

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**ELEKTİF FESS VE SEPTORİNOPLASTİ GEÇİRECEK
HASTALARDA TEK DOZ PREGABALİN VERİLMESİNİN
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SEDASYON/ANKSİYETE
SKORLARINA VE POSTOPERATİF ANALJEZİK İHTİYACINA
ETKİSİ**

Dr. Eray YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**ELEKTİF FESS VE SEPTORİNOPLASTİ GEÇİRECEK
HASTALARDA TEK DOZ PREGABALİN VERİLMESİNİN
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SEDASYON/ANKSİYETE
SKORLARINA VE POSTOPERATİF ANALJEZİK İHTİYACINA
ETKİSİ**

Dr. Eray YAŞAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ

KONYA, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen hocalarım; Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Cemile Öztin Ögün, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Aybars Tavlan, Doç. Dr. Atilla Erol, Doç. Dr. Ahmet Topal, Doç. Dr. Hale Borazan, Yrd. Doç. Dr. Gamze Sarkılar, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra Sarıtaş, Yrd. Doç. Dr. Alper Kılıçaslan ve Yrd. Doç. Dr. Funda Gök'e ve tez çalışmamda her aşamada beni destekleyen ve bana yol gösteren özel ilgi ve emeğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Selmin Ökesli 'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, reanimasyon ünitesi ve ağrı bilim dalı hemşire-personellerine ve sekreterimiz Fatma Siyahgöl'e sevgilerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında manevi olarak destekleyen eşim Sultan'a ve kızım Naz Pinhan'a sonsuz teşekkür ederim.

Ocak 2014

Dr. Eray YAŞAR

ÖZET

ELEKTİF FESS VE SEPTORİNOPLASTİ GEÇİRECEK HASTALARDA TEK DOZ PREGABALİN VERİLMESİNİN PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SEDASYON/ANKSİYETE SKORLARINA VE POSTOPERATİF ANALJEZİK İHTİYACINA ETKİSİ, ERAY YAŞAR, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2014

AMAÇ: Bu çalışmada burun cerrahisinin ağırlı bir girişim olması nedeniyle, yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif burun cerrahisi geçirecek hastalarda, preoperatif olarak verilen pregabalinin adjuvan ve multimodal yöntem olarak analjezik etkinliğini, anksiyolitik etkinliğini, sedasyon özelliğini ve postoperatif analjezik ihtiyacına etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Elektif FESS ve septorinoplasti operasyonu planlanan 18-65 yaş arası 60 hasta; rastgele iki gruba ayrılarak pregabalin (n=30) ve kontrol (n=30) grupları oluşturuldu. Operasyondan 1 saat önce pregabalin gruba pregabalin kapsül 300 mg ve kontrol gruba plasebo olarak içi boşaltılmış pregabalin kapsül verildi. Hastaların ilaç verilmeden hemen önce ve operasyondan hemen önce STAI TX-I indeks ile anksiyetesi değerlendirildi. Hastaların ameliyat öncesi NRS ağrı ve RSS değerleri kaydedildi. Bazal, induksiyon sonrası, operasyon süresince her 10 dk'da, operasyon sonu ve ekstübasyon sonrası 5. dk'da; KAH, SAB, DAB, OAB, BİS, SpO₂, remifentanil kullanım miktarı ölçüldü ve kaydedildi. Hastalar ekstübe edildikten sonra 5. dakikada Modifiye Aldrete Skala ile derlenmesi değerlendirildi. Hastaların postoperatif 0, 15 ve 30. dk'larda PACU daki; 1, 3, 5, 12 ve 24. saatlerde KBB servisindeki RSS, NRS ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve ağrı kesici kullanılıp kullanılmadığı, analjezik miktarı ve ilk analjezik zamanı takip edildi.

BULGULAR: Gruplar arasında demografik veriler, cinsiyet, ASA, cerrahi ve anestezi sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Kontrol ve pregabalin grubun pregabalin verilmeden önce STAI anksiyete değerlendirmesi benzerdi ($p > 0.05$). Pregabalin verildikten 1 saat sonra (ameliyattan önce) ise; pregabalin grubun kontrol grubuna göre STAI anksiyete değerlendirmesi, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalmıştı ($p < 0.01$). Pregabalin grupta pregabalin verilmeden önce ve verildikten 1 saat sonra STAI anksiyete değerlendirmesi karşılaştırıldığında; pregabalin verildikten sonra STAI anksiyete değerlendirmesi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalmıştı

($p < 0.01$). Kontrol grubun pregabalin verilmeden önce ve verildikten 1 saat sonra STAI anksiyete değerlendirmesiyle istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Grupların bazal, indüksiyon sonrası, operasyon süresince her 10 dk da, operasyon sonu ve ekstübasyon sonrası 5. dk da; KAH, SAB, DAB, OAB, BİS, SpO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Grupların intraoperatif remifentanil kullanımı ve total remifentanil kullanımı benzerdi ($p > 0.05$). Grupların preoperatif (ameliyattan hemen önce), postoperatif 0, 15 ve 30. dk'larda PACU daki, 1, 3, 5, 12 ve 24. saatlerde KBB servisindeki RSS, NRS ağrı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Hastaların postoperatif ağrı kesici ve metoklopropamid tüketiminde istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Hastalarımızda en sık görülen yan etki başağrısıydı, fakat gruplar arasında yan etki açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Preoperatif 1 saat önce verilen 300 mg pregabalinin; yan etkileri az, anksiyolitik etkisi oldukça iyi düzeyde, olumsuz solunumsal ve hemodinamik etkileri olmaması nedeniyle genel anestezide diğer premedikasyon ilaçlarına alternatif kullanılabilen bir adjuvan olabileceği düşüncesindeyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: pregabalin, anksiyete, analjezik tüketimi, genel anestezi, FESS ve septorinoplasti

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADMINISTRATING ONE DOSE OF PREGABALIN TO PATIENTS TO UNDERGO ELECTIVE FESS AND SEPTORHINOPLASTY ON PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE SEDATION/ANXIETY SCORES AND POSTOPERATIVE ANALGESIC NEED, ERAY YAŞAR, DISSERTATION, KONYA, 2014

PURPOSE: In this study we aimed to investigate the analgesic effectiveness, anxiolytic effectiveness, sedation property and effect on postoperative analgesic need of preoperatively administered pregabalin as an adjuvant and multimodal method in patients to undergo elective nasal surgery considering nasal surgery may cause quite central sensitisation and peripheral hypersensitivity since it is a painful procedure.

METHOD: 60 patients aged 18-65 who are scheduled to undergo elective FESS and septorhinoplasty were divided into two random groups, thus pregabalin (n=30) and control (n=30) groups were formed. 1 hour before the operation, pregabalin group was given pregabalin 300 mg capsules and control group was given emptied pregabalin capsules as placebo. Anxiety of patients just before administering the drug and right after the operation was evaluated with STAI TX-I index. NRS pain and RSS values of patients before the operation were recorded. HR, SAP, DAP, MAP, BIS, SpO₂, remifentanil use values at basal level, after induction, every 10 minutes during the operation, at the end of the operation and 5th minute after extubation were measured and recorded. At the 5th minute after the extubation, recovery of patients was evaluated with Modified Aldrete Scale. At 0, 15th and 30th minutes postoperatively in PACU; 1st, 3rd, 5th, 12th and 24th hours in otorhinolaryngology service; it was monitored if the patients had RSS, NRS pain, nausea-vomiting, head ache, dizziness or whether they used pain killers, amount of analgesics and time of first analgesic.

FINDINGS: There was not any statistically significant difference among groups in terms of demographic data, gender, ASA, surgery and durations of anaesthesia and surgery ($p > 0.05$). STAI anxiety assessment of control and pregabalin groups before pregabalin was similar ($p > 0.05$). 1 hour after pregabalin was given (preoperatively); the reduction in STAI anxiety evaluation of pregabalin group compared to control group was statistically significantly high ($p < 0.01$). When in pregabalin group, STAI anxiety evaluations from

before and 1 hour after pregabalin was given were compared, it was found that there was a statistically significant decrease in STAI anxiety evaluation after pregabalin was given ($p < 0.01$). In control group, there were no statistically significant differences between STAI anxiety evaluations from before and 1 hour after pregabalin was given ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences between HR, SAP, DAP, MAP, BIS, SpO₂ values at basal level, after induction, every 10 minutes during the operation, at the end of the operation and 5th minute after extubation ($p > 0.05$). Intraoperative remifentanyl use and total remifentanyl use of groups were similar ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences in RSS, NRS pain values measured preoperatively (just before the surgery); 0, 15th and 30th minutes postoperatively in PACU; 1st, 3rd, 5th, 12th and 24th hours at otorhinolaryngology service ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences in postoperative use of pain killers and metoclopropamide ($p > 0.05$). The most common adverse effect seen in our patients was head ache, but there were no statistical differences among groups in terms of adverse effects ($p > 0.05$).

CONCLUSION: We believe that 300 mg pregabalin administered 1 hour preoperatively is an adjuvant which can be used as an alternative to premedication drugs in general anaesthesia because it has very few adverse effects, a high anxiolytic effect, and no negative respiratory and hemodynamic effect.

KEYWORDS: pregabalin, anxiety, analgesic consumption, general anaesthesia, FESS and septorhinoplasty

İÇİNDEKİLER

sayfa no

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	ix
GRAFİKLER, ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Ağrı.....	3
2. 1. 1. Ağrının Tanımı.....	3
2. 1. 2. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi.....	3
2. 1. 3. Ağrının Sınıflaması.....	6
2. 1. 4. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi.....	8
2. 1. 5. Postoperatif Ağrı.....	10
2. 1. 6. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler.....	11
2. 1. 7. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler.....	12
2. 1. 8. Preemptif Analjezi.....	13
2. 1. 9. Dengeli (Multimodal) Analjezi.....	16
2. 2. Anksiyete.....	16
2. 2. 1. Preoperatif Anksiyete.....	17
2. 2. 2. STAI (State-Trait Anxiety Inventory= Durumluluk Kaygı Ölçeği).....	18
2. 2. 3. Durumluluk Kaygı Ölçeği'nin Geçerlik ve Güvenirliği.....	19

2. 3. Pregabalin.....	19
2. 4. Opioid Analjezikler	21
2. 4. 1. Etki Mekanizması.....	22
2. 4. 2. Opiyoid Analjeziklerin Sınıflandırılması	22
2. 4. 3. Farmakokinetikler	23
2. 4. 4. Organ Sistemlerine Etkileri	24
2. 4. 5. Opiyoidlerin Yan Etkileri.....	25
2. 4. 6. İlaç Etkileşimleri	25
2. 4. 7. Remifentanil	25
2. 5. Bispektral İndeks	28
2. 6. Modifiye Aldrete Skoru.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	37
4. 1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	37
4. 2. Sistolik Arter Basınçların Değerlendirilmesi	38
4. 3. Diyastolik Arter Basınçların Değerlendirilmesi.....	39
4. 4. Ortalama Arter Basınçların Değerlendirilmesi.....	39
4. 5. Kalp Atım Hızının Değerlendirilmesi	40
4. 6. Periferik Oksijen Saturasyonunun Değerlendirilmesi.....	41
4. 7. Bispektral İndeksin Değerlendirilmesi	41
4. 8. Anksiyetinin Değerlendirilmesi	42
4. 9. Remifentanil Tüketiminin Değerlendirilmesi	42
4. 10. Derlenme Skalasının Değerlendirilmesi.....	43
4. 11. Sayısal Ağrı Skalasının Değerlendirilmesi.....	43
4. 12. Ramsey Sedasyon Skalasının Değerlendirilmesi	44

4. 13. Metimazol Sodyum Ve İlk Analjezik Zamanının Değerlendirilmesi	45
4. 14. Yan Etki Ve Metoklopropamid Tüketiminin Değerlendirilmesi	46
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR.....	57

TABLolar

Tablo 2. 1. Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerlerinde yaptıkları değişiklikler

Tablo 3. 1. Ramsey sedasyon skalası.

Tablo 3. 2. Aldrete derlenme skalası

Tablo 3. 3. Sayısal oranlı ağrı skalası (NRS)

Tablo 3. 4. STAI Form TX –I durumluluk kaygı ölçeği

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri, yaş, kilo, boy

Tablo 4. 2. Hastaların cinsiyet ve ASA özellikleri

Tablo 4. 3. Hastaların cerrahi ve anestezi süreleri

Tablo 4. 4. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 5. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 6. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 7. Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 8. Gruplar arası SpO2 değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 9. Gruplar arası BİS değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 10. Grupların STAI TX-I anksiyete skala değerleri

Tablo 4. 11. Grupların remifentanil tüketim değerleri

Tablo 4. 12. Grupların Modifiye Aldrete derlenme değerleri

Tablo 4. 13. Grupların ağrı NRS değerleri

Tablo 4.14. Grupların RSS değerleri

Tablo 4. 15. Gruplara göre metamizol sodyum tüketim değerleri

Tablo 4. 16. Grupların ortalama ilk analjezik zamanı

Tablo 4. 17. Grupların yan etki ve metoklopropamid yüzdeleri

GRAFİKLER, ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 2. 1. Ağrı oluşum süreçleri

Şekil 2. 2. Ağrı yolları

Şekil 2. 3 Visüel Analog Skala

Şekil 2. 4. Yüz ifadesi skalası

Şekil 2. 5. Pregabalin (PGL) kimyasal yapısı

Şekil 2. 6. Remifentanilin kimyasal yapısı

SİMGELER VE KISALTMALAR

MSS	Merkezi Sinir Sistemi
ASA	Amerikan Anesteziyoloji Topluluğu
BİS	Bispektral İndeks
DAB	Diastolik Arter Basıncı
EEG	Elektro Ensefalografi
EMG	Elektro Miyelografi
EtCO ₂	End Tidal Karbondioksit
FESS	Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
H	Histamin
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
KAH	Kalp Atım Hızı
MAK	Minimum Alveolar Konsantrasyonu
NRS	Sayısal Değerlendirme Skalası
NSAİİ	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PaCO ₂	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PACU	Postoperatif Bakım Ünitesi
RSS	Ramsey Sedasyon Skalası
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SPO ₂	Periferik Oksijen Saturasyonu
STAI	State Trait Anxiety Inventory= Durumluluk Kaygı Ölçeği
VAS	Visüel Analog Skala

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geçen 20 yılda, akut ağrının yeterince tedavi edilememesi sağlık sistemini meşgul eden bir konu olmuştur. Postoperatif ağrının geniş doğasının bilinmesi pek çok tıbbi sosyal klavuzların hazırlanmasına ve yeni standartlara yöneltmiştir. Bu yeni standartların etkisi sonucu ağrının rutin değerlendirilmesiyle ağrı 5. vital bulgu olarak tanımlanmıştır (Christopher L 2011).

Akut postoperatif ağrı tedavisinde süregelen olmayan ilerlemeler akut ve kronik ağrı tedavisinde opioid aşırı kullanımında artışa sebep oldu. Bu aşırı opioid kullanımı opioid bağlantılı yan etkiler; aşırı sedasyon ve respiratuar depresyonla sonuçlandı (Christopher L 2011). Bazı hastalarda opioidler uzun etki göstererek ve postoperatif bulantı kusmaya sebep olarak çabuk iyileşmeyi, hasta rahatını ve hastanede kalma süresini geciktirmiştir (Buvanendran 2007).

Son bilgiler ve klinik datalarla; opioid almış bazı hastaların ağrı stimuluslarına daha sensitiv oldukları ve hiperaljeziye yatkın oldukları gösterilmiştir. Her ne kadar hiperaljezi kronik ağrı ile birlikte olsa da akut hiperaljezi, potent opioidlerin yüksek doz uygulanması sonucu intraoperatif ve postoperatif olarak da gelişebilir (Christopher L 2011).

Multimodal analjezi stratejisinin kullanımı opioid bağlantılı yan etkilerin azalmasını sağlarken additif ve sinerjistik etkiyle analjeziyi geliştirmiştir. Her ne kadar pek çok analjezik kombine edilebilirse de kombine opioid ve non-opioid analjeziklerin rejyonel anestezi ile birlikte veya rejyonel anestezi olmadan kullanımı tipiktir (Christopher L 2011).

Adjuvanlar, opioid analjeziklerin yan etkilerinden dolayı postoperatif ağrı tedavisinde gereklidir. Opioidler özellikle ayaktan gününbirlik hastalarda yara iyileşmesini geciktirir. Gabapentin benzeri (gabapentin ve pregabalin) ilaçlar akut ağrıya karşı düşük potense sahip olsalar da opioidlerle kombinasyonu opioid dozunda azalma ve analjezide gelişme ile birlikte olabileceği söylenmektedir (Christopher Hebbes 2010).

Perioperatif anksiyete ve postoperatif ağrı pek çok ayaktan gününbirlik hastada hala problemdir. Her ne kadar benzodiyazepinler preoperatif anksiyeteyi azaltmada etkili olsalar da arzu edilmeyen sedasyon ile birlikte dir. Opioid analjeziklerle postoperatif ağrının kontrolü postoperatif bulantı ve kusmaya katkıda bulunur ve barsak fonksiyonunun geri gelmesinde gecikmeye ve pek çok organ sisteminde yan etkiye sebep olur. Yeni

bileşikler (örnek; α -2 agonist, ketamin, esmolol, pregabalin, kapsaisin) adjuvan olarak ağrıyı minimize etmede etkili olduğu tespit edilmiştir (White 2009).

Pregabalin spinal kordaki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α -2 subunitine bağlanır. Pregabalin gabapentinden daha potentdir, daha düşük dozda etkili olduğu için daha az yan etkiye sahiptir. Sistemik pregabalin kullanımı hiperaljeziyi ve hayvanlarda postoperatif ağrıyı azaltır (Buvanendran 2007).

Biz çalışmamızda burun cerrahisinin ağırlı bir girişim olması nedeniyle, yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif burun cerrahisi geçirecek hastalarda, pregabalinin adjuvan ve multimodal yöntem olarak analjezik etkinliğini, anksiyolitik etkinliğini, sedasyon özelliğini ve postoperatif analjezik ihtiyacına etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Ağrı

2. 1. 1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı, “vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duydur” şeklinde tanımlamıştır (Erdine 2003).

Bu tanımlamada ağrının objektif, subjektif, emosyonel ve psikolojik yönlerinin bir araya getirildiği belirgindir. Ağrı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide de değişik zamanlarda değişebilmektedir (Raj. PP 2002).

Ağrı myelinsiz sinir uçlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur ve beden bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin algılanması, buna karşı fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesi sürecidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür (Erdine 2003, Yücel 1997, Benjamin 2000).

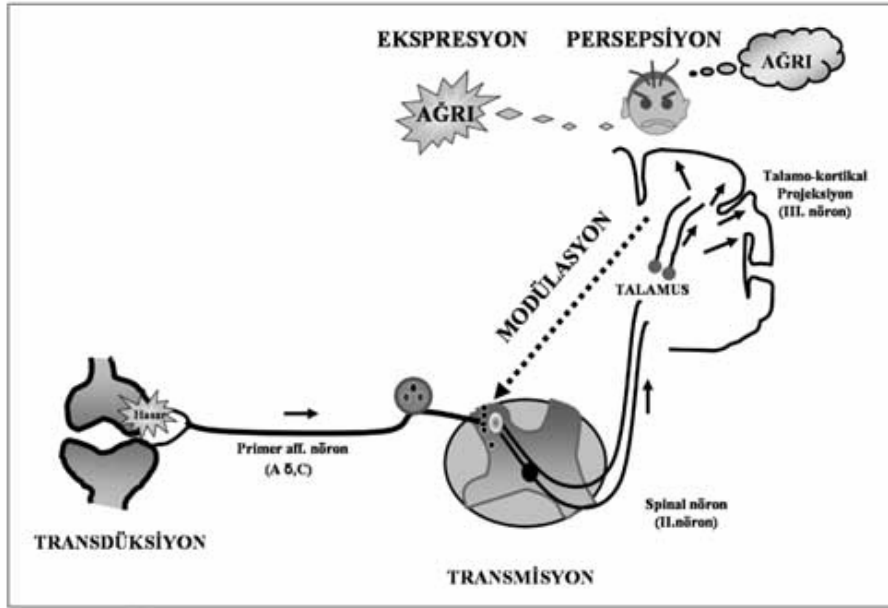
2. 1. 2. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi

Periferik ve merkezi ağrı mekanizmasında yer alan endojen ve nöral mekanizmalar, nosisepsiyon ve diğer sensoryal bilginin taşınmasında rol oynayan çeşitli spinal ve supraspinal sistemler ve inen kontrol mekanizmasındaki birçok nokta son 20 yıl içinde açıklanabilmiştir (Işık 2005).

Nosisepsiyon: Latince Noci zarar veya zedelenme anlamındadır. Ağrı, doku yaralanmasıyla kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Normal fizyolojik

koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır.

Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (affektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde olurken detaylanarak tanımlanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Ağrı hissinin, sadece uyarının kortekse iletilmesi değil, 4 ayrı fizyolojik olayın bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2. 1.).



Şekil 2. 1. Ağrı oluşum süreçleri (Işık 2005)

1. Transdüksiyon: Nosiseptörler düzeyinde oluşan, hasar yaratıcı uyarının duysal sinir lifinde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2. Transmisyon: Bu elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla spinal korda iletilmesini kapsar. Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse transmisyonu üç-nöron yolağıyla olmaktadır;

1. Spinal korda ulaşan primer sensöryal afferent nöronları,
2. Spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları
3. Talamokortikal projeksiyon.

3. Modülasyon: Spinal kordun arka boynuzunda bu duysal uyarının bir dizi nörokimyasal işleme uğramasıdır. Modülasyon sonucunda duysal uyarın değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.

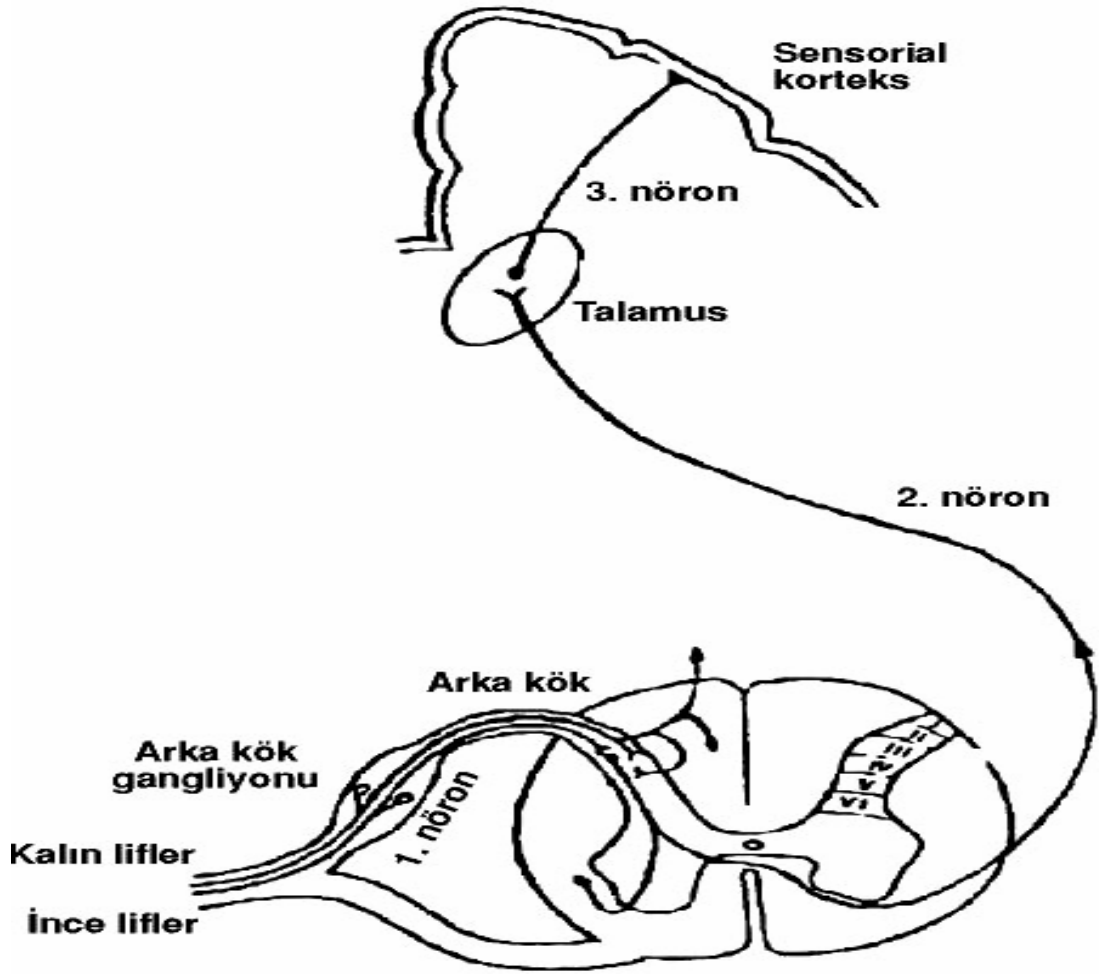
4. Algılama: Çıkan spinal yolaklar aracılığıyla spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duysal kortekse iletilen bu uyarınlar bu düzeyde ağrı olarak algılanır (Erdine 2002).

Buna göre nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımını 4 bölümde incelenebilir;

- a) Nosisepsiyon ve çevresi,
- b) Spinal kord dorsal boynuz nöronları,
- c) Nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar,
- d) Ağrılı uyarıları baskılayan antinosiseptif yolaklar.

Bir duyu sistemi olarak nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nosiseptif sistemin nöronlarının uyarılma eğiği diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eğiği dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eğiğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosiseptif nöronların hassasiyetini artırır.

Ağrılı uyarını periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonda yer alır (Şekil 2. 2.). Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substansia jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsantral gyrusta sonlanır (Erdine 2002).



Şekil 2. 2. Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

2. 1. 3. Ağrının Sınıflaması

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür (Erdine 2003).

- a) Fizyolojik-klinik
- b) Süresine göre
- c) Kaynaklandığı bölgeye göre
- d) Mekanizmalarına göre

a. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflandırması

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Klinik ağrı ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır.

b. Süresine Göre Ağrı Sınıflandırması: Akut ve kronik ağrı

1. Akut ağrı; ani olarak doku hasarı ile başlayan, yara iyileşmesiyle giderek azalan bir ağrı şeklidir. Örneğin, postoperatif ağrı.

2. Kronik ağrı; akut ağrılı hastalığın seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun; aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıdır.

c. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflandırması:

1. Somatik ağrı; ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir; batma, sızlama, zonklama tarzındadır.

2. Visseral ağrı; iç organlardan kaynaklanan ağrılardır.

3. Sempatik ağrı; sempatik sinir sisteminin tutulduğu ağrılardır. En önemli özellikleri yanma tarzında olmaları ve primer hastalık geçtikten sonra başlamalarıdır. Örneğin, kozalji.

d. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması:

1. Nosiseptif ağrı; fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin nosiseptörleri uyarmasına bağlı ortaya çıkar.

2. Nöropatik ağrı; periferik sinirlerde, travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan ağrıdır (Erdine 2003). Örneğin, diyabetik nöropatilerde salınan mediyatörler sinir dokusunu etkileyerek nöropatik ağrıya yol açabilir.

3. Deafferentasyon ağrısı; periferik veya merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar (Erdine 2003). Örnek olarak, fantom ağrısını, postherpetik nevraljiyi verebiliriz.

4. Reaktif ağrı; vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar (Erdine 2003). Örnek olarak myofasiyal ağrı sendromlarını sayabiliriz.

5. Psikosomatik ağrı; hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir (Erdine 2003). Buna örnek olarak somatizasyon dediğimiz klinik durumu verebiliriz.

2. 1. 4. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metotları geliştirilmiştir (Uyar 2004, Aldemir 2002).

Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Üç grupta incelenir;

1. *Fizyolojik yöntemler:* Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

2. *Nörofarmakolojik yöntemler:* Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme.

3. *Nörolojik yöntemler:* Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisidir.

Tip 2 ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır (Uyar 2004). Tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak ayrılırlar. Tek boyutlu yöntemler hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

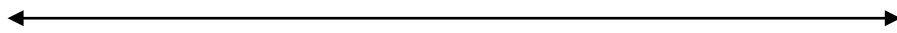
1. *Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:*

a. *Görsel analog skala (Visüel Analog Skala –VAS):*

Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır (Şekil 2. 3).

Ağrı yok

En şiddetli



Şekil 2. 3 Visüel Analog Skala

b. *Sözel tarif skalaları:*

Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

- Şiddetli

- Orta

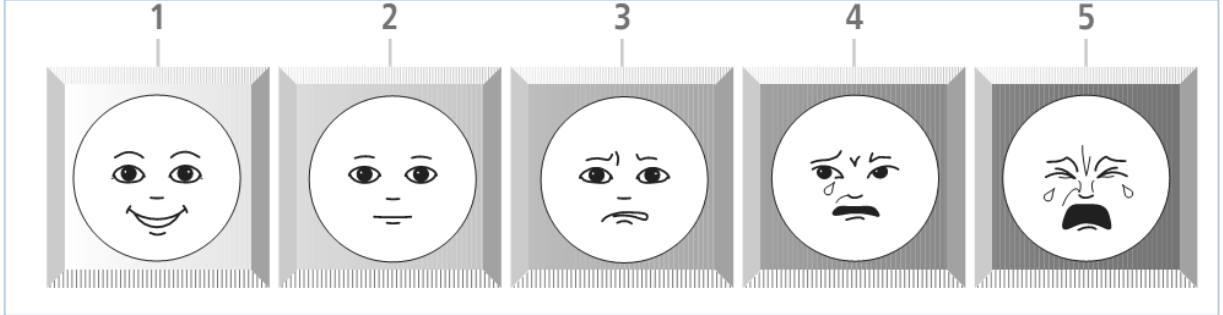
- Hafif

- Yok

c. Sayısal değerlendirme skalaları (Numerical Rating Skala – NRS):

Skala ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 yada 100) düzeyine varır.

d. Yüz ifadesi skalası:



Şekil 2. 4. Yüz ifadesi skalası

e. Analog renkli devamlı skala:

VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. Ağrısızlık ile dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçüler ile değerlendirme yapılabilmektedir. VAS ile karşılaştırıldığında sonuçlarda benzerlik saptanmıştır. Çocuklarda da etkili olarak kullanılmaktadır.

f. Dermatomal ağrı çizimi:

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

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

a. McGill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ):

Üç tip ölçü kriter olarak alınır:

- Ağrı şiddeti,
- Ağrı tanımını için seçilen kelime,
- Ağrı şiddeti skorunun tamamı.

b. Dartmouth ağrı anketi:

MPQ' ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı: VAS'ın daha detaylıdır, ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

d. Ağrı algılama profili:

Bu metot MPQ'ya kıyasla daha az psikosomatik ölçüm gereksinimi ile tamamlanan, daha kısa bir yöntemdir. Daha basit, VAS skalalarına göre daha geçerli ve güvenilir veriler sağlaması nedeni ile önerilir.

e. Karşıt yöntem karşılaştırması:

Bu yöntemler, hem deneysel hem de klinik ağrının değerlendirilmesi için karşılaştırmalı skalalardan yararlanılan, doğru orantılı skala yöntemidir (Uyar 2004).

2. 1. 5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (Cousins 1994, Morgan 1998, Ferrante 1993, Özcengiz 1998).

Postoperatif ağrı kontrolü için santral sensitizasyonda etkili pek çok ilaç kullanılabilir örneğin; ketamin, pregabalin, gabapentin ve duloksetine. Yalnız sınırlı çalışmalar mevcut olduğu için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Clifford 2011).

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

1. Kütanöz komponent; kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

2. Derin somatik komponent; algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3. Visseral komponent; uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karakterdedir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide özefagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (Yücel 1997).

2. 1. 6. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fiziopatolojik Değişiklikler

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrı sonucu vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarılarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir.

Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur (Lubenow 1995).

Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi, normal kardiyak fonksiyonları olan hastalarda artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusunun yanısıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (Lubenow 1995).

Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Hormonal stres cevabı, kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres, lökositlerde artışa, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (Cousins 1994, Morgan 1998, Ferrante 1993, Özcengiz 1998).

2. 1. 7. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik olarak sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır (Rawal 2002).

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında her hasta için standart bir ağrı tedavi yöntemi uygulanmasının zorluğu ortaya çıkmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri iki ana başlık altında toplanabilir (Rawal 2002).

1. Farmakolojik yöntemler:

a. Uygulama yollarına göre;

1- Sistemik uygulama: intravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal ve transdermal uygulamalar.

2- Rejyonel anestezi uygulamaları: infiltrasyon, pleksus blokları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blok ve subaraknoid blok uygulanması.

b. Uygulama yöntemine göre;

- 1- Gerektiğinde uygulama
- 2- Belirli aralıklarla uygulama
- 3- Sürekli infüzyon
- 4- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

2. Non-farmakolojik yöntemler:

a. Stimülasyon Analjezi;

- 1- Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
- 2- Elektrod İmplantasyonu
- 3- Akupunktur.

b. Psikolojik Yöntemler;

- 1- Psikolojik premedikasyon
- 2- Grup terapisi
- 3- Hipnoz
- 4- Biofeedback

c. Kriyoanaljezi

2. 1. 8. Preemptif Analjezi

Cerrahi girişim sırasında ya da perioperatif dönemde oluşabilecek ağrılı uyarılar sinir sisteminde bazı değişikliklere yol açarak postoperatif ağrı oluşumunun artması üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani Preemptif Analjezi kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır (Kissin 1996).

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. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar

bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur;

a. Periferik sensitizasyon; primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır (Ready 2000).

b. Santral sensitizasyon; tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların medulla spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur. Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimuluslar A δ ve C liflerindeki nosiseptörlerde duyarlılık artışı yapar ve buna bağlı olarak ağrıya aşırı duyarlılık oluşması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise A β lifleri santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusunu oluşturmaya başlar. Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bundan dolayı perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir (Ready 2000, Woolf 1983).

Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı fizyopatolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir (Wall 1988).

Lokal Anestezikler

Tüm impulsların afferent bloğu preemptif analjezi konseptine uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensitizasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir (Wall 1988).

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lerin primer etkileri periferik sensitizasyonu önlemek veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAİİ'lerle yapılan çalışmalarda preoperatif dönemde de uygulanmalarını kısıtlayan, yan etkilerine bağlı olduğu düşünülen, olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (Şentürk 2004).

COX-2 İnhibitörleri

Siklooksijenaz-2; ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediyatörlerindedir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar, siklooksijenaz-1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ'ların istenmeyen sistemik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde coxib'lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir (Stephens 2003). COX-2 inhibitörleri, preemptif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vaat eden ilaçlar olarak görülmekte iken 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır (Stephens 2003).

Opioidler

Opioidler supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedirler (Ateş 2004). Opioidler, santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak dağılmış opioid reseptörleri, nörotransmitter ve endojen opioid peptidlerden oluşan opioid sistemi aktive ederek etkilerini gösterirler.

Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda opioidlerin gerek intravenöz veya intramusküler, gerekse epidural uygulamalarında, preemptif uygulanmaları ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir (Ateş 2004). Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır (Ateş 2004).

NMDA Reseptör Antagonistleri

Spinal kordda çok sayıda NMDA (N-metil- D-aspartat) reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrıda ve patolojik ağrıda etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Wall 1988, Plesan 1998).

Preemptif analjezinin sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır (Katz 1992).

2. 1. 9. Dengeli (Multimodal) Analjezi

Daha güçlü analjezi ve daha az yan etki için etki mekanizması farklı iki analjeziğin bir arada kullanılmasıdır. Burada amaç opioid gereksinimini azaltmaktır. Dengeli analjezide NSAİİ kullanımı ile opioid gereksinimi % 30 kadar azaltılabilir. Santral bloklar, periferik bloklar, intraartiküler, insizyonel ve infiltratif uygulamalarla lokal anestetiklerin kullanımı da analjezik gereksinimini etkin biçimde azaltır. Özellikle periferik nöral blok tekniklerinin, opioid ve nonopioid analjeziklerle kombine edilmesi ile uygulanan dengeli analjezi rejimlerine sık başvurulur. Ayrıca ketamin, gabapentin, pregabalin, klonidin gibi yardımcı ilaçlara da başvurulabilir (Kehlet 1993).

Hızla artan outpatient hastalar minimal yan etkiye sahip ve güvenilir efektif ağrı rahatlama, ve hasta ve aileleri tarafından hastane ve cerrahi merkezlerden uzakta rahatlıkla uygulanabilir özelliklere sahip agresif multimodal perioperatif analjezik rejimlere ihtiyaç duyar (Ofelie 2010).

Multimodal analjezi ile analjeziklerin farklı mekanizmalarla kombine edilmesiyle pek çok yolakları, nosisepsiyon ve hiperaljeziyi içeren nörotransmittörleri hedeflemesi postoperatif ağrı yönetiminin anlaşılmasını sağlamıştır. Böylelikle non-opioid adjuvanların kullanılması daha spesifik aktivite gösterebilir ve böylece hem daha düşük doz hem de opioid ihtiyacının azalması ve yan etkilerini (bulantı, kusma, sedasyon, solunumsal depresyon, üriner retansiyon, kabızlık, kaşıntı) azaltır (Avi 2012).

2. 2. Anksiyete

Anksiyete evrensel bir duygu olup, bireyin kendini güvensiz hissettiği durumlara karşı geliştirdiği doğal bir tepki olarak ortaya çıkmaktadır. Anksiyete, genellikle tehlike habercisi, tehdide karşı uyarıcı ve koruyucu, belirsizlikleri ve bilinmeyi bulma çabası, bir tehlikeye karşı hissedilen huzursuzluk ve gerilim, benliğin bilinçli yönüyle algılanan ve kavranan bir durumdur. Anksiyete bireylerde duruma bağlı ve sürekli olarak görülmekte olup, duruma bağlı anksiyete; bir olayın tetiklemesine tepki olarak aralıklı zamanlarda

ortaya çıkmaktadır. Sürekli anksiyete ise uzun süreli belki yaşam boyu, yaşamın bütün değişimlerini aşırı bir anksiyete ile karşılamayla karakterize ve sıklıkla da anksiyeteye bağlı kişilik bozukluğuyla ilişkili olarak görülebilmektedir (Sims 1995, Öz 2004).

Bireylerin gündelik hayatlarında duruma bağlı olarak yüz yüze geldikleri anksiyete, yaşam için gerekli bir güç olup, başarı için de motivasyonu sağlamaktadır (Sims 1995). Bireylerin yaşadıkları anksiyete farklı düzeylerde olabilmekte ve bireylerin davranışları gerilim miktarından etkilenmektedir (Öz 2004). Anksiyete yukarıda sayılan düzeylerin hangisinde yaşanır yaşınsın bireyde fizyolojik, algısal, psikolojik ve bilişsel değişikliklere yol açmaktadır (Sims 1995).

2. 2. 1. Preoperatif Anksiyete

Cerrahi girişimler ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açma potansiyelindedir. Hastada, hastalığından kurtulma umut ve beklentisi yanında psikolojik açıdan kendi bedenini, yaşantısını denetleyemeyeceği endişesine, organ ve doku kaybı korkusuna neden olabilir. Bu kaygı, alttaki hastalığın niteliğine, kaybedilecek organa, kişi için bu durumun anlam ve önemine göre değişik düzeyde olur.

Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda genel olarak anestezi kaygısı, ölüm riskine ilişkin endişeler, özürlü olacağı endişesi, ağrıdan korkma, bedeni üzerindeki denetimini kaybedeceği endişesi, cinsel yeterliliğin kaybı korkusu, çalışabilirliğini kaybedeceği endişeleri gelişir.

Anksiyete çeşitli metabolik ve hormonal değişime neden olur. Pitüiter-hipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempato-adrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede, gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür. Anestezi indüksiyonu öncesi adrenal miktarı % 40 artar ve bu anksiyetenin artışı ile orantılıdır. Operasyondan önceki gece rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 µg/ dl iken rahat uyumayan hastalarda 20 µg/ dl civarındadır (Domar 1989).

Preoperatif anksiyete laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur (Carabine 1991).

Preoperatif dönemde hastada mevcut olan anksiyete nedenleri arasında anesteziye bağlı endişeler önemli yer tutar. Bu endişeler anestezi uzmanları ve anestezi uygulamalarından,

personelin problem çıkarmasına, ölüm korkusundan, iğne korkusuna kadar pek çok nedene bağlıdır. Literatürde değişik oranlarda olmak üzere bu endişeler; ameliyat sonrası uyanamamak, ameliyat sonrası ağrı, ameliyat sırasında uyanmak, ameliyat sonrası bulantı, kusma, yoğun bakımda kalmak, anesteziğin bilgi ve deneyim eksikliği, anesteziğin ameliyat odasında bulunmaması, anesteziğin tavırları, iğne korkusu, ölmek, anestezi sırasında anlamsız konuşmak, ameliyat sırasında ağrı duymak olarak bildirilmiştir (Hume 1994, Şekerci 2001).

2. 2. 2. STAI (State-Trait Anxiety Inventory= Durumluluk Kaygı Ölçeği)

Durumluk Kaygı Ölçeği kısa ifadelerden oluşan bir öz değerlendirme anketidir. Başlangıçta normal yetişkinlerde kaygıyı araştırma amacıyla geliştirilmiş olan bu ölçek, sonraki denemelerde lise öğrencilerine, psikiyatrik ve fiziksel rahatsızlığı olan bireylere de uygun görülmüştür.

Durumluk-Kaygı Envanteri toplam kırk maddeden oluşan iki ayrı ölçeği içermektedir. Durumluk Kaygı ölçeği bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini betimlemesini; içinde bulunduğu duruma ilişkin duygularını dikkate alarak cevaplamasını gerektirir.

Durumluk kaygı ölçeğinin maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar yaşantının şiddetine göre; 1) hiç, 2) biraz, 3) çok ve 4) tamamıyla seçeneklerinden oluşur (Öner 1985).

Birbirinden farklı özellikleri olan iki tür kaygı, durumluk ve sürekli kaygıdır. Bu anlayış Cattell ve Scheier'in faktör analizi çalışmalarıyla ilk kez ileri sürülmüş, daha sonraları da Spielberger ve arkadaşlarının çalışmaları sonucu geliştirdikleri iki faktörlü kaygı kuramının özünü oluşturmuştur.

1964 yılında Spielberger ve Gorsuch tarafından geliştirilmeye başlanmış olan envanter ile normal olan ve normal olmayan bireylerdeki sürekli ve durumluk kaygı düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

Durumluk Kaygı Ölçekleri öz-değerlendirme yöntemi ve kâğıt kalem tekniği ile cevaplandırıldığından, bu ölçekler bireysel olarak ya da grup halinde uygulanabilmektedir. Ölçeklerin cevaplandırılması sırasında bir zaman kısıtlaması yoktur. Ancak 20 dakikada

her iki ölçek cevaplanabilmektedir. Üniversite öğrencileri için bu süre on beş dakikaya kadar inebilir (Öner1997).

Durumluluk kaygı puanları için katılımcılar, ölçekte yer alan her bir ifade için “hiç”, “biraz”, “çok” ya da “tamamıyla” seçeneklerinden kendilerine en uygun olanını işaretlerler. Ölçekte yer alan 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18. maddeler için pozitif (toplam kaygı puanını arttıran), 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20. Maddeler içinse negatif (toplam kaygı puanını azaltan) puanlar verilmektedir. Değerlendirilme yapılırken her madde için maddenin pozitif ya da negatif özelliğine göre 1 (ya da -1) ile 4 (ya da -4) arasında bir puan verilmekte olup elde edilecek toplam puana 50 sabiti eklenmektedir. En yüksek puan 80, en düşük puan ise 20’dir. Toplam kaygı puanı ne kadar yüksekse, ölçeği dolduran kişinin kaygı düzeyi o kadar fazladır (Alacacıoğlu 2007).

2. 2. 3. Durumluluk Kaygı Ölçeği’nin Geçerlik ve Güvenirliği

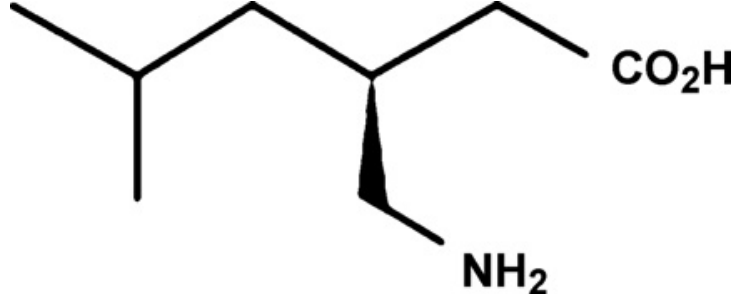
Orijinal formun güvenirliliğini, Spielberger ve diğerleri üç boyutta incelemiştir (Öner 1997). Ölçeğin Türkçeye uyarlanması ve standardizasyonu 1974-1977 yıllarında Öner ve Le Compte tarafından yapıldıktan sonra envanter Türk genç ve yetişkin gruplarını içeren araştırmalarda kullanılmıştır.

Test-tekrartest güvenirlilik çalışması ve Kuder-Richardson güvenirlilik çalışmaları hem orijinal formu hem de Türkçeye çevrildikten sonra yapılmıştır. Her iki ölçeğin yapı geçerliği, normal ve hasta gruplar üzerinde iki faktörlü kaygı kuramı çerçevesinde deneysel olarak sınanmıştır. Önemli ve stres yaratıcı olaylardan önce ve sonra durumluluk kaygının önce yükselip, sonra düşmesi ölçeklerin yapı geçerliğinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Le Compte ve Öner’in (1975) 10 gün ile 1 yıl arasında değişen zaman süreleri içinde yaptıkları uygulamaların sonuçları, değişen koşullarda durumluluk kaygı puanlarında yükselme ve düşme olmasına rağmen, aynı kişilerin sürekli kaygı puanlarında önemli değişimler olmadığını ortaya koymuştur.

2. 3. Pregabalin

Pregabalin(şekil 3)[(S)-(+)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid] Avrupa ve Amerikada gabapentiden 10 yıl sonra kullanılmaya başlanmıştır ve ticari olarak mevcuttur. Gabapentine benzer farmakolojik alkile GABA analog yapısına sahiptir. Sekonder generalize epilepsi ve parsiyel epilepsi, santral ve periferik nöropatik ağrı ve generalize

anksiyete bozukluğu için halen lisanslıdır. Pregabalin opioid bağımlılığını önleme ve hiperaleji olası için alternatif ilaçtır. Panik bozukluk ve fibromiyalji gibi lisanslı olmadığı durumlarda kullanılmıştır. Etki mekanizması gabapentinle aynıdır fakat ondan daha üstündür (Avi 2012).



Şekil 2. 5. Pregabalin (PGL) kimyasal yapısı

Farmakokinetik, Farmakolojik ve Klinik Özellikleri

Pregabalin yüksek tahmin edilebilir ve lineer farmakokinetik profile sahiptir ve klinik uygulamalarda gabapentinin daha kolay kullanılmasını sağlar. Absorpsiyonu yaygın, hızlı ve doz bağımsızdır. Pik plazma konsantrasyonuna <1 saatden daha kısa sürede ulaşır ve kararlı durum 24-48 saatte başlar. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) 6.3 ve doz orantılı maksimal plazma konsantrasyonuna sahiptir. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbrekler tarafından değişmeden atılır (<2% metabolize olur). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekebilir. Hepatik olarak metabolize edilmez ve herhangi karaciğer enzimini aktive ya da inhibe etmez. Böylelikle pregabalin farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmesine sebep olması muhtemel değildir. Avi ve ark Pregabalinin farmakokinetik profili ve santral sinir sisteminde biyoyararlanımı uygun örnekleme portuyla çalıştı. Tek doz 300mg pregabalin uygulandığında pik pregabalin santral sinir sistemi konsantrasyonuna 2 saatte ulaşıldı (Avi 2012).

Pregabalin gama amino bitürik asitin yapısal analogu (GABA) ama fonksiyonel olarak ilgili değildir. Pregabalinin aksiyon mekanizması muhtemelen öncülü olan gabapentinle aynıdır. Her ikisinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α -2- δ subunitine bağlanır ve pek çok eksitatör nörotransmitörün salınmasına engel olur; noradrenalin, glutamat ve substant P (Jokela^b 2007).

Pek çok analjezik ilaç anti NMDA reseptör aktivitesine sahiptir ve perioperatif ağrı yönetiminde faydası olabilir. NMDA reseptör aktivitesine sahip olabilen anti konvulzan ilaçlar gabapentin ve pregabalin ki anti hiperaljezik özellikleri vardır ve postoperatif opioid fazla harcamaya etkisi ve glutamate reseptör aktivitesini değiştirme kapasitesi vardır (Marc 2007).

Preoperatif olarak uygulanan Gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin); histerektomi, alt eksremite artroplastisi ve otorinolaringolojiyi içeren pek çok cerrahi prosedürde değerlendirilmiştir. Sistemik derlemelerde opioid fazla harcama ve azalmış opioid bağlantılı yan etkiler ve bazı çalışmalarda azalmış ağrı skorları, anksiyete ve antiemetik etkiler göstermiştir (Andrew 2010).

Yan Etkileri

Baş ağrısı, denge problemi, periferik ödem, terleme ve kuru ağız ve gastrointestinal semptomlar tarif edilmiştir. Ciddiyeti genellikle doz bağımlı ve zaman ilişkilidir ve doz azaltılmasıyla kısa süreli uygulamalarda dahi başarılabilmektedir. Bulanık görme 150mg/gün <12 saatten kısa bir sürede elimine olur.

Ramsay uyku hali, baş dönmesi, ataksi ve yorgunluğun uzun süre tedaviden sonra en sık olan yan etkiler olduğunu belirtmiştir.

Mide bulantısı, kusma veya her ikisi, sedasyon, baş ağrısı, bulanık görme, kaşıntı ve konsantrasyon güçlüğü akut ağrı tedavisinde en sık görülen yan etkilerdir.

Total abdominal histerektomiden sonra en sık görülen yan etkiler bulantı kusma ve baş dönmesidir.

Sedasyon, baş dönmesi, baş dönmesi-uyku hali ve baş ağrısı ki hepsi doz bağımlıdır kronik tedavide en sık görülen yan etkileridir. Diğer belirtilen yan etkiler uyuşukluk, baş dönmesi, yorgunluk, nistagmus, baş ağrısı, bulanık görme ve postoperatif bulantı ve kusmadır (Avi 2012).

2. 4. Opioid Analjezikler

Opiumun en aktif bileşeni olan morfin ilk kez 1803'de Setürner tarafından izole edilmiştir. Oysa opiumun ağrı tedavisinde kullanımının ilk gerçek öyküsü M.Ö. 3. yüzyılda Theophrastus'un yazılarında bulunmuştur.

Afyon sakızı içinde (opium karışımı) morfinden başka 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. "Opiat" sözcüğü, opiumdan elde edilen ilaçlar için kullanılır (morfin, kodein, tebain ve bunların yarı yapay formları). "Opioid" sözcüğü ise morfin ve morfine benzer doğal, yarı yapay ve yapay tüm ilaçları ve antagonistlerini kapsar. Bununla birlikte pek çok yerde opiat ve opioid sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılarak karıştırılmaktadır (Erdine 2007).

2. 4. 1. Etki Mekanizması

Narkotik analjezikler, SSS'deki nöronlarda nöromedyatör olarak görev yapan endojen opiyoid peptidlerin etkilediği opiyoid reseptörlerini aktive ederler. Böylece endojen opiyoid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar; bu arada, tıbbi bakımdan en önemli etkileri olan analjezik etkilerini belirli opiyoid reseptörler aracılığı ile endojen ağrı modülatörü sistemleri aktive etmek ve böylece ağrılı impuls aşırımını bloke etmek suretiyle yaparlar. Başlıca dört tip opioid reseptörü vardır. Opiyoid reseptörleri; mü ($\mu 1$ ve $\mu 2$), kappa (κ), delta (δ) ve sigma (σ)'dır (Kayaalp 2000).

2. 4. 2. Opiyoid Analjeziklerin Sınıflandırılması

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak aşağıdaki gruplara ayrılarak sunulmuştur:

- a. Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri (opiatlar),
- b. Sentetik agonistler,
- c. Agonist-antagonist opioidler (karma etkili opioidler).

Morfin hem mü ve hem de delta agonisti olması nedeniyle ağrı yollarını hem spinal ve hem de supraspinal düzeyde etkiler.

Sentetik agonistler tedavi için kullanılan dozlarda morfininkinden daha güçlü analjezik etki yapmazlar. Morfinden farkları nitel olmaktan ziyade, nicel bakımdan, özellikle nicel güç bakımındandır; aralarında maksimum etki gücü bakımından genellikle fark yoktur. Morfin gibi tam bir mü agonistidirler.

Agonist-antagonist opioidler; opioid reseptörleri üzerinde parsiyel agonist ve\veya bazılarında agonist, diğerlerinde antagonist etkinlik gösteren ilaçlardır.

Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör, mü reseptörlerdir, duyarlılık derecesine göre onu δ ve κ reseptörler izler.

Fentanil, sufentanil ve alfentanil: Gravimetrik etki güçleri en yüksek olan opioid analjeziklerdir (Kayaalp 2000).

2. 4. 3. Farmakokinetikler

A. Emilim (Absorbsiyon)

Morfin ve meperidin intramuskuler enjeksiyonu takiben hızlı ve tam olarak emilip, 20-60 dk sonra tepe plazma düzeyine ulaşırlar. Oral transmukozal fentanil sitratın emilimi (fentanil “lolipopu”) analjezi ve sedasyon oluşturmada bir metottur (Morgan 2002).

B. Dağılım (Distribüsyon)

Tüm opioidlerin dağılım yarı ömürleri oldukça hızlıdır (5-20 dk.). Yağda çözünen opioidlerin önemli miktarları akciğerde tutulur (ilk-geçiş tutulumu) ve daha sonra sistemik dolaşıma difüze olurlar.

C. Biyotransformasyon

Opioidlerin pek çoğunun biyotransformasyonu başlıca karaciğere bağımlıdır. Yüksek hepatik ekstrasyonlarından dolayı, bu ajanların klirensleri karaciğer kan akımına bağımlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 10 dk’dan azdır. Çok kısa etkili bir opioid olan remifentanilin tek ester yapısı, onu kan (kırmızı hücreler) ve doku esterazları tarafından esmolole benzer şekilde, hızlı ester hidrolizine hassas hale getirir (Morgan 2002).

D. Atılım (Ekskresyon)

Morfin ve meperidin biyotransformasyonu son ürünleri %10’dan azı bilyer yolla atılırken, diğer kısmı böbrekler yolu ile atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda morfinin metabolitleri (morfin-3 glukronid ve morfin -6 glukronid) birkaç gün süren narkoz ve solunum depresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, böbrek disfonksiyonu normeperidin birikimine bağılı olarak toksik etkileri artırır. Remifentanilin ana metaboliti böbrekten atılır, ancak ana bileşikten binlerce defa daha az potenttir ve bu yüzden fark edilebilir opioid etki oluşturmaları olası değildir (Morgan 2002).

2. 4. 4. Organ Sistemlerine Etkileri

Santral sinir sistemi: Genelde opioidler beyin kan akımını, oksijen gereksinimini ve İKB'ı düşürürler. Bu etkileri barbitürat ve benzodiyazepinlerin etkilerinden azdır. Serebral elektriksel etkileri minimaldir.

Santral etkiyle solunum depresyonu yaparlar. Medulladaki kemoreseptör tetik mekanizmasını uymaları bulantı ve kusma nedenidir. Bilinç kaybı sağlamak için yüksek dozlarda uygulanmaları gerekir. Amnezi yapmazlar. En önemli etkileri analjezidir. Opiyoid bağımlı analjezi diğer duyu ve motor duyuları da etkiler, hasta stimulusun farkında olur fakat ağrı duymaz. Konvülsyon oluşturmazlar ancak meperidin bir istisnadır; metaboliti olan normeperidin SSS stimulanıdır. Opiyoidlerin tekrarlanan dozları bağımlılık oluşturur (Morgan 2002).

Solunum sistemi: Opiyoidler santral solunum depresyonu yapar ve özellikle solunumun sayısını azaltırlar. Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) artar, karbondioksite (CO₂) duyarlılık azalır. Fentanil, sufentanil ve alfentanil, duyarlı kişilerde oluşturdukları toraks rijiditesi nedeniyle de solunum güçlüğü yapabilirler (Morgan 2002).

Kardiyovasküler sistem: Opiyoidlerin önemli kardiyovasküler etkileri yoktur. Arteriyel ve venöz vazodilatasyona bağlı ortostatik hipotansiyon, sempatolitik ve parasempatometik mekanizmalarla bradikardi yaparlar.

Meperidinle KAH biraz artabilir. Meperidin ayrıca negatif inotropiye yol açan tek opioiddir (Morgan 2002).

Gastrointestinal sistem: Opiyoidler, gastrik boşalmayı geciktirirler. Ana safra kanalı ve oddi sfinkterinde tonus artışı nedeniyle oluşturdukları safra koliği naloksan ile ortadan kaldırılabilir (Morgan 2002).

Endokrin sistem: Opiyoidler, cerrahiye stres yanıt olarak katekolamin, antidiüretik hormon (ADH) ve kortizon artışını volatil anesteziyelere oranla daha iyi inhibe ederler (Morgan 2002).

Ürogenital sistem: Opiyoidler, idrar retansiyonu yaparlar (Morgan 2002).

Histamin serbestleşmesi: Morfin ve meperidin ile görülen histamin serbestleşmesi, H1 ve H2 reseptörleri üzerinden meydana gelir (Morgan 2002).

2. 4. 5. Opiyoidlerin Yan Etkileri

Klasik yan etkiler: Sedasyon, bulantı-kusma, kabızlık, solunum depresyonu, kaşıntı, anafaksi, idrar retansiyonudur (Sweeney 2003).

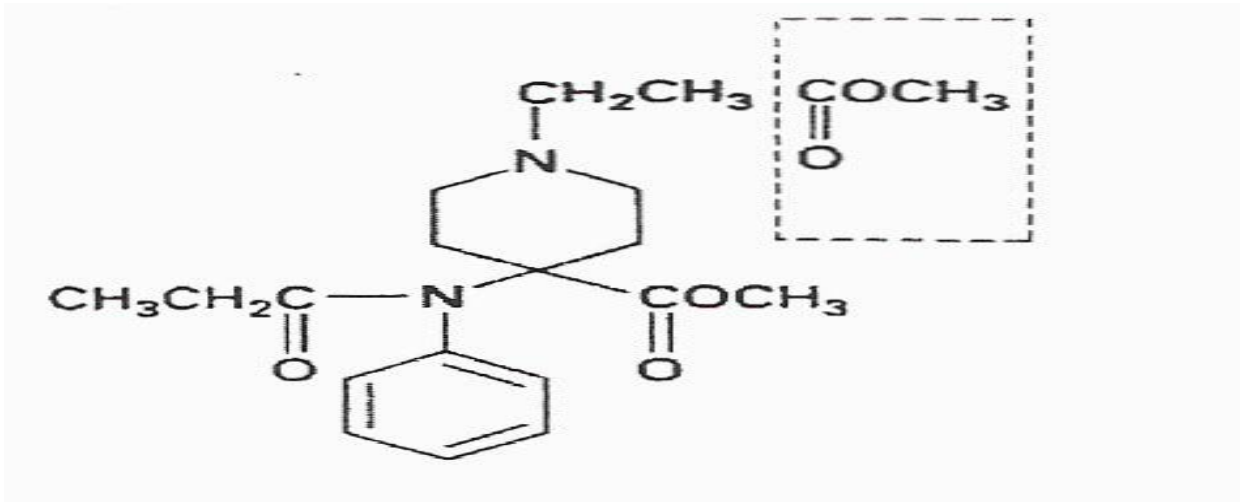
Yeni tanımlanan yan etkiler: Non-kardiyojenik pulmoner ödem, opioide bağlı nörotoksisite, ciddi sedasyon, kognitif bozukluk, halüsinasyon, deliryum, myoklonus, hiperaljezi \ allodini, immun sistem etkileri, endokrin sistem etkileri olarak sayılabilir (Erdine 2007).

2. 4. 6. İlaç Etkileşimleri

Opiyoidlerin, özellikle meperidinin monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması solunum durması, hipertansiyon veya hipotansiyon, koma ve hiperpireksiye neden olabilir. Barbitürat, benzodiyazepin ve diğer sedatiflerle kombinasyonlarında SSS depresyonu daha belirgin olur. Önceden 7 gün süreyle eritromisin kullanılmış olması, alfentanilin biyotransformasyonunu yavaşlatıp etkisini uzatabilir (Morgan 2002).

2. 4. 7. Remifentanil

ABD’de remifentanilin klinik kullanımı, Temmuz 1996’da onaylanmıştır. Bu yeni opioid artık dünyanın birçok ülkesinde düzenli olarak klinik kullanıma girmiştir (Holford 1981).



Şekil 2. 6. Remifentanilin kimyasal yapısı

Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan yeni bir μ -agonist opioiddir. Analjezik etkisi fentanile benzer. Remifentanil hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz

halinde bulunur. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir (Minto 1997). 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlar halinde piyasada mevcut olup, 25 veya 50 µg/ml solusyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH'sı 3.0 ve pKa'sı 7.07'dir. Solusyonun pH'sı 4'den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 92'dir (Glass 1999).

Remifentanilin, µ reseptörlerine, δ ve κ reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Kompetitif olarak naloksan tarafından antagonize edilebilir. Ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde µ, δ ve κ reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Aynı zamanda çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir (Glass 1999).

Remifentanil opioid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi diğer opioidlerden farklı farmakokinetik profil sağlamaktadır (Egan 1993).

Organ işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olmasına ve dolayısı ile etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasına neden olur. Etkinin hızla ortadan kalkması postoperatif yeterli analjezi sağlanmasını gerektirir.

Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin yapısında, diğer piperidin derivesi olan opioidlerden farklı olarak, kan ve diğer dokulardaki non-spesifik esterazlarca yıkılmasını sağlayan ester bağı mevcuttur. Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribusyon özelliğine sahiptir. Terminal yarı ömrü 8.840 dk. olarak tespit edilmiştir (Glass 1999).

Klirensi 3-4 L dk dır ve neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin varlığında etkilenmez. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir. Bu nedenle kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmez (Bovill 1997).

Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasını gerektirmektedir. Yarı ömrü, klirensi ve distribusyonu infüzyon suresinin uzunluğundan ve miktarından

etkilenmez (Morgan 1996). Üç saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun % 50'ye düşmesi 5-7 dk içinde olmaktadır. Oysa bu süre alfentanilde 50-60 dk'dır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra, hiçbir reziduel etki olmaksızın etkisinin geri dönmesi 3-6 dk sürer. Bu nedenle remifentanil kesildiğinde veya kesilmeden hemen önce analjezik verilmelidir (Morgan 1996).

Hepatik ve renal yetmezlik durumlarında remifentanilin farmakokinetiği etkilenmez. Diğer piperidin sınıfındaki opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetustede hızla metabolize olmaya devam eder (Glass 1999).

Farmakodinamik Özellikleri

Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlı olarak artar. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda remifentanilin alfentanilden 20-30 kat daha potent bir analjezik olduğu gösterilmiştir (Glass 1999).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glükopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (Patel 1996).

Uygulama sırasında görülen bradikardi ve hipotansiyon doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Remifentanilin 5 µg /kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (Glass 1995). Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, intravenöz sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilir.

Solunum Sistemi Etkileri: Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artması ile değişmez. Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4-5 µg /ml olduğunda respiratuar değişiklikler görülür. Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlarına bağlıdır.

Kas Rijiditesi: Remifentanil doza ve uygulama hızına bağlı olarak kas rijiditesine sebep olmaktadır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı

azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromuskuler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir.

Histamin Salınımı: Remifentanil, 30 µg /kg dozda uygulanması halinde bile plazma histamin seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir.

İntraoküler Basınç: Remifentanil uygulanmasından sonra intraoküler basınç değişikliği görülmemiştir.

Serebrovasküler Etkiler: Isoflurane-nitrozoksit anestezisi altında 0.5-1 µg /kg remifentanil infüzyonu intrakranial basınç değişikliğine sebep olmamıştır (Warner 1996). Remifentanil ve nitrozoksit kullanılan hastalarda karbondioksite verilen serebrovasküler yanıt sabit kalmıştır. 8 µg /kg doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda EEG’de epileptik değişiklikler görülmemiştir.

2. 5. Bispektral İndeks

Aspect medikal sistemleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiş kompleks bir EEG parametresidir. 1996’da anesteziğin beyin üzerine etkilerinin incelenmesinde kullanımı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almış olan tek ölçüm yöntemidir (Tunstall 1990).

Bispektral İndeks kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anesteziğin dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (Tunstall 1990).

Bispektral İndeks, EEG kaynaklı bir analizdir ve ağırlı uyarana refleks veya somatik cevabı diğer EEG ölçütlerine göre daha iyi verir. Periferik uyarana yanıt verememe kortikal yapılardan bağımsızdır. Çünkü “spinal kord” anesteziğin primer alanı içerisindedir. Bu durumda kortikal EEG’yi monitorize etmek, subkortikal seviyede primer bir kaynak varken yararsız olacaktır. Dolayısıyla BİS, diğer EEG derivatiflerinden “anestezi derinliği” ve “sedasyonun derecesini” ölçmesiyle ayrılır (Kearse 1998).

Bispektral İndeks analizinde 0 (izoelektrik) ile 100 (uyanıklık) arasındaki skala, EEG'deki değişik frekansların bileşkesidir. Genel anestezi altında 70’ in altındaki BİS değerlerinde hatırlama ihtimalinin çok düşük olduğu ve 60’ in altındaki BİS değerlerinin

ise bilinç kaybıyla birlikte olduğu savunulmaktadır (Kearse 1998). BİS 90 değerinin üzerinde şuurun geri gelmesi beklenir (Sleigh 1999).

Bispektral İndeks aynı zamanda genel anesteziden sonra bilincin kazanılmasının izlenmesinde de kullanışlı bir belirleyicidir (Tablo 2. 1).

Tablo 2. 1. Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerlerinde yaptıkları değişiklikler (Erdine 1993).

BİS Seviyesi	Klinik Durum	Ortalama EEG
100	Uyanık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Sedatize, orta hipnotik seviye	Normal, düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik seviye	EEG de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

Bilinçsizlik için anestezik ajanlardan biri kullanıldığı zaman konsantrasyon yeterliliğini sağlamada BİS son derece önemlidir. Anestezik ajanların kişisel farklılıklar, farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin geniş olması nedeniyle farklı hastalarda, farklı etkiler yapması mümkündür. BİS ile bilinçsizliği ve cerrahi anestezinin derinliğini sağlamak için genel anestezik dozlarının kişisel titrasyonu yapılabilir (Chan 2000).

BİS Monitorizasyonunda Sinyal Kalitesi ve Elektriksel Aralık

Sedatize, spontan soluyan hastada EEG sinyali ve BİS ölçümünü de içeren anlamlı elektromyografi (EMG) aktivitesi görülebilir. BİS EEG sinyali olarak 47 Hz kullanmasına rağmen EMG sinyallerinin 30-300 Hz ve EEG sinyallerinin 0.5-30 Hz’de var olduğu düşünülür (Erdine 1993). Yalancı BİS yüksekliğinde EMG aktivitesi yüksek frekanslı düşük amplitudlu dalgalar olarak değerlendirilir. Benzer şekilde yanlış yüksek BİS değerleri elektrodun uygunsuz yerleşme veya yetersiz yapışmasından kaynaklanabilir. Bu monitor 70-110 Hz aralığında yüksek frekanslı aktiviteyi EMG değişkeni olarak monitorün üst orta kısmında çubuk grafik olarak gösterir. 70-110 Hz aralığındaki EMG ile hatalı BİS yükselmesi arasında korelasyon yoktur. İyi bir klinisyen sinyal kalitesini değerlendirmeye ihtiyaç duyar (Erdine 1993).

BİS Kullanımı ile Hipnotik Titrasyon

BİS kullanılarak hipnozun gerçek zamanlı ölçümü, anestezik medikasyonun hem daha az hem de aşırı alımını önlemek için, her bir hastaya optimal ilaç uygulanmasına izin verir. Hipnotik titrasyonun üst limiti, bellek ve farkında olmanın yok olması ile tanımlanır. Bu durum minimum, uygun hipnotik ajan dozu ile sağlanır. BİS analjeziyi monitorize etmez ve hemodinamik cevaplar veya hareket gibi ağırlı uyarana spinal kord reflekslerini tahmin edemez, bilincin dönmesinde tam anı belirleyemez (Triltsch 2002).

2. 6. Modifiye Aldrete Skoru

1970 yılında Aldrete ve Kroulik anestezi sonrası derlenmeyi monitorize edebilmek için postanestezik skora sistemi geliştirmişlerdir. Orijinal Aldrete skora sisteminde beş ayrı değişken içinde 0, 1, 2 puanlarından oluşan bir sistem mevcut idi. 1995 yılında bu sistem teknolojiadaki gelişmelerin anestezi pratiğinde daha fazla kullanılmasına paralel olarak modifiye edildi. Modifiye Aldrete Skora sisteminde oksijenasyonun gözlemsel puanlaması yerin puls oksimetre kullanılmaya başlanmıştır (Stoelting 2010). Günümüzde Modifiye Aldrete Skoru postoperatif derlenme için en sık kullanılan postanestezik skora sistemlerinden biridir.

Modifiye Aldrete Skoru:

Aktivite

4 ekstremitte: 2 puan

2 ekstremitte: 1 puan (emirle veya serbest hareketle)

0 ekstremitte: 0 puan

Solunum

Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme: 2 puan

Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme: 1 puan

Apneik: 0 puan

Dolaşım

Kan basıncı \pm 20 mmHg preanestezik dönem: 2 puan

Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanestezik dönem: 1 puan

Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dnem: 0 puan

Şuur

Tam uyanık: 2 puan

Seslenerek uyandırılıyor: 1 puan

Yanıt yok 0: puan

O2 saturasyonu

Oda havasında > % 92: 2 puan

% 90 periferik oksijen saturasyonu (SpO2) için O2 inhalasyonu gerekli: 1 puan

O2 desteği ile < % 90: 0 puan

Aldrete skoru 9 puana ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir (Albert 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, elektif FESS ve Septorinoplasti cerrahisi planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, en az okur-yazar, 18-65 yaş arası kadın-erkek 60 hastada gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi pregabalin verilen hastalarda pregabalinin anksiyete, sedasyon ve intraoperatif, postoperatif analjezik ihtiyacına etkisini değerlendirme amaçlandı. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri; çalışmaya katılmak istemeyen, çalışma ilacına veya herhangi bir ilaca alerjisi olduğu bilinen, psikiyatrik veya nörolojik hastalık sebebiyle ilaç kullanan, opioid/anksiyolitik türevi bir ilaç aldığı bilinen, gebe olan, pediatrik hasta grubu, 65 yaş üzeri, NSAİİ alanlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, periferik vasküler hastalığı olanlar, morbid obez olan ve zor entübasyon olduğu düşünülen hastalar olarak belirlendi. Operasyondan önce hastalar Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI FORM TX-1), Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) ve sayısal ağrı skalası (NRS) (NRS 0: Hiç ağrı yok, 10: Dayanılmaz ağrı) hakkında bilgilendirildi.

Hastalar anestezi polikliniğinde çalışan, çalışma hakkında bilgisi olmayan başka bir anestezi doktoru tarafından rastgele pregabalin ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmada tarafsızlığı ve sonuçları etkilememek amacıyla; hastane eczanemize danışarak pregabalin (Alyse® Abdi İbrahim) kapsüllerin içi boşaltılarak çalışma ilacımızla aynı görünümlü kapsüller elde edildi. Ve kontrol grubuna verilmesi planlandı. Çalışma ilacımız pregabalin (Alyse® Abdi İbrahim) kapsüller ve aynı görünümlü içi boş pregabalin (Alyse® Abdi İbrahim) kapsüller sorumlu servis hemşiresine önceden teslim edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, Kulak Burun Boğaz (KBB) servisinde sakin bir ortamda gerekli süre verilerek (kapsül verilmeden önce) Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI FORM I) ile anksiyete skoru değerlendirildi. Daha sonra pregabalin grubuna (n=30) 300 mg pregabalin (Alyse® Abdi İbrahim) kapsül ve kontrol grubuna (n=30) içi boşaltılmış kapsül az bir su ile operasyondan yaklaşık 1 saat önce servis hemşiresi tarafından verildi.

Ameliyathaneye gelen hastaların premedikasyon odasında anestezi verilmeden hemen önce gerekli süre verilerek, Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI FORM TX-I) ile anksiyetesi tekrar değerlendirildi. Hastaların Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) ile sedasyon düzeyi değerlendirildi.

Operasyon odasına alınan hastalara rutin işlemler uygulandı. Önce 18 veya 20 gauge kanülle periferik damar yolu açıldı ve anestezi induksiyonuna kadar 500 cc % 0.9 NaCl solüsyonu verildi. Elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu (Datex-Ohmeda S/5 Aisys[®], SWEDEN), bispektral indeks (BIS VISTA[™] Monitoring System USA) ve end tidal karbondioksit (EtCO₂ Datex Capnomac SWEDEN) monitorizasyonu uygulandı. Bazal, induksiyon sonrası, operasyonun her 10'sında, operasyon sonu ve ekstübasyon sonrası 5. dk da; Kalp Atım Hızı (KAH), Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter Basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), BIS, SpO₂, remifentanil kullanım miktarı ölçüldü ve kaydedildi. Hastalara %100 oksijen (O₂) ile nasal preoksijenizasyon uygulandı. Anestezi induksiyonu amacı ile İV yoldan 0.5 µg/kg/dk remifentanil (Ultiva[®] GlaxoSmithKline, İtalya) infüzyonu başlandı ve İV 2-3 mg/kg propofol (Propofol[®] %1, Fresenius Kabi, Avusturya) verildi. Spontan solunum kaybolduktan sonra kas gevşemesi için 0.6 mg/kg dozunda rokuronyum (Esmeron[®], Merck Sharp Dohme, USA) uygulandı.% 100 O₂ ile ventile edilen hastalar; uygulamadan 3 dk sonra uygun endotrakeal tüple orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine (Datex-Ohmeda Aisys[®] SWEDEN Anestezi Cihazı ile) alındı. Anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 hava ile birlikte BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde 0.5-1 MAK sevofluran (Sevorane Likid[®], Abbott, İngiltere) ve 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 6-8 mL/kg tidal volüm, 10-14 /dk solunum sayısı ve EtCO₂ 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı.

Operasyon süresince OAB ve KAH değerlerini bazal değerinin \pm % 20 sınırında, BIS değerini 40-60 arasında tutulacak şekilde anestezi ve analjezik gereksinimi düzenlendi.

Hastanın OAB değerindeki % 20'lik artış ve/veya KAH'nın > 90 atım/dk ve/veya BIS değerinin > 60 olması yüzeysel anestezi kabul edilerek remifentanil dozu % 25 artırıldı. Remifentanil dozunun arttırılması yeterli gelmediğinde kullanılan genel anestezi ajan dozu arttırıldı. OAB değerinde % 20 azalma ve /veya KAH'nın < 50 atım/dk ve/veya BIS değerinin < 40 olması ise derin anestezi olarak kabul edilerek remifentanil dozu % 25 azaltıldı. Remifentanil dozunun azaltılması yeterli olmadığında kullanılan genel anestezi ajan dozu azaltıldı. Buna rağmen 2 dk süre ile devam eden bradikardi seyrinde atropin, hipotansiyon devam ettiğinde efedrin yapılması planlandı.

Operasyon bitmesine 5 dk. kalınca remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Postoperatif analjezi amacı ile tramadol HCl İV (Contramal® Abdi İbrahim) 2 mg/kg uygulandı. BIS değeri 80 ve üzeri olduğunda, hastanın spontan solunumu gelince, yeterli tidal volüm ve gag refleksleri oluşunca hastalar ekstübe edildi. Hastalara ek analjezik yapılmadı. Hasta ekstübe edildikten sonra 5. dakikada Modifiye Aldrete Skala ile derlenmesi değerlendirildi ve 9 ve üzerinde olan hastalar Postoperatif Bakım Ünitesine alındı.

Hastalar Postoperatif Bakım Ünitesine alındıktan sonra Sayısal Oranlı Skala (NRS) ile ağrı, Ramsey Sedasyon Skala (RSS) ile sedasyon ve bulantı kusma, baş dönmesi, baş ağrısı açısından 0, 15 ve 30.'dk larda değerlendirildi.

Hastanın postoperatif Kulak Burun Boğaz servisindeki 1, 3, 5, 12 ve 24. saatteki RSS, NRS, bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve ağrı kesici kullanılıp kullanılmadığı, analjezik miktarı ve ilk analjezik zamanı değerlendirildi. Hastamızın NRS değerleri >4 olduğunda İV metimazol sodyum verilmesi planlandı.

İstatiksel yöntem: Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 ve PAST programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve Değişkenlik katsayıları ile çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia; Doornik ve Omnibus testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi ve Mann-Whitney U (Exact) test, Bağımlı 2 grubun karşılaştırılmasında Paired-Samples T test, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler için Repeated Anova (Wilks' Lambda), testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma) ve medyan \pm IQR (Inter Quartile Range) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. 1. Ramsey sedasyon skalası.

1	Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
2	Koopere, oryante ve sakin hasta
3	Basit emirleri yerine getiren hasta
4	Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap
5	Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap
6	Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta

Tablo 3. 2. Aldrete derlenme skalası

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 -50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O ₂ saturasyonu	Oda havasında > %92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

Tablo 3. 3. Sayısal oranlı ağrı skalası (NRS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ağrı yok			orta ağrı			moderate ağrı			ciddi ağrı	

Tablo 3. 4. STAI Form TX –I durumluluk kaygı ölççeği

STAI FORM TX – I

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		hiç	biraz	çok	tamamen
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

4. BULGULAR

4. 1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Genel anestezi altında elektif FESS ve septorinoplasti ameliyatı planlanan ASA I-II risk grubunda 60 olgu çalışmaya dahil edildi.

Gruplar arasında demografik veriler, cinsiyet, ASA, cerrahi ve anestezi sürelerinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4. 1) (Tablo 4. 2) (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri, yaş, kilo, boy

		GRUPLAR		P Değeri
		KONTROL	PREGABALİN	
Yaş	Ortalama	32,6	29,2	0,268
	Standart Sapma	12,9	10,7	
	Maximum	65,0	53,0	
	Minimum	18,0	18,0	
Kilo	Ortalama	71,9	72,8	0,813
	Standart Sapma	15,1	14,2	
	Maximum	100,0	100,0	
	Minimum	43,0	50,0	
Boy	Ortalama	169,5	170,6	0,448
	Standart Sapma	5,9	5,9	
	Maximum	179,0	186,0	
	Minimum	155,0	160,0	

Independent T Test

Tablo 4. 2. Hastaların cinsiyet ve ASA özellikleri

		GRUPLAR						P Değeri
		KONTROL			PREGABALİN			
		Frekans(n)	Satır %	Sütun %	Frekans(n)	Satır %	Sütun %	
Cinsiyet	Kadın	12	46,2%	40,0%	14	53,8%	46,7%	0,795
	Erkek	18	52,9%	60,0%	16	47,1%	53,3%	
ASA1-2	1	26	51,0%	86,7%	25	49,0%	83,3%	1
	2	4	44,4%	13,3%	5	55,6%	16,7%	

Pearson Chi-Square Test - Fisher's Exact Test

Tablo 4. 3. Hastaların cerrahi ve anestezi süreleri

	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Anestezi Süresi Dakika	88,3	28,2	92,3	33,8	0,623
Cerrahi Süresi Dakika	77,7	27,6	80,1	32,3	0,758

Independent T Test

4. 2. Sistolik Arter Basınçların Değerlendirilmesi

Gruplar SAB açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalın grupları arasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)(Tablo 4. 4).

Tablo 4. 4. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

P(Sistolik*Gruplar)=0,422	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İndüksiyon Öncesi SAB	139,9	10,6	138,9	13,2	0,747
İndüksiyon Sonrası SAB	115,4	10,5	111,7	12,7	0,227
SAB 10. Dakika	104,6	13,8	101,0	14,2	0,329
SAB 20. Dakika	104,2	11,4	102,4	22,0	0,698
SAB 30. Dakika	101,7	12,5	105,0	13,2	0,333
SAB 40. Dakika	102,8	10,4	97,8	21,2	0,256
Operasyon Sonu SAB	110,7	12,3	104,4	12,7	0,058
Ekstübasyon Sonrası SAB	121,7	10,6	116,9	9,1	0,063

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 3. Diyastolik Arter Basınçların Değerlendirilmesi

Gruplar DAB açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalın grupları arasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)(Tablo 4. 5).

Tablo 4. 5. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

P(Diastolik*Gruplar)=0,234	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İndüksiyon Öncesi DAB	79,6	8,8	79,7	11,6	0,950
İndüksiyon Sonrası DAB	65,9	10,9	62,9	12,0	0,319
DAB 10.Dakika	56,9	14,5	53,6	9,5	0,307
DAB 20. Dakika	55,0	10,4	57,6	14,0	0,413
DAB 30.Dakika	55,0	9,3	59,0	12,9	0,176
DAB 40.Dakika	55,2	9,7	54,8	12,4	0,897
Operasyon Sonu DAB	65,0	11,2	61,4	12,0	0,234
Ekstübasyon Sonrası DAB	73,5	8,0	69,9	10,6	0,146

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 4. Ortalama Arter Basınçların Değerlendirilmesi

Gruplar OAB açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalın grupları arasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)(Tablo 4. 6).

Tablo 4. 6. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

P(Ortalama*Gruplar)=0,182	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İndüksiyon Öncesi OAB	99,7	10,2	98,6	13,3	0,720
İndüksiyon Sonrası OAB	80,6	10,8	77,8	12,5	0,357
OAB 10.Dakika	72,8	14,1	69,2	12,6	0,293
OAB 20.Dakika	72,1	10,8	74,5	12,7	0,433
OAB 30.Dakika	71,4	9,1	77,6	11,7	0,028
OAB 40.Dakika	71,1	8,9	71,5	11,9	0,881
Operasyon Sonu OAB	82,0	11,7	76,6	11,7	0,079
Ekstübasyon Sonrası OAB	89,9	7,7	85,0	8,3	0,021

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 5. Kalp Atım Hızının Değerlendirilmesi

Gruplar KAH açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)(Tablo4.7.).

Tablo 4. 7. Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi

P(KAH*Gruplar)=0,230	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İndüksiyon Öncesi KAH	82,8	12,6	84,2	14,5	0,698
İndüksiyon Sonrası KAH	79,4	7,5	78,2	11,0	0,623
KAH 10.Dakika	72,4	9,1	72,6	12,5	0,944
KAH 20.Dakika	69,0	9,5	69,0	11,0	0,980
KAH 30.Dakika	66,2	8,3	68,2	9,1	0,382
KAH 40.Dakika	64,2	8,2	65,0	9,1	0,753
Operasyon Sonu KAH	67,5	10,2	63,4	6,5	0,070
Ekstübasyon Sonrası KAH	77,7	7,2	77,4	6,4	0,865

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 6. Periferik Oksijen Saturasyonunun Değerlendirilmesi

Gruplar SPO₂ açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında induksiyon öncesi, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 4. 8).

Tablo 4. 8. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Median	IQR	Median	IQR	
İndüksiyon Öncesi Saturasyon	98	2	98	1	0,614
Saturasyon 10. Dakika	98	0	99	1	0,002
Saturasyon 20. Dakika	99	1	99	1	0,668
Saturasyon 30. Dakika	99	1	99	1	0,869
Saturasyon 40. Dakika	99	1	99	1	0,871
Operasyon Sonu Saturasyon	99	1	99	0	0,364
Ekstübasyon Sonrası Saturasyon	99	1	99	0	0,225

Mann-Whitney U Test - IQR: Inter Quartile Range

4. 7. Bispektral İndeksin Değerlendirilmesi

Gruplar BIS açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında induksiyon öncesi, operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu ve ekstübasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 4. 9)

Tablo 4. 9. Gruplar arası BIS değerlerinin zaman içindeki değişimi

P(Bispektral*Gruplar)=0,330	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İndüksiyon Öncesi Bispektral İndex	93,7	0,7	94,1	1,0	0,077
Bispektral İndex 10.Dakika	45,8	4,3	47,1	5,4	0,308
Bispektral İndex 20.Dakika	45,7	4,9	48,1	9,1	0,208
Bispektral İndex 30.Dakika	45,6	5,4	47,2	6,4	0,290
Bispektral İndex 40.Dakika	46,3	3,9	46,4	6,4	0,921
Operasyon Sonu Bispektral İndex	84,1	1,0	83,8	2,0	0,574
Ekstübasyon Sonrası Bispektral İndex	90,3	0,8	89,6	0,9	0,554

General Linear Model Repeated Anova - Independent T Test

4. 8. Anksiyetinin Değerlendirilmesi

Gruplar STAI Form TX-I ankiyete skalası açısından karşılaştırıldığında pregabalin verilmeden önce (ameliyattan 1 saat önce); kontrol ve pregabalin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P>0.05$). Pregabalin verildikten 1 saat sonra; ameliyattan hemen önce kontrol ve pregabalin grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 4. 10).

Kontrol grubu STAI Form TX-I ankiyete skalası açısından grup içi karşılaştırıldığında pregabalin verilmeden önce ve pregabalin verildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.005$) (Tablo 4. 10).

Pregabalin grubu STAI Form TX-I ankiyete skalası açısından grup içi karşılaştırıldığında pregabalin verilmeden önce ve pregabalin verildikten sonra istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 4. 10).

Tablo 4. 10. Grupların STAI TX-I anksiyete skala değerleri

P(STAI*Gruplar)<0,001	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
STAI FORM TX-1 Durumluluk Kaygı leği Pregabalin Verilmeden nce	49,0	5,6	47,0	7,5	0,261
STAI FORM TX-1 Durumluluk Kaygı leği Pregabalin Verildikten 60 Dakika Sonra	49,2	5,5	40,3	7,5	<0,001*
P Değeri	0,545		<0,001**		

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test - Paired T Test

* $P<0.001$ ileri düzeyde anlamlı

** $P<0.001$ ileri düzeyde anlamlı

4. 9. Remifentanil Tüketiminin Değerlendirilmesi

Gruplar intraoperatif remifentanil tüketimi açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında operasyonun 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, operasyon sonu ekstbyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Grupların remifentanil tüketim değerleri

P(Remifentanil*Gruplar)=0,950	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Remifentanil 10.Dakika	211,9	89,8	187,7	75,9	0,266
Remifentanil 20.Dakika	341,5	114,0	324,5	107,2	0,556
Remifentanil 30.Dakika	495,5	139,7	479,1	127,8	0,637
Remifentanil 40.Dakika	642,3	155,3	634,6	137,3	0,841
Toplam Remifentanil Kullanımı	1185,8	473,3	1197,2	412,1	0,921

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 10. Derlenme Skalasının Değerlendirilmesi

Gruplar MAD skalası açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Grupların Modifiye Aldrete derlenme değerleri

P(Remifentanil*Gruplar)=0,950	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Ekstübasyon Sonrası Moderate Aldrete Derlenme Skoru	9,2	0,4	9,5	0,5	0,060

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - Independent T Test

4. 11. Sayısal Ağrı Skalasının Değerlendirilmesi

Gruplar NRS ağrı skalası açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında indüksiyon öncesi, operasyon sonrası 0.dk, 15.dk, 30.dk ve 1.saat, 3.saat, 5.saat, 12.saat ve 24.saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. Grupların ağrı NRS değerleri

	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Median	IQR	Median	IQR	
NRS İndüksiyon Öncesi	0	0	0	0	1
NRS Operasyon Sonrası 0.Dakika	3	2	3	2	0,989
NRS Operasyon Sonrası 15.Dakika	3	1	3	2	0,585
NRS Operasyon Sonrası 30.Dakika	3	2	4	1	0,541
NRS Operasyon Sonrası 1.Saat	6	3	5	3	0,968
NRS Operasyon Sonrası 3.Saat	4	2	4	2	0,372
NRS Operasyon Sonrası 5.Saat	3	2	4	2	0,290
NRS Operasyon Sonrası 12.Saat	2	1	1	1	0,170
NRS Operasyon Sonrası 24.Saat	1	1	1	1	0,192

Mann-Whitney U Test - IQR: Inter Quartile Range

4. 12. Ramsey Sedasyon Skalasının Değerlendirilmesi

Gruplar RSS skalası açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında indüksiyon öncesi, operasyon sonrası 0.dk, 15.dk, 30.dk ve 1.saat, 3.saat, 5.saat, 12.saat ve 24.saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Grupların RSS değerleri

	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Median	IQR	Median	IQR	
RSS İndüksiyon Öncesi	2	0	2	0	1
RSS Operasyon Sonrası 0.Dakika	3	1	3	1	0,716
RSS Operasyon Sonrası 15. Dakika	3	1	3	1	0,942
RSS Operasyon Sonrası 30.Dakika	3	1	2	1	0,606
RSS Operasyon Sonrası 1. Saat	2	0	2	0	0,731
RSS Operasyon Sonrası 3.Saat	2	0	2	0	1
RSS Operasyon Sonrası 5.Saat	2	0	2	0	1
RSS Operasyon Sonrası 12.Saat	2	0	2	0	1
RSS Operasyon Sonrası 24. Saat	2	0	2	0	1

Mann-Whitney U Test - IQR: Inter Quartile Range

4. 13. Metimazol Sodyum Ve İlk Analjezik Zamanının Değerlendirilmesi

Gruplar metimazol tüketimi ve ortalama ilk analjezik zamanı açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalın grupları arasında operasyondan 24 saat sonrası takibinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 15. Gruplara göre metamizol sodyum tüketim değerleri

		Kontrol	Pregabalın	Total	
40dak	Frekans(n)	7	7	14	0,775
	Yüzde(%)	23,3%	20,0%	21,5%	
60dak	Frekans(n)	9	11	20	0,914
	Yüzde(%)	30,0%	31,4%	30,8%	
80dak	Frekans(n)	5	8	13	0,576
	Yüzde(%)	16,7%	22,9%	20,0%	
100dak	Frekans(n)	5	3	8	0,355
	Yüzde(%)	16,7%	8,6%	12,3%	
120dak	Frekans(n)	2	4	6	0,527
	Yüzde(%)	6,7%	11,4%	9,2%	
200dak	Frekans(n)	2	2	4	0,879
	Yüzde(%)	6,7%	5,7%	6,2%	
Total	Frekans(n)	30	35	65	
	Yüzde(%)	100,0%	100,0%	100,0%	

Pearson Chi Square Test(Monte Carlo) P=0,909

Tablo 4. 16. Grupların ortalama ilk analjezik zamanı

	GRUPLAR				P Değeri
	KONTROL		PREGABALİN		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
İlk Analjezik Zamanı Dakika	86,3	45,9	85,5	47,0	0,945

Independent T Test

4. 14. Yan Etki Ve Metoklopropamid Tüketiminin Değerlendirilmesi

Gruplar metoklopropamid tüketimi ve yan etki açısından karşılaştırıldığında kontrol ve pregabalin grupları arasında operasyondan 24 saat sonrası takibinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4. 17.Grupların yan etki ve metoklopropamid yüzdeleri

		GRUPLAR						P Değeri
		KONTROL			PREGABALİN			
		Frekans(n)	Satır %	Sütun %	Frekans(n)	Satır %	Sütun %	
Baş Ağrısı Olması	-	18	46,2%	60,0%	21	53,8%	70,0%	0,589
	+	12	57,1%	40,0%	9	42,9%	30,0%	
Baş Dönmesi	-	22	52,4%	73,3%	20	47,6%	66,7%	0,779
	+	8	44,4%	26,7%	10	55,6%	33,3%	
Bulantı Kusma	-	21	47,7%	70,0%	23	52,3%	76,7%	0,771
	+	9	56,3%	30,0%	7	43,8%	23,3%	
Metklopropamid	Yok	21	50,0%	70,0%	21	50,0%	70,0%	0,611
	Var	9	50,0%	30,0%	9	50,0%	30,0%	

Pearson Chi-Square Test - Fisher's Exact Test

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda elektif olarak yapılan FESS ve septorinoplasti cerrahisinde operasyondan 1 saat önce oral olarak verilen tek doz 300 mg pregabalinin ameliyat öncesi hemodinamide ve solunumsal parametrelerde bozulma ve sedasyon oluşturmaksızın yeterli anksiyolizis oluşturduğunu tespit ettik. Buna karşılık hastalarımızda intraoperatif ve postoperatif analjezik ihtiyacında herhangi azalma ve yan etki sıklığında artma olmadığını bulduk.

Anksiyetenin beyin fonksiyonlarında önemli etkisi olduğu bilinir; özellikle amigdala, temporal ve prefrontal korteksi etkiler. Küçülmüş amigdala hacmi anksiyete ile birliktedir. Preoperatif anksiyetenin gelecekteki beyin değişmelerine katkısı olduğu kavramını pek çok çalışma desteklemektedir. Preoperatif anksiyetenin tedavisinde kritik nokta, anksiyetenin daha sonra olabilecek stresörlere karşı nöral sistemin eşik değerini düşürebilmesi ihtimalidir (Borsook 2010).

Klinik ve preklinik deliller pregabalinin anksiyolitik gibi bir etkisinin olduğunu gösterir. Bununla birlikte nasıl etki ettiği tam açıklanamamıştır. Wang ve arkadaşları [14C]-iodo-antipyrine serebral kan akımı haritalanmasını pregabalinin etkisini incelemek için, sıçanlarda ayakşoku indükleme korku modeliyle incelemiştir. Bulgularına göre; pregabalin anksiyolitik etkisini kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal iletişimi azaltarak ve anterior insular, prefrontal korteks, amigdala ve hipotalamusun iletişim ağını inhibe ederek yapmış olabileceğini göstermişlerdir (Wang 2012).

Siok ve arkadaşları pregabalinin anksiyolitik etkisini anlamak için yaptıkları çalışmada; üreanla anestezi edilmiş farelerde hipokampal teta aktivitesinin etkisini, beyin sapındaki nükleus pontis oralisi elektriksel olarak uyararak araştırmışlardır. Pregabalinin sistemik uygulanmasıyla, stimulyasyonla indüklenmiş hipokampal teta aktivitesi, diazepamla benzer şekilde önemli derecede azalmıştır. Bu buluşun pregabalinin nasıl aktivasyon yaptığı ile daha ileri görüş ve yeni anksiyolitik model olarak kullanımını desteklediğini savunmaktadırlar (Siok 2009).

Yapılan pek çok çalışmada (Spreng 2011, Gonano 2011, Kindler 2000, Nasr 2013 Garcia 2012, Yücel 2011, Balaban 2012, Choi 2013, Ganesello 2012) pregabalinin analjezik ve anksiyolitik etkinliği gösterilmeye çalışılmıştır. 600 mg pregabalinin (Yücel 2011, Jokela^b 2008) analjezik etkinliği daha belirgin olmakla beraber daha fazla yan etki

ile birlikteydi. 300 mg pregabalinin (Balaban 2012 Jokela^b 2008, Yücel 2011) analjezik olarak etkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yan etkisi az, analjezik ve anksiyolitik etkilerini görebileceğimizi düşündüğümüz oral 300mg pregabalin dozunu kullandık. Daha düşük dozları prospektus bilgisine dayanarak, günlük kullanabileceğimiz maksimum dozu düşünerek planlamadık.

Yakın zamanda yapılan iki çalışma anksiyetenin değerlendirilmesinin önemini belirtmiş ve STAI durumluluk kaygı ölçeğinin güvenilirliğini vurgulamıştır. İlk çalışmada Seto ve arkadaşları 111 hastada yirmilik diş çekimi için intra venöz sedasyon planlamasının anksiyete skorlarına etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Hastaları intravenöz sedasyon alacak grup (IVS +) ve intravenöz sedasyon almayacak grup (IVS -) olarak iki gruba ayırmışlar ve hastalara ilk geldiklerinde STAI anksiyete skorlarını uygulamışlar. Daha sonra cerrahi işlemden hemen önce tekrar STAI anksiyete skorlarını değerlendirmişlerdir. IVS(+) planlanan grubun IVS(-) gruba göre daha fazla anksiyete skorlarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Ve STAI indeksin anksiyete değerlendirilmesi için değerli bir ölçüt olduğunu söylemişlerdir (Seto 2013). Diğer çalışmada ise Blackburn ve arkadaşları total diz artroplastisi yapılacak hastalarda diz ağrısının anksiyete ve depresyon skorlarını etkileyip etkilemediklerini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada başarılı bir total diz protezi sonrası anksiyete ve depresyon skalalarında anlamlı azalmalar tespit etmişler ve ağrının kaldırılmasının, fiziksel ve psikolojik değerlerin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Ağrının anksiyete skalaları ile de değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Blackburn 2012). Biz de anksiyetenin hastalarımızda hemodinamik değişkenler ve ağrı üzerine etkisi olacağından, özellikle çalışma ilacımızın anksiyolitik özelliğini de STAI indeksle değerlendirmeyi uygun bulduk.

Nasr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anksiyolitik özelliği olan melatonin ve pregabalin karşılaştırılmış ve her iki ilacın da etkin bir anksiyolitik ilaç olduğu tespit edilmiştir. Bir gruba pregabalin 150 mg kapsül ve diğer gruba melatonin 6 mg kapsül operasyondan 1 saat önce vermişler. Cerrahiden hemen önce STAI skorlarında her iki grupta da >%50'den fazla azalma gösterilmiştir. Aynı azalmayı postoperatif STAI skorlarında da tespit etmişlerdir. İki grubun ağrı VAS değerleri postoperatif olarak benzer bulunmuş ve diklofenak ihtiyaçları eşit bulunmuş. Ancak melatonin grubunda sedasyon düzeyi ilaç verildikten 1 saat sonra ve tüm zamanlarda daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (Nasr 2013).

Yapılan diğerk çalışmalarda da tek doz 150 mg (Spreng 2011) ve 300 mg (Gonano 2011) pregabalinin preoperatif anksiyeteyi, baş dönmesi veya devamlı sedasyon gibi yan etkiler olmaksızın azalttığı gösterilmiştir. Biz de yaptığımız bu çalışmada pregabalin verildikten 1 saat sonra (ameliyattan hemen önce) kontrol ve pregabalin grupları arasında STAI anksiyete skorlarında, pregabalin grupta istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma olduğunu tespit ettik ($p<0.001$). Pregabalin grubu STAI anksiyete skalası açısından grup içi karşılaştırıldığında pregabalin verilmeden önce ve pregabalin verildikten sonra istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma vardı ($p<0.001$). Aynı zamanda indüksiyon ncesi SPO₂, RSS ve BIS değerlendirmemizde kontrol ve pregabalin grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Buna bağlı olarak hiçbir hastamızda sedasyon görülmedi. Çalışmamız Nasr, Gonano Ve Spreng'in çalışma sonuçları ile benzer olarak pregabalinin sedasyon oluşturmaksızın anksiyeteyi ileri derecede azalttığını göstermiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise pregabalinin anksiyolitik özelliğinin olmadığını ve doz bağımlı olarak sedasyonun arttığını ileri sürmektedirler. Bu çalışmaların birinde White ve arkadaşları ASAI-III kulak-burun-boğaz cerrahisi, laparoskopik genel cerrahi, ürolojik cerrahi, plastik cerrahi geçirecek 80 hastada sevofloran ve remifentanil infüzyonu ile genel anestezi altındaki hastaları 4 gruba: plasebo grup, pregabalin 75 mg grup, pregabalin 150 mg grup ve pregabalin 300 mg grup olarak ayırmışlardır. Sözel sayısal skala (VRS 0-10) ile ağrı, anksiyete ve sedasyon skorlarını değerlendirmişlerdir. 4 grupta bazal değerlere göre ve gruplar arasında da preoperatif ve postoperatif anksiyete ve ağrı VRS skorlarında değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. VRS sedasyon skorlarını pregabalin 300 mg grubunda anestezi indüksiyonundan önce ve postoperatif 30. ve 60. dakikalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. İlaç dozu arttıça sedasyonunda arttığını tespit etmişlerdir (White 2009). Kindler ve arkadaşları ise White ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada basit VRS anksiyete skoru kullanıldığını ve kendi kullandıkları STAI indexe göre daha az güvenilir olduğunu savunmuşlardır (Kindler 2000).

Jokela ve arkadaşlarının yaptıkları diğerk bir çalışmada ise 91 kadın hasta genel anestezi altında laparoskopik histerektomi ameliyatı için diazepam 10 mg, pregabalin 150 mg ve pregabalin 300 mg verilerek randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışma ilacı cerrahiden 1saat önce ve başlangıç dozunda 12 saat sonra postoperatif olarak verilmiştir. Bu çalışmada hastalar operasyon odasına alındığında VAS (0-10) anksiyete skorları üç grupta benzer bulunmuştur. Premedikasyon için anksiyolitik etkisinin az olmasını da aynı

gün içinde tek doz kullanılmış olmasına bağlamışlardır (Jokela^b 2008). Biz de bunları göz önüne alarak daha güvenilir olduğunu düşündüğümüz STAI indeksle anksiyete değerlendirmesinin daha uygun olacağını düşündük. Benzer cerrahi operasyonların olmasına dikkat ettik.

Akut ağrının altta yatan fizyolojisini anlama son 40 yıldır artarak büyüdü. 1960 da Melzac ve Wall'un ağrının kapı teorisini sunmasıyla; nosiseptif stimulusun periferden kortekse nasıl iletiildiği yolunda yoğun çalışmalara yöneltti. Ağrı stimulusunun spinal kordun dorsal kök seviyesinde transmisyoununun nasıl modifiye edildiğinin anlaşılması; buradaki proseslerin wind up ve sumasyon, santral sensitizasyon, hiperaljeksi ve allodini fenomeni olarak tanımlanmasıyla sonuçlandı. Morfin ve lokal anesteziyeler kullanılarak yapılan ağrı modellerine dayanan çalışmalarda; davranışsal ve nöronal outputların ölçümüyle, yaralanmadan önce ilaçların uygulanması ağrı davranışlarını ve nosiseptif trafiği spinal kordda azalttı. Bu durum Patrick Wall tarafından preemtif analjezi konseptine yöneltti. Profesör Wall analjezik ilaçların yaralanmadan önce verilmesinin aynı dozun yaralanmadan sonra verilmeye göre daha efektif olduğunu söylemektedir (Bromley 2006).

Periferal ve santral sensitizasyon, ağrı eşğinden ve aberant eksitatör bağlantılardan (primer hiperaljeksi, sekonder hiperaljeksi) sorumlu olan postoperatif hipersensitivite durumuna katkıda bulunur. Periferal ve santral sensitizasyondaki rolleri sebebiyle ketamin ve gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalın) preventif multimodal modalite analjezisinin parçası olarak kullanılmıştır. Preemtif tedavi adjuvanların kullanımını içerir; çoğu zaman opioidlerle kombine olarak ağrı başlamadan önce uygulanır. Ketamin ve gabapentinoidler multimodal analjezinin mutlak lüzumlu bir parçasıdır (Avi 2012).

Gabapentinin ve pregabalının d-serin hücre içi konsantrasyonuna ve serine rasemaz (SR) ekspresyonuna feokromastima hücrelerindeki (PC-12) etkisi tanımlanmıştır. Singha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pregabalın ve gabapentinin PC-12 hücreleriyle inkübasyonu bazal SR aktivitesini azaltmıştır. d-serin N-metil d-aspartat reseptörüyle (NMDAR) ko-agonisttir ve azalmış d-serin konsantrasyonu azalmış NMDAR aktivitesi ile birlikte dir. Böylelikle gabapentin ve pregabalının NMDAR'ünün indirekt antagonisti olarak aktivite gösterebileceği, bu mekanizmanın akut ve kronik ağrıda ilaçların klinik etkilerine katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır (Singha 2013).

Yapılan yeni çalışmalarda spinal cerrahilerde hastalığın kendisinin ve cerrahisinin doğası gereği periferal ve santral sensitizasyonun sık olabileceği düşünülerek pregabalinin analjezik etkinliği değerlendirilmiştir. Choi ve arkadaşları genel anestezi altında lumbal spinal cerrahi planlanan 108 hastada plasebo, pregabalin 150 mg ve pregabalin 150 mg+deksametazon 16 mg olarak üç gruba ayırmışlardır. Çalışma ilaçlarını ameliyattan 1 saat önce başlayarak 12 saatte bir 72 saat boyunca vermişler. Postoperatif ağrı yoğunluğu istirahatte; pregabalin-deksametazon grubunda ilk 24 saatte plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuş ($p=0.011$). Postoperatif ağrı yoğunluğu hareketle ise her üç grupta benzer bulunmuştur. Kombine pregabalin-deksametazon kullanımı analjezik ihtiyacında önemli azalma sağladığını savunmuşlardır (Choi 2013).

Diğer çalışmada ise Gaisenello ve arkadaşları genel anestezi ile majör spinal cerrahi planlanan 60 hastayı plasebo ve pregabalin grup olarak iki gruba ayırmışlar ve HKA yöntemi ile takip etmişlerdir. Pregabalin grup ameliyattan 1 saat önce 300 mg olmak üzere ve devamında günde iki defa 150 mg pregabalin verilmiş ve 48 saat aynı doza devam edilmiş. Plasebo grubunda hastanede kalma süresi ileri derecede anlamlı fazla bulunmuş ($p<0.001$). Ameliyattan 8 saat sonra istirahatte ağrı VAS skorları pregabalin grupta düşük bulunmuş ($p<0.005$). Postoperatif 12 saatte pregabalin grup hareketle ağrı VAS skorları yine düşük bulunmuştur ($p<0.005$). Total morfin kullanımı 48 saatte pregabalin grupta daha düşük bulunmuştur ($p<0.005$) (Gianesello 2012). Bizim çalışmamızda ise intraoperatif, postoperatif analjezik ihtiyacı ve ilk analjezik zamanını kontrol ve pregabalin grup arasında aynı bulduk. Choi ve Gaisenello'nun yaptığı çalışmalarda bizden farklı olarak HKA yöntemi kullanılmıştı. Bizde ise postoperatif NRS ağrı skoru >4 olan hastalara İV metimazol sodyum yapılmaktaydı. Sonuçta, HKA yöntemiyle uygulandığı şekilde; hastanın istediği zaman ilaç kullanmasına ve bölünmüş dozların kullanılmasına imkan vermedik. Ayrıca bu cerrahi çalışmaların hepsinde pregabalin her 12 saatte tekrarlayan dozlarda kullanılmıştır. Biz ise preoperatif tek doz olarak uyguladık. Cerrahi ve hasta popülasyonumuzun ağrı düzeyi de muhtemelen düşüktü.

Mathiesen ve arkadaşları multimodal ağrı kontrolü yöntemiyle spinal anestezi ile birlikte pregabalini kalça cerrahisinde değerlendirmişlerdir. Hastalara 300 mg ve 600 mg pregabalin ve plasebo verdikleri çalışmada postoperatif 24 saat takipte; morfin tüketiminde, pregabalin 600 mg verilen grupta % 35 ve pregabalin 300 mg verilen grupta % 15 azalma tespit etmişlerdir (Mathiesen 2008).

Batın cerrahisi planlanan preoperatif pregabalin verilen iki randomize prospektif plasebo çalışmada postoperatif analjezik ihtiyacı değerlendirilmiştir. Yücel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada abdominal histerektomi geçirecek 90 hasta, pregabalin 150 mg, pregabalin 300 mg ve plasebo verilerek 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara preoperatif 1saat önce ve bu dozdan 12 saat sonra postoperatif olarak verilmiş ve HKA yöntemiyle postoperatif morfin kullanımına bakılmıştır. Pregabalin 600 mg alan grupta ve pregabalin 300 mg alan grupta morfin kullanımında belirgin azalma tespit etmişlerdir (Yücel 2011). Yine Balaban ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi geçirecek 90 hastada yaptıkları çalışmada hastaları plasebo, pregabalin 150 mg ve pregabalin 300 mg verilerek 3 gruba ayırmışlar ve ameliyattan 1 saat önce çalışma ilacını vererek postoperatif ağrı, analjezik ihtiyacı ve yan etki açısından postoperatif 24 saat takip etmişlerdir. Pregabalin 300 mg alan grupta plasebo gruba göre postoperatif ilk 2 saate ağrı VAS skorları düşük bulunmuştur (Balaban 2012). Bizim yaptığımız çalışmaya zıt olarak Mathiesen, Yücel ve Balaban'ın yaptığı çalışmalarda yine pregabalinin postoperatif analjezik ihtiyacında belirgin azalma sağladığını tespit etmişlerdir. Yine HKA yönteminin kullanılması bu farkta etkili olabilir. Bu cerrahilerin ağrı oluşum mekanizması da bizim çalışma grubumuzdan farklıdır. Yine takip ettiğimiz cerrahi işlemlerin ağrı düzeyinin düşük olmasının bu farklılıkta etkin rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Buvanendran ve arkadaşları insanlarda ilk olarak yaptıkları 9 hastayı içeren prospektif çalışmada, total diz artroplastisi cerrahisi için lumbal spinal anesteziyle birlikte (1,5 ml %75 hiperbarik bupivakain ve 25 µg fentanil) hastalara pregabalin uygulamışlar; pregabalinin santral sinir sistemindeki antihiperaljezik düzeye ne kadar zamanda ulaştığını tespit etmeye çalışmışlardır. Preoperatif 1 saat önce 300 mg pregabalin vermişler ve serebrospinal sıvı örneği için lumbal spinal kateter yerleştirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda; pik plasma konsantrasyona ulaşma zamanı 2 saat ve serebrospinal sıvı da yeterli analjezik konsantrasyona (0.359 µg/ml) ulaşma zamanını ortalama 8 saat olarak bulmuşlardır. Antiallodinik seviyede tespit ettikleri 6 saatlik gecikmeye dayanarak pregabalinin cerrahiden 4 saat önce verilmesini önermişlerdir (Buvanendran 2010). Biz de pregabalinin preoperatif daha erken verilebileceği ve randomize başka çalışmalarla bunun değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Jokela ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; jinekolojik laparoskopik cerrahisi geçirecek 90 hasta preoperatif 1 saat önce pregabalin 75 ve 150 mg ve diazepam 5 mg

vererek 3 gruba ayırmışlardır. Pregabalin 150 mg, ağrı skorlarını istirahatta ve mobilize olurken ve postoperatif ilk 8 saatte azaltmış, fakat öksürükle olan ağrı skorunu azaltamamıştır. Bu bulgu pregabalinin kısıtlı etkisini gösterebilir (Jokela^a 2008). Yine Jokela arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada 91 kadın hasta genel anestezi altında laparoskopik histerektomi ameliyatı için diazepam 10 mg, pregabalin 150 mg ve pregabalin 300 mg vererek randomize olarak 3 gruba ayırmışlar. Çalışma ilacı cerrahiden 1saat önce ve başlangıç dozundan 12 saat sonra postoperatif olarak verilmiştir. Hastalara ameliyat sonrası HKA ile oksikodon verilmiştir. Ağrı VAS skorları istirahat, hareket ve öksürmekle her üç grupta benzer bulunmuştur. Oksikodon miktarı açısından pregabalin 600 mg (0.45mg/kg) grupla diazepam 10 mg grup (0.35mg/kg) arasında istatistiksel olarak fark bulamamışlardır. Bu durumu bayan hasta gruplarında ağrının subjektifliğine bağlamışlardır (Jokela^b 2008). Her iki çalışma sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz hemodinamik veriler açısından preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde pregabalin ve plasebo grupları arasında fark olmadığını gözlemledik. Rouben ve arkadaşlarının spinal füzyon cerrahisi geçiren hastalarda ve Agarwall ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren hastalarda preoperatif pregabalin vererek yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamıza paralel sonuçlar ortaya çıkmıştır (Reuben 2006, Agarwall 2008). Benzer yayımlarda hemodinamik verilere çok az yer verilmiştir, bunun nedeninin ise çalışmaların öncelikli olarak preemptif analjezi, postoperatif analjezi, postoperatif VAS ağrı ve analjezik tüketimi üzerine yoğunlaşmasından veya hemodinamik olarak fark bulunamamasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak ağrının değerlendirilmesi yapılırken hemodinamik verilerin analjezinin yeterliliği konusunda bize yardımcı olabileceği ve riskli gruplarda ağrının stres yanıtı artıracak gerçeği mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

Genel olarak pregabalin iyi tolere edilebilen ve yan etkisi az bir ilaçtır. Zhang ve arkadaşlarının pregabalinin postoperatif ağrıda etkinliği için yaptıkları metaanalizde pregabalin kullanılmasıyla postoperatif kusmanın belirgin azaldığını tespit etmişler ve bunun opioid kullanımındaki azalmaya bağlı olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca pregabalin grubunda bulanık görmeyi belirgin derecede fazla olarak gözlemlemişlerdir (Zhang 2011). Biz ise çalışmamızda bulantı kusmada azalma tespit etmedik. Postoperatif analjezide morfin kullanmadığımız için olabilir düşüncesindeyiz. Yan etkiler açısından her iki grupta benzer sonuçlar elde ettik.

Buvanendran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 9 hastanın 3'ünde baş dönmesi ve 1'inde sedasyon bulmuşlar ve serebrospinal sıvıdaki pregabalin düzeyi ile yan etkiler arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir (Buvanendran 2010). Nasr ve arkadaşları melatonin grubunda 3 hastanın ve pregabalin grubunda 1 hastanın baş dönmelerinden ve baş ağrısından şikâyet ettiğini tespit etmişlerdir (Nasr 2013). Gajraj ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; pregabalin alan hastaların daha az sedatize olduğunu ve herhangi diğer yan etkilerden yakınmadığını ve pregabalinin iyi tolere edildiğini ve görülen etkilerin orta düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir (Gajraj 2007). Biz de çalışmamızda pregabalinin iyi tolere edilen bir ilaç olduğu sonucuna vardık.

Hill ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pregabalin 300 mg alan grupta 16 hastanın 4 ünde bulantı kusma ve pregabalin 600 mg alan grupta 18 hastanın 12 sinde bulantı kusma görülmüş. Pregabalin 600 mg alan grupta daha fazla yan etki görülmüş; hastaların % 48'i yan etkiden şikayet etmiş ve baş dönmesi, uyku hali ve kusma daha sık olmuş (Hill 2001). Bu çalışmada yan etki sıklığımız fazla gibi görünmekle birlikte kontrol grubuyla istatistiksel olarak aynıydı.

Jokela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç çalışma grubunda bulantı, kusma, antiemetik ihtiyacı, uykululuk ve başağrı sıklığı ilk 24 saatte benzer bulunmuştur. Baş dönmesi ise pregabalin 600 mg alan grupta diğer gruplara göre daha fazla; pregabalin 300 mg alan grupta ise diazepam 10 mg alan grupla benzer bulunmuştur (Jokela^b 2008). Doz arttıkça yan etkilerin arttığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmamızda pregabalini yan etkilerinin daha az olabileceğini düşündüğümüz 300 mg dozda kullanmayı uygun bulduk.

Balaban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ramsey sedasyon skorları ise ilk 15 dakikada pregabalin 300 mg grupta yüksek bulunmuş diğer zamanlarda benzer bulunmuştur. Yan etkiler tüm zamanlarda benzer bulunmuştur (Balaban 2012). Çalışmamızda herhangi zamanda pregabalinin RSS skala ile sedatif etkisini gözlemlemedik.

Bulgular ve tartışma özetlenecek olursa;

Yapılan çalışmada operasyondan 1 saat önce verilen oral 300mg pregabalinle;

1. Preoperatif anksiyetenin azaldığı ve sedasyon gözlenmediği,

2. Preoperatif RSS, BIS ve SPO₂ değerlendirmelerimize gore; solunumu etkileyecek herhangi olumsuz etkiye rastlanmadığı,

3. Hemodinamik parametrelerde herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığı,

4. İntraoperatif opioid kullanımını azaltmadığı,

5. Hastanın postoperatif derlenmesinde olumsuz etkisi olmadığı,

6. Hastalarımızda ozellikle baş ağrısı şikâyeti olduğu ama yan etkiler açısından kontrol grubuyla istatiksiksel olarak anlamlı fark olmadığı,

7. NRS ağrı skorunu kontrol grubuyla aynı şekilde etkilediğı,

8. Postoperatif total metamizol sodyum tüketimi ve metoklopropamid tüketimini etkilemediğı görüldü.

Ayrıca kanaatimize gore STAI indeksle anksiyete değerlendirmesinin VAS anksiyete değerlendirmesinden daha güvenilir olduğu düşüncesindeyiz.

Pregabalinin postoperatif analjezik etkinliğinin; 12 saat ara ile mükerrer doz kullanılarak HKA yöntemiyle yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılabilceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak preoperatif oral verilen 300 mg pregabalinin; yan etkileri az, anksiyolitik etkisi oldukça iyi düzeyde, olumsuz solunumsal ve hemodinamik etkileri olmaması nedeniyle genel anestezide diğer premedikasyon ilaçlarına alternatif kullanılabilen bir adjuvan olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh P.K. and Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *BJA*. 2008;101(5):700–4.
- Alacacıoğlu A, Yavuzşen T, Diriöz M, Yeşil L, Bayrı D, Yılmaz U. Kemoterapi alan kanser hastalarında anksiyete düzeylerindeki değişiklikler. *UHOD*. 2007;17(2):87-93
- Albert KR, Slutsky A, Ranieri M. Klinik Yogun Bakım. Editör Talu G. Yogun bakım ünitesinde ağrı, anksiyete ve deliryumun monitörizasyonu ve tedavisi. İstanbul: 2009; 51-61.
- Aldemir T. Ağrılı hastalarda ağrı ölçümü. Ağrı. İstanbul 2002; 93-7.
- Andrew Vickers. *Surgery*. Elsevier: 2010; 28-4.
- Ateş Y. Opioidler. In: Yücel A. ed. *Postoperatif Analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti: 2004; 39-54.
- Avi A. Weinbroum. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research*. 2012;65:411– 429.
- Aytaç Y Öztürk E, Said Aydoğan M, Durmuş M, Çolak C, Özcan Ersoy M. Effects of 2 different doses of pregabalin on morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind clinical trial. August 2011;72(4):173-183
- Balaban F, Yağar S, Özgök A, Güllapoğlu H. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2012; 24:175–178.
- Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. Missouri: Mosby; 2000; 117-45.
- Blackburn J, Qureshi A, Amirfeyz R, Bannister G. Does preoperative anxiety and depression predict satisfaction after total knee replacement? *The Knee*. 2012;19: 522–524
- Borsook D, George E, Kussman B, Becerra L. Anesthesia and perioperative stress: consequences on neural networks and postoperative behaviors. *Progress in Neurobiology*. 2010;92:601–612
- Bovill JG: *Opioid drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology*. 1st edi. McCaughey W, Ciarke RSJ, Fee JPR Wallace WFM (eds). Churchill Livingstone, New York: 1997; 227-52.
- Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006;60:336–340.
- Buvanendran A, Kroin J. S. Useful adjuvants for postoperative pain management *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):31-49.

- Buvanendran A, Kroin Jeffrey S, Kari M, Tuman Kenneth J. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. November-December 2010;35(6):535-538
- Buvanendran A, Kroin Jeffrey S. Useful adjuvants for postoperative pain management *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):31-49.
- Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety. *Anesth Analg*. 1991;73:633-640.
- Chan MTV, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Mar;17(3):146-8.
- Choi Yong S, Shim Jae-K, Song Jong W, Kim Jong C, Yoo Young C, KwakYoung L. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery. *Clin J Pain*. January 2013;29(1):9-14.
- Christopher Hebbes, David Lambert. Non-opioid analgesics. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine*. 2010;12(2):69-72.
- Christopher L Wu, Srinivasa N Raja. Treatment Of Acute Postoperative Pain. *Lancet*. 2011;377:2215-25.
- Clifford J. Woolf. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152:2–15.
- Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Wall P.D. Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994; 357-385.
- Domar AD, Everett LL, Keller. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg*. 1989; 69:763-770.
- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79:881-92.
- Erdine S. Ağrı Mekanizmaları, Ağrı, Ed. Erdine S. Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002; 20-9.
- Erdine S. Ağrı semptomları ve tedavisi. 2. basım. İstanbul: Gizben Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti: 2003;1-6.
- Erdine S. editör. Ağrı. Üçüncü baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri: 2007;581-604
- Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık 1993;201-208.
- Ferrante F M, Vadebonconer T R. Postoperative Pain Management. 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1993; 485-518.
- Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg*. 2007;105:1805–15.
- Gianesello L, Pavoni V, Barboni E, Galeotti I, Nella A. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012; 24: 121–126

- Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg.* 1999;89:7-14.
- Glass PSA. Remifentanil: A new opioid. *3 Clin Anesth.* 1995;7:558-63.
- Gonano C, Latzke D, Sabeti M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopedic surgery. *J Psychopharmacol.* 2011;25(2):249–53.
- Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, et al. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain.* 2001;5:119–124.
- Holford NGH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: of pharmacodynamics-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinetic.* 1981;6:429-53.
- Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia.* 1994;49:715-718.
- Işık A. Ağrının Fizyopatolojisi. *Derleme, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* Ağustos 2005;51(2):8-13.
- Jokela^a R, Ahonen J, Tallgren M, et al. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2008;100:834–840.
- Jokela^b R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain.* 2008;134:106–112.
- Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology.* 1992;77:439–446.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. Ankara, Hacettepe TaçYayıncılık 2000; 981-1004.
- Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology.* 1998 Jan;88(1):25-34.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77:1048-56.
- Kindler C, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients’ anesthetic concerns. *Anesth Analg.* 2000;90:706–12.
- Kissin I. Preemptive analgesia: Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology.* 1996;84:1015-1019.
- Lubenow T R, Ivankovich A D, McCarthy R J. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia.* 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995; 1547-1577.
- Marc F, De Kock, Patricia M. Lavand’homme. Clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2007;21(1):85-98.

- Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2008; 101:535–541.
- Minto CF, Schnider TX, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology*. 1997;86:10-23.
- Morgan CE, Mikhail MS. Nonvolatile anesthetic agents. *Clinical Anesthesia*. 2nd ed. Morgan CE, Mikhail MS (eds). Appleton & Lange, Connecticut 1996, 5: 128-48
- Patel SS, Spencer CM: Remifentanyl. *Drugs* 1996; 52:417-27.
- Morgan GE, Mikhail M S. *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed. London: Appleton and Lange. Publishing 1998; 802-816.
- Morgan GE, Mikhail MS. Çeviri: Lüleci N. *Klinik Anesteziyoloji*. Nobel tıp kitapçevleri; 2002;1(12):137-41.
- Nasr Dalia A, Abdellatif Ayman A. Efficacy of preoperative melatonin versus pregabalin on perioperative anxiety and postoperative pain in gynecological surgeries. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2013;1-5.
- Ofelia L. Elvir-Lazo and Paul F. White. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010; 23:697–703.
- Öner N, Le Compte A. *Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. Boğaziçi Üniversitesi yayınları, No: 333, İstanbul: 1985.
- Öner N. *Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler, Bir Başvuru Kaynağı*. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 3. Basım: 1997; 365-373.
- Öz F. *Anksiyete ve korku, Sağlık alanında temel kavramlar*. İç ve Dış Ticaret A.Ş. Ankara: 2004; 157-175.
- Özcengiz D, Özbek H. *Ağrı. Anestezi El Kitabı*, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti: 1998.
- Plesan A, Hedman U, Xu JX, Wiessen Z: Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg*. 1998;86:825-829.
- Raj PP. *Ağrı taksonomisi, Ağrı*. Ed. Erdine S, Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002: 12-20
- Rawal N. *Postoperatif Ağrı Tedavisi*. Ağrı. Ed. Erdine S. Nobel matbaacılık(2). İstanbul: 2002; 118-35.
- Ready L.M. Acute perioperative pain. In: Miller RD ed. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone: 2000; 2323-2350.
- 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.
- Seto M, Sakamoto Y, Takahashi H, Kita R, Kikut T. Does planned intravenous sedation affect preoperative anxiety in patients? *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2013;42:497–501.

- Sims, A, Anxiety, panic, irritability, phobia and obsession, Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology, W.B. Saunders Company, London: 1995; 299-319.
- Singha Nagendra S, Paul Rajib K, Torjman Marc C, Wainer Irving W. Gabapentin and (S)-pregabalin decrease intracellular d-serine concentrations in PC-12 cells. *Neuroscience Letters*. 2013;535:90–94.
- Siok Chester J, Taylor Charles P, Hajo's M. Anxiolytic profile of pregabalin on elicited hippocampal theta oscillation. *Neuropharmacology*. 2009;56:379–385.
- Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg*. 1999 Mar;88(3):659-61.
- Spreng U, Dahl V, Ræder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:571–6.
- Stephens J, Lâskîn B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology*. 2003; 42:40–52.
- Stoelting KR, Miller DR. *Temel Anestezi*. Çev. Ed. Akkaya ÖT, Ates Y, Batislam Y. Günes Tıp kitapevi, 2010:563-58.
- Stuart A. Montgomery, Barry K. Herman, Edward Schweitzer and Francine S. Mandel. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2009;24:214–222
- Sweeney C, Bruera E. Opioids, İn: *Handbook of Pain Management*. Mel Zack R, Well PD, editors. Edinlourg, Churchill Livingstone: 2003; 13-30.
- Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi Dergisi*. 2001;9(1):48-51.
- Şentürk NM, Şentürk E. Preemptif analjezi. İn: Yücel A. ed. *Postoperatif Analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. şti: 2004; 19-26.
- Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1007–14.
- Tunstall ME. Awareness caesarean section and the isolated forearm technique. *Anaesthesia*. 1990;45(8):686.
- Uyar M. Postoperatif Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı ölçümü, *Postoperatif Analjezi*, Ed. Yücel A. Mavimer matbaacılık, İstanbul: 2004; 27-36.
- Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988;33:289-290.
- Wang Z, Pang Raina D, Hernandez M, Ocampo Marco A, Holschneider Daniel P. Anxiolytic-like effect of pregabalin on unconditioned fear in the rat: An autoradiographic brain perfusion mapping and functional connectivity study. *NeuroImage*. 2012;59:4168–4188.

- Warner DS, Hindman B.J, Todd M, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg.* 1996;83:348-53.
- White P, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose ranging study. *Anesth Analg.* 2009;108:1140–5.
- Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983;306:686-688.
- Yücel A, Öztürk E, Said Aydoğan M, Durmuş M, Çolak C, Özcan Ersoy M. Effects of 2 different doses of pregabalin on morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind clinical trial. *Current Therapeutic Research.* August 2011;72(4):173-183.
- Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık&Yayıncılık: 1997;5-19.
- Zhang J, Ho K. Y, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia.* 2011;106(4):454–62.