya özel steril şeffaf yapışkan bu amaçla kullanılabilir. Kateter yerleştirilirken ise ameliyathanelerde kolaylıkla bulunan steril şeffaf kamera kılıfları ya da yine ultrasonografi cihazları için özel üretilmiş steril kılıflar kullanılabilir. Tüm bu steril kılıf sistemlerinde prob ile kılıf arasında yeterli miktarda steril jel bulunmalıdır. Ses iletiminde kesinti olmaması için prob ile kılıf arasında hava kabarcığı, steril kılıflarda kırışıklık ya da katlama olmamalıdır.

2.8.4. İğne Yönlendirme Teknikleri

IN-PLANE TEKNİK: Bu teknikte iğne tüm yol boyunca izlenebilir. İğne derinliği iyi kontrol edilir.

OUT-OF PLANE TEKNİK: Bu teknikte iğne sadece noktasal bir kesit olarak görüntülenir. İzlenen kesitteki noktanın, iğnenin uç kısmı mı yoksa ortası mı olduğunu bilmek mümkün değildir. İğne derinliği zor kontrol edilir. İğne girişi genellikle probun merkezinden yapılır.

Tek veya çift kontrol: Ultrasonografi rehberliğinde blok uygulamaları sırasında hedefin doğrulanması amacı ile nörostimülasyon kullanılması “çift” ya da “dual kontrol” olarak adlandırılır. İnfraklavikular blok uygulamaları sırasında

ultrason ile nörostimülasyonun birlikte kullanılmasının işlem süresini uzattığı fakat blok başarısını arttırmadığı görülmüştür (111).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde Haziran 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilen infraklavikular blok yöntemi ile opere edilmiş ASA I-II grubuna giren, 18-65 yaş arasında hastalar retrospektif olarak incelendi. Bilgiler hasta dosyalarından, anestezi gözlem formlarından, hastane bilgi işlem sisteminden ve hastaların operasyon sonrası aranılarak bizzat kendilerinden alındı.

3.1. Hastalar

Acil ya da elektif tek taraflı el veya kol cerrahisi uygulanan, yaşları 18-70 arasında değişen ASA I-II risk grubunda bulunan ortopedi ve plastik cerrahi tarafından opere edilen 60 hasta çalışmaya alındı. Rejyonal anestezinin kontrendike olduğu (enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, koagülopati) durumlar, amid tipi lokal anestetiklere bilinen hipersensitivitesi olanlar, periferik nöropati öyküsü olanlar, hepatik ve renal yetmezlik öyküsü bulunanlar, gebeler, nörolojik defisiti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Anestezi Uygulaması

Daha önce kliniğimizde yapılan blok olgularının verileri incelenerek toplam 60 hasta verisi tarandı. Bu verilere göre hastalar derlenme ünitesine alınmış, hemodinamik monitorizasyon yapılmış, el sırtından damar yolu açılıp 10 ml/kg izotonik NaCl solüsyonu infüzyonuna başlanmış. Olguların tamamına bölge antisepsisi sağlanarak 30 ml volüm (Bupivakain+Lidokain) verilerek ultrasonografi eşliğinde infraklavikular blok yapılmış. Hastaların 30'una operasyondan 30 dk önce 150 mg pregabalin verildikten sonra periferik blok yapıldığı saptandı.

Verileri taranan hastalar iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (K): İnfraklavikular blok yapılan grup

Grup 2 (P): Pregabalin verilip infraklavikular blok yapılan grup

3.3. Değerlendirilen Parametreler

1. Demografik veriler

- Yaş
- Cinsiyet
- Kilo (kg)

2. Uygulanan operasyon cinsi

- Ön kol cerrahisi
- El cerrahisi

3. Anestezi takip fişlerindeki hemodinamik takiplerden her iki gruba da blok girişim öncesi, operasyonun 15. dakikası, 30. dakikası, 45. dakikasında ölçülen

- Sistolik arter basınçları (SAB)
- Diyastolik arter basınçları (DAB)
- Ortalama arter basınçları (OAB)
- Kalp atım hızı (KAH)
- Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂)

4. Duyu blok başlama zamanı (DBBZ)

5. Motor blok başlama zamanı (MBBZ)

6. Duyu blok süresi (DBS)

7. Motor blok süresi (MBS)

8. İlk analjezik gereksinimi zamanı (İAZ)

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 yazılım kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastalar grup P ve grup K olmak üzere iki gruba ayrıldı. Periferik blok girişimi öncesi (kontrol grubu), operasyonun 5. dakikası, 15. dakikası, 30. dakikası,

60. dakikasında ölçülen hemodinamik veriler (ortalama arter basınçları, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu), boy, İAZ, paired samples t test ile her iki grup da kendi grupları içinde değerlendirildi.

Her iki grubun kilo (kg) verileri independent samples t test ile karşılaştırıldı.

Yaş, ağırlık, operasyon süresi ASA, DBBZ, MBBZ, MBZ, DBZ, VAS değerleri Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı.

Cinsiyet chi-square test ile karşılaştırıldı.

5. BULGULAR

Bu çalışma ile Haziran 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında ultrasonografi eşliğinde infraklavikular blok uygulanmış 60 hatanın medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri ve operasyon ile ilgili veriler hastane bilgisayar arşiv sisteminden, anestezi kayıtlarından ve gerektiğinde hastalar geriye dönük telefonla aranarak alınmıştır. Çalışmamızda herhangi bir komplikasyona rastlanmadı.

Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri

	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
YAŞ (yıl)	36.23±10.83	41.10±12.20	0.11
AĞIRLIK (kg)	77.06±10.02	72.73±10.42	0.074
BOY (cm)	172.50±9.03	168.76±8.76	0.11
CİNSİYET (K/E)	5/25	11/19	0.08
ASA I/II	18/12	15/15	0.608
OPERASYON SÜRESİ (dk)	86.00±29.72	84.00±34.25	0.686

Her iki gruptaki olguların kontrol, infraklavikular blok sonrası intraoperatif dönemdeki 5., 15., 30. ve 60., dk'larda KAH, OAB, SpO₂ ve solunum sayısı değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4-6).

Tablo 4. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. dakikalarda ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması.

OAB	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
Preoperatif	95.00±10.38	95.20±12.29	0.946
İntraoperatif 5. dk	94.53±11.31	96.80±17.68	0.557
İntraoperatif 15. dk	93.86±11.93	96.53±15.93	0.466
İntraoperatif 30. dk	93.83±12.90	98.53±16.86	0.23
İntraoperatif 60. dk	93.80±11.56	95.46±16.25	0.231

Tablo 5. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. dakikalarda Kalp Atım Hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması.

KH	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
Preoperatif	79.50±14.22	76.50±13.25	0.402
İntraoperatif 5. dk	79.30±13.41	74.76±13.02	0.189
İntraoperatif 15. dk	77.00±13.97	73.03±12.38	0.249
İntraoperatif 30. dk	76.96±12.51	72.70±13.26	0.205
İntraoperatif 60. dk	76.93±11.72	74.60±12.02	0.45

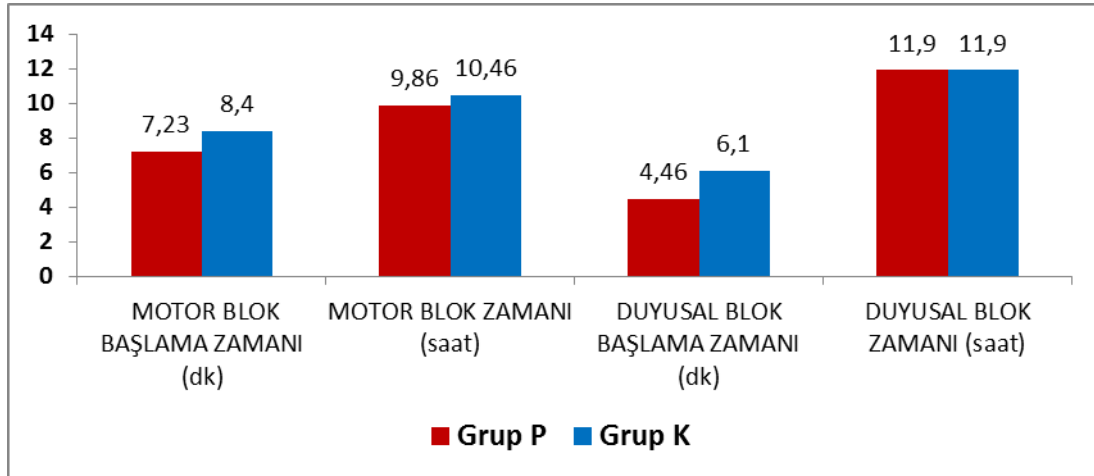
Tablo 6. İnfraklavikular blok öncesi (preoperatif), İnfraklavikular blok sonrası 5., 15., 30. ve 60. Dakikalarda periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerlerinin karşılaştırılması.

SpO₂	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
Preoperatif	96.70±1.93	97.06±1.92	0.465
İntraoperatif 5. dk	97.20±1.86	97.06±1.60	0.303
İntraoperatif 15. dk	98.36±1.75	98.33±1.54	0.931
İntraoperatif 30. dk	98.56±1.19	98.90±0.99	0.245
İntraoperatif 60. dk	98.73±0.98	98.90±1.02	0.523

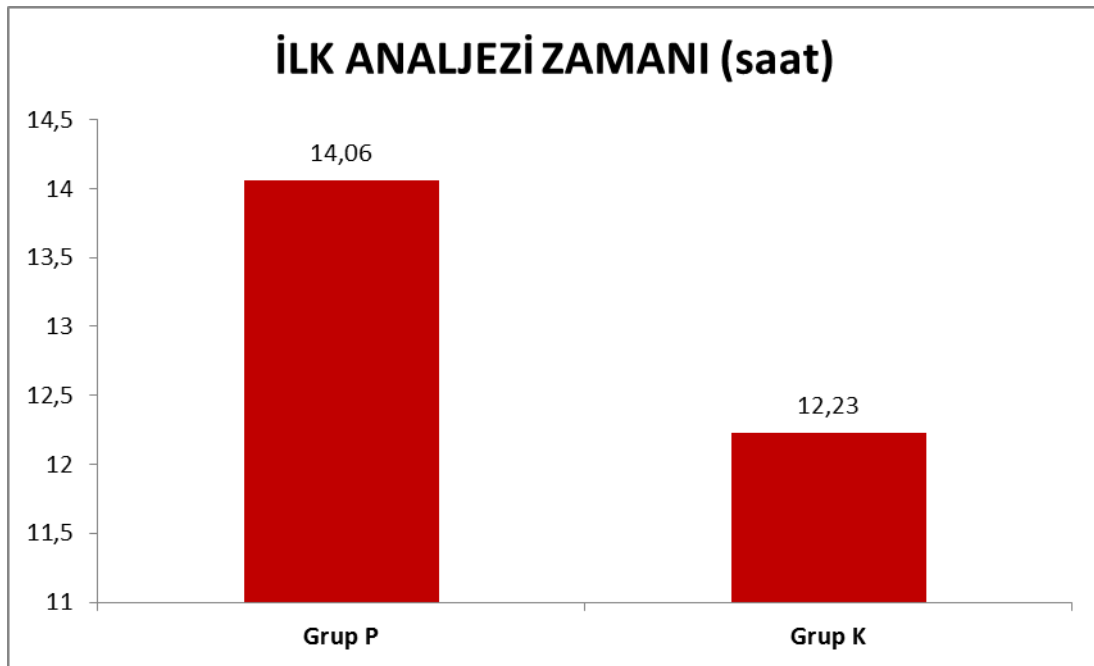
Olgularda gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında motor blok başlama zamanı (MBBZ), motor blok zamanı (MBZ) ve duysal blok zamanı (DBZ) arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak duysal blok başlama zamanı (DBBZ) grup K' de anlamlı olarak daha uzun ($p=0.004$) bulundu. İlk analjezi zamanı (İAZ) ise grup P' de anlamlı olarak daha uzun ($p=0.001$) bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Motor blok başlama zamanı (MBBZ), motor blok zamanı (MBZ), duysal blok başlama zamanı (DBBZ), duysal blok zamanı (DBZ), ilk analjezi zamanı (İAZ).

	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
MBBZ	8.40±3.58	7.23±2.86	0.200
MBZ	10.46±1.81	9.86±2.14	0.264
DBBZ	6.10±2.59	4.46±2.31	0.04
DBZ	11.90±1.86	11.90±2.94	0.681
İAZ	12.23±1.88	14.06±2.06	0.01



Grafik 1. Her iki gruptaki vakaların motor blok başlama (MBBZ), motor blok (MBZ), duyuşal blok başlama (DBBZ), duyuşal blok (DBZ) zamanlarının karşılaştırılması.



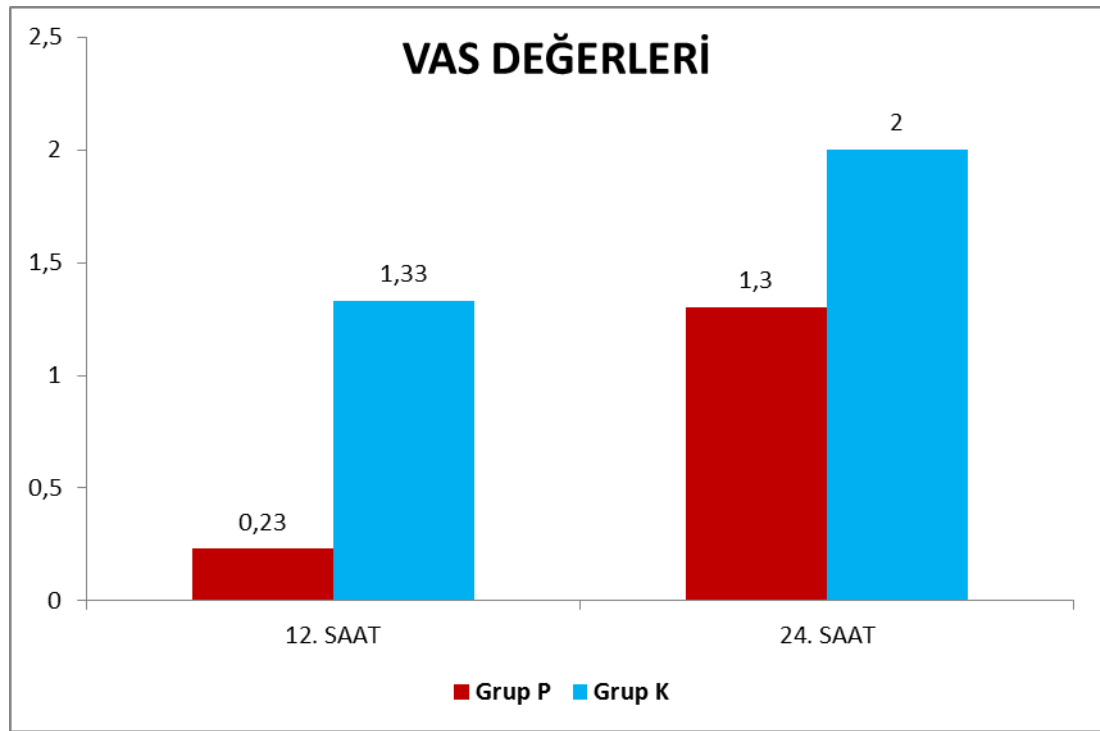
Grafik 2. Her iki grubun ilk analjezi zamanlarının karşılaştırılması

Olguların postoperatif dönemde bakılan VAS skorlarında; 12. ve 24. saatlerde Grup P' de anlamlı olarak düşük ($p < 0.0001$) bulundu. 2., 4., 6. Saatlerdeki VAS değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif Görsel Analog Skala (visual analogue scale –VAS) skorlarının karşılaştırılması.

	Grup K (n=30)	Grup P (n=30)	P Değeri
VAS 2. saat	0.00	0.00	1.000
VAS 4. saat	0.00	0.00	1.000
VAS 6. saat	0.00	0.00	1.000
VAS 12. saat	1.33±0.88	0.23±0.62	<0.0001
VAS 24. saat	2.00±0.52	1.3±0.53	<0.0001

İntraoperatif ve postoperatif dönemde her iki grupta komplikasyon gözlenmedi ve blok yapılan hastaların hiçbirinde ek sedasyon ihtiyacı olmadı.



Grafik 3. Her iki grubun 12. ve 24. Saat VAS değerlerinin karşılaştırılması.

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Postoperatif ağrının gelişim mekanizması komplekstir ve postoperatif ağrının psikolojik etkileri de küçümsenmeyecek düzeydedir. Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna sebep olur. Daha sonra bu korku, yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Birçok çalışmada postoperatif ağrı ile anksiyete arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına, peroperatif dönemde daha fazla anestezi tüketimine ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine sebep olur (112). Geçen yüzyıl boyunca akut ağrı fizyolojisi kavrayışımızdaki majör gelişmelere rağmen, cerrahi prosedürlerden geçen hastaların yaklaşık % 80 postoperatif ağrıyı hissetmektedirler (113). Cerrahinin bir sonucu olan akut postoperatif ağrı kronik ağrı sendromunun da bir habercisidir (114).

Preemptif analjezi postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasıdır (1). Preemptif analjezi, cerrahi travma sonrası ağrıya aşırı duyarlılığı azaltmak için, cerrahi öncesi uygulanır. Preemptif analjezi de narkotik ilaçlar, NSAİİ'ler, ketamin, gabapentin, pregabalin gibi ilaçlar kullanılabilir. Opioidlerin preemptif veya postoperatif kullanımı bulantı (% 25), kusma (% 20), aşırı sedasyon (% 3), kaşıntı (% 15) ve ürüner retansiyon (% 23) gibi yan etkiler nedeniyle sınırlanabilmektedir (2). Ayrıca, çok çeşitli nörofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları bir arada barındırdığı anlaşılan postoperatif ağrının, tek başına opioidler ile kontrol edilemeyeceği belirtilmektedir. Çalışmalar spontan istirahat ağrısını gideren opioid dozlarının, hareketle indüklenen ağrı üzerinde sınırlı etkisi olduğunu göstermektedir (115).

NSAİİ'ler gastrointestinal mukozaya zarar verme, kanama, renal toksisite, alerjik reaksiyonlar ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmektedir. Nonselektif geleneksel NSAİİ'ler gastrointestinal ülserasyona, renal hasara, platelet fonksiyonlarında ve hemostazda bozulmaya neden olabilir (3). Siklooksijenaz-2 selektif NSAİİ'ler protrombik özelliklere sahip olabilirler, inme ve miyokardial iskemi riskini artırabilirler (116).

Ketamin, dekstrometorfan gibi çeşitli antihiperalezik ilaçlarla opioidler kombine edilmiş, ancak bunların klinik kullanımları, belirgin etkilerinin olmamasına karşın yan etkilerinin yüksek oluşu nedeniyle kısıtlı kalmıştır (117, 118). Analjezik özellikleri olan, opioid gereksinimini azaltan, opioid toleransını muhtemelen azaltan, anksiyeteyi hafifleten ve geleneksel analjeziklerin tipik yan etkileri ile ilişkilenecek bir ilaç, perioperatif analjezi için çekici bir adjuvan olacaktır.

Nöropatik ağrının ve inflamatuvar hiperalezinin deneysel modelleri, gabapentin ve pregabalin gibi gaba-aminobütirik asid analoglarının, antinosiseptif ve antihiperalezi özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Santral nöronal sensitizasyonun postoperatif ağrı ile amplifikasyona uğrayacağı ve inflamatuvar travma veya cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif gabapentinin verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği belirtilmiştir (32, 119). Gabapentin benzeri antihiperalezik bir ilaçla santral sensitizasyondaki düşüş akut postoperatif ağrıyı azaltabilir. Son kanıtlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemptif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir. (58, 120-122). Bu antikonvülsanların morfinin, NSAİİ ve COX-2 inhibitörlerinin analjezik etkilerini artırabileceği Dirks, Eckhardt ve Hurley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir (123-125).

Gabapentinin cerrahi sonrası akut ağrı tedavisinde etkin bir adjuvan olduğu bilinmektedir. Pregabalin, gabapentin ile kıyaslandığında daha iyi farmakokinetik profile sahip, yeni bir sentetik moleküldür. Esas etkisini, periferik ve santral sinir sistemi boyunca geniş alanda dağılan presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitelerine bağlanarak göstermektedir. Antinosiseptif etkisi, bu kanallar aracılığı ile kalsiyum girişinin ve takibinde primer afferent sinir liflerinden uyarıcı nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu ile oluşabilir (126, 127). Bu alt ünitelere bağlanma afinitesi ve etki gücü gabapentinden altı kez daha fazladır. Bu nedenle daha etkin bir ilaçtır (62, 128-130).

Hayvan çalışmalarında pregabalinin kronik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinden 2-4 kez daha etkin olduğu gösterilmiştir (131). Gabapentinin oral tek doz preemptif uygulanması ile cerrahi sonrası altıncı ayda nöropatik ağrıyı azalttığı

prospektif çalışmalarda ortaya konmuştur (132, 133). Biz de gabapentinin daha etkin olduğunu düşündüğümüz pregabalini kullanmayı tercih ettik.

Pregabalin; doku hasarı ile uyarılan dorsal boynuz nöronlarının aşırı uyarılabilirliğini azaltarak hiperaljezi ve santral duyarlılık gelişimini engeller ve böylece ameliyat sonrası ağrının tedavisinde rol sahibi olabilir (62, 128, 129).

Pregabalin hızlı etkilidir ve oral alımdan yaklaşık bir saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Pregabalinin preemptif kullanımı ile akut nojiseptif cerrahi ağrının nöropatik komponentini daha güçlü engellemesi, dolayısı ile kronik nöropatik ağrıyı azaltması, opioid gereksinimini azaltması ve ameliyat öncesi ve sonrasındaki anksiyeteyi gidermesi hedeflenmektedir (126, 130, 134).

Bir meta-analizde; preemptif pregabalin kullanımının, ilk 24 saatte ağrı yoğunluğunu azaltmadığı, ancak opioid tüketimini ve opioid ilişkili yan etkileri azalttığı belirtilmiştir. Ancak pregabalin daha etkin olduğu halde gabapentinle ilgili metanalizlerden farklı olan bu sonucun, incelenen çalışmaların çoğunun minimal invaziv cerrahiler olmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca, pregabalinin analjezik ve kronik ağrı insidansını azaltmadaki etkisinin ciddi ağrılı cerrahilerde araştırılması gerektiği üzerinde durulmuştur (62). Biz de çalışmamızda pregabalinin analjezi ihtiyacını azalttığını tesbit ettik.

Adam ve ark. (135) artroskopik omuz cerrahisinde, interskalen brakial pleksus bloğu yapılan hastalarda preoperatif 2 saat önce tek doz 800 mg gabapentin vererek yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında (60 hasta); her iki grupta da oral analjezik tüketiminde, ilk postoperatif analjezi talebinde ve ağrı skorlarında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bu gözlemlerde, gabapentinin etkin olduğu santral sensitizasyonun brakial pleksus bloğu ile önlenmesinin etkin olabileceği vurgulanmıştır. Bunun yanında Turan ve ark.'nın (136) yapmış olduğu çalışmada; RİVA yöntemi eşliğinde ameliyata alınan elektif el cerrahisi olgularında, 1200 mg oral gabapentin premedikasyonunun anestezi kalitesini arttırdığını, turnike ağrısını ve erken postoperatif dönemde ağrı skorlarını azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 1 saat önce tek doz 150 mg pregabalinin analjezi ihtiyacını ve ağrı skorlarını azalttığını görüldü.

Pandey ve ark. (137) yaptıkları çalışmada tek mesafe lomber disk cerrahisinde, ameliyattan 2 saat önce verilen 300-600-900 ve 1200 mg gabapentin dozlarının, postoperatif analjezi ve postoperatif 24 saat fentanil tüketimi (i.v. HKA) üzerine olan etkisi karşılaştırılmıştır. 300 mg gabapentin ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 600-900 ve 1200 mg gabapentin ile daha düşük VAS değerleri ve fentanil tüketimi tespit edilmiş ancak dozun 600 mg'ın üzerine çıkılmasının, VAS ve fentanil tüketimi üzerine ilave bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.

Hill ve ark. (12) yaptığı çalışmada lokal anestezi altında ağız cerrahisi uygulanan 198 olguya operasyon sonrası gruplara ağrı hissetmeye başladıklarında tek doz pregabalin 50 mg, pregabalin 300 mg, ibuprofen 400 mg ve plasebo vermişlerdir. Sonuç olarak; 300 mg pregabalin verilen grupta 400 mg ibuprofen verilen gruptan daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, diş çekimi sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğu ancak baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma gibi yan etkilerin daha sık gözleendiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın aksine bizim hastalarımıza preoperatif pregabalin uygulanmış olup bahsedilen yan etkilerin hiçbiri görülmemiştir. Bu yan etkilerin olmayışını 150 mg verilen doza bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Reuben ve ark. (13) lomber laminektomi uygulanacak olguları 4 gruba ayırarak cerrahiden 1 saat önce ve 12 saat sonra olacak şekilde; 1. gruba plasebo, 2. gruba celecoxib 400 mg, 3. gruba pregabalin 150 mg, 4. gruba pregabalin 150 mg ve celecoxib 400 mg vermişlerdir. Sonuç olarak; cerrahi öncesi ve sonrasında pregabalin kullanımının ağrının azaltılmasında ve morfin tüketiminde celecoxib kadar etkili olduğu ve her iki ilacın kombinasyonunun en etkili tedavi olduğunu bildirmişlerdir. Pregabalinin cerrahi sonrası ağrıda kullanımını araştıran bir çalışmada ise; gabapentinoid ilaçların multimodal analjezideki önemi vurgulanmakta, opioid gereksinimini azalttığı gibi kronik ağrı gelişimini önlemede de kullanılabileceği belirtilmektedir (49, 60).

Zhang ve ark. akut postoperatif ağrıda pregabalinin etkinliği ile ilgili çalışmalarını irdeledikleri metaanalizde; perioperatif pregabalin uygulamasının cerrahi sonrası ilk 24 saatte ağrı yoğunluğunu azaltmadığı ancak opioid tüketimini belirgin azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca gabapentinden daha potent bir gabapentinoid

olduğundan pregabalinin postoperatif analjezide daha iyi bir seçim olabileceği belirtilmiştir (62). Son yayınlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemptif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir (58, 120-122). Bizim çalışmamızda da preemptif uyguladığımız pregabalinin postoperatif analjezi sağladığını tesbit ettik.

Spreng ve ark.'nın (138) diskektomi olacak 50 olguyu 2 gruba ayırarak bir gruba cerrahiden 1 saat önce oral 150 mg pregabalin, diğer gruba ise plasebo vererek, tüm olgulara parasetamol (>60 kg ise 1300 mg, <60 kg ise 1000 mg) uygulamışlardır. Pregabalin alan grupta plaseboya göre erken dönemde ağrı skorlarının ve opioid kullanımının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da pregabalin alan grupta ağrı skorlarını düşük bulduk.

Buvanendran ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif tek doz 300 mg pregabalin verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği gösterilmiştir (64).

Pregabalin oral dozu ile yapılan çalışmalarda 75, 150, 300, 450, 600 mg lık dozlar karşılaştırılmış yan etkisinin az ve etkinliğinin yeterli olduğu doz 150 mg olarak görülmüştür(59). Moore ve ark.'nın (65) akut ve kronik ağrı üzerine pregabalinin etkilerini inceledikleri çalışmada 300, 450 ve 600 mg günlük dozlarda pregabalin kullanılmış ve en etkili tedavi dozunun ve en fazla yan etkinin 600 mg pregabalin kullanan grupta; bunların da sıklıkla % 15 uykuya meyil, % 27-46 baş dönmesi şeklinde olduğu belirtilmiştir. Pregabalinin efektif dozunun cerrahi türüne göre değişebilmesi ve yan etki insidansının dozla ilişkili olarak artması göz önüne alındığında, çalışmamızda tek doz 150 mg pregabalini cerrahiden 1 saat önce uygulamayı tercih ettik ve hiç bir yan etkiye rastlamadık.

Pregabalin; yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda uykuya meyil, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (59, 64, 139, 140). Bu çalışmaların çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, uykuya meyil, kusma ve

sedasyon olarak belirtilmiştir. Biz çalışmamızda postoperatif dönemde bu yan etkileri gözlemlemedik.

Hill ve ark.'nın (12) yapmış olduğu çalışmada pregabalin 300 mg ile tedavi edilen 50 olgunun 24'ünde (% 48) yan etki gözleendiği, en sık gözlenen yan etkilerin de; baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma olduğu, istatistiksel olarak diğer üç grupta yan etki açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Schulmeyer ve ark.'nın preoperatif tek doz 150 mg pregabalinin laparoskopik gastrektomi sonrası analjezik etkisini araştırdıkları çalışmada; cerrahiden 2 saat önce bir gruba plasebo diğer gruba 150 mg pregabalin verilmiş. Pregabalin verilen grupta VAS skorları, opioid tüketimi ve yan etkilerin kontrol grubundan anlamlı olarak az olduğu görülmüş (139). Bizim çalışmamızda da cerrahiden 1 saat önce 150 mg pregabalin verdiğimiz grupta VAS skorlarını ve analjezi ihtiyacını anlamlı olarak düşük bulduk.

Pregabalin grubunda daha az yan etki görülmesinin nedeninin; bu grupta ilk 24 saatte kaydedilen VAS skorlarının daha düşük olmasına, opioid tüketiminin de kontrol grubuna göre daha az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü opioid kullanım miktarının azalması, bağlı yan etkileri de azaltacaktır. Biz de çalışmamızda cerrahiden 1 saat önce pregabalin verdiğimiz grupta 12. ve 24. saat VAS skorlarını anlamlı olarak düşük bulduk.

Pürcü ve ark.'nın (141) yaptığı çalışmada aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda, preemtif analjezik etkinliğini araştırmak için, ameliyattan 1 saat önce, oral yolla, tek doz alınan 150 mg pregabalinin; hemodinami ve solunumsal parametreler ile aksiller blok özelliklerini etkilemeden, yan etki ve komplikasyon oluşturmadan postoperatif dönemde ilk 6 saatte ağrıyı ve ilk 24 saatte analjezik gereksinimini azalttığını tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda tek doz alınan 150 mg pregabalinin hemodinami ve solunumsal parametreleri etkilemeden, yan etki oluşturmadan 12. ve 24. saatte analjezi gereksinimini azalttığını tesbit ettik.

Jokela ve ark. jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanacak 90 hastada yaptıkları çalışmada, operasyondan bir saat önce oral I. gruba plasebo tablet olarak diazepam 5 mg tablet, II. gruba pregabalin 75 mg kapsül ve III. gruba pregabalin 150 mg kapsül uygulamışlardır. Ayrıca, postoperatif dönemde bütün hastalara ibuprofen

800 mg tablet günde 2 kere oral yoldan verilmiştir. Ağrı şiddetinin VAS ile değerlendirildiği çalışmanın sonucunda sadece III. grupta ilk 8 saat VAS değerleri diazepam grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (142). Sonuç olarak pregabalin 150 mg ve ibuprofen 800 mg uygulanan grupta erken dönemde postoperatif ağrıda azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ek analjezik uygulamadan sadece pregabalinin postoperatif ağrıda etkin olduğunu gördük.

Tunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, torakotomi sonrası ağrı tedavisi için preemptif olarak uyguladıkları tek doz pregabalinin; ameliyat sonrası epidural analjezi, akut ve kronik ağrı üzerine etkileri araştırmışlardır. Akut dönemde epidural opioid tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğünü saptamışlardır. Üçüncü ayda kronik torakotomi sonrası ağrı insidansını ve şiddetini düşürdüğü, günlük yaşamı daha az kısıtladığı gösterilmiştir (143)

Paech ve ark. (144) jinekolojik cerrahi öncesi uyguladıkları 100 mg oral pregabalinin akut ağrıyı ve total analjezik tüketimini azaltmadığını bildirir iken; Agarwal ve ark. (126) laparoskopik kolesistektomiden bir saat önce verdikleri 150 mg oral pregabalinin ameliyat sonrası ağrı şiddetini ve fentanil tüketimini azalttığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda 150 mg pregabalinin ağrı skorlarını analjezi ihtiyacını azalttığını gördük.

Akarsu ve ark. (127) laparoskopik kolesistektomiden bir saat önce verilen 300 mg pregabalinin, ağrı ve analjezik tüketimini azalttığını bildirmişlerdir. Cabrera Schulmeyer ve ark. (139) laparoskopik “sleeve” gastrektomi ameliyatından iki saat önce 150 mg pregabalin verilen grupta ameliyat sonrası total analjezik tüketiminde ve bulantı-kusmada anlamlı azalma gözlemişlerdir. Biz de tek doz 150 mg pregabalin verdiğimiz grupta hiçbir yan etkiye rastlamadık.

Ittichaikulthol ve ark. (145) abdominal histerektomi olgularında ameliyattan bir saat önce verilen 300 mg pregabalin ile ameliyat sonrası HKA-morfin tüketiminde ve istirahat ağrı yoğunluğunda anlamlı azalma bildirmişlerdir.

Przesmycki ve ark. (134) jinekolojik cerrahide preemptif 300 mg oral pregabalin ile ameliyat sonrası ağrı yoğunluğu ve morfin tüketiminin azaldığını, 75 ve 100 mg pregabalin ile plasebo grubu arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; infraklavikular blok uygulaması ile el, el bileği ve ön kol cerrahisi planlanan olgularda operasyondan 1 saat önce alınan 150 mg pregabalinin; infraklavikular blok karakteristiklerini, hemodinami ve solunumu etkilemeden, yan etki ve komplikasyon oluşturmadan postoperatif dönemde ilk 12 ve 24 saatteki ağrıyı ve ilk 24 saat analjezik gereksinimini azalttığını tespit ettik.

ÖZET

Üst Ekstremitte Cerrahisi için Ultrasonografi ile İnfraklaviküler Blok Uygulanan Hastalarda Preemptif Pregabalinin Postoperatif Analjeziye Etkisinin Araştırılması

AMAÇ: İnfraklaviküler blok, el ve ön kol cerrahisinde sık olarak uygulanmaktadır. Nöropatik ağrı ve kronik ağrıdaki etkinliği kanıtlanmış olan pregabalin son zamanlarda preoperatif uygulamalarının postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada; infraklaviküler blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda, ameliyattan 1 saat önce tek doz alınan 150 mg pregabalinin; blok özellikleri ve postoperatif analjezi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: Etik Kurul onayı ve olguların yazılı onayı alındıktan, sonra çalışmamıza el ve ön kol cerrahisi uygulanmış 18-65 yaş arası, ASA I-II grubu 60 hasta alındı. Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 60 olgu randomize olarak iki gruba ayrıldı; Grup P'ye (n=30) cerrahiden 1 saat önce 150 mg pregabalin ve Grup K'ya (n=30) plasebo tablet verildi. Rutin monitörizasyon sonrası infraklaviküler blok uygulandı. Tüm olguların solunum ve hemodinamik parametreleri, aksiller blok özellikleri, sedasyon skorları, postoperatif ağrı şiddeti, ilk ağrı başlama ve ilk analjezik gereksinim zamanları kaydedildi.

BULGULAR: Demografik veriler, hemodinamik ve solunum ile ilgili değişkenler, infraklaviküler blok özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Postoperatif ağrı skorlarının (VAS) 12. saat, 24. Saatlerde grup P'de daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). İlk analjezik başlama zamanı Grup P'de (14,06 sa) grup K'dan anlamlı olarak uzun bulundu (12,23 sa). Duyusal blok başlama zamanı Grup P' de anlamlı olarak daha kısa bulundu.

SONUÇ: Periferik rejyonal blok ile cerrahi uygulanacak olgularda cerrahiden 1 saat önce tek doz 150 mg pregabalinin; postoperatif ağrıyı ve analjezik gereksinimini azalttığı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Pregabalin, Preemptif analjezi, İnfraklaviküler Blok, Postoperatif ağrı

ABSTRAC

The Investigation of Preemptive Pregabalin's Effect on Postoperative Analgesia in Patient's who Undergo Upper Extremity Surgery with Ultrasonografi Guided Infraclavicular Block

OBJECTIVE: Infraclavicular block is frequently implemented in the surgery of hand and fore hand. It has been reported that preoperative implementations of Pregabalin the activity of which was approved on neurophaeutic and chronicle pains reduce the postoperative pains. To evaluate the effects of preoperative, single dose 150 mg Pregabalin on block characteristics and postoperative analgesia in patients who undergo hand and forehand surgery with infraclavicularblock.

METHODS: After the consent of the Ethics Committee and the written consent of the cases were taken, cases from ASA I-II aged between 18 and 65, 60 patient who had surgery of hand and forehand surgery were taken into our study. Sixty patients were randomly divided into two groups: Group P (n=30) received 150 mg Pregabalin and Group K (n=30) received a placebo capsule 1 hour before the surgery. After routine monitoring, infraclavicular block was performed. Respiratory and haemodynamic parameters, block characteristics, sedation scores, severity of postoperative pain, time of onset of postoperative pain and analgesic requirement time and VAS scores were recorded.

RESULTS: While the demographic data haemodynamic parameters, characteristics of infraklavicular block, were similar between the groups. It was found that the postoperative pain scores (VAS) were lower in group P in the 12th, 24th hours ($p < 0,05$). Start to first analgesic time was also significantly longer Group P than Group K (12,23 h). The onset time of sensory block was significantly shorter Group P than Group K.

CONCLUSION: We concluded that a single dose of 150 mg Pregabalin, given one hour before axillary block, reduces postoperative pain and analgesic requirements in the early postoperative period

Key Words: Pregabalin, preemptive analgesia, infraclavicular block, postoperative pain

KAYNAKLAR

1. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet*, 185: 716, 1913.
2. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584.
3. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
4. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954-9.
5. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Euro Neuropsychopharmacol* 2006; 16(suppl 2): S128-33.
6. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2029-37.
7. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial". *Neurology* 2006; 67 (10): 1792-800.
8. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64: 2813-20.
9. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111- 8.
10. Elina M. Tiippana, Katri Hamunen. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety, *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56.
11. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48 (9): 1130-6 Oct 2004.
12. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 119-24.
13. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Pain Med* 2006; 103: 1271-6.
14. Woolf CJ. Somatic pain-Pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995; 75: 169-74.
15. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-88.
16. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange 2002; p: 309-58.
17. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. İstanbul: Ufuk Matbaacılık, 1997; 5-30.
18. Erdine S. post operatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003; 33-43.
19. Kayhan Z. Ağrı Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004; 922-54.
20. Loeser JD. The current issues in pain management. Twaddle ML, Cooke KJ. Assessment of pain & common pain syndromes. Ed: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME, *Current Diagnosis & Treatment of Pain*. pp. 1-20, Mc Graw Hill, 2006.

21. Walsh NE, Dumitru D, Schoenfeld LS, Ramamurthy S. Treatment of the patient with chronic pain. Ed: DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice. 4th Edition, pp. 493-530, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). Clinical Anesthesiology. 3th ed. New York. Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company. 2003; p 309-58.
23. Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980; 80: 3-9.
24. Yaksh TL, Aimon LD. The Central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of Pain, Edinburg: Churchill Livingstone, 1989; 181-205.
25. Erdine S. Ağrı, Ağrı Mekanizmaları, İstanbul Nobel Kitabevi; 2002. p 20-29.
26. Moskovitz Goodman RR. Autoradiographic distribution of mu1 and mu, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain 1985. Res. Vol 360 p108-129.
27. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: İstanbul Nobel Kitabevi; 2002 p 20-9.
28. Bowler D. Role of reticular formation in responses to noxious stimulation. Pain 1976; 2: 361-78.
29. Raj P, Prithvi: The problem of postoperative pain: An epidemiologic perspective. In F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer eds. Postoperative pain management, New York, Churchill Livingstone Inc. 1993.
30. Mitchell RVD, Smith G. The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia. 3 1988; 63: 58-62.
31. TARD anestezi uygulama kılavuzu. Postoperatif ağrı tedavisi. 2006.
32. Woolf C.J. Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. Nature, 1983; 306: 686-8.
33. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology, 1996; 84: 1015-9.
34. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology, 1996; 84:1015-1019.
35. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. Sendrom, 2000; 12(2):69-75.
36. Shorten G, Carr DB, Harmon D, Puig MM, Browne J. Prediction and prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. Postoperative Pain Management 2006; 109-15.
37. Navil F. Sethna Pediatric Postoperative Pain Management. p 485-518 Eds F. Michael Ferrante, timothy R. VadeBoncouer. Churchill Livingstone, New York, 1993.
38. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi, In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p: 123-129.
39. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri, In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2000; p: 91-111.
40. Önal A. Ağrılı hastanın ve tedavisinin değerlendirilmesi, In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul 2004; Nobel Tıp Kitabevi: 21-31.

41. Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. *BMJ* 2003; 326: 635-9.
42. Türk anesteziyoloj ve reanimasyon derneği (tard) anestezi uygulama kılavuzları postoperatif ağrı tedavisi mart 2006.
43. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105: 133-41.
44. Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil JS. Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain* 2003; 106: 325-35.
45. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 298-307.
46. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GM. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the alpha2-delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.
47. Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2- delta proteins. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 183-8.
48. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 1999; 19: 149-77.
49. Dauri M, Faria S, Gatti A. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 716-33.
50. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GM. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the alpha2-delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.
51. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 1086-93.
52. Errante L, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate and glutamine concentrations. *Seizure* 2003; 12: 300-6.
53. Ceyhan M, Tan E. Yeni bir antikonvülsan pregabalin: Preklinik veriler. *Türk Nörol Derg* 2008; 14: 161-71.
54. Chizh BA, Gohring M, Troster A. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98: 246-54.
55. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2029-37.
56. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45: Suppl 6: 13-8.
57. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol* 2004; 48: 1130-6.
58. Tiippana EM, Hamunen K. Do surgical patients benefit from perioperative Gabapentin/Pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56.

59. Kim JC, Choi YS, Kim KNK. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine* 2011; 36: 428-33.
60. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2751-8.
61. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456-72.
62. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 454-62.
63. Ceyhan D, Güleç MS. Is postoperative pain only a nociceptive pain? *Agrı* 2010; 22: 47-52.
64. Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 535-8.
65. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Ann Intern Med* 2009; 151: JC6-7.
66. Buvanendran A, Kroin JS, Dellavale CJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 199-207.
67. Esener Z. *Klinik Anestezi*. 1. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, 1991.
68. Erdine S. *Brakiyal Pleksus Bloğu, Sinir Blokları*, İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 111-3.
69. Morgan EG, Michail SM. *Clinical Anesthesiology*. 2nd Ed. Appleton and Lange. 1996.
70. *Rejyonel Anestezi* Erdine S. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2005; 7-33; 83-85; 93-95.
71. Veering BT, Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*, 1th Ed., Rochester: W.B. Saunders Company, 1996.
72. Strichartz GR, Bedre CB. *Lokal Anesthetics*. Miller RD, *Anesthesia* 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1994; 489-521.
73. Işık G. *Anesteziyoloji Ders Notları*, <http://med.cu.edu.tr/anestezi/anestezi-not/opioid.htm>. 2002.
74. Mulroy FM. *Regional Anesthesia* 2nd Ed. Brown and Company. 1996.
75. *Basic and clinical pharmacology of local anesthetic drugs*. Miller RD *Anesthesia* Churchill Livingstone Inc. New York 1986, 985-1013.
76. Morgan G.A., Maged S.M., *Clinical Anesthesiology*, Appleton Lange, Los Angeles, 2002, p 220 - 32.
77. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of Levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstract). *Anesthesiology* 89 (3A) Suppl: A894, 1998.
78. *Pharmacology of local anaesthetic agents*. Covino BG *Br J Anaesth*. 1986, 58: 701-16.
79. De Jong RH: *Local anesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia*. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996, p-124-42.

80. Howe JB: Local anesthetics: in Anesthetic Physiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997, p: 83-100.
81. Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993, p: 1232-1281.
82. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997, sf 270-3.
83. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95.
84. Miller R.D. : Anesthesia Fifth Edition Churchill Livingstone, 514-5, 2000.
85. Jankovic D. : Regional Nerve Blocks and Infiltration Therapy Third Edition Blackwell Publishing Ltd. 82-122, 2004.
86. Erdine S. Üst Ekstremité Somatik Blokları, Rejyonel Anestezi 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008, sayfa: 83-108.
87. Murphy, Damian B, Chan, Vincent W.S. Upper Extremity Bloks for Day Surgery. Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management 2000; (4) 1: 19-29.
88. Özyalçın SN. Üst ekstremité somatik blokları, Rejyonel anestezi. Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner J, Aldemir T, Yücel A, editors. Nobel Tıp, 2005; 83-108.
89. Morgan GE, Maged SM, Periferik sinir blokları, Klinik anesteziyoloji, 3. Baskı, Ankara, Guneş kitabevleri, 2004: 283-90.
90. Moore DC, Regional Block, Fourth Edition, London, Charles C. Thomas Publish, 1979: 221-56.
91. Santral ve periferik sinir blokları el kitabı Şahin Ş. Rejyonel Anestezi Derneği, 2004; 1-2; 112-7.
92. Michael E, Goldberg MD, A comparison of three methods of axillary approach to brachial plexus blockade for upper extremity surgery. Anesthesiology 1987; 66: 814-6.
93. Rodriguez J, Taboada-Muniz M, Barcena M, Alvarez J. Median versus musculocutaneous nerve response with single-injection infraclavicular coracoid block. Reg Anesth Pain Med 2004; 29: 534-8.
94. Rodriguez J, Barcena M, Taboada-Muniz M, Lagunilla J, Alvarez J. A comparison of single versus multiple injections on the extent of anesthesia with coracoid infraclavicular brachial plexus block. Anesth Analg 2004; 99: 1225-30.
95. Rodriguez J, Barcena M, Lagunilla J, Alvarez J. Increased success rate with infraclavicular brachial plexus blocks using a dual-injection technique. J Clin Anesth 2004; 16: 251-6.
96. Ting PL, Sivagnanaratnam V. Ultrasonographic study of the spread of local anaesthetic during axillary brachial plexus block. Br J Anaesth 1989; 63: 326-9.
97. Kapral S, Krafft P, Eibenberger K, Fitzgerald R, Gosch M, Weinstabl C. Ultrasound-guided sup-raclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. Anesth Analg 1994; 78: 507-13.
98. Kapral S, Krafft P, Gosch M, Fleischmann D, Weinstabl C. Ultrasound imaging for stellate ganglion block: Direct visualization of puncture site and local anesthetic spread: A pilot study. Reg Anesth 1995; 20: 323-8.

99. Marhofer P, Schrogendorfer K, Wallner T, Koinig H, Mayer N, Kapral S. Ultrasonographic guidance reduces the amount of local anesthetic for 3-in-1 blocks. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 584-8.
100. Arcand G, Williams SR, Chouinard P, et al. Ultrasound-guided infraclavicular versus supraclavicular block. *Anesth Analg* 2005; 101: 886-90.
101. Casati A, Baciarello M, Di Cianni S, et al. Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. *Br J Anaesth* 2007; 98: 823-7.
102. Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, Kapral S, Weinstabl C, Mayer N. Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. *Anesth Analg* 1997; 85: 854-7.
103. Sandhu NS, Manne JS, Medabalmi PK, Capan LM. Sonographically guided infraclavicular brachial plexus block in adults: a retrospective analysis of 1146 cases. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1555-61.
104. Kapral S, Greher M, Huber G, et al. Ultrasonographic guidance improves the success rate of interscalene brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 253-8.
105. Weintraud M, Lundblad M, Kettner SC, et al. Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg* 2009; 108: 1488-92.
106. Eichenberger U, Stockli S, Marhofer P, et al. Minimal local anesthetic volume for peripheral nerve block: a new ultrasound-guided, nerve dimension-based method. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 242-6.
107. Marhofer P, Eichenberger U, Stockli S, et al. Ultrasonographic guided axillary plexus blocks with low volumes of local anaesthetics: a crossover volunteer study. *Anaesthesia* 2010; 65: 266-71.
108. Latzke D, Marhofer P, Zeitlinger M, et al. Minimal local anaesthetic volumes for sciatic nerve block: evaluation of ED 99 in volunteers. *Br J Anaesth* 2010; 104: 239-44.
109. Tammam TF. Ultrasound-guided infragluteal sciatic nerve block: a comparison between four different techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 243-8.
110. Wynd KP, Smith HM, Jacob AK, Torsher LC, Kopp SL, Hebl JR. Ultrasound machine comparison: an evaluation of ergonomic design, data management, ease of use, and image quality. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2009 Jul-Aug; 34(4): 349-56.
111. Gurkan Y, Acar S, Solak M, Toker K. Comparison of nerve stimulation vs. ultrasound-guided lateral sagittal infraclavicular block. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008 Jul; 52(6): 851-5.
112. K. Rickels, M. H. Pollack. Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, September 1, 2005; 62(9): 1022 -30.
113. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40.
114. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-33.
115. Tverskoy ve ark. 1996 Tverskoy M, Oren M, Dahkovsky I, Kisin I: Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anest Analg* 1996; 83: 387-93.

116. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954-9.
117. Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS, Young D. Large-dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 448-54.
118. Schmid RL, Sandler AL, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-25.
119. Werner FM, Frederick M, Perkins K, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 322-8.
120. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006 May; 53(5): 461-9.
121. I.Gilron, Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to bedside perspective: [Le role des anticonvulsivants dans le traitement de la douleur postopératoire: perspective d'une application]. *Can J Anesth*, June 1, 2006; 53(6): 562 -71.
122. Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br. J. Anaesth*. December 1, 2007; 99(6): 775 - 86.
123. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-4.
124. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-91.
125. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MHR, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1263-73
126. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101: 700-4.
127. Akarsu T, Tür H, Bolat C, Özkaynak İ, et all. Comparison of preemptive pregabalin with placebo and diclofenac combination for postoperative analgesia and cognitive functions after laparoscopic cholecystectomy. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32: 963-70.
128. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007; 105: 1805-15.
129. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 11-25.
130. Saraswat V, Arora V. Preemptive gabapentin vs pregabalin for acute postoperative pain after surgery under spinal anaesthesia. *Indian journal of anaesthesia* 2008; 52: 829-34.
131. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12: 663-72.

132. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Senol MG, Inangil G, Sücüllü I, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 772-6.
133. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1645-50.
134. Przesmycki K, Wiater-Kozioł E, Kotarski J, Czuczwar M, Jaskowiak R, Zabek M, et al. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and morphine requirement after hysterectomy. *Anestezjol Intens Ter* 2011; 43: 14-7.
135. Adam F, Menigaux C, Sessler DI, Chauvin M. A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg*. 2006 Nov; 103(5): 1278-82.
136. Turan A, White PF, Karamanlioğlu B, Pamukcu Z. Premedication with Gabapentin: The effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 104: 97-101.
137. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, Singh U, Singh PK. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-68.
138. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and preoperative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 8; 1-6.
139. Schulmeyer MCC, Maza J, Ovalle C. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20: 1678-81.
140. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-response study in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20-7.
141. Pürücü Ö, Yavaşcaoğlu B, Kaya NF, Gurbet A, Türkcan S, Orhan G, et al. Effects of Pregabalin on Postoperative Analgesia after Axillary Block. *Turk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 18-23.
142. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100(6): 834-40.
143. Tunç M, Çınar D, Şahin Ş, Sazak H, Köse KS. The effects of pre-emptive pregabalin on post-thoracotomy pain and epidural analgesia *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2014; 22(1): 129-37.
144. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007; 105: 1449-53.
145. Ittichaikulthol W, Virankabutra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingoophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 1318-23.