

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**Diz Artroskopisi Vakalarında İntraartiküler Uygulanan  
Deksmedetomidin+Bupivakainin Postoperatif Analjezik  
Etkinliğinin Bupivakain İle  
Karşılaştırılması**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yavuz ÇEÇEN**

SAMSUN-2017

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**Diz Artroskopisi Vakalarında İntraartiküler Uygulanan  
Deksmedetomidin+Bupivakainin Postoperatif Analjezik  
Etkinliğinin Bupivakain ile  
Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yavuz ÇEÇEN

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ebru KELSAKA

SAMSUN-2017

# TEŞEKKÜR

Tıp fakóltesi ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarıma, tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Ebru Kelsaka'ya, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐtıđımız çok kıymetli asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathanede birlikte çalıŐtıđım hemŐire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteğini her an hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve kardeŐlerime,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tanıdığım günden bu yana hayatımın merkezinde olan, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, hayatıma renk katan biricik hayat arkadaşım AyŐe'ye, Varlıklarıyla beni mutlu eden çok kıymetli ve en değerli varlıklarım, oğlum Mehmet Yiğit ve kızım Defne'ye

Sonsuz sevgi, saygı ve teŐekkürlerimle...

**Dr. Yavuz ÇEÇEN**  
**SAMSUN- 2017**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR.....	60

## KISALTMALAR

- ark:** Arkadaşları  
**ASA:** Amerikan anesteziyoloji derneği  
**cc:** santimetre küp  
**CGRP:** Kalsitonin gen ilişkili peptit  
**cm:** Santimetre  
**COX:** Siklooksijenaz  
**DKB:** Diastolik kan basıncı  
**DKG:** Dorsal kök ganglionu  
**dk:** Dakika  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EtCO<sub>2</sub>:** Endtidal karbondioksi  
**FEV<sub>1</sub>:** Zorlu 1. saniye ekspiratuar volüm  
**ia:** İntraartiküler  
**ISAP:** International association for the study of pain  
**iv:** İntravenöz  
**KAH:** Kalp atım hızı  
**KİBAS:** Kafa içi basınç artışı sendromu  
**kg:** kilogram  
**MAO:** Monoamin oksidaz  
**mcg:** Mikrogram  
**mg:** Miligram  
**m/sn:** milisaniye  
**MPQ:** Mc gill pain questioner  
**n:** Örneklem büyüklüğü  
**NIBP:** Non invaziv blood pressure  
**NMDA:** N-metil D-aspartat  
**NRS:** Numaeric rating skala  
**NSAİİ:** Non steroid antiinflamatuvar ilaç  
**OAB:** Ortalama arter basıncı  
**PET CT:** Pozitron emisyon tomografisi  
**Ph:** Power of hidrojen

**PID:** Ağrı şiddeti farkı

**Preop:** Preoperatif

**Postop:** Postoperatif

**RSS:** Ramsey sedasyon skalası

**sf:** Serum fizyolojik

**SF-MPQ:** MPQ nun kısa formu

**SKB:** Sistolik kan basıncı

**SPID:** Total ağrı şiddeti farkı

**SpO<sub>2</sub>:** Periferik oksijen saturasyonu

**Sn:** Saniye

**VAS:** Vizüel analog skala



# TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Başlıca opioid reseptörleri (\*Endojen opioidler)
- Tablo 2.** Lokal anestezi ajanlarının farmakokimyasal özellikleri
- Tablo 3.** Amid ve ester grubu lokal anesteziğler arasındaki farklar
- Tablo 4.** Ramsey sedasyon skalası
- Tablo 5.** Bromage skalası
- Tablo 6.** Grupların demografik özellikleri
- Tablo 7.** Gruplara göre preoperatif dönem VAS değerleri
- Tablo 8.** Gruplara göre postoperatif dönem VAS değerleri
- Tablo 9.** Gruplara göre analjezik kullanım oranı
- Tablo 10.** İlk analjezik tüketim zamanı
- Tablo 11.** İntraoperatif dönem gruplarda görülen yan etkiler
- Tablo 12.** Postoperatif dönem görülen yan etkiler
- Tablo 13.** Preoperatif dönem parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması
- Tablo 14.** İntraoperatif dönem KAH değerleri
- Tablo 15.** İntraoperatif dönem SKB değerleri
- Tablo 16.** İntraoperatif dönem DKB değerleri
- Tablo 17.** İntraoperatif dönem OAB değerleri
- Tablo 18.** İntraoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri
- Tablo 19.** İntraoperatif dönem solunum sayısı değerleri
- Tablo 20.** İntraoperatif dönem Ramsey sedasyon skalası değerleri
- Tablo 21.** Spinal blok değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 22.** Postoperatif dönem KAH değerleri
- Tablo 23.** Postoperatif dönem SKB değerleri

**Tablo 24.** Postoperatif dönem DKB değerleri

**Tablo 25.** Postoperatif dönem OAB değerleri

**Tablo 26.** Postoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri

**Tablo 27.** Postoperatif dönem grupların solunum sayısı değerleri

**Tablo 28.** İntrooperatif dönem Ramsey sedasyon skalası değerleri

**Tablo 29.** Hasta memnuniyeti değerleri





# ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Vizüel Analog Skala (cm)
- Şekil 2.** Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve moleküler yapısı
- Şekil 3.** Bupivakainin moleküler yapısı
- Şekil 4.** VAS skoru
- Şekil 5.** İntraoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)
- Şekil 6.** İntraoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)
- Şekil 7.** İntraoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)
- Şekil 8.** İntraoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)
- Şekil 9.** İntraoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)
- Şekil 10.** İntraoperatif dönem solunum sayısı değerleri (ss/dk)
- Şekil 11.** Postoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)
- Şekil 12.** Postoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)
- Şekil 13.** Postoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)
- Şekil 14.** Postoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)
- Şekil 15.** Postoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)
- Şekil 16.** Postoperatif dönem solunum sayısı değerleri

## ÖZET

Postoperatif ağrı hastalarda morbiditeyi, hastanede kalış süresini artırmakta, rehabilitasyonu geciktirmektedir. Diz artroskopisi vakalarında postoperatif ağrı tedavisi için NSAİİ, opioid ilaçlar, alfa-2 agonistler, sinir blokları, intraartiküler yolla ilaç kullanımı gibi çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda; diz artroskopisi vakalarında bir alfa-2 agonist ilaç olan deksmedetomidin, bupivakainle beraber, intraartiküler yolla kullanımının postoperatif ağrıya olan etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

**Materyal ve metod;** Çalışmamız 2016-2017 yıllarında spinal anestezi ile diz artroskopisi operasyonu geçiren hastalarda, yerel etik komite onayı alınarak randomize, prospektif bir şekilde yapıldı. Hastalara çalışma konusunda bilgi verilip onayları alındı. Çalışmamızda 18 ile 60 yaş arası ASA 1-2 olan toplam 60 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldılar:

Grup B'de (Bupivakain + Serum fizyolojik) intraartiküler olarak 20 cc Bupivakain (% 0,25) + 1 cc Serum fizyolojik toplam 21 cc, Grup D'de (Bupivakain + Deksmetomidin) intraartiküler olarak 20 cc Bupivakain (% 0,25) + 100 mcg Deksmetomidin (1 cc) toplam 21 cc ameliyat sonunda intraartiküler verildi.

Postoperatif VAS > 4 olan hastalara deksketoprofen trometamol iv yapılması devamında ağrısı olup VAS > 4 olan hastalara da tramadol 0,5 mg/kg iv yapılması planlandı.

Postoperatif 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde SKB (sistolik kan basıncı), DKB (diyastolik kan basıncı), KAH (kalp atım hızı), SpO<sub>2</sub> (periferik O<sub>2</sub> saturasyonu) değerleri, solunum sayısı, VAS (vizüel analog skoru), RSS (ramsey sedasyon skoru), yan etki profili, 24. saatin sonunda hasta memnuniyeti, mobilizasyon süresi, ilk analjezik tüketim zamanı ve analjezik yapılan hasta sayısı kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik ve hemodinamik veriler benzerdi. Hastaların postoperatif VAS değerlerine bakıldığında; Grup D'de Grup B'ye göre 2, 4, 6 ve 12 saatlerdeki hareket VAS değeri anlamlı olarak düşük bulundu. Gruplarda ek analjezik kullanım oranlarına bakıldığında; Grup D'de Grup B'ye göre anlamlı olarak düşüktü. İlk analjezik tüketim zamanı Grup B'de 251,7 ± 51,4 dk, Grup D'de ise 473,3 ± 106,7 dk olarak gözlemlendi. Yan etkilere bakıldığında iki grup arasında fark bulunamadı.

**Sonuç:** Diz artroskopisi vakalarında deksmedetomidin+bupivakain kombinasyonunun intraartiküler olarak kullanılmasının sadece bupivakain kullanımına göre postoperatif ağrıyı,

analjezik ihtiyacını anlamlı olarak azalttığı, ilk analjezik tüketim zamanını uzattığını gösterdik.

**Anahtar kelimeler:** Deksmetomidin, bupivakain, intraartiküler, postoperatif ağrı, artroskopi.



## ABSTRACT

Postoperative pain increases the morbidity and length of hospital stay and also delays rehabilitation. Various medications such as NSAIDs, opioid drugs, alpha-2 agonists, nerve blocks, and medication use via intraarticular route are used for the postoperative pain management of the cases undergoing knee arthroscopy. The present study aimed to evaluate the effect of dexmedetomidine, an alpha-2 agonist drug, and bupivacaine combination via intraarticular route on the postoperative pain in cases undergoing knee arthroscopy.

**Materials and Methods:** Our study was conducted as a randomized prospective study on the patients undergoing knee arthroscopy under spinal anesthesia between 2016 and 2017 after obtaining approval from the Local Ethics Committee. The patients were informed about the study and their consents were obtained. A total of 60 patients aged between 18 and 60 years with the ASA score of 1-2 were divided into two groups in a randomized manner:

Twenty cc Bupivacaine (% 0.25) + 1 cc Serum Physiological (in total 21 cc) were administered to Group B (Bupivacaine + SF) while 20 cc Bupivacaine (% 0.25) + 1 cc (100 mcg) Dexmedetomidine (in total 21 cc) were administered to Group D (Bupivacaine + Dexmedetomidine) via intraarticular route at the end of the operation.

IV administration of dexketoprofen trometamol was planned for the patients with postoperative VAS score > 4 and afterwards the patients with pain and VAS>4 were planned to receive IV administration of tramadol 0.5 mg/kg.

SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), HR (heart rate), SpO<sub>2</sub> (peripheral O<sub>2</sub> saturation) values, respiratory rates, VAS (visual analog scale), RSS (Ramsey sedation score), side effect profile were recorded at 1., 2., 4., 6., 12., 24. hour postoperatively while patient satisfaction, mobilization time, the time to first analgesic consumption and number of patients receiving anesthesia were recorded at 24 hour postoperatively.

**Results:** The demographic and hemodynamic data of the groups were similar. Examining the postoperative VAS values, the VAS scores at movement at 2., 4., 6. and 12. hours postoperatively were found to be significantly lower in Group D compared to Group B. Considering the additional analgesic use of the groups, it was significantly lower in Group D compared to Group B. The time to first analgesic use was observed as  $251.7 \pm 51.4$  minutes in Group B whereas it was found to be  $473.3 \pm 106.7$  minutes in Group D. No difference was found between Group D and B in terms of side effects.

**Conclusion:** The intraarticular use of the combination of dexmedetomidine+bupivacaine in cases undergoing knee arthroscopy was shown to reduce postoperative pain and analgesic need and prolonged the time to first analgesic consumption significantly compared to bupivacaine use alone.

**Key Words:** Dexmedetomidine, bupivacaine, intraarticular, postoperative pain, knee arthroscopy.



# 1. GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan, akut, nosiseptif özellikte bir ağrı türüdür [1].

Cerrahi işlem sonrasında ortaya çıkan akut ağrı uygun şekilde tedavi edilemediğinde oluşan patofizyolojik değişiklikler periferik ve santral sinir sisteminde sensitizasyona neden olarak ağrının kronikleşmesine sebep olabilmektedir [2-4]. Ortaya çıkan bu durum hastanede kalma süresini uzatmakta, tedavinin masraflarını artırmakta ve de postoperatif mortalite ile morbidite artışına neden olabilmektedir [2, 5-8].

Yetersiz postoperatif ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz yönde etkiler, immobil kalma süresini uzatarak istenmeyen pulmoner ve kardiyovasküler problemlere neden olabilir, erken rehabilitasyonu geciktirir [9-11]. Bu nedenle cerrahi işlemlerde uygun ve yeterli analjezinin sağlanması; stresin azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlanması için oldukça önemlidir [12, 13].

Ortopedik cerrahi olgularında postoperatif ağrı kontrolü için birçok değişik yöntem uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden oral ve sistemik ilaç kullanımı, eklem içi ilaç infiltrasyonu ve rejyonel teknikler sık olarak kullanılmaktadır [14-18].

Oral veya sistemik olarak tek başına analjezik kullanımının erken dönem postoperatif ağrıyı azaltma etkinliğinin az olması, opioid kullanımına bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması; rejyonel anestezi tekniklerinin ise postoperatif ağrıyı azaltmada oldukça etkili olmalarına rağmen, bilgi ve beceri gerektiren yöntemler olmaları nedeni ile çoğu zaman uygulanamamaktadır [2, 19, 20].

İntraartiküler analjezide sıklıkla lokal anestezikler ve/veya opioidler kullanılmaktadır. İntraartiküler analjezide farklı ilaçların da (alfa-2 adrenerejik agonistler, kortikosteroidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, disosiyatif özellikli anestezikler vb) etki gösterecekleri düşünülmekte ve kullanılmaktadır [21-23].

Bu çalışmada; spinal anestezi ile total diz artroplastisi yapılacak olgularda erken postoperatif ağrı tedavisi için intraartiküler olarak uygulanan deksmedetomidin+bupivakainin postoperatif analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık

## 2. GENEL BİLGİLER

Ağrı kelimesinin anlamı latince ceza, işkence ve intikam anlamında olan ‘poena’ (pain)’ kelimesinden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Teşkilatı’na (International Association for the Study of Pain, IASP) göre ağrı; vücudumuzun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedenden kaynaklanan yada kaynaklanmayan, kişinin geçmişte hissettiği deneyimleri ile ilgili olan sensoryal, emosyonel ve hoş kabul edilmeyen bir duyu olarak tanımlanır [24, 25].

Çok boyutlu bir deneyim sayılan ağrı; süresine göre (akut, kronik), nörofizyolojik mekanizmasına göre (nosiseptif, nöropatik, psikojenik), etyolojisine göre (kanser ağrısı, postherpetik ağrı veya postoperatif nevralsi) ve lokalizasyonuna göre (baş ağrısı, sırt ağrısı, yüz ağrısı vb) sınıflandırılabilir [26].

Postoperatif ağrı kutanöz, derin somatik ve visseral olarak üç bileşeni bulunan cerrahi travma ile başlayıp dokunun iyileşmesi ile giderek azalma gösteren akut patolojik bir ağrıdır [27-29].

### 2.1. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi

Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirlerinin yerlerine kullanılan, birbirleriyle ilişkisi olan fakat tamamen aynı sayılmayan iki kavramdır.

“Nosisepsiyon”; nosi’den (Latince zarar ve de yaralanma) köken alan, travmatik veya noksiyus uyarılara nöral yanıtları tanımlamak için kullanılan terimdir. Dokuda oluşan hasar hakkındaki bilgiyi elde eden özelleşmiş olan duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonları sonucunda ortaya çıkan impulsların, periferden başlayarak kortekse doğru iletilmesini içerir. Kısacası ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır.

Nosisepsiyonun bütünü ağrı oluşturur ama her oluşan ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Hastalar noksiyus uyarı olmaksızın da ağrıyı hissedebilir. Bu nedenle ağrı klinik olarak; nosisepsiyon kaynaklı olan akut ağrı ve nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat davranışsal ve psikolojik olan faktörlerin de çoğunlukla rol aldığı kronik ağrı olarak da sınıflandırılabilir [29-31].

Ağrılı uyarın, periferden serebral kortekse birinci, ikinci ve üçüncü nöronlar aracılığıyla iletilmektedir.

### **2.1.1. Birinci sıra nöronlar**

Vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında birinci sıra nöronların hücre gövdeleri bulunur. Primer afferent nöronların bir ucu periferik dokularda innerve ettiği kısımlara uzanarak periferik nosiseptörleri oluşturur. Periferik afferent nöronların diğer ucu ise ikinci sıra nöronlar ile sinaps yapmak için spinal korddaki dorsal boynuzda uzanır. İpsilateral seyreden dorsal boynuzun gri cevherinde 1-3 segment aşağı veya yukarı seyrettikten sonra ikinci sıra nöronlarla birlikte antero-lateral boynuz sempatik nöronları ve anterior boynuz motor nöronları ile de sinaps yapar [31-33].

### **2.1.2. İkinci sıra nöronlar**

İkinci sıra nöronları A $\delta$ , A $\beta$ , C liflerinden noksiyus olmayan uyarıları alır ve ağrının modülasyonunda önemli rol alır. Spinal kordun gri cevheri Rexed tarafından 10 laminaya ayrılmıştır ve gri cevherin dorsal boynuzunu oluşturan ilk altı lamina primer afferent nöronlardan iletilen noksiyusun modüle edildiği gerçek alandır. İkinci sıra nöronlar spinal kordda kontralateral tarafa ilerleyerek spinotalamik traktusu oluşturur. Spinotalamik traktusun lateral tarafı (neospinotalamik yol) ağırlı uyarıların başlangıcı, şiddeti, süresi ve lokalizasyonu konusunda bilgi verir. Medial tarafı (paleospinotalamik yol) ise ağrının otonomik ve hoş gitmeyen emosyonel özelliklerini iletmeyi sağlar, davranışsal durumlarla da etkilenir [31, 32].

#### **2.1.2.1. Çıkan yollar**

##### **1. Spinotalamik traktus**

Primer afferent nöron, dorsal boynuzda ilk başta Rexed laminalarından I ve V'de bulunan ikinci sıra nöronla sinaps yapıp, anterior komissürde karşı tarafa geçerek spinal kordun kontralateralinde asıl ağrı yolu olan spinotalamik traktusu oluşturur. Spinotalamik traktus liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus, lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak iki adet fonksiyonel bölgeye ayrılır. Neospinotalamik yol talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıları iletir ve ağırlı uyarıların lokalizasyonu, süresi, başlangıcı ve şiddeti konusunda bilgi verir.



Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmakta ve medial talamusa projeksiyon vermektedir. Ağrının hoş gitmeyen emosyonel ve otonomik özelliklerini iletirken davranışsal durumdan da etkilenir [31, 32].

## **2. Alternatif ağrı yolları**

Bazı hastaların kontralateral spinotalamik traktusuna ablasyon yapılması sonrası da ağrı duymaları, spinal kordun dorsal bölgesinde de ağrıyı algılayabilen yolların var olduğunu düşündürmektedir [34]. En önemli alternatif ağrı yolağı sayılan spinoservikal traktus; ‘dorsolateral funiculus’ da yer almaktadır. Lateral servikal nukleusa çaprazlaşmadan çıkar ve kontralateral talamusta sonlanır. Spinoretiküler traktus; ağrının algılanmasından, ağrılı uyarana cevap olarak otonomik ve uyarıcı yanıtların iletilmesinden sorumlu olup, ağrının modülasyonuna ait olan kontrol sisteminde bulunan hücrelerde sonlanmaktadır [35].

### **2.1.3. Üçüncü sıra nöronlar**

Talamusta bulunan üçüncü sıra nöronlar, korteksin ağrıyı algılayıp lokalize edebilen somatik duysal alanlarına lifler gönderir. Bu ağrıyı algılayan alanlar parietal korteksin postsantral girusu ve silvian fissurun superior duvarıdır. Ağrının algılanabilmesinde bunlardan başka ek alternatif ağrı yolları da bulunur [31, 32, 36].

## **2.2. Nosisepsiyonun fizyolojisi**

### **Nosiseptörler**

Nosiseptörler primer afferent nöronların inerve ettikleri dokulara doğru uzanan uçlarındaki serbest sinir uçlarına denir. Nosiseptörler miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin sonlandığı yüksek eşişe sahip reseptörlerdir ve uyarıların şiddeti deşarj hızlarına bakılarak belirlenmektedir. Nosiseptörler en fazla deride bulunmak üzere eklem kapsülü, periost, periton, plevra, tendonlar, organ ve kaslarda lokalizedir. Birkaç nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

- I) Kimyasal ve mekanik hasarı algılamalarına göre;

a) Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Myelinli A $\delta$  liflerinden oluşmakta olup, akut, batıcı, keskin ve lokalize, hızlı ağrıyı iletirler (sıkıştırma, iğne batması gibi). İletim hızı 5 – 30 m / sn'dir.

b) Polimodal nosiseptörler: Myelinsiz ince A $\beta$  ve C liflerinden oluşurlar. En sık bulunan ağrı reseptörleridir. Kronik, diffüz, donuk, yanıcı ve yavaş ağrıyı iletirler. Alojenler (ağrıyı oluşturan mediyatörler), aşırı basınç ve ısının uç değerleri (>42°C ve <18°C) reseptörleri tetikleyebilirler. İletim hızı 0.5-2 m/sn'dir.

c) Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyona karşı yanıt verirler.

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

a) Somatik Nosiseptörler

Yüzeysel Nosiseptörler: Cilt, muköz membranlar ve subkutanöz dokularda yer almaktadır. İyi lokalize olurlar, keskin, oyulma, batma veya yanma tarzında ağrıya neden olabilmektedir.

Derin Somatik Nosiseptörler: Tendon, eklem, kas veya kemikte bulunurlar. İyi şekilde lokalize edilemeyen künt ağrılara neden olur. Noksiyus uyarılara karşı kutanöz nosiseptörlerden daha az miktarda duyarlıdır.

b) Visseral Nosiseptörler: İç organlarda bulunan, genellikle inflamasyon ve iskemiye karşı yanıt veren sessiz, polimodal nosiseptörlerden oluşur. Kalp, testis, akciğer gibi bazı organlarımızda spesifik nosiseptörlerin bulunduğu düşünülmektedir.

Nosisepsiyonun ağrı olarak algılanabilmesi için dokuda oluşan hasar hakkında bilgi elde eden özelleşmiş olan duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonlarıyla ortaya çıkan impulsun periferden başlayarak kortekse doğru iletilmesi gerekmektedir. Ağrı hissini oluşmasının sadece impulsun kortekse doğru iletimiyle kısıtlı olmadığı, kompleks bir süreç sonucu olduğu kabul görmektedir [8, 37, 38].

### **2.3. Ağrının kimyasal mediyatörleri**

Ağrıyı ileten afferent nöronlara çok sayıda eksitatör aminoasit ve nöropeptit, nörotransmitter olarak aracılık eder. Ağrının kimyasal mediyatörleri; ekzojen ve endojen doku hasarı oluşmasıyla ortaya çıkan potasyum, adenozin trifosfat, serotonin, kalsitonin gen-ilişkili peptit (CGRP), histamin, bradikinin, bazı prostoglandinler, P maddesi gibi aljezik olan maddelerdir.

Dorsal boynuz hücrelerinde ağrı sinyallerinin iletilmesinde esasen iki tip nörotransmitter yer almaktadır: Glutamat ve nöropeptitler. Glutamat; A-delta liflerinin terminal kısımlarından salgılanan ve dorsal boynuzda bulunan projeksiyon hücrelerinde çok kısa ya da çok uzun süreli depolarizasyon oluşturabilen bir nörotransmitterdir. Nöropeptitler; C liflerinin eksitasyonu sonucu, projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyon oluşturan nörotransmitterlerdir [39-41]. Substans P maddesi, dorsal boynuzdaki birinci sıra nöronlar tarafından sentezlenir. Nöroreptörleri sensitize eder ve mast hücrelerinden histamin, trombositlerden potent olan bir vasodilatör ve lökositler için kemotaktan özellikle olan serotonin salınımına neden olan bir nörotransmitterdir [8, 31].

## 2.4. Ağrının iletimi

Ağrılı uyarılar dört aşamadan geçerek üst merkezlere iletilir [42]:

- a) Transdüksiyon (dönüşüm): Enerji dönüşümü bu aşamada gerçekleşir. Ağrılı uyarının periferik sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
- b. Transmisyon (iletim): Nöroreptörlerce algılanmakta olan ağrı bilgisinin omuriliğe ve daha üstteki merkezlere duysal sinirler boyunca iletildiği aşamadır. Bu iletim miyelinli delta A lifleri ve miyelinsiz C lifleri ile sağlanmaktadır.
- c. Modülasyon: Başlıca spinal kord seviyesinde gerçekleşen, farklı nöral etkileşimlerle nöroreptif iletimlerin modifikasyonundan oluşur.
- d. Persepsiyon (algılama): Modülasyonun, dönüşüm ve iletimin kişinin kendisine özgü olan psikolojisiyle sentez edildiği sonuncu olaydır ki bu etkileşimin sonucunda ağrı olarak algıladığımız emosyonel ve subjektif tecrübeleri meydana getirir. Analjezik tedavi için hedef noktaları bu aşamaların herbiri oluşturmaktadır [31, 39, 43, 44].

## 2.5. Patofizyolojik ağrı süreçleri

Normalde ağrı oluşumu, impulsların beyine miyelinli (A $\delta$ ) lifleri ve/veya miyelinsiz (C) nöroreptif sinir lifleriyle iletilmesiyle meydana gelir. Bu afferent sinir liflerinin duysal sinir uçları normal fizyolojik koşullar dahilinde sadece güçlü ve zararlı olan uyarılarla aktive olurlar ve bu liflerle gelen uyarı beyinde ağrı duygusu olarak algılanmaktadır [42].

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci mevcuttur.

a) Periferik sensitizasyon: Dokuda meydana gelen travma, infeksiyon gibi durumlar, nosiseptör sinir uçlarının aşırı duyarlı hale gelmesine sebep olur. Aşırı duyarlılığa bağlı olarak önceden zararlı olmayan zayıf uyaranlar nosiseptörleri aktive ederek ağrı oluşmasına neden olurlar. Periferik sensitizasyona bağlı oluşan hassasiyetin prostaglandinler ve bradikinin gibi inflamatuvar mediatörler ile indükledikleri ayrıca inflamasyon belirtileri olan lokal doku ödemi, ısı artışı ve noksiyus uyarı duyarlılığında sorumlu olduğu öngörülmektedir.

İnflamasyon tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler kimyasal mediyatör sentezini belirli basamaklarda bloke ederek etkilerini azaltır.

b. Patofizyolojik ağrı: Aşırı şekilde uyarılabilir hale gelmiş duysal nöronların yolakları üzerinde bulunan anormal bölgelerden deşarj olmalarıyla oluşabilir. Hasarla ilişkili dorsal kök gangliyonu ve sinir hasarı olan bölge, ektopik ateşlenmenin olduğu en önemli bölgelerdir. Periferik nöropatide de bu durum gözlenir.

c. Amplifikasyon artışı: Omuriliğimizde ve beynimizde bulunan ileti yolaklarında meydana gelir. Bu tipte amplifikasyon, periferik nosiseptörlerde inflamasyonun sebep olduğu periferik duyarlılaşma ile orantılı olarak oluşan merkezi duyarlılaşma (santral sensitizasyon) olarak isimlendirilir. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeninin bozulmasından dolayı duyulan ağrıda yükselme olur. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu, merkezi duyarlılaşma ile yakından ilişkilidir. Bu durum NMDA antagonistleri kullanılarak durdurulabilir. Kaynağı neden kaynaklanırsa kaynaklansın ağrılı olan inputlarla olduğundan, merkezi duyarlılaşma hem nöropatik ağrıda hem de inflamatuvar ağrıda büyük rol alır [26].

“Kapı Kontrol Teorisi”, bugün de kabul gören, 1965 yılında Wall ve Melzack’ın ortaya koyduğu; ağrılı uyarının spinal kordda olan kontrolü ile buradan daha üst merkezlere geçişini açıklayan bir teoridir [42]. Kapı kontrol teorisine göre, beyne doğru gelen afferent nosiseptif impulslar, eksitator olan ara nöronları aktive ederken, inhibitör olan ara nöronları inhibe etmektedir. Bununla birlikte geniş myelinli liflerin aktivasyonuna bağlı olarak aktive olan inhibitör olan ara nöronlar, projeksiyon nöronlarını inhibe ederler ve ağrı impulslarının geçişini durdururlar [42].

## 2.6. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri

Hastaların optimal tedavi edilebilmesi için ağrının ortak olan bir dil ile doğru bir şekilde ölçülmesi ve değerlendirilmesi şarttır. Etkili bir ağrı değerlendirmesinde oluşan ağrının yeri, şiddeti, ağrının karakteri, eşlik eden semptomlar ve ağrının duygusal boyutu da göz önünde bulundurulmalı, değerlendirilmelidir. Ağrı şiddetinin ölçülebilmesi için farklı yöntemler geliştirilmişse de günümüzde tüm hastalara uygulanabilecek olan objektif bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan ölçüm yöntemleri objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılabilir [45-47].

### 2.6.1. Objektif (Tip 1) ölçümler

Tip 1 ölçümler üç ana grupta toplanabilir.

#### a) Fizyolojik yöntemler

Kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı gibi vital bulgulardaki değişiklikler ile plazma kortizolü ve plazma katekolamin düzeyindeki yükselme gibi parametreleri içerir. Postoperatif hastalarda özellikle bu parametreleri değiştirebilecek pekçok durum söz konusu olduğu için kullanışlı bir ölçüm yöntemi değildir.

#### b) Nörofarmakolojik yöntemler

Hastanın cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeylerindeki düşüşler gibi ölçümleri içerir. Bu değerleri etkileyen ağrı dışında çeşitli faktörler söz konusudur.

#### c) Nörolojik yöntemler

Hastada sinir iletim hızı ölçümü, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi (PET CT) gibi yöntemler incelemesi zor olan aynı zaman da pahalı yöntemlerdir.

## 2.6.2. Subjektif (Tip 2) ölçümler

### 2.6.2.1. Tek boyutlu yöntemler

Tek boyutlu yöntemler yakın zamana kadar oluşan ağrının şiddetinin değerlendirilmesi ve ağrının tedavi ile birlikte değişen kalitesinin olduğunu öngören yöntemlerdir. Günümüzde artık bu yöntemler, ağrının şiddeti ile birlikte ağrının azalması, hastanın konforu, hastanın memnuniyeti ve hastalarda bulantı gibi diğer subjektif değerlerinde ölçülmesinde kullanılabilir. Bu sebeplerle ölçümlerin güvenilirliklerini arttırmaya yönelik olan değişik skalalar oluşturulmuştur.

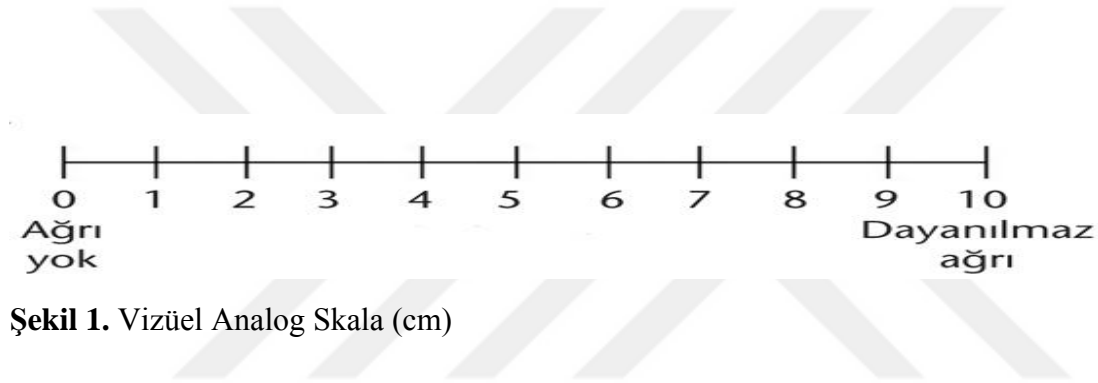
#### a) Sayısal derecelendirme skalası (Numeric Rating Scale-NRS):

Subjektif olarak ağrının değerlendirilmesinde en fazla olarak kullanılan ve en basit olan ölçüm yöntemidir. Hastaların ağrı şiddetinin sayısal değerlere dönüştürüldüğü skalalara denir. Hasta ağrısının şiddetini; yok (0) veya olabilecek en şiddetli ağrı (100) gibi bir skalada belirtilebileceği gibi 0-10 arasındaki bir skalada da ne derecede bir ağrı duyduğunu ifade eder. Bu skalalar ağrısı olan hasta tarafından kolaylıkla anlaşılabilir gibi, hem yazılı hem de sözlü pratikte kolayca uygulanabilir [47].

b) Kategori derecelendirme skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette olan ağrıyı ifade eden bir dizi basit ve tanımlayıcı kelimelerden oluşmaktadır. Hastanın kendi durumunu en iyi şekilde ifade edebildiği kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Hastanın ağrısını tanımlayan kelime olarak hafif, rahatsızlık verici, huzursuz edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler sıralanır. Bununla birlikte ağrı yok (0), hafif ağrı (1), orta şiddette ağrı (2), şiddetli ağrı (3) kelimelerinden oluşturulmuş olan 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da bulunmaktadır. Bu skalaların eleştirilmiş olan yönlerinden biri tanımlayıcı olarak kullanılan kelimelere eşit olan aralıklarla numara verilmiş olmasıdır. Bu skalaların avantajı ise hastanın operasyon sonrası dönemde hatırlayabileceği yere kadar olan ağrısını sonradan sağlıklı şekilde ifade edebilir olmasıdır [48-52].

c) Vizüel Analog Skala (VAS): Basit, kolay, tekrar yapılabilen, etkin olan, minimal düzeyde araç gereksinimi olan ve bu özelliklerinden dolayı en çok tercih edilen ağrı değerlendirme skalalarından biridir. VAS, vertikal şekilde çizilmiş olan 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşturulur. Bu oluşturulan çizginin bir ucu ağrısızlık, diğer ucunun ise hissedilebilecek en

şiddetli ağrıyı temsil ettiği varsayılarak bu 10 cm'lik çizgi üzerinde hastadan ağrısının şiddetine denk olduğunu düşündüğü yere işaret koyması istenilir. VAS'ın en değerli sayılan avantajı ise oran skalası özelliğinde bir skala olmasıdır. Ancak postoperatif dönemde iyi şekilde derlenememiş, koopere olamamış hastalarda güvenilirliği yeterli sayılmamaktadır. Değerlendirmelerin anlık olarak olması da bir dezavantaj sayılır. Bu problem, aralıklı tekrarlar yapılarak bir miktar azaltılabilir. Son zamanlarda kategori ve VAS skorlarından yararlanarak elde edilen bazı skorlamalar da kullanılmaya başlanmıştır. Belli bir zamandaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılmasıyla PID (ağrı şiddeti farkı) elde ediliyor iken ve gözlem boyunca ortaya çıkan PID değerlerinin toplamı ile de SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerlerine ulaşılmaktadır. Bu parametrelerin elde edilmesi istatistiksel veriler için de kolaylık sağlayabilmektedir [7, 53] .



Şekil 1. Vizüel Analog Skala (cm)

### 2.6.2.2. Çok boyutlu yöntemler

Bu yöntemler kullanılarak ağrının şiddetinin yanı sıra yeri, süresi, niteliği, değişim miktarı ve eşlik eden problemler sorgulanabilmektedir.

- Mc Gill Ağrı anketi (Mc Gill Pain Questioner-MPQ)
- MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)
- MAPS anketi
- Ağrı günlüğü
- Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri

[47, 50-52].

## 2.7. Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi girişimin başlamasıyla ortaya çıkan ve yaranın iyileşmesi ile sonlanan akut, nosiseptif bir ağrı tipidir. Postoperatif ağrı genel olarak 12-72. saatlerde daha şiddetli olabilmekle birlikte günler boyunca hatta haftalar boyunca sürebilmektedir [1, 54]. Cerrahi müdahaleye bağlı doku hasarına sekonder salgılanan aljezik maddeler olan prostaglandinler, serotonin, bradikinin, histamin, 5-hidroksitriptamin ve P maddesi, A delta lifleri ve C sinir lifleri ile sinir sisteminde iletilen noksiyus uyarının oluşmasına neden olur. Spinal kordda kompleks modülasyon ile iletim devam eder. Bazı uyarılar anterior ve anterolateral boynuzlara geçerek iskelet kas tonusunda artış, oksijenin tüketiminde artış, kas spazmı ve laktik asit artışına sebep olan segmental refleksler oluşturur. Diğer uyarılar üst merkezlere spinotalamik ve spinoretiküler yollar ile iletilirken bu uyarılar suprasegmental ve kortikal cevaplar meydana getirir. Suprasegmental refleks, sempatik sistem aktivasyonunu artırarak taşikardi, kardiyak yük ve oksijen tüketiminde artış, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalması, metabolizma hızında ve hipotalamik stimülasyonda artışa sebep olmaktadır. Kortikal refleks yanıt ile de huzursuzluk, emosyonel stres, anksiyete ve davranışsal yanıtlar meydana gelir [55].

### 2.7.1. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler [47, 50, 55]

- a) Cerrahinin tipi, süresi ve yeri
- b) Hastaların fizyolojik ve psikolojik yapısı
- c) Preoperatif dönemde hastaların fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanması
- d) Preoperatif dönemde cerrahiye bağlı gelişen ağrılı yanıtın önlenmesi için uygulanan tedaviler
- e) Peroperatif dönemde uygulanan anestezi yöntemleri
- f) Postoperatif komplikasyonların varlığı
- g) Postoperatif bakımın kalitesi



## **2.7.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler**

### **1.Solunum sistemi**

Toraksa ve üst batına yapılan cerrahi müdahale sonrası; tidal volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm ve zorlu 1. saniye ekspiratuar volümde (FEV1) azalma meydana gelir. Refleks mekanizmalar ile ekspirasyon sırasında artmış abdominal kas tonusu ve azalmış diyafram tonusu ile pulmoner kompliyansda azalma, hipoksemi, hiperkarbi ve atelettazi gibi ciddi komplikasyonlar postoperatif dönemde ortaya çıkabilmektedir [55].

### **2.Kardiyovasküler sistem**

Ağrı duymak sempatik nöronlarda uyarı oluşturarak artmış katekolamin salınımı ile plazma katekolamin düzeylerinin normal değerlerinin üzerine çıkmasına sebep olmaktadır. Bu artışa bağlı taşikardi oluşmakta ve sistemik vasküler direnç artmakta, kalbin iş yükünde ve miyokardın oksijen tüketiminde de yükselme görülmektedir. Tüm bu oluşan etkiler özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda olası bir miyokard infarktüsünü tetikleyebilir. Ayrıca mobilizasyonu sınırlayan şiddetli ağrı; hastada venöz stazda, trombosit agregasyonu ve derin ven trombozu riskinde artış meydana getirmektedir [55].

### **3.Gastrointestinal sistem**

Postoperatif dönemde iç organlardan kaynaklanan noisseptif impulsların uyarılması, sempatik tonus artışına, gastrointestinal sistem düz kas tonusunda azalma ve sfinkterin tonusunda artmaya sekonder olarak hastada bulantı, kusma ve ileus oluşmasına sebep olabilir [42].

### **4.Ürogenital sistem**

Sempatik aktivitede artış olması, mesane düz kaslarında refleks inhibisyon; üretra ve mesane motilitesinde azalmaya yol açar. Bu durum üriner retansiyon ve idrar yollarında infeksiyon oluşturabilmektedir [42].

## **5.Psikolojik yanıtlar**

Ağrı duymak hastalarda endişe, korku, mutsuzluk, huzursuzluk ve gerginliğe sebep olur. Buna geceleri uykusuzluk ve/veya uyku kalitesinin bozulması da eşlik edebilir. Hastaların postoperatif yaşanan ağrısının artıp azalmasından korku duyması, endişe etmesi, kontrol kaybı duygusu, depresyon, daha önceki duyduğu ağrı duyumları ve deneyimleri gibi etkenlerin önemli rolü vardır [42].

### **2.7.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri**

Ağrı kontrolü, çeşitli yöntemlerle oluşturulan farmakolojik veya farmakolojik olmayan (mekanik, psikolojik, elektriksel, v.b) metodların kullanımını kapsamaktadır. Ağrının tipi, hastanın ağrıya tepkisi, ağrının şiddeti, altta yatan medikal, sosyal, emosyonel ve çevresel faktörlere göre bu yöntemlerden hastaya özel olan optimal tedavi kombinasyonları oluşturulur. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmakta olan yöntemler aşağıdaki gibi kısaca sıralanabilir; [42]

- a) Analjeziklerin sistemik olarak uygulanmaları (intramusküler yol, intravenöz yol, oral yol, subkutan, transmukozal, transdermal, bukkal yol, intranazal, rektal yol)
- b) Periferik ağrı reseptörlerini bloke etmek için; topikal analjezik madde uygulanması, intraartiküler analjezi, yara yeri lokal infiltrasyonu
- c) Periferik sinir bloklarının uygulanması
- d) Santral blokların uygulanması (Epidural blok, spinal blok, kombine spinoepidural blok)
- e) Stimülasyon yöntemleri kullanılması (Hiperstimülasyon analjezi, akupunktur, transkütan sinir stimülasyonu)
- f) Hasta kontrollü analjezi
- g) Bu yöntemlerin kombinasyonu

### **2.7.4. Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi**

Postoperatif ağrı tedavisinde öncelikli olarak nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, parasetamol, opioid analjezikler, lokal anestezi ilaçları ve adjuvan analjezikler uygulanmaktadır [55].

### 2.7.4.1. Opioid analjezikler

Opioidler; ‘opium’, afyon bitkisinden (papaver somniferum) üretilmiş olan ajanlardır. Opioid terimi; opioid reseptörüne bağlanarak agonist etki ortaya çıkaran, sentetik veya doğal tüm maddeleri kapsar. Birçok akut ağrı sendromunda olan orta ve şiddetli düzeyde ağrının tedavisinde kullanılan analjezik ilaçlar opioid ilaçlardır [5, 56-61]. Günümüzde 20’yi aşkın farklı opioid ilaç farklı amaçlar için tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Bu ilaçlardan morfin ve kodein gibileri doğal yollarla, metadon ve meperidin gibileri sentetik olarak ve diamorfin, buprenorfin gibileri ise yarı sentetik yollarla üretilmektedir. Opioidler tanımlanmalarına kolaylık getirmek amacıyla reseptör etkilerine göre dört alt sınıfa ayrılır [60] ;

1. Agonist etkili (morfin, hidromorfon, diamorfon ve oksikodon)
2. Agonist-Antagonist etkili (pentazosin, nalbufin, dezosin, butorfanol)
3. Kısmi agonist etkili (buprenorfin, naltrekson)
4. Antagonist etkili (nalokson)

Fakat uygulamada kolaylık sağlamak amacıyla güçlü ve zayıf opioidler olarak iki başlık altında incelenebilir. Kodein, dekstropropoksifen, hidrokodon, tramadol zayıf opioidlere, morfin, fentanil, meperidin, metadon ve hidromorfon güçlü opioidlere örnek olarak gösterilebilir [59] .

Anesteziye sıklıkla morfin, fentanil, meperidin, sufentanil, alfentanil ve remifentanil gibi opioid ilaçlar uygulanmaktadır.

### Opioidlerin etki mekanizması

Opioidler etkilerini glukoprotein yapıda olan reseptörler üzerinden göstermektedir. Opioid reseptörleri  $\mu$  (mü),  $\kappa$  (kapa),  $\delta$  (delta),  $\sigma$  (sigma) ve  $\epsilon$  (epsilon) reseptörleridir (Tablo 1). Opioid reseptörleri santral sinir sisteminin birçok yerinde (beyin sapı, nukleus amigdala, talamus, arka hipofiz ve medulla spinalis substantia gelatinosasında) yoğun biçimde olmakla birlikte akciğerlerde, gastrointestinal sistemde, kardiyovasküler sistemde, mesane ve periferde bulunmaktadır. Opioidin reseptöre bağlanması sonucu ortaya çıkan indirgeyici veya uyarıcı yanıt, iyon kanalının şeklinde oluşabilecek bir değişiklikle ya da adenilat siklaz gibi farklı bir

haberci aracılığıyla ortaya çıkar. Opioid ajanların farmakodinamik özellikleri bağlanılan reseptör, bağlanma afinitesi ve reseptörün aktivasyonu ile yakından ilişkilidir [59, 62,63] . Reseptörün aktive olması ağrılı uyarının merkezi sinir sistemine iletilmesini engellediği gibi inen inhibitör yol aracılığı ile de zararlı uyarıları modüle ederek analjezik etki oluşturur.

**Tablo 1.** Başlıca Opioid Reseptörleri (\*Endojen opioidler)

<b>Reseptör</b>	<b>Agonistler</b>	<b>Klinik etki</b>
<b>Mü (<math>\mu</math>)</b>	Morfin, Met-enkefalin*, Fentanil, Beta-endorfin*	Supraspinal ve spinal analjezi ( $\mu 1$ ) Solunum depresyonu ( $\mu 2$ ) Fiziksel bağımlılık, Kas rijiditesi, Öfori, Myozis, Öğrenme, Bellek
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>	Morfin, Butorfanol, Nalbufin, Dinorfin*, Oksikodon	Spinal analjezi, Sedasyon, Diürez, Disfori, Miyozis
<b>Delta(<math>\delta</math>)</b>	Leu-enkefalin* Beta-endorfin*	Analjezi etki, Davranışsal bağımlılık, Epileptojenik
<b>Sigma(<math>\sigma</math>)</b>	Pentazosin Nalorfin	Disfori, Solunum stimülasyonu, Halüsinasyon
<b>Epsilon (<math>\epsilon</math>)</b>	Beta-endorfin*	Stres cevap

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- |                                     |                                |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| 1- Tolerans                         | 10- Solunum depresyonu         |
| 2- Konstipasyon                     | 11- Fiziksel bağımlılık        |
| 3- Psikolojik bağımlılık            | 12- Bulantı, kusma             |
| 4- Sedasyon                         | 13- Konfüzyon                  |
| 5- Disfori                          | 14- Pruritis                   |
| 6- Hipotansiyon                     | 15- Miyoklonus                 |
| 7- İdrar retansiyonu                | 16- Nöroendokrin etkiler       |
| 8- Oddi sfinkteri tonusunun artması | 17- Kserostomi (ağız kuruluğu) |
| 9- Öksürük refleksinin baskılanması | 18- Pulmoner ödem              |

#### 2.7.4.2. Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS)-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) molekül formülü  $C_{16}H_{25}O_2NHCl$  olan sikloheksanol HCl yapısında, santral etkili olan bir analjezik ajandır. Selektif olarak zayıf bir mü opioid reseptörü afinitesiyle analjezik etki ortaya çıkar. Analjezik etkinlik gücü morfinin 1/10'u, reseptör afinitesi de morfinin 1/6000'i kadardır [64].

Tramadol, kodeinin sentetik bir analogu olup analjezik etkisinin bir kısmı serotonin ve norepinefrin alınımının inhibe edilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Santral analjezik etkinliği olmasının yanında periferik sinirlerde olan lokal anestezi etkinliği de ortaya konulmuştur [64]. Hafif ve orta dereceli olan ağrılarda morfin ve meperidine yakın etkinliği olmakla birlikte şiddetli veya kronik olan ağrıda etkinliği yetersizdir. Tramadol'un oral olarak uygulanması sonrası biyoyararlanımı % 68 iken, i.v uygulama sonrası % 100'dür. Tramadol rasemik karışım yapısına sahiptir. Yapısında bulunan (+) enantiomerler mü reseptörlerini bağlar ve serotoninin geri alınmasını inhibe eder. (-) enantiomer ise norepinefrinin geri alınmasını inhibe ederken adrenerjik reseptörlerde stimülasyon ortaya çıkarır [65]. Tramadol karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar yoluyla vücuttan atılır. Odimetil tramadol aktif metabolitidir ve opioid reseptörlerine karşı afinite gösterir. Diğer tüm metabolitleri farmakolojik olarak inaktif haldedir. Eliminasyon yarı ömrü 6 saattir, aktif olan metabolitinin ki ise 7.5 saattir. Analjezik etkisi i.v 15-20 dakika, oral alımda 2 saat sonra pik seviyelere çıkar. Ortalama 6 saat kadar olan analjezik etkinliğe sahiptir. Önerilen maksimum günlük dozu 400 mg'dır [65]. İntravenöz yol ile olan uygulamalarda 5-10 mg/kg'a kadar kan basıncında ve kalp hızında hafif artışa neden olmakta iken daha yüksek dozlarda negatif inotropik etkiye sahiptir. Tramadol tedavi edici dozlarda verildiğinde solunumun depresyonu beklenmez. Morfinle aynı analjezik dozlarda verilse bile daha az oranda solunum depresyonu etkisi görülür. Ayrıca tidal volüm, arteriyel CO<sub>2</sub>, dakika volüm, ventilatuar CO<sub>2</sub> cevabı üzerine belirgin bir etkisi yoktur [66].

Baş dönmesi, bulantı, kusma, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve sedasyon sık olarak ortaya çıkan etkileridir. Yüksek dozlarda kullanımında konstipasyon ve konvülziyona neden olabilmektedir [67]. Tramadole bağlı oluşan analjezi ve ortaya çıkan solunum depresyonu etkisi nalokson kullanılarak tersine çevrilebilir. Bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır. Serotonin geri alınımını inhibe edici etkisi olduğundan MAO inhibitörü alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir [68].

### **2.7.4.3. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar**

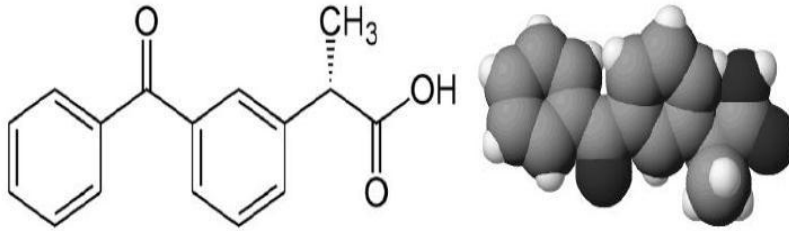
Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar analjezik etkilerini ortaya çıkarmak için periferik sensitizasyon ve hiperajezinin önemli mediyatörleri olan siklooksijenaz (COX) ve prostoglandinlerin sentezini inhibe eden ilaçlardır [69] .

Tek başına kullanılan nonsteroid antienflamatuar ilaçlar genellikle hafif ve orta dereceli ağrılarda yeterlidir. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar; opioidler ve lokal anestejik ilaçlardan farklı bir mekanizma ile analjezi oluşturarak multimodal analjezide kullanılmaktadır. Opioid analjezik ile beraber kullanıldığında; opioid ilaç kullanım ihtiyacını düşürür, opioide bağlı yan etkilerin azalmasını sağlar.

Analjezik yararı olmasına rağmen NSAİİ'lerin perioperatif kullanımında; renal fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal kanama ve kemik iyileşmesinde gecikme gibi bazı yan etkiler oluşabilmektedir. Perioperatif kanama üzerine NSAİİ'lerin etkinliği tartışmalıdır [70]. Perioperatif renal fonksiyon bozukluğu açısından ise normal böbrek fonksiyonlu olan, normovolemik hastalar risk altında sayılmazlar [71] .

#### 2.7.4.4. Deksketoprofen Trometamol

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar grubuna dahil olan analjezik, antienflamatuar ve antipiretik özelliği olan bir ajandır. Kimyasal yapısı (S)-ketoprofen trometamol; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1, 3 propanedrol (S)-3-benzil-alfa metil benzenasetat'dır.



Şekil 2. Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve moleküler yapısı [72]

Deksketoprofen trometamol, NSAİİ'lerden ketoprofenin dekstrorotatuar enantiomerinin suda çözünebilir tuz halindedir. Rasemik ketoprofen, prostoglandin sentezini invitro şartlarda inhibe etme özelliği olan ajandır. (R)-(-) enantiomerinin böyle bir özelliği olmadığından analjezik ve antienflamatuar etkiler (S)-(+) enantiomerinden (deksetoprofen) dolayı ortaya çıkmaktadır [73].

Deksetoprofen genel olarak oral yolla uygulanmakla birlikte rektal yol, iv yol, im yol ve topikal yolla da uygulanabilir. Gastrointestinal emilimi hızlı olan bir ilaçtır. Deksetoprofenin başlıca elimine edilme yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılım yoludur. İlacın farmakokinetik özellikleri değerlendirildiğinde vücutta ilaç birikiminin olmadığı ortaya konmuştur. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma (% 99) özelliği olan diğer ilaçlarda da görüldüğü gibi, ilacın dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 L/kg'dan azdır. Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişkenlik göstermektedir.

#### Kullanımı

Postoperatif ağrı tedavisi için ampul formu her 8-12 saatte bir 50 mg olacak şekilde im veya iv olarak önerilmektedir. Günlük maksimum doz sayılan 150 mg'ı aşmamak şartı ile 6 saat ara ile kullanılabilir. İntravenöz yol ile uygulanması için infüzyon şeklinde veya 15 saniyeden daha uzun bir sürede ve yavaş iv bolus ile verilmesi önerilmektedir.

**Kontrendikasyonları:**

- Aktif şekilde kanaması ya da kanama bozukluğu bulunan hastalar,
- Ülseratif koliti veya Crohn hastalığı bulunan hastalar,
- Bronşial astım geçirmiş olan hastalar,
- Şiddetli kontrol edilemeyen kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalar,
- Orta ve şiddetli böbrek bozukluğu bulunan hastalar (kreatin klirensi 50 ml/dk altında),
- Gebelik ve laktasyon dönemleri.





## 2.8. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler; sinir uçlarında iletinin oluşmasını ve sinir iletimini geçici olarak engelleyen ilaçlardır [74]. Sodyum iyon kanallarındaki özgün reseptörlere bağlanma yoluyla iyonların buradan geçişini durdurur [75, 76].

### 2.8.1. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizması

Lokal anestezipler ilaçlar, sinir aksonunun dış membranını geçerler ve membranda bulunan sodyum kanallarının iç kısmındaki reseptörlere bağlanıp bu sayede sodyumun içeriye girmesini durdururlar. Böylece membran potansiyeli düşer, tam bir depolarizasyon oluşması için gerekli olan eşik potansiyele ulaşamaz ve aksiyon potansiyeli belirli bir düzeye çıkamaz [76-80]. Böylelikle iletim bloğu oluşur. Lokal anestezipler sinire ilk ulaştığı zaman devamlı olmayan bir blok oluşturur (Wedensky bloğu). Bu dönemde tek bir uyarı veya zayıf uyarılar impuls oluşturamaz. Fakat çoğul ve güçlü olan uyarılar blok alanından geçebilir. Lokal anestezipler ilacın konsantrasyonu tam bir blok oluşturacak seviyeye gelince artık uyarı gücünden ve frekansından bağımsız olarak hiçbir uyarı oluşamaz. Oluşan bu durum, total blok oluşması öncesinde hafif olan uyarıların iletilemeyip, ancak güçlü olan uyarıların iletildiği hipotaljezik dönemi anlatmaktadır [81].

Lokal anesteziplerin ilaçların membran düzeyinde olan etkileri üç şekilde açıklanır:

- 1. Spesifik Reseptör Teorisi:** Lokal anestezipler ilaçlar, hücre membranında  $\text{Na}^+$  kanallarında bulunan kendilerine spesifik olan reseptörlere bağlanarak  $\text{Na}^+$ 'un geçişini durdururlar.
- 2. Yüzeysel Şarj Teorisi:** Lokal anestezipler ilaçlar, membrana bağlanırlar ve membran potansiyelini daha da artırarak blok meydana getirirler.
- 3. Membran Ekspansiyonu Teorisi:** Lipofilik lokal anestezipler ilaçlar, hücre membranında bulunan lipidlerin hareketlerini çoğaltır ve membranda bir genişlemeye yol açarak  $\text{Na}^+$  kanallarını sıkıştırır.  $\text{Na}^+$  iyonları artık membrandan geçemez. Böylece aksiyon potansiyeli artık oluşmadığı için blok meydana gelir [80, 82].

Lokal anestezipler ilaçların pKa değerleri ajanların etki sürelerinin başlamasında en etkili kabul edilen faktördür. pKa değeri ilacın % 50'sinin iyonize olarak bulunduğu ve % 50'sininde baz formunda bulunduğu pH değerine denir. Vücut pH değerine yakın bir pH değerinde olan lokal anestezipler ilacın etkisi daha çabuk ortaya çıkar. Lokal anestezipler ajanının uygulandığı bölgedeki

pH değeri de etkinin başlama süresini etkiler [83]. Lokal anestezi ajanlar, pKa değeri 7,5-9 arasında olan zayıf baz özellikli maddelerdir. Kullanılacak olan lokal anestezi ajanı daha alkaline bir hale getirmek, iyonize formunu azaltarak baz formunu artırır ve ajanın membrandan geçişi hızlandırır. Bupivakainin pKa değeri 8,1, pH değeri ise 4-6,5 arasındır [84].

Belirli olan bir sinir lifinde, belirli olan bir süre için impuls iletimini duraksatan en düşük miktar lokal anestezi konsantrasyonu minimum anestezi konsantrasyonu (C<sub>m</sub>) olarak tanımlanır. Tanımlanan bu değer ajanın potansiyelini ortaya koyar. Minimum anestezi konsantrasyonu; sinir lifi çapı, myelinli olup olmaması, sinirin tipi ve uyarılma frekansı ile elektrolit konsantrasyonu gibi değişik faktörlerden etkilenmektedir [76, 81, 85].

## 2.8.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

**Emilim:** Lokal anestezi ilaçların sistemik olarak emiliminde etkili birden çok faktör bulunmaktadır:

1. Enjeksiyon yeri: Lokal anestezinin sistemik olarak emilim hızı, lokal anestezi ilacın uygulandığı bölgedeki vaskülarizasyon ile yakından ilişkilidir: trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakiyal plexus > siyatik > subkutanöz.
2. Vazokonstriktör kullanımı: Kullanılan solüsyona epinefrin, norepinefrin veya fenilefrin katılması lokal anestezi maddenin uygulanacağı bölgede vazokonstriksiyon meydana getirir. İlacın emiliminin azalması sonucu nöronal uptake, analjezinin kalitesi, etkinliği ile etki süresi artar ve yan etkiler azalır.
3. Lokal anestezi ajan: Uygulanacağı dokuya daha yüksek oranlarda bağlanma özelliği olan ajanların emilimi daha yavaş olmaktadır.

**Dağılım:** Lokal anestezi maddelerin dağılımı; doku perfüzyonu, doku/kan partiyon katsayısı ve doku kitlesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

**Metabolizma ve Atılım:** Lokal anestezi ilaçların metabolizma ve atılımı, molekülün yapısına göre farklılık göstermektedir.

Ester yapılı olan lokal anestezikler, önemli ölçüde psödokolinesteraz (plazma kolinesterazı) enzimi ile metabolize olmaktadır. Suda çözünebilen metabolitleri idrar yoluyla atılır. Psödokolinesteraz enzim eksikliği bulunan hastalarda kullanılan ajanların etkileri uzar ve yan etki görülme riski artar. Serebrospinal sıvıda esterazlar bulunmaz. Bundan dolayı, intratekal

yolla verilen ester yapılı ajanların atılımları, vasküler alana emilimleri yoluyla olmaktadır. Ester grubundan olmasına rağmen kokainin bir kısmı karaciğer yoluyla metabolize olurken, bir kısmı ise idrarla atılır.

Amid yapılı lokal anestezipler, karaciğer yoluyla metabolize edilmektedir. Metabolize edilme hızları ester yapılı lokal anesteziplere oranla daha yavaştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan veya konjestif kalp yetmezliği gibi karaciğerin kan akımını azaltıcı hastalığı olanlarda amid yapılı lokal anesteziplerin metabolizmaları yavaşlamakta ve sistemik toksisiteye yol açma riskleri artmaktadır [75].

### **Lokal Anesteziplerin Etki Süresine Göre Sınıflandırılması (Tablo 2) [75].**

**Kısa etkili olanlar:** Prokain, klorprokain, kokain

**Orta etkili olanlar:** Lidokain, prilokain, mepivakain

**Uzun etkili olanlar:** Bupivakain, tetrakain, etidokain

**Tablo 2.** Lokal anesteziplerin farmakokimyasal özellikleri

<b>Ester grubu</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>Potens</b>	<b>Süre (saat)</b>	<b>Klinik Kullanım</b>
Tetrakain	Yavaş	16	2,4	Spinal, infiltrasyon
Prokain	Hızlı	1	1 / 2,1	Spinal, infiltrasyon, periferik blok
<b>Amid Grubu</b>				
Lidokain	Hızlı	1	1,3	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Prilokain	Hızlı	1	1,5 - 2	Epidural, infiltrasyon, periferik blok
Bupivakain	Yavaş	4	4,12	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Ropivakain	Yavaş	4	2,4	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Levobupivakain	Yavaş	4	4,12	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok

### **2.8.3. Lokal Anesteziplerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması**

Lokal anestezipler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2–3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Amin grubu lokal anestezipler taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır [86].

**Ester grubu (benzoik asit esterleri):** Kokain, klorprokain, prokain, tetrakain, benzokain

**Amid grubu:** Lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, dibukain

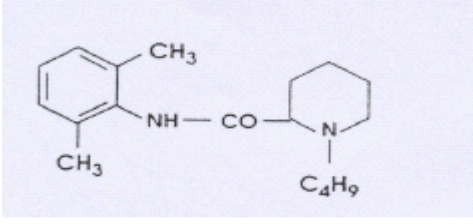
**Alkoller:** Etil alkol, aromatik alkoller

**Diğerleri:** Kompleks sentetik bileşikler; (Holokaine, kinolin deriveleri, ökopin) [81, 85, 87].

**Tablo 3.** Amid ve ester grubu lokal anestezikler arasındaki farklar

	<b>ESTER GRUBU</b>	<b>AMİD GRUBU</b>
<b>Metabolizma</b>	Hızlıdır	Yavaştır
<b>Sistemik Toksik Etki</b>	Nadir	Sık
<b>Alerjik Reaksiyon</b>	Sık	Nadir
<b>Stabilite</b>	Stabil değil Işık, ısı gibi etkenlerle etkilenir.	Çok stabil
<b>Etki Başlangıcı</b>	Yavaş	Hızlıdır (orta-çok hızlı)
<b>pKa</b>	<7,4	<7,4

## 2.8.4. BUPİVAKAİN



Şekil 3. Bupivakainin moleküler yapısı

1963 yılında AF Ekenstum ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir [88]. Bupivakainin kimyasal ismi 1-n-bütül-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2,6 dimetilanilid hidrokloriddir, moleküler yapısı ise Şekil 3’de gösterilmiştir. Bupivakain etki süresi uzun olan derin iletim bloğu yapar. Bupivakaine bağlı oluşan duyu bloğu ile motor bloğu açıkça birbirinden ayrılır. Bu özelliklerin bütününe sahip olan ilk lokal anesteziiktir.

**Farmakoloji:** Bupivakain, lidokaine göre yaklaşık dört kat daha güçlü olan, uzun bir etki süresine sahip bir lokal anesteziiktir. Lidokaine oranla etkisi daha geç ortaya çıkar ve 60-120 dakika devam eder. Etkisini hücre membranındaki sodyum iyonlarının geçişini engelleyerek, sinir lifleri boyunca impuls iletimini geri dönüşümlü olarak inhibe etme yoluyla gösterir. Etki yaklaşık 5-10 dakika içinde başlar. Etkisi epidural enjeksiyon yoluyla 5-7,5 mg/ml konsantrasyonlarında uygulandığı zaman 24 saat, periferik sinir bloğu yoluyla uygulandığı zaman ise 12 saate kadar devam edebilir. Kaudal yol ve peridural enjeksiyon yoluyla uygulandığı zaman etki başlama süresi daha uzundur. Motor ve duyu blok süresi 2 - 10 saat arasında değişmektedir. Tepe plazma seviyesine yaklaşık 35-45 dakika sonra ulaşır. Bupivakainin önemli bir miktarı karaciğerde metabolize olur, az bir miktarı ise böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bupivakain ayrıca, düşük konsantrasyonlarda, postoperatif analjezi sağlamak amaçlı kullanılabilir [89-91].

Bupivakainin sistemik olarak emilim hızı ilacın uygulanan dozuna, ilacın veriliş şekline ve ilacın enjekte edileceği bölgenin vaskülaritesine göre değişkenlik göstermektedir. İlacın hızlı emilim yolu interkostal bloklarda, en yavaş emilim yolu ise abdominal subkutan uygulamalarda ortaya çıkmaktadır.

**Endikasyonları:** Her türlü blokta kullanılabilir. Düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında motor blok yapmaksızın analjezik etki ortaya çıkarabilir. Gebelerde uygulandığı zaman fetüsteki ilaç miktarı fazla miktarda yükselmediği için doğum analjezisinde sıklıkla tercih edilir [92].

**Kontrendikasyonları:** Amid yapılı lokal anestezi ilaçlara veya içeriğinde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda kontrendikedir.

Rejyonel intravenöz anestezi uygulanmasında, turnikenin gevşemesi veya yanlışlıkla açılmasına bağlı olarak sistemik dolaşıma yüksek oranda geçen bupivakain, akut sistemik toksik reaksiyonlar meydana getirebileceğinden rejyonel intravenöz anesteziye kullanılan bir lokal anestezi ilaç değildir.

**Kullanım şekli ve dozu:** Bupivakain enjeksiyonu yapılırken belirli aralıklarla aspirasyon tekrarlanarak intravasküler enjeksiyon riski ortadan kaldırılmalıdır. Önerilen doz 2 mg/kg'ı geçmemektir [92].

**Akut sistemik toksisite:** İlacın yanlışlıkla intravenöz yol ile verilmesi halinde toksik etki yaklaşık 1–3 dakika arası, intravenöz olarak uygulanmayan doz aşımalarında ise kan konsantrasyonu geç yükseldiği için daha geç ortaya çıkmaktadır. İlacın toksik etkisi, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde belirgin olarak ortaya çıkar.

**Santral Sinir Sistemi Toksisitesi:** Ağız ve dil bölgesinde uyuşma, kulak çınlaması, baş dönmesi, hiperakuzi, görme ve konuşma bozuklukları, bilinç kaybı, konvülsiyon, solunum baskılanması ve koma görülebilir.

**Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi:** Kalp hızında artış ve kardiyak outputta azalma, aritmojenik etki, negatif inotropik etki, yüksek dozlarda ventriküler aritmiler ve fibrilasyon ortaya çıkabilir.

**Bupivakainin Yan Etkileri:** Hastada bradikardi, hipotansiyon, alerji, titreme, konvülsiyon ortaya çıkabilir [93-98].

## 2.9. ADJUVAN AJAN

### **Deksmedetomidin**

Deksmedetomidin, klinikte kullanıma uygun olan  $\alpha_2$  adrenoreseptörlere etki eden, kısa (yaklaşık 2 saat ) yarılanma ömrü olan ve sık tercih edilen bir ajandır.

Medetomidin,  $\alpha_2$  reseptör aktivitesi yüksek bir adrenerjik agonist ilaçtır. Deksmedetomidin, medetomidinin spesifik stereoizomeridir.

Deksmedetomidin,  $\alpha_2$  reseptör afinitesi klonidinden 8 kat daha fazla olan, lipofilik  $\alpha$  metilol derivesi ajandır. Deksmedetomidinin  $\alpha_2/\alpha_1$  adrenoreseptör aktivitesi 1600:1'dir. Berrak, izotonik, renksiz olan bir ajandır. pH'sı 4,5-7,0'dir ve kimyasal olarak stabilizatör içermez. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir, dağılım yarı ömrü ise 5 dakikadır [99, 100].

**Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi:** Kalp hızı, sistemik vasküler direnç, kardiyak output, miyokard kontraksiyonu ve sistemik kan basıncında azalma ile karakterize etkileri vardır. Etkisi doza bağımlı olarak ortaya çıkar. Deksmedetomidin uygulaması özellikle genç ve sağlıklı olan kişilerde bifazik kardiyovasküler cevaba neden olabilmektedir;  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus deksmedetomidin uygulanması kan basıncında yükselmeye ve kalp hızında refleks olarak azalmaya neden olabilmektedir [101]. Bu etki deksmedetomidinin periferik  $\alpha_2$ -reseptörlerini etkilemesinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Kalp hızı 15 dakika, arteriyel kan basıncı da yaklaşık 1 saat sonra normal değerlerine dönmektedir. Deksmedetomidinin intramüsküler uygulamalarında arteriyel kan basıncı ve nabızda değişiklikler oluşmamaktadır. Deksmedetomidin ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda; iskemik kalp hastalığı olanlarda miyokardın  $\text{O}_2$  tüketimini azalttığı, koroner kan akımını ise iskemik olmayan bölgelerden iskemik olan bölgelere doğru yönlendirmesini sağladığı ortaya koyulmuştur [102]. Kardiyak olarak yüksek riskli olan hastalarda; operasyondan 1 saat önce ve 48 saat sonrasına kadar deksmedetomidin verilen grupta iskemik ataklar plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [103].

**Solunum üzerine etkisi:** Solunum üzerine olan etkisi bifaziktir. Düşük dozları dinlenme ventilasyonunu azaltmakta, yüksek dozları ise artırmaktadır.  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  dozundaki deksmedetomidinin hafif solunum depresyonu yaptığı görülse de kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır [104]. Deksmedetomidin sedatif bir ajan olarak kullanılmasına

rağmen, sınırlı respiratuar etkilere sahip bir ajandır, plazma seviyesi terapötik dozun 15 katına kadar yükselse bile güvenlik sınırlarını aşmaz [105].

**Böbrek üzerine etkisi:**  $\alpha$ 2-adrenoseptör uyarısının artması diürez ve natriürezde artış oluşturmaktadır. Cerrahiden 15 dakika önce verilen 0,33-0,67  $\mu$ g/kg doz aralığındaki deksmedetomidin; vazopressinin toplayıcı kanallarda oluşturduğu antidiüretik etkiyi inhibe eder ve diüretik etki ortaya çıkarır [106]. İntraoperatif uygulanan deksmedetomidin infüzyonu, plazma renin seviyesinde cerrahi sonrasında azalmaya neden olmaktadır [107].

**Karaciğer üzerine etkisi:** Deksmetomidin % 94 oranında albümin ve  $\alpha$ 1-glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlı bulunur, proteine bağlı bulunan kısım karaciğer yetmezliği olanlarda azalır, karaciğer yetmezliği olan hastalarda deksmedetomidin dozu azaltılmalıdır. Klinik kullanımda genel uygulama dozu 10 dakika boyunca 1  $\mu$ g/kg yükleme dozunu takiben 0,2-0,7  $\mu$ g/kg/sa iv infüzyon şeklindedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ilacın iv uygulamasını takiben etki başlangıcı; yaklaşık 15 dakika sonra başlamış ve genellikle iv infüzyonun 1. saatinde pik seviyelere ulaşmıştır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 2-3 saattir [106].

Deksmetomidin büyük ölçüde karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzim sistemiyle glukronidle konjuge edilerek biyotransformasyona uğramaktadır. Deksmetomidinin bilinen aktif veya toksik bir metaboliti bulunmamaktadır. Fakat ciddi şekilde karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda hepatik klirensi % 50'ye kadar azalabilir. Renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Metabolitleri % 95 idrarla ve % 4 feçesle atılır. Büyük çoğunluğu idrarla atıldığından uzamış olan uygulamalarda birikici etkisi olabileceği varsayılır [106, 108].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016-2017 yıllarında Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi Etik Kurul B.30.2.ODM.0.20.08/232 numaralı izni ve hastaların 'hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' onayı alındıktan sonra yapıldı. Spinal anestezi uygulanarak diz artroskopisi operasyonu geçiren toplam 60 hasta, randomize, prospektif bir şekilde iki gruba ayrılarak çalışmaya katıldı.

Çalışmada aşağıdaki kriterleri kapsayan hastalar çalışma dışı bırakıldı;

- Hastanın reddetmesi,
- Çalışmadaki ilaçlardan herhangi birisine karşı alerjik reaksiyonu olanlar,
- <18 yaş, >60 yaş olanlar,
- ASA 1-2 dışı hastalar,
- Kanama bozukluğu olması, kronik ağrı, malignitesi olanlar,
- Antikoagülan ve sitotoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar,
- Kardiyak hastalık öyküsü, böbrek ve karaciğer bozukluğu olanlar,
- Hipertansiyon tedavisi için metildopa, klonidin, Beta bloker kullanan hastalar,
- Hamilelik ve emziren anneler,
- Opioid bağımlılığı olanlar,
- Sık alkol kullanımı olanlar,
- Kontrolsüz diyabet hastaları,
- Son 24 saat içerisinde NSAİİ, narkotik kullanımı olan hastalar,
- Spinal anestezi uygulanması kontrendike olan hastalar (cilt enfeksiyonu, KİBAS, spinal kord deformitesi),
- Cerrahi sahada enfeksiyonu bulunan hastalar.

Ameliyat öncesi hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı 'hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alındı. Hastalara VAS ağrı skoru hakkında bilgi verildi. Tüm hastalara

servislerinde el üstünden 22 G damaryolu açılarak, premedikasyon amaçlı ameliyathaneye getirilmeden yaklaşık 2 saat önce 10 mgr diazepam oral ve 50 mgr ranitidin HCL iv uygulandı.

Çalışmamızda ASA 1-2 olan toplam 60 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı:

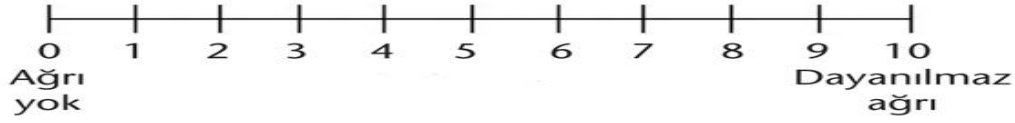
1-Grup B (Bupivakain+ SF) (n=30): 20 cc % 0,25 bupivakain (Bustesin % 0,5 Vem ilaç Türkiye) + 1 cc SF toplam 21 cc

2-Grup D (Bupivakain+Deksmedetomidin) (n=30): 20 cc % 0,25 bupivakain (Bustesin % 0,5 Vem ilaç Türkiye) + 100 mcg Deksmetomidin (1 cc) (precedex 200 mcg/2 cc Meditera, ABD) toplam 21 cc

Ameliyat odasına alındıktan sonra hastalara ringer laktat infüzyonu başlandı. Hastalarda üç elektrotlu EKG, noninvaziv sistemik arteriyel kan basıncı (NIMP), periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörizasyonu yapıldı ve solunum sayısı, VAS değerleri, Ramsey Sedasyon Skalası değeri de dahil olmak üzere preoperatif kaydedildi. Sedasyon amacıyla hastalara 1 mg midazolam (demizolam 15 mg/3 cc Dem ilaç Almanya) iv uygulandı. Hastalar oturur pozisyona getirildi. Anestezi son yıl asistanı (5. yıl) tarafından steril şartlar sağlanıp hasta boyanıp, örtüldükten sonra orta hattan L3-4 veya L4-5 seviyeleri hedeflenerek 25 G spinal iğne ile subaraknoid aralığa girildi ve BOS akışı görüldükten sonra 2,5 cc bupivakain (% 0,5 spinal heavy bustesin) verilerek spinal enjeksiyon uygulandı. Hastalar supin pozisyonuna alındı ve nazal kanül ile 2 lt/dk'dan oksijen verildi. Spinal enjeksiyon yapıldıktan sonra hemodinamik parametreler (üç elektrotlu EKG, kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arteriyel basınçları (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>), solunum sayısı, RSS (ramsey sedasyon skalası) değerleri yakın takip edilerek 0., 5., 10., 20., 30., 60., 90. dakikalarda kaydedildi.

Spinal enjeksiyon sonrası beş dakika arayla duysal blok seviyesi pinprik, motor blok düzeyi bromage skalası ile değerlendirildi. Duysal blok seviyeleri (Duysal blok T<sub>10</sub> olma süresi, maksimum duysal blok düzeyi, duysal bloğun iki dermatom gerileme süresi), motor blok seviyesi (bromage skorunun 2 olma zamanı) kaydedildi. Duysal seviye T<sub>10</sub> ve üzerine ulaştığında cerrahi işleme izin verildi.

**Şekil 4.** VAS skoru



**Tablo 4.** Ramsey sedasyon skalası

RAMSEY SEDASYON SKALASI	
Puan	Klinik
1 puan	Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor.
2 puan	Uyanık, sakin, çevresini izliyor.
3 puan	Uykulu fakat sözlü uyaranlara cevap verir.
4 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyaranlara hemen cevap verir.
5 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyaranlara yavaş yanıt verir.
6 puan	Uyarılara yanıt vermez.

**Tablo 5.** Bromage skalası

0	Hiç paralizi yok. Hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.
1	Sadece dizini ve ayağını hareket ettirebilir. Bacaklarını düz olarak kaldıramaz.
2	Dizini bükemez. Sadece ayağını oynatabilir.
3	Ayak ve başparmağını oynatamaz. Total paralizi olarak derecelendirilir.

Spinal anestezi sonrası hipotansiyon ( $OAB \leq 60$  mmHg) veya bradikardi ( $KAH \leq 50$  atım/dakika) gelişen hastalara efedrin 5 mg veya atropin 0,5 mg iv yapılması planlandı. Hipotansiyon veya bradikardi durumu 2 defadan fazla tekrarlayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat sonunda eklem kapsülünün kapatılmasından sonra anestezi teknisyeni tarafından steril halde hazırlanan toplam 21 cc şeffaf görünümdeki ilaç her iki grupta da ilaç içeriğini bilmeyen 2 yıllık cerrahi asistana intraartiküler uygulanmak üzere verildi.

Grup B (Bupivakain+SF)'de ameliyat sonunda eklem kapsülü kapatıldıktan sonra intraartiküler olarak steril hazırlanmış 20 cc % 0,25 bupivakain (Bustesin % 0,5 Vem ilaç Türkiye) + 1 cc SF toplam 21 cc uygulandı ve beklenecek turnike 15 dk sonra açıldı.

Grup D (Bupivakain+Deksmedetomidin)'de ameliyat sonunda eklem kapsülü kapatıldıktan sonra hastalara intraartiküler olarak steril hazırlanmış 20 cc % 0,25 bupivakain (Bustesin % 0,5 Vem ilaç Türkiye) + 100 mcg Deksmetomidin (1 cc) (precedex 200 mcg/2 cc Meditera, ABD) toplam 21 cc uygulandı ve beklenecek turnike 15 dk sonra açıldı. Hastaların postoperatif ayılma odasına alındıkları zaman hastaların postoperatif takipleri için 0. saat kabul edildi. Postoperatif ayılma odasında KAH, SKB, DKB, OAB, SpO<sub>2</sub> takibi yapılan hastalar duysal seviye T<sub>12</sub> seviyesine inene kadar takip edildi. Spinal duysal seviyesi T<sub>12</sub> ve altı olduğunda servislerine gönderildi. Postoperatif ayılma ünitesinde ve serviste ağrısı olan, VAS>4 olan hastalara deksketoprofen trometamol 50 mg (Arveles 50 mg/2 ml) iv yapıldı, devamında yaklaşık yarım saat içinde ağrısı devam edip VAS>4 olan hastalara da tramadol HCL (Contramal 100 mg/2 cc) 0,5 mg/kg iv olarak toplam doz 1 mgr/kg'ı aşmayacak şekilde yapıldı. Postoperatif ilaçların verilmiş saatleri, miktarları kayıt altına alındı. Çalışmamızda her hasta için cerrahi süre kaydedildi.

Postoperatif dönemde hastalarda 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki SKB, DKB, OKB, KAH, SpO<sub>2</sub> değerleri, solunum sayısı, VAS, RSS, yan etki profili (hipotansiyon, bradikardi, alerjik reaksiyonlar, bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı) kayıt edildi. Yan etki gelişen hastalar yakından takip edilerek medikal tedavileri yapıldı; hipotansiyon gelişen hastalara 10 cc/kg ringer laktat ve cevap alınmaz ise efedrin yapılması, kaşıntı ve alerjik döküntü gelişen hastalara feniramin 45,5 mg iv yapılması planlandı.

Çalışmamızda hastalarda 24. saatin sonunda hasta memnuniyeti (1 kötü; 2 fena değil; 3 iyi; 4 çok iyi; 5 mükemmel) sorgulandı. Hastaların mobilizasyon zamanı, postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim zamanı ve ek analjezik uygulanan hasta sayısı kaydedildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik bulgular, cerrahi ve mobilizasyon süreleri

**Tablo 6.** Grupların demografik özellikleri, cerrahi ve mobilizasyon süresi, n (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	36,6 ± 12,9	40,1 ± 12,7	0,295
<b>Erkek/Kadın</b>	20 (66,7) / 10 (33,3)	19 (63,3) / 11 (36,7)	0,787
<b>Boy (cm)</b>	172,2 ± 9,5	169,4 ± 11	0,301
<b>Kilo (kg)</b>	79,6 ± 12,2	79,6 ± 16,4	1,000
<b>ASA I/II</b>	22 / 8	23 / 7	0,779
<b>Cerrahi süre (dk)</b>	53,7 ± 22,4	57,2 ± 22	0,612
<b>Mobilizasyon süresi (saat)</b>	7,3 ± 5,8	6 ± 4,4	0,563

Ortalama ± standart sapma

Çalışmamıza katılan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ASA skoru, cerrahi ve mobilizasyon süreleri tablo 6'da gösterilmiştir (tablo 6). Hastaların demografik verileri, ASA skorları, cerrahi ve mobilizasyon süreleri gruplar arasında benzerdi ( $p>0,05$ ).

### 4.2. Gruplara göre preoperatif ve postoperatif VAS değerleri

#### 4.2.1 Gruplara göre preoperatif VAS değerleri

**Tablo 7.** Gruplara göre preoperatif dönem istirahat VAS değerleri

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>İstirahat</b>	2 (0 – 4)	0 (0 – 6)	0,115

Ortanca (min-mak)

Preoperatif dönemde istirahat halindeki VAS değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir ( $p=0,115$ ) (tablo 7).

## 4.2.2 Gruplara göre postoperatif VAS değerleri

**Tablo 8.** Gruplara göre postoperatif dönem VAS değerleri

		<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
İstirahat	1.saat	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
	2.saat	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	<b>0,021</b>
	4.saat	2 (0 - 3)	0 (0 - 1)	<b>&lt;0,001</b>
	6.saat	1 (0 - 2)	2 (0 - 4)	0,099
	12.saat	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	<b>0,004</b>
	24.saat	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,305
Hareket	1.saat	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
	2.saat	0 (0 - 4)	0 (0 - 1)	<b>0,014</b>
	4.saat	4 (1 - 5)	1 (0 - 3)	<b>0,000</b>
	6.saat	2,5 (1 - 5)	3 (2 - 5)	<b>0,027</b>
	12.saat	2 (0 - 4)	2 (1 - 3)	<b>0,041</b>
	24.saat	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0,737

Ortanca (min-mak)

Gruplarda postoperatif dönemde istirahat halindeki VAS değerleri incelendiğinde; 2.saat, 4.saat ve 12. saatteki değerler gruplar arasında farklılık göstermektedir (p değerleri sırasıyla **0,021**, **<0,001** ve **0,004**) (tablo 8).

Hareket halindeki VAS değerleri incelendiğinde ise 1.saat ve 24.saat dışındaki diğer zaman dilimlerinde elde edilen değerler gruplar arasında farklılık göstermektedir (tablo 8).

### 4.3. Gruplara göre ek analjezik kullanım oranları ve ilk analjezik tüketim zamanı

#### 4.3.1. Gruplara göre ek analjezik kullanım oranları

**Tablo 9.** Gruplara göre ek analjezik kullanılan hasta sayıları, n (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
Deksketoprofen trometamol	24 (80)	17 (56,7)	<b>0,045</b>
Tramadol HCL	3 (10)	1 (3,3)	0,612

İlaç ayırımı yapmadan genel olarak incelendiğinde; grup B’de 27 (% 90) hastaya, grup D’de ise 18 (% 60) hastaya ek analjezik ilaç uygulanmıştır. Deksketoprofen trometamolun kullanım oranları incelendiğinde de gruplara göre farklılık saptanmıştır (**p<0,05**) (tablo 9). Deksketoprofen trometamol kullanılan hasta sayısı grup B’de 24 iken, grup D’de 17’dir. Tramadol HCL kullanım oranları gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,612) (tablo 9).

#### 4.3.2. İlk analjezik tüketim zamanı

**Tablo 10.** İlk analjezik tüketim zamanı (dk)

	<b>Ort ± SS (dk)</b>
<b>Grup B (n=30)</b>	251,7 ± 51,4
<b>Grup D (n=30)</b>	473,3 ± 106,7
<b>Test İstatistiği</b>	U=430,5
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b>

Ort ± SS

Hasta gruplarında ilk analjezik tüketim zamanı Grup B’de 251,7 ± 51,4 dakika iken Grup D’de 473,3 ± 106,7 dakika olarak daha uzun bulunmuştur (tablo 10).

## 4.4. Yan etkilerin gruplara göre karşılaştırılması

### 4.4.1. İntraoperatif dönem gruplarda görülen yan etkiler

**Tablo 11.** İntraoperatif dönem gruplarda görülen yan etkiler, n (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
Hipotansiyon	3 (% 3,3)	4 (% 13,3)	0,687
Bradikardi	0 (% 0)	1 (% 3,3)	0,309
Bulantı	4 (% 13,3)	5 (% 16,7)	0,717
Kusma	1 (% 3,3)	0 (% 0)	0,309
Sedasyon	0 (% 0)	2 (% 6,7)	0,143

Hastalarda intraoperatif dönemde görülen yan etkiler incelendiğinde; grup B'deki hastalarda hipotansiyon 3 hastada görülmüş iken grup D'de 4 hastada görülmüştür ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p=0,687$ ) (tablo 11). Bulantısı olan hasta sayısı grup B'de 4 iken grup D'de 5 hastada görülmüştür ( $p=0,717$ ). Grup D'de 2 hastada sedasyon, 1 hastada bradikardi görülmüştür. Kusma sadece grup B'de 1 hastada görülmüştür (tablo 11).

### 4.4.2. Postoperatif dönem görülen yan etkiler

**Tablo 12.** Postoperatif dönem görülen yan etkiler, n (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
Hipotansiyon	0 (0)	2 (6,7)	0,143
Kaşıntı	2 (6,7)	0 (0)	0,143
Alerjik döküntü	1 (3,3)	0 (0)	0,309
Sedasyon	1 (3,3)	4 (13,3)	0,154

Postoperatif dönemde hipotansiyon sadece grup D'de 2 hastada görülmüştür ( $p=0,143$ ) (tablo 12). Kaşıntı ise sadece grup B'de 2 hastada görülmüştür ( $p=0,143$ ) (tablo 12).



## 4.5. Preoperatif dönem hemodinamik parametreler

**Tablo 13.** Preoperatif dönem hemodinamik parametreler

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
KAH (atım/dk)	76,3 ± 12,7	79,3 ± 10,8	0,328
SKB (mmHg)	138,3 ± 20,1	137,8 ± 20,4	0,924
DKB (mmHg)	85,7 ± 13	81 ± 12,3	0,159
OAB (mmHg)	106,4 ± 16,4	100,7 ± 15	0,160
SpO <sub>2</sub> (%)	98,8 ± 1,4	98,3 ± 1,1	0,178
Solunum Sayısı (solunum sayısı/dk)	13 ± 0,8	12,5 ± 0,8	<b>0,022</b>
RSS	1,93 ± 0,25	1,9 ± 0,31	0,647

Ort ± SS

Hastaların preoperatif dönemdeki KAH, SKB, DKB, OAB, SpO<sub>2</sub>, solunum sayısı değerleri arasında farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Solunum sayısı ortalama değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ( $p=0,022$ ) (tablo 13).

## 4.6. İntraoperatif dönem hemodinamik parametreler

### 4.6.1. İntraoperatif dönem kalp atım hızı (KAH)

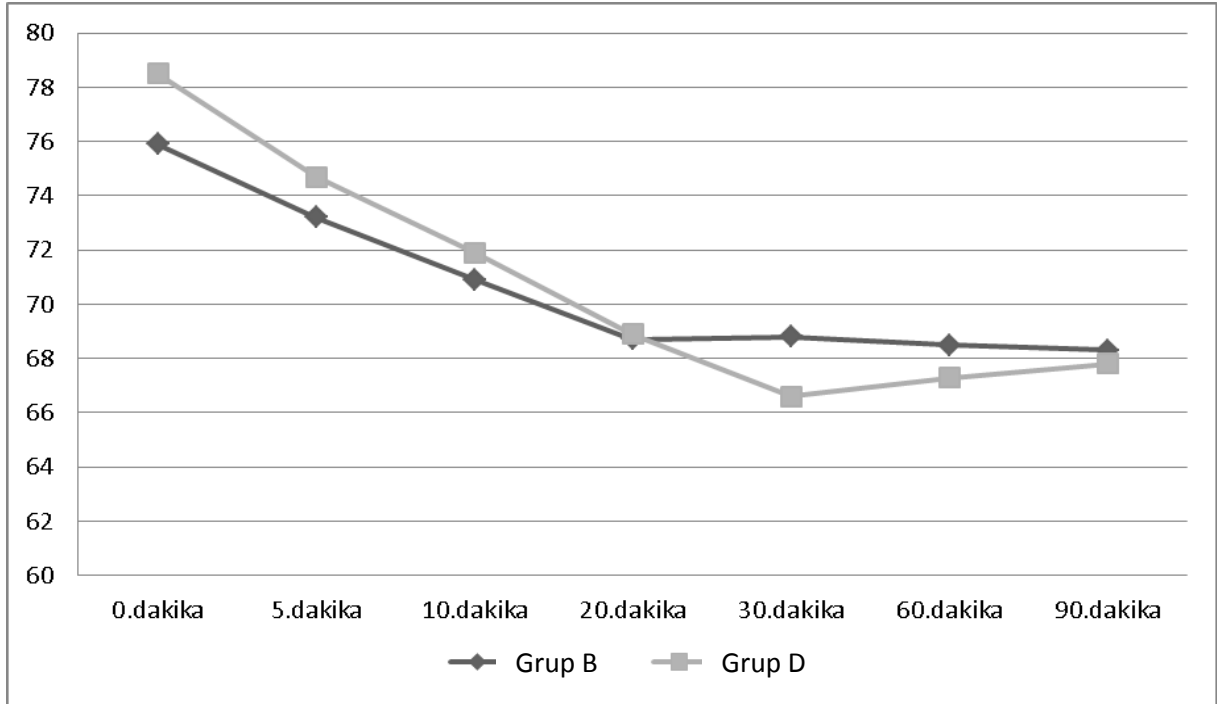
**Tablo 14.** İntraoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)

	Grup B (n=30)	Grup D (n=30)	p
0.dakika	75,9 ± 13,3	78,5 ± 12,7	0,435
5.dakika	73,2 ± 11,8	74,7 ± 9,1	0,584
10.dakika	70,9 ± 12,3	71,9 ± 10,3	0,734
20.dakika	68,7 ± 9,8	68,9 ± 8,2	0,918
30.dakika	68,8 ± 11	66,6 ± 9,5	0,422
60.dakika	68,5 ± 10,1	67,3 ± 9,7	0,722
90.dakika	68,3 ± 3,6	67,8 ± 5,4	0,891
p	0,110	0,067	

Ort ± SS

Hastalarda intraoperatif dönemdeki KAH değerlendirildiğinde; gruplar arasında farklılık yoktur (tablo 14, şekil 5).

Hem Grup B’de hem de grup D’de kalp atım hızı değerlerinin grup içi karşılaştırılması da benzerdir ( $p>0,05$ ) (tablo 14).



**Şekil 5.** İntraoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)

## 4.6.2. İntraoperatif dönem sistolik kan basıncı (SKB)

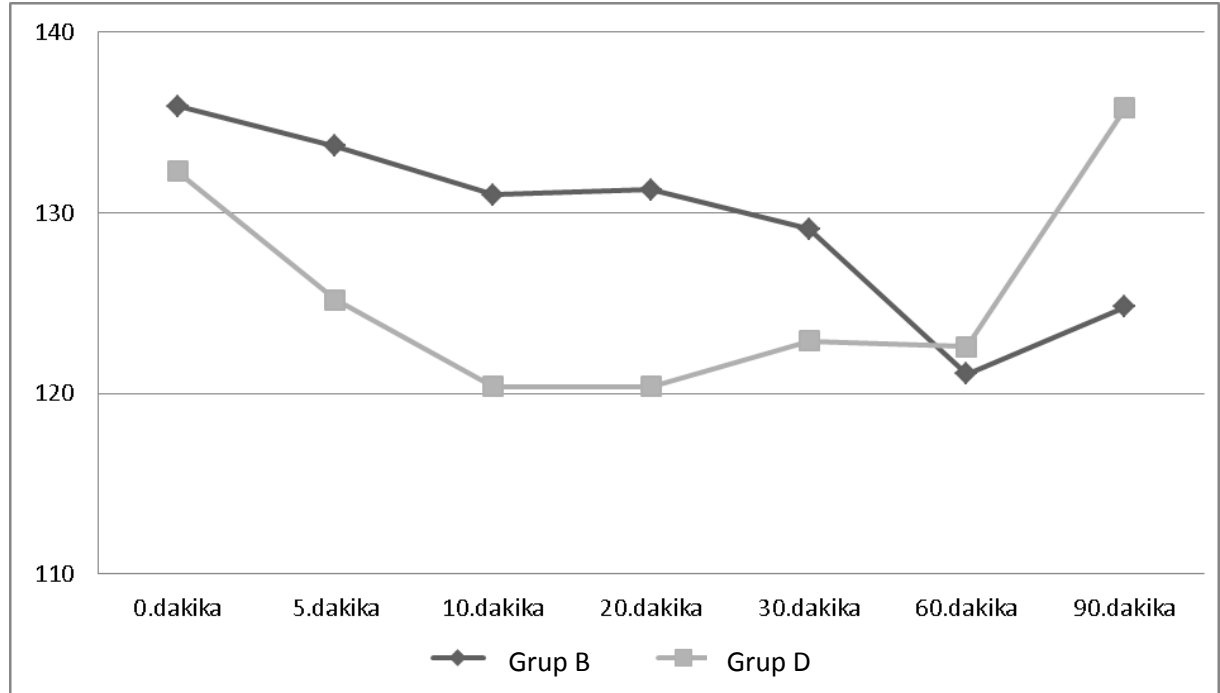
**Tablo 15.** İntraoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
0.dakika	135,9 ± 21,7	132,3 ± 22,5	0,531
5.dakika	133,7 ± 20	125,2 ± 21,8	0,122
10.dakika	131 ± 16,6	120,4 ± 18,4	<b>0,022</b>
20.dakika	131,3 ± 19,3	120,4 ± 19,9	<b>0,036</b>
30.dakika	129,1 ± 19,6	122,9 ± 21,6	0,258
60.dakika	121,1 ± 15,3	122,6 ± 10,9	0,766
90.dakika	124,8 ± 7,3	135,8 ± 9,3	0,093
p	0,751	0,402	

Ort ± SS

Gruplar arası intraoperatif dönemde SKB değerleri incelendiğinde; 10. ve 20. dakikadaki değerler farklılık göstermektedir ( $p=0,022$ ) (tablo 15, şekil 6). Diğer zaman dilimlerinde ise farklılık yoktur.

Her iki grupta intraoperatif sistolik kan basıncı değerlerinin grup içi karşılaştırılması benzerdir ( $p>0,05$ ) (tablo 15).



**Şekil 6.** İntraoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)

### 4.6.3. İntraoperatif dönem diyastolik kan basıncı (DKB)

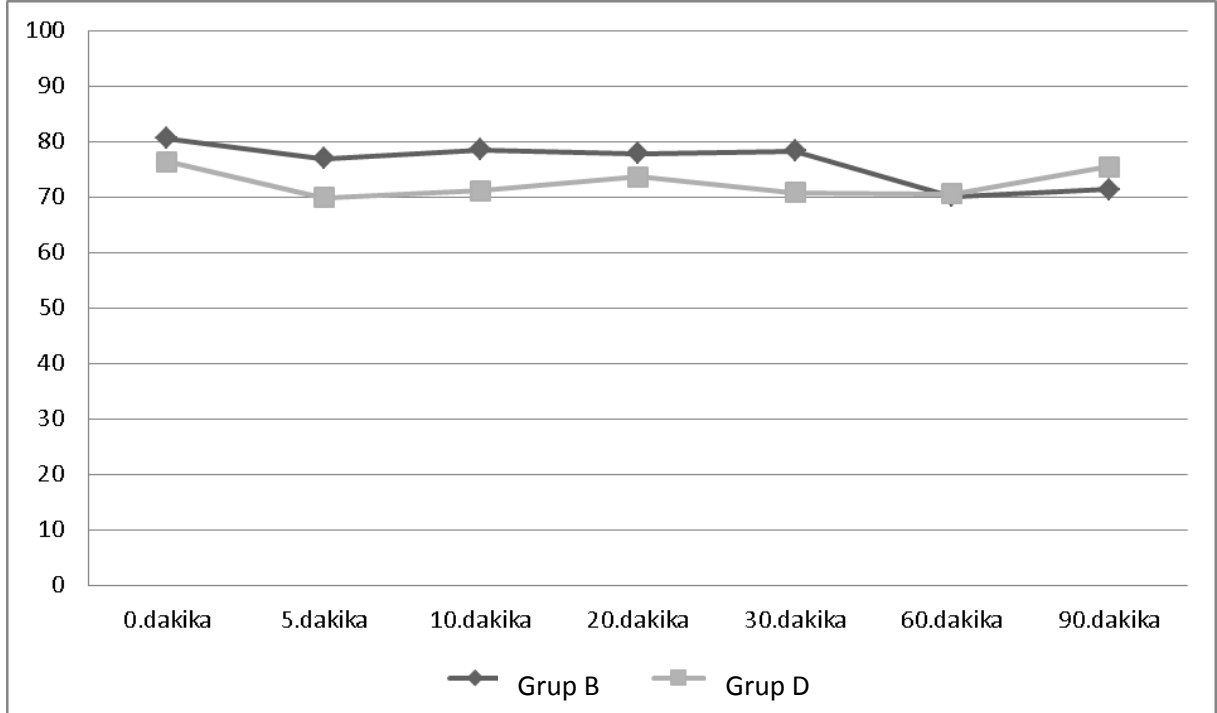
**Tablo 16.** İntraoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
0.dakika	80,5 ± 14,4	76,4 ± 14,3	0,273
5.dakika	76,9 ± 14,5	69,9 ± 13	0,054
10.dakika	78,5 ± 15	71,1 ± 24	0,161
20.dakika	77,8 ± 15,8	73,6 ± 25,5	0,445
30.dakika	78,3 ± 15,6	70,8 ± 14,5	0,061
60.dakika	70,1 ± 10	70,6 ± 13	0,907
90.dakika	71,3 ± 7,5	75,4 ± 4	0,320
p	0,538	0,584	

Ort ± SS

İntraoperatif dönemde ortalama DKB değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (tablo 16, şekil 7).

Hem Grup B’de hem de grup D’de intraoperatif dönem diyastolik kan basıncı değerlerinin grup içi karşılaştırılması benzerdir ( $p>0,05$ ) (tablo 16)



**Şekil 7.** İntraoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)

#### 4.6.4. İntraoperatif dönem ortalama arter basıncı (OAB)

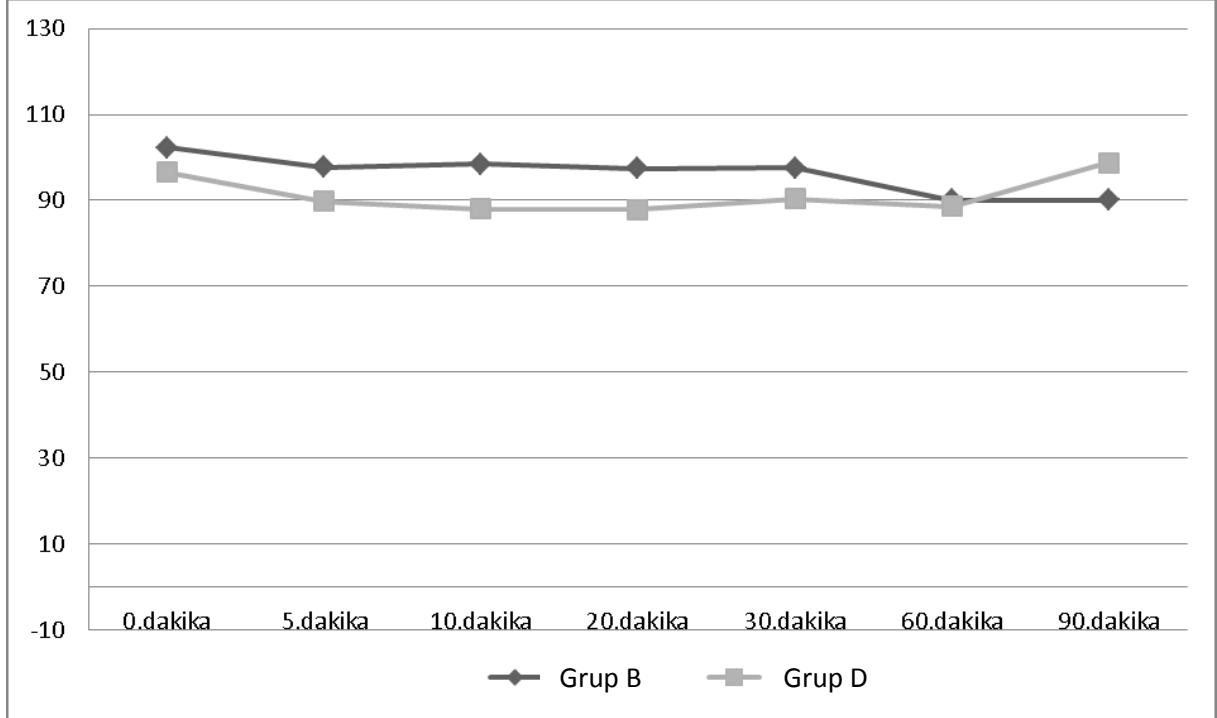
**Tablo 17.** İntraoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>P</b>
0.dakika	102,3 ± 18,1	96,5 ± 18,1	0,214
5.dakika	97,7 ± 15,8	89,7 ± 14,3	<b>0,044</b>
10.dakika	98,4 ± 14,2	88 ± 12,9	<b>0,004</b>
20.dakika	97,4 ± 16,4	87,9 ± 13,7	<b>0,018</b>
30.dakika	97,6 ± 16,9	90,4 ± 16,9	0,112
60.dakika	90 ± 16,4	88,6 ± 9,9	0,768
90.dakika	90 ± 5,9	98,7 ± 9,8	0,155
p	0,556	0,665	

Ort ± SS

İntraoperatif dönemde OAB değerleri 5.dakika, 10.dakika ve 20.dakikada gruplar arasında farklılık göstermektedir (p değerleri sırasıyla **0,044**, **0,004** ve **0,018**) (tablo 17, şekil 8).

Grup B ve Grup D’de grup içi ortalama arter basıncı değerleri arasında ise fark yoktur ( $p>0,05$ ).



**Şekil 8.** İntraoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)

#### 4.6.5. İntraoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri

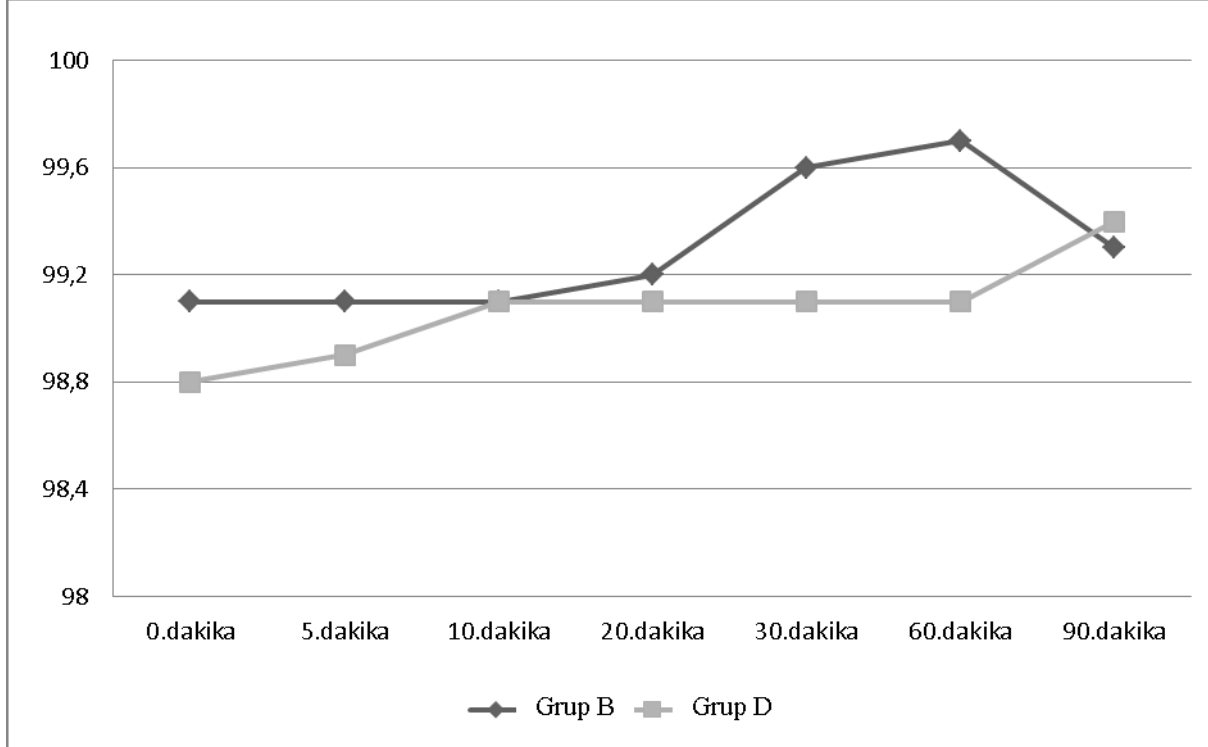
**Tablo 18.** İntraoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
0.dakika	99,1 ± 0,9	98,8 ± 1	0,239
5.dakika	99,1 ± 1,1	98,9 ± 1,1	0,481
10.dakika	99,1 ± 1,3	99,1 ± 1	0,911
20.dakika	99,2 ± 1,4	99,1 ± 1,3	0,623
30.dakika	99,6 ± 0,6	99,1 ± 1,1	<b>0,038</b>
60.dakika	99,7 ± 0,6	99,1 ± 1	0,054
90.dakika	99,3 ± 1	99,4 ± 0,9	0,815
p	0,391	0,612	

Ort ± SS

İntraoperatif dönemde SpO<sub>2</sub> ortalama değerleri sadece 30.dakikada gruplar arasında farklılık göstermektedir (**p=0,038**) (tablo 18, şekil 9).

Grup B’de ve Grup D’de grup içi SpO<sub>2</sub> değerleri arasında fark yoktur (p>0,05).



**Şekil 9.** İntraoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)

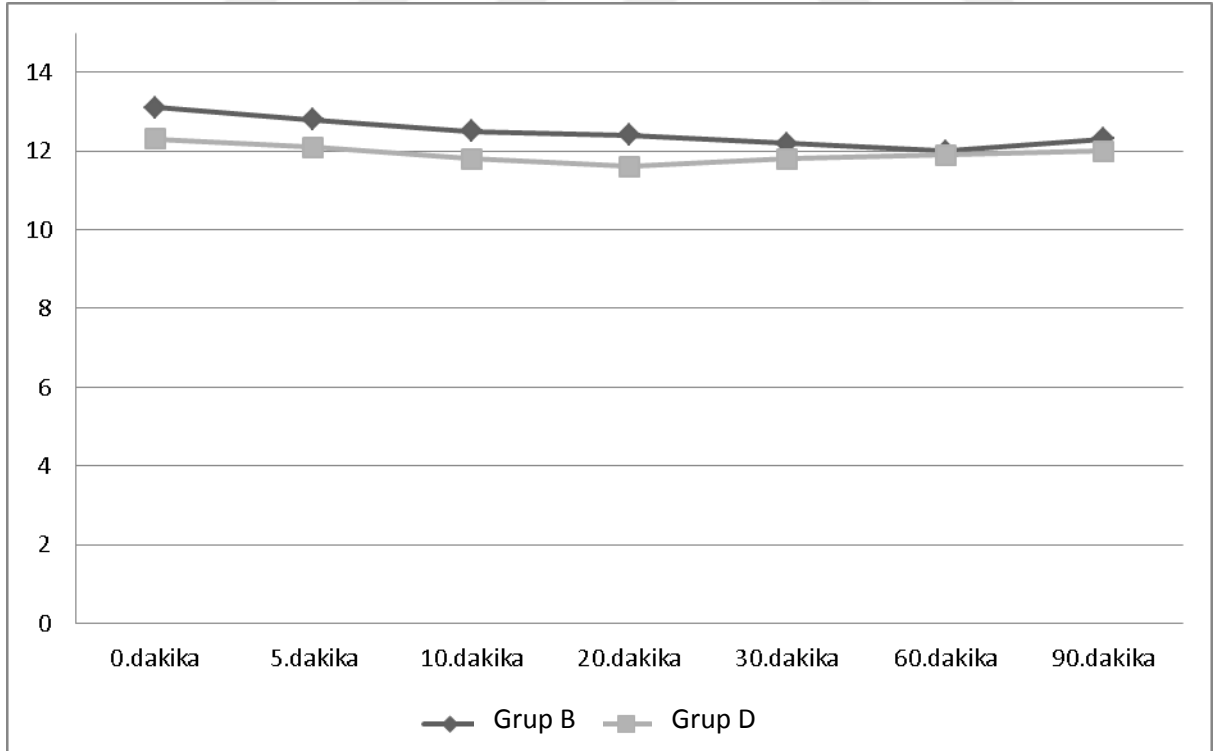
#### 4.6.6. İntrooperatif dönem solunum sayısı

**Tablo 19.** İntrooperatif dönem solunum sayısı değerleri (ss/dk)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
0.dakika	13,1 ± 0,9	12,3 ± 0,5	<b>&lt;0,001</b>
5.dakika	12,8 ± 0,8	12,1 ± 0,7	<b>0,001</b>
10.dakika	12,5 ± 0,6	11,8 ± 0,6	<b>&lt;0,001</b>
20.dakika	12,4 ± 0,8	11,6 ± 0,7	<b>&lt;0,001</b>
30.dakika	12,2 ± 0,5	11,8 ± 0,6	<b>0,011</b>
60.dakika	12 ± 0,7	11,9 ± 0,4	0,756
90.dakika	12,3 ± 0,5	12 ± 0	0,292
p	0,060	0663	

Ort ± SS

İntrooperatif dönemde ortalama solunum sayısı değerleri sadece 60. ve 90.dakikalarda gruplar arasında farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (tablo 19, şekil 10).



**Şekil 10.** İntrooperatif dönem solunum sayısı değerleri (ss/dk)

#### 4.6.7. İntrooperatif dönem Ramsey sedasyon skalası değerleri

**Tablo 20.** İntrooperatif dönem Ramsey sedasyon skalası değerleri

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
0 dk.	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0,690
5 dk.	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	0,078
10 dk.	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000
20 dk.	2 (2 - 2)	2 (2 - 3)	0,326
30 dk.	2 (2 - 2)	2 (2 - 3)	0,334
60 dk.	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000
90 dk.	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000

Gruplar arasında intraoperatif dönem RSS değerleri arasında fark yoktur (tablo 20).



## 4.7. Spinal blok değerlendirmesi

**Tablo 21.** Spinal blok değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
Bromage skoru 2 olma zamanı (dk)	3,9 ± 1	3,7 ± 1	0,395
Duysal seviye T <sub>10</sub> olma zamanı (dk)	5,1 ± 1,3	5 ± 1,3	0,810
Duysal en yüksek blok seviyesi (Torakal)	6 ± 1,1	6,5 ± 1	0,087
Duysal seviyenin 2 seviye gerileme zamanı (dk)	65,2 ± 6,4	60,5 ± 6,6	<b>0,007</b>

Ort ± SS

Gruplar arasında spinal blok değerleri incelendiğinde; Bromage skorunun 2 olma zamanı gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,395) (tablo 21). Benzer Şekilde duysal seviye T<sub>10</sub> olma zamanı, duysal en yüksek blok seviyesi de gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,810), (p=0,087) (tablo 21). Duysal seviyenin 2 seviye gerileme zamanı Grup B’de 65,2 ± 6,4 dk iken, grup D’de bu değer 60,5 ± 6,6 dk olarak kaydedilmiştir (**p=0,007**).

## 4.8. Postoperatif hemodinamik parametreler

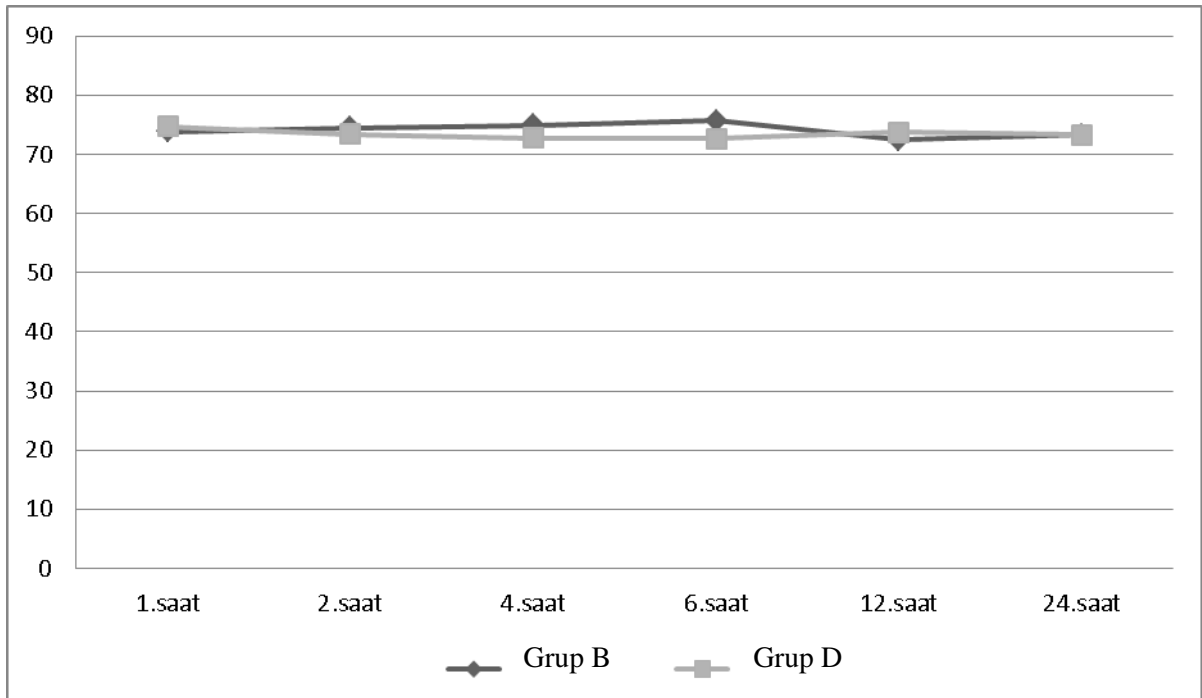
### 4.8.1. Postoperatif kalp atım hızı (KAH)

**Tablo 22.** Postoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)

	Grup B (n=30)	Grup D (n=30)	p
1.saat	73,8 ± 8,4	74,7 ± 8	0,683
2.saat	74,5 ± 9,1	73,4 ± 7,3	0,608
4.saat	74,9 ± 7,4	72,7 ± 6,9	0,233
6.saat	75,7 ± 9,1	72,6 ± 6,2	0,128
12.saat	72,4 ± 7,7	73,7 ± 9,3	0,556
24.saat	73,3 ± 8,3	73,3 ± 6,7	1,000
p	0,056	0,380	

Ort ± SS

Hastalarda postoperatif dönemde elde edilen ortalama KAH değerleri her bir zaman dilimi ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hem gruplar arasında hem de grup içinde farklılık göstermemektedir (tablo 22, şekil 11).



**Şekil 11.** Postoperatif dönem KAH değerleri (atım/dk)

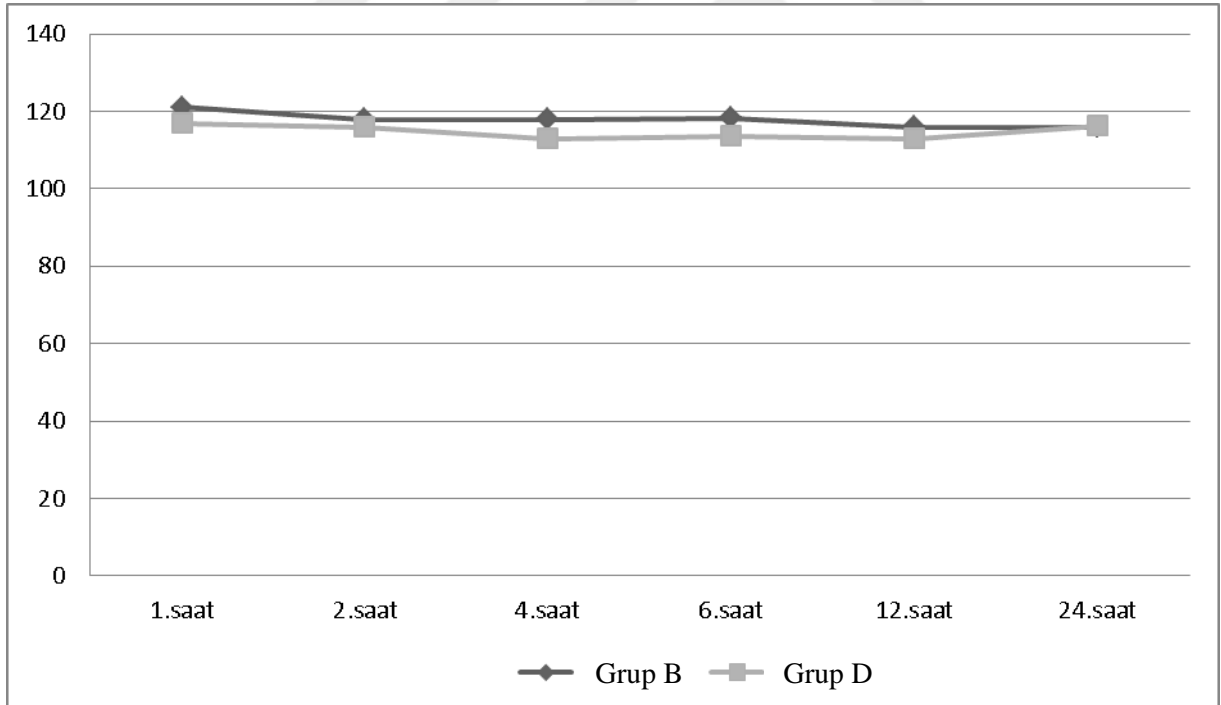
## 4.8.2. Postoperatif sistolik kan basıncı (SKB)

**Tablo 23.** Postoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1.saat	121 ± 15,8	117 ± 12,4	0,280
2.saat	118 ± 16,9	116 ± 9,7	0,576
4.saat	118 ± 14,2	113 ± 10,2	0,124
6.saat	118,3 ± 11,8	113,7 ± 8,1	0,079
12.saat	116 ± 12,2	113 ± 9,9	0,300
24.saat	116 ± 11,3	116,3 ± 10,7	0,907
p	0,095	0,054	

Ort ± SS

Postoperatif dönemde elde edilen SKB değerlerine bakıldığında; gruplar arasında ve grup içinde benzerdir (tablo 23, şekil 12).



**Şekil 12.** Postoperatif dönem SKB değerleri (mmHg)

### 4.8.3. Postoperatif diyastolik kan basıncı (DKB)

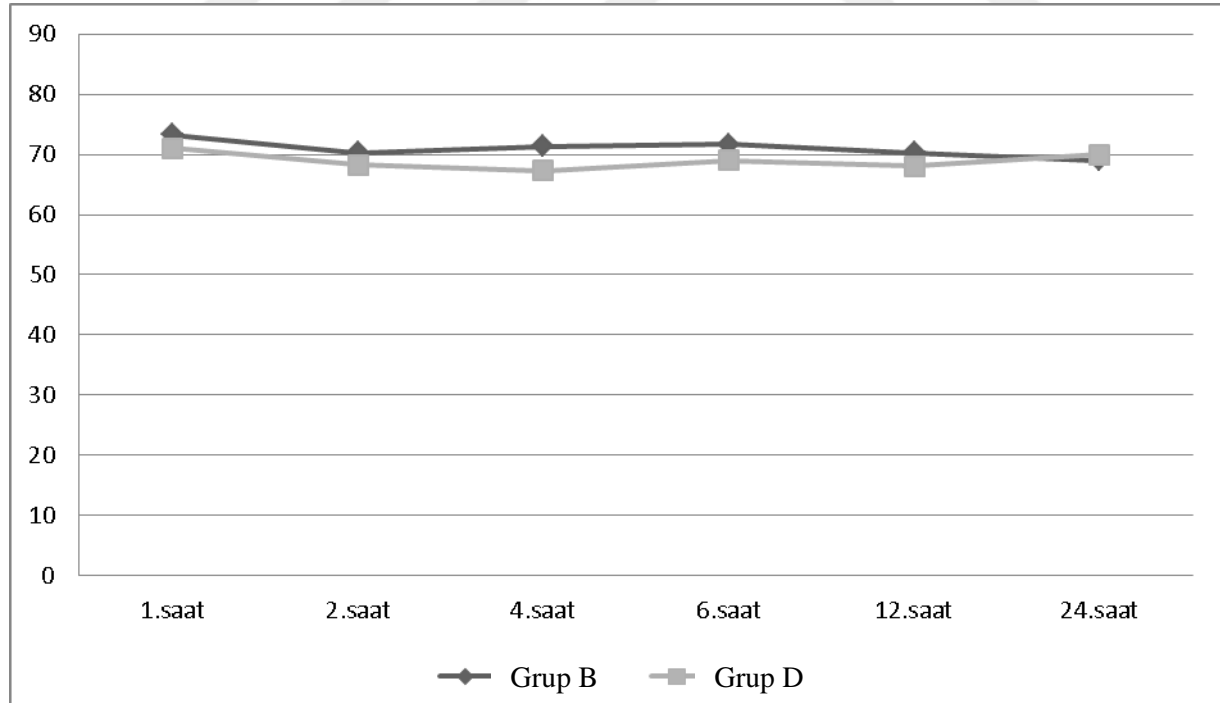
**Tablo 24.** Postoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1.saat	73,3 ± 8,4	71 ± 7,6	0,265
2.saat	70,3 ± 7,6	68,3 ± 7	0,295
4.saat	71,3 ± 7,8	67,3 ± 7,4	<b>0,046</b>
6.saat	71,7 ± 7,9	69 ± 8,4	0,212
12.saat	70,3 ± 9,3	68 ± 6,1	0,255
24.saat	69 ± 6,1	70 ± 7,4	0,570
p	0,144	0,081	

Ort ± SS

Postoperatif dönemdeki DKB değerlendirildiğinde; gruplar arasında sadece 4.saatte farklılık göstermektedir (**p=0,046**) (tablo 24, şekil 13).

Grup B’de ve Grup D’de grup içi DKB değerleri arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ).



**Şekil 13.** Postoperatif dönem DKB değerleri (mmHg)

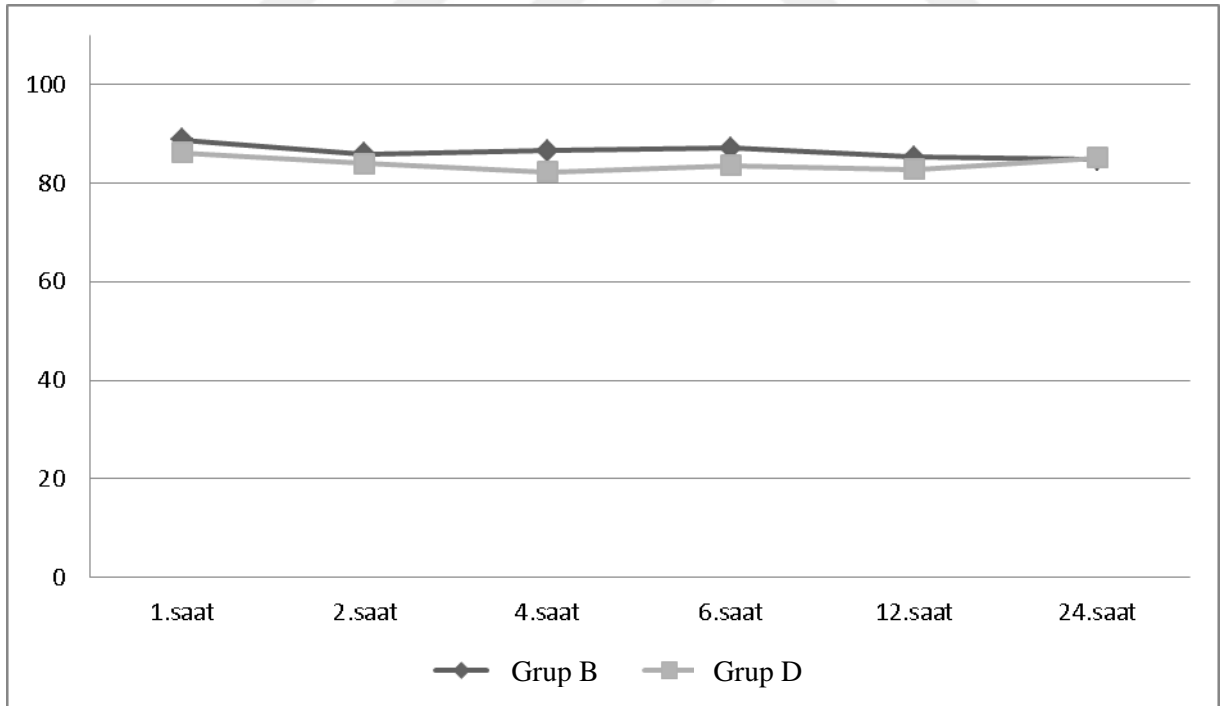
#### 4.8.4. Postoperatif ortalama arter basıncı (OAB)

**Tablo 25.** Postoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1.saat	88,8 ± 9,6	86,1 ± 9	0,288
2.saat	85,9 ± 10,3	84 ± 6,9	0,402
4.saat	86,6 ± 9,1	82,2 ± 7,9	0,058
6.saat	87,1 ± 8	83,5 ± 7,4	0,087
12.saat	85,2 ± 9,3	82,7 ± 6,4	0,239
24.saat	84,7 ± 7	85,1 ± 7,6	0,802
p	0,069	0,099	

Ort ± SS

Postoperatif dönemde elde edilen OAB değerleri incelendiğinde; gruplar arasında ve grup içinde farklılık bulunmamaktadır (tablo 25, şekil 14).



**Şekil 14.** Postoperatif dönem OAB değerleri (mmHg)

#### 4.8.5. Postoperatif SpO<sub>2</sub> değerleri

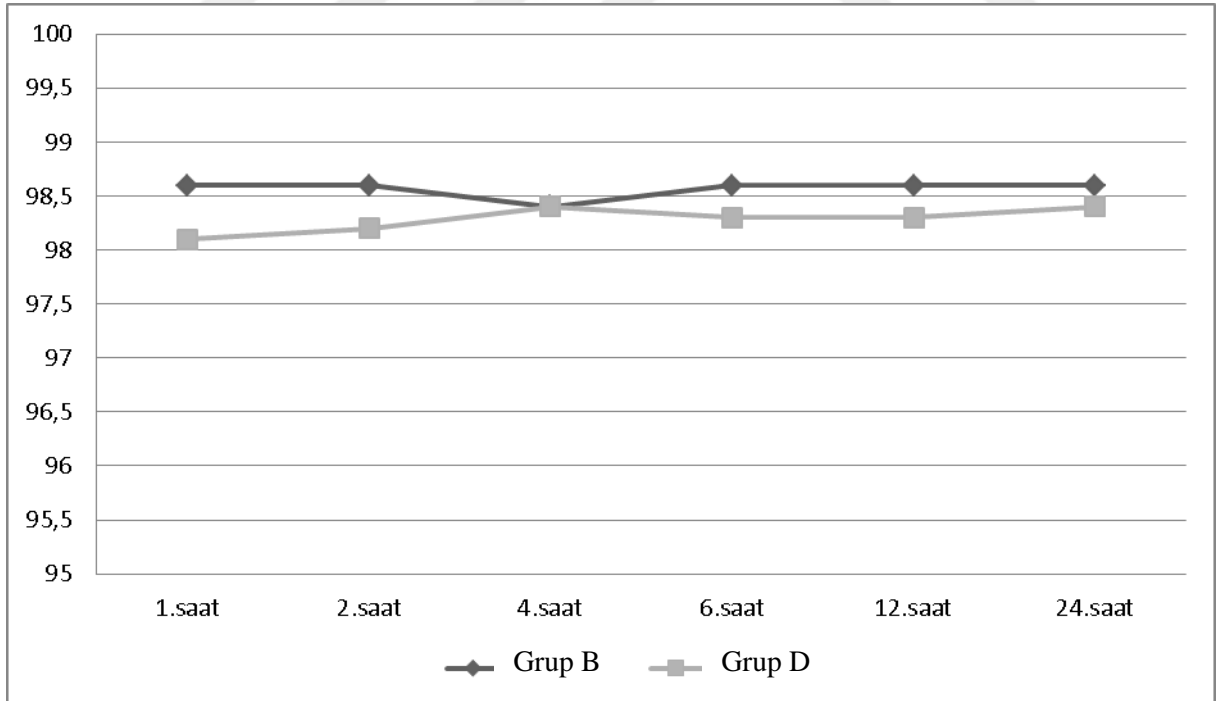
**Tablo 26.** Postoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1.saat	98,6 ± 0,5	98,1 ± 0,7	<b>0,004</b>
2.saat	98,6 ± 0,8	98,2 ± 0,6	<b>0,023</b>
4.saat	98,4 ± 0,9	98,4 ± 0,9	0,883
6.saat	98,6 ± 0,7	98,3 ± 0,7	<b>0,049</b>
12.saat	98,6 ± 0,5	98,3 ± 0,7	0,061
24.saat	98,6 ± 0,6	98,4 ± 0,7	0,218
p	0,388	0,063	

Ort ± SS

Postoperatif dönemde 1., 2. ve 6. saatteki elde edilen SpO<sub>2</sub> değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir (**P<0,05**) (tablo 26, Şekil 15). Diğer zaman dilimlerinde elde edilen ortalama değerler arasında ise farklılık yoktur.

Grup B’de ve Grup D’de grup içi SpO<sub>2</sub> değerleri arasında fark yoktur (p>0,05).



**Şekil 15.** Postoperatif dönem SpO<sub>2</sub> değerleri (%)

#### 4.8.6. Postoperatif solunum sayısı

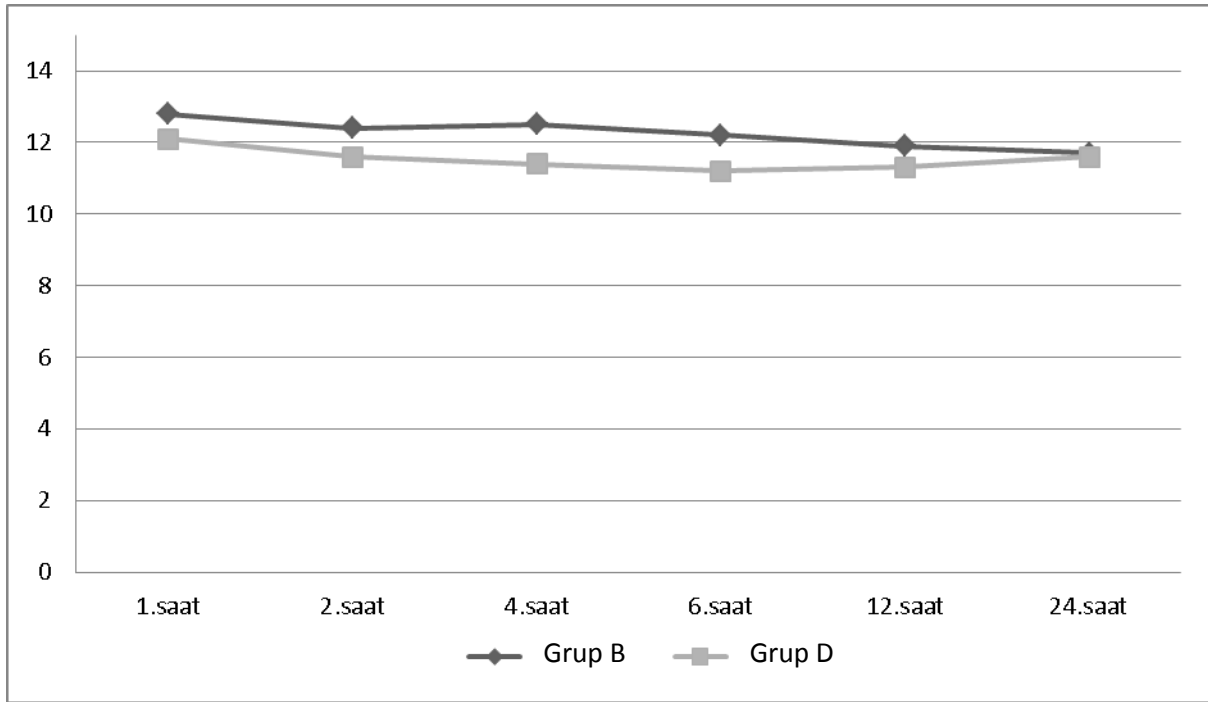
**Tablo 27.** Postoperatif dönem solunum sayısı değerleri (ss/dk)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1.saat	12,8 ± 1,0	12,1 ± 0,3	<b>0,001</b>
2.saat	12,4 ± 0,7	11,6 ± 0,6	<b>&lt;0,001</b>
4.saat	12,5 ± 0,9	11,4 ± 0,5	<b>&lt;0,001</b>
6.saat	12,2 ± 0,8	11,2 ± 0,7	<b>&lt;0,001</b>
12.saat	11,9 ± 0,6	11,3 ± 0,5	<b>&lt;0,001</b>
24.saat	11,7 ± 0,6	11,6 ± 0,6	0,521
p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Ort ± SS

Postoperatif dönemde 1.saatte, 2. saatte, 4. saatte, 6. saatte ve 12. saatteki değerler gruplar arasında farklılık göstermektedir (**p<0,001**) (tablo 27, şekil 16).

Grup B’de ve Grup D’de grup içi değerleri arasında da farklılık görülmektedir (**p<0,001**).



**Şekil 16.** Postoperatif dönem solunum sayısı değerleri

#### 4.8.7. Postoperatif dönem Ramsey sedasyon skalası (RSS) değerleri

**Tablo 28.** Postoperatif dönem Ramsey sedasyon skalası değerleri

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
1. saat	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000
2. saat	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0,317
4. saat	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0,078
6. saat	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0,317
12. saat	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000
24. saat	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	1,000

Gruplar arasında postoperatif dönem RSS değerleri benzerdir ( $p>0,05$ ) (tablo 28.).



## 4.9. Hasta memnuniyeti oranları

**Tablo 29.** Hasta memnuniyeti değerleri, n (%)

	<b>Grup B (n=30)</b>	<b>Grup D (n=30)</b>	<b>p</b>
Mükemmel	3 (10,0)	8 (26,7)	0,080
İyi	19 (63,3)	20 (66,7)	
Orta	8 (26,7)	2 (6,7)	

Grup B’de hastaların % 63,3’ü iyi düzeyde memnuniyet belirtirken grup D’de bu oran % 66,7 olarak elde edilmiştir. Hasta gruplarına bakıldığında Grup B’de % 10 mükemmel memnuniyet düzeyi bulunurken Grup D’de bu oran % 26 olarak belirlenmiştir (tablo 29).

## 5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Ahmet Eroğlu ve arkadaşlarının "A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control and outpatient status after an arthroscopic knee surgery under a low dose of spinal anaesthesia"[109] makalesi referans alınarak Win Episcopy 2.0 programıyla yapılan Power Analiz sonucuyla VAS üzerinden örneklem büyüklüğü hesaplandı. 1.5 birim ağrı şiddeti puan farkı 2 birim standart sapma, % 95 güven sınırı ve % 80 test gücü için 30'ar hasta gerektiği bulunmuştur.

Veriler IBM SPSS V23 (Chicago, USA) ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi ve normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Zamanlara göre ilaç ihtiyaçlarının gruplara göre karşılaştırılmasında iki oran testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Nitel verilerin sunumu ise frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  alındı.

## 6. TARTIŞMA

Ağrı duyusu, kişinin geçmişte yaşadığı ağrı deneyimleri ve kişiliği ile yakından ilişkilidir. Ağrının hissedilmesindeki kişisel oluşan farklılıklar, cerrahiden ve travmanın derecesinden çok daha anlamlıdır. Hastaların anksiyetesi, hastaneye gelişleriyle birlikte artmaktadır. Hastalarda; hastane korkusu, anestezi korkusu, ölüm korkusu, sakat kalma korkusu, ağrı duyma korkuları bulunabilmektedir. Özellikle, hastaya yapılacak olan ameliyatla ilgili bilginin tipi ve derecesi, ailesel, kişisel, kültürel ve sosyoekonomik faktörler ile cerrahinin süresi de postoperatif ağrıya artışa neden olmaktadır [110].

Postoperatif dönemde oluşan ağrı, hastada çeşitli organlar ve sistemlerin fonksiyonlarını değiştirmekte, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin ve renal sistem fonksiyonlarındaki değişimler sonucunda hastanın huzursuzluğunda artışa neden olmaktadır. Cerrahi travmaya bağlı olarak oluşan enflamasyon ve infeksiyon, cerrahi stres yanıtı olarak tanımlanan farklı fizyolojik değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır. Ağrıya bağlı hareketlerdeki kısıtlanma nedeniyle tromboembolik olaylarda artış görülebilmektedir [111, 112]. Bundan dolayı, postoperatif dönemde hastanın ağrısını azaltmak veya tam anlamıyla ortadan kaldırmak için farklı etki mekanizması olan ilaçlar kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu ilaçlardan en çok kullanılanlar opioidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve lokal anestezi ilaçlarıdır. Bunların sistemik yolla kullanılmasından sonra solunum depresyonu, gastrointestinal şikayetler, bulantı, kusma, üriner retansiyon, ürtikeryal cilt reaksiyonları, kardiyak toksisite, santral sinir sistemi etkileri, hipotansiyon gibi yan etkilerin ortaya çıkabileceği bir gerçektir [112, 113].

Artroskopik diz cerrahisi sonrasında postoperatif analjezik etki sağlamak için farklı çalışmalar yapılmış ve intraartiküler olarak farklı etki mekanizması olan ilaçlar (bupivakain, levobupivakain, ropivakain, ketamin, meperidin, fentanil, morfin, prednizolon, klonidin, deksmedetomidin, lornoksikam, tenoksikam, epinefrin) kullanılmıştır [21, 22, 114-122]. En yaygın uygulanan; lokal anestezi ilaçların intraartiküler kullanılmasıdır. Bupivakain, lokal anestezi ilaçları içinde etki süresinin uzun olmasından dolayı santral bloklar, periferik sinir blokları ve infiltrasyon anestezisinde sık kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda; artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler yolla, bupivakainin başarılı ve güvenli bir şekilde kullanıldığını

bildirilmektedir [109, 116, 117, 123-127]. Biz de çalışmamızda bupivakaini analjezik etkinliğinden faydalanmak için kullandık.

Bupivakainin, artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler yolla kullanılması kabul görmeye birlikte, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi için potansiyel bir toksik ajan olduğu da bilinmektedir. İntraartiküler olarak bupivakainin çeşitli dozlarında, toksik etki oluşturacak serum düzeylerine ulaşp ulaşmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda intraartiküler olarak kullanılan bupivakainin dozları şu şekildedir: Wasudev ve ark. [128] 30 ml % 0,75; Meining ve ark. [129] 30 ml % 0,5; Chirwa ve ark. [114] ile Keading ve ark. [130] 40 ml % 0,25; Yoshiya ve ark. [116] 1:1 oranında % 1'lik lidokain ve % 0,25'lik 100 mg bupivakain kullanarak, bu dozlarda bupivakainin toksik serum seviyelerine ulaşmadığını ve emniyetle kullanılabileceğini belirtmektedirler. Gerber ve ark. ise çalışmalarında, İA 20 ml % 0,25, % 0,5 ve % 0,75'lik bupivakain dozlarının, önemli toksik serum düzeylerine ulaşmadığını bildirmişlerdir [124]. 100 mg İA bupivakainin plazma seviyelerinin, klinik toksisiteye yol açabilecek değerlerin altında olduğuna ilişkin bir çalışma da Katz ve ark. tarafından yapılmıştır [131]. Biz de çalışmamızda % 0,25'lik 50 mg bupivakaini intraartiküler olarak kullandık.

Deksmedetomidin, klinikte kullanıma uygun olan  $\alpha_2$  adrenoreseptörlere etki eden bir ilaçtır. Literatürde intraartiküler deksmedetomidinin analjezik etkisini serum fizyolojik, lokal anestezikler veya opioidler gibi farklı ilaçlar ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur [125, 132-134]. Öncelikle serum fizyolojik ile karşılaştıran çalışmalara bakıldığında, Mohammad Alipour ve arkadaşları genel anestezi ile diz artroskopisi yapılan hastalarda bir gruba 1 mcg/kg'dan deksmedetomidini 25 cc'ye serum fizyolojik ile sulandırıp intraartiküler vermişler, diğer gruba da sadece 25 cc serum fizyolojisi intraartiküler olarak vermişler ve deksmedetomidin verilen grupta VAS değerlerinin 1. saat ortalama 1.76; 3. saat 1.90; 6. saat 1.76 olduğu, serum fizyolojik grubunda VAS değerlerinin 1. saat ortalama 4.76; 3. saat 3.96; 6. saat 3.43 olarak daha yüksek olduğunu ve deksmedetomidin grubunda ortalama 4.76 mg, serum fizyolojik grubunda da 47.82 mg tramadol tüketimi olduğunu bildirmişlerdir [132]. R. R. Al-Metwalli ve arkadaşları ise çalışmalarında; genel anestezi altında artroskopi olacak hastaları kontrol grubu, iv grup ve intraartiküler grup olarak 3 gruba ayırmışlardır. Kontrol grubunda; 20 ml SF iv olarak ve 20 ml SF intraartiküler olarak verilmiş, intraartiküler grupta; 1 mcg/kg'dan deksmedetomidin 20 cc volüm içinde olacak şekilde intraartiküler ve iv 20 ml SF verilmiş, intravenöz grupta; 1 mcg/kg'dan deksmedetomidin toplam 20 cc volümde iv olarak ve intraartiküler 20 ml SF verilmiş ve intraartiküler grupta VAS skorunun 1. saat hariç

iv gruba göre düşük olduğu ve ilk analjezik gereksinim zamanında intraartiküler grupta  $312 \pm 120.7$  dk, intravenöz grupta  $102,1 \pm 54,4$  dk olduğunu bildirmişlerdir. Kontrol grubunda ise her iki gruba göre VAS skorlarının daha yüksek, ilk analjezik gereksinim zamanının  $71 \pm 50,1$  dk olduğunu bildirmişler ve analjezik ilaç olarak diklofenak gereksiniminin intraartiküler grupta ortalama  $90 \pm 46,2$  mg, intravenöz grupta ortalama  $129,3 \pm 54,3$  mg ve kontrol grubunda ise ortalama  $165 \pm 52,2$  mg olarak bulmuşlardır [125].

Deksmedetomidinin intraartiküler analjezik etkisini pür lokal anestezi ve opioid ile karşılaştıran Mohammed Babrak Manuar ve arkadaşlarının çalışmasında; spinal anestezi altındaki diz artroskopilerinde 3 grup oluşturmuşlardır. Grup A'da intraartiküler 10 ml % 0.75 ropivakain, grup B'de intraartiküler 50 mcg fentanil 10 ml volümde, grup C'de intraartiküler 100 mcg deksmedetomidin 10 ml volümde vermişlerdir. Grup A'da VAS skorlarının 2. saat ortalama 0; 4. Saat 2; grup B'de 2. saat ortalama 0.5; 4. saat 3; grup C'de 2. saat ortalama 1.7; 4. saat 3 olduğunu, ilk analjezik istem zamanının grup A'da ortalama  $380.61 \pm 22.973$  dk, grup B'de  $326.82 \pm 17.131$  dk, grup C'de  $244.09 \pm 20.096$  dk olduğunu bulmuşlardır. Toplam kullanılan diklofenak miktarının da grup A'da ortalama  $1.394 \pm 0.496$  mg, grup B'de  $1.758 \pm 0.435$  mg, grup C'de  $2.546 \pm 0,546$  mg olarak rapor etmişlerdir [133]. Bu çalışmaya baktığımızda tek başına ropivakain kullanımının, tek başına deksmedetomidin kullanımına göre ağrı yönetiminde üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

Farklı lokal anestezi ile beraber deksmedetomidinin intraartiküler uygulanmasının analjezik etkisini araştıran yayınlar da literatürde mevcuttur [115, 134]. Ranajit Panigrahi ve arkadaşları, spinal anestezi altında artroskopi yapılan hastaları 3 gruba ayırmışlar; grup R'de intraartiküler ropivakain 20 ml, grup D1'de intraartiküler 1 mcg/kg'dan deksmedetomidin (18 cc ropivakain + 1 mcg/kg deksmedetomidin) 20 cc volümde, grup D2'de intraartiküler 2 mcg/kg'dan deksmedetomidin (18 cc ropivakain + 2 mcg/kg deksmedetomidin) 20 cc volümde vermişlerdir. Sonuç olarak 4.saat VAS değerinin grup D2'de ortalama 2, grup D1'de 3 ve grup R'de 4 olduğunu, ilk analjezik gereksiniminin grup D2'de ortalama  $757.30 \pm 207.68$  dk, grup D1'de ortalama  $433,2 \pm 54,3$  dk ve grup R'de ortalama  $311,80 \pm 61,56$  dk olduğunu bulmuşlar ve analjezik olarak diklofenak miktarının da grup D2'de ortalama  $82.50 \pm 48.05$  mg, grup D1'de ortalama  $153.75 \pm 51.5$  mg ve grup R'de ise ortalama  $221.25 \pm 56.93$  mg olarak bildirmişlerdir. Aynı zamanda grup D2'de kullanılan 2 mcg/kg'lık deksmedetomidinin 1 mcg/kg'lık doza göre daha farklı ve fazla yan etki ortaya çıkarmadığını rapor etmişlerdir [134]. Ahmed M. Elbadawy ve arkadaşları genel anestezi altında diz artroskopisi yapılan 3

gruptan; Grup B/D'de intraartiküler 25 ml % 0.25'lik bupivakain ve deksmedetomidin 1mcg/kg'dan, Grup B/K'da intraartiküler 25 ml % 0.25'lik bupivakain ve ketamin 1 mg/kg'dan ve kontrol Grup B'de 25 ml % 0.25'lik bupivakain vermişler ve Grup B/D'de daha düşük VAS değerleri olduğunu ve ilk analjezik gereksinim zamanının uzun olduğunu (Grup BD;  $479.2 \pm 34.9$  dk, Grup B/K;  $356.7 \pm 39.2$  dk, Grup B;  $312.4 \pm 18.8$  dk) bildirmişlerdir. Aynı zamanda total kullanılan analjezik miktarının Grup B/D'de en az olduğunu rapor etmişlerdir (Grup B/D;  $758.0 \pm 153.0$  mg, Grup B/K;  $1041.2 \pm 178.6$  mg, Grup B;  $1368.0 \pm 227.2$  mg parasetamol) [115]. Benzer şekilde deksmedetomidinin bupivakaine eklendiğinde periferik blok süre ve kalitesini artırdığı, spinal blokta bupivakainle beraber verildiğinde analjezi kalitesini artırdığını, blok süresini uzattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [135-136].

Biz de çalışmamızda 18 ile 60 yaş arası ASA 1-2 olan toplam 60 hastayı randomize olarak 2 gruba ayırdık: Grup B (Bupivakain+SF) intraartiküler olarak 20 cc Bupivakain (% 0,25) + 1 cc SF toplam 21 cc, Grup D (Bupivakain+Deksmedetomidin) intraartiküler olarak 20 cc Bupivakain (% 0,25) + 100 mcg Deksmedetomidin (1 cc) toplam 21 cc ameliyat sonunda verildi. Hastaların preop VAS değerlerinde anlamlı fark yoktu. Hastaların postoperatif VAS değerlerine bakıldığında ise deksmedetomidin+bupivakain grubunda istirahat VAS değerleri Grup B'ye göre 2., 4. ve 12. saatlerde, hareket VAS değerinde ise 2., 4., 6. ve 12. saatlerde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). İstirahat VAS değerindeki 6. saatte fark olmamasını da Grup B'de yaklaşık  $251,7 \pm 51,4$  dk'lardaki deksketoprofen trometamol dozunun yapılmasına bağlı VAS değerinde oluşan düşüşe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gruplarda toplam analjezik tüketim miktarının; Grup D'de Grup B'ye göre düşük olduğunu gözlemledik. İlk analjezik istem zamanına bakıldığında ise, Grup D'de  $473,3 \pm 106,7$  dk, Grup B'de  $251,7 \pm 51,4$  dk olarak kaydedildi. Çalışmamızda deksmedetomidin+bupivakain kombinasyonunun sadece bupivakain kullanımına göre daha etkili analjezi sağladığını gördük. Bizim sonuçlarımız Ranajit Panigrahi ve arkadaşları ile Ahmed M. Elbadawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla benzerdir ( $p<0,05$ ) [134, 115].

Gruplar arası mobilizasyon sürelerine bakıldığında; grup B'de  $7,3 \pm 5,8$  saat ve grup D'de  $6 \pm 4,4$  saat ile anlamlı fark olmadığı görüldü. Mobilizasyon sürelerinde fark olmamasının; cerrahi sonrası mobilizasyonun genel olarak cerrahlar için sabit bir zaman aralığında

istenmesi ve hastanın VAS değerinin göz önünde bulundurulmamasına bağlı olduğu düşünmekteyiz.

Yan etkilere ve vital bulgulara bakıldığında yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı [115, 125, 132-134].

Çalışmamızda solunum sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerinde preoperatif ve postoperatif değerlerde çıkan istatistiksel anlamlı farkı medikal tedavi gerektirecek bir farklılık olmadığı için klinik olarak anlamlı kabul etmedik.

Çalışmamızda spinal duysal seviyesinin 2 seviye gerileme zamanı Grup B'de 65,2 ± 6,4 dk, Grup D'de 60,5 ± 6,6 dk olarak istatistiksel olarak farklı bulunmuş olsa da her iki gruptaki veriler birbirine yakın izlediği için klinik olarak anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda intraartiküler olarak deksmedetomidin+bupivakain kombinasyonunun kullanımının sadece bupivakain kullanılan gruba göre; ek analjezik yapılan hasta sayısını ve istirahat ile hareket VAS değerlerini azalttığını, ilk analjezik gereksinim zamanını uzattığını belirledik. Sonuç olarak diz artroskopisi vakalarında ağrı yönetiminde deksmedetomidin+bupivakain kombinasyonunun özellikle günübirlik olgularda yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. SONUÇ

Diz artroskopisi vakalarında intraartiküler olarak deksmedetomidin+bupivakain kombinasyonunun kullanımının sadece bupivakain kullanımına göre postoperatif ağrıyı, postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını, ilk analjezik ihtiyaç zamanını uzattığını ve yan etki anlamında bir fark olmadığını gördük. Diz artroskopisi vakalarında intraartiküler deksmedetomidin+bupivakain kullanımının; kolay uygulanabilirliği, opioid ve NSAİİ ilaç gereksinimini ve ilaca bağlı yan etkileri azaltması, rehabilitasyona fayda sağlaması ve postoperatif VAS değerini düşürerek, ağrıya bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltması nedeniyle, artroskopinin gününbirlik cerrahi işlem olması da göz önünde bulundurularak iyi bir alternatif seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Gldoğuş F. Ağrı sendromları multidisipliner bakış. İntertıp. Ankara. 2015; s. 521-525.
2. Cousins M PI. Akut ve postoperatif ağrı. Ağrı tedavisi el kitabı. London. Churchill Livingstone. 2006; p. 13-31.
3. Macrae W. Chronic pain after surgery. Br. J. Anaesthesia. 2001; 87 (1): 88-98.
4. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. Br. J. Anaesthesia. 2005; 95 (1): 43-51.
5. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva Anesthesiologica. 2006 ;72 (3): 145-150.
6. Erdine S. Ağrı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; s. 124-142.
7. Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, et al. Does an acute pain service improve postoperative outcome? Anesthesia & Analgesia. 2002; 95 (5): 1361-1372.
8. Wu C. Acute postoperative pain. In: Miller RD (ed). Miller's Anesthesia. Philadelphia: Pennsylvania. 2005: p. 2729-2762.
9. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br. J. Anaesth. 1989; 63: 89–195.
10. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, et al. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2001; 16: 436–445.
11. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, et al. Effects of iv patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. Anesth Analg. 1998; 87: 88–92.
12. Bonica JJ. Importance of effective pain control. Acta Anaesthesiol Scand. 1987; 31: 1-16.
13. Kehlet H. Pain relief and modification of the stress response. Acute pain management. 1986; 3: 46-47.

14. Pitimana-aree S, Visalyaputra S, Komoltri C, et al. An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total-knee replacement procedure: a double blinded randomized study. *Reg Anesth Pain Med.* 2005; 30: 446-451.
15. Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, et al. Early administration of oral morphine to orthopedic patients after surgery. *Journal of opioid management.* 2005; 2: 88-92.
16. Hartrick CT, Bourne MH, Gargiulo, et al. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 546-554.
17. Akkaya A, Tekelioğlu UY, Demirhan A, et al. Ultrasound-guided femoral and sciatic nerve blocks combined with sedoanalgesia versus spinal anesthesia in total knee arthroplasty. *Korean Journal of Anesth.* 2014; 67: 90-95.
18. Yücel A. PCA (Patient Controlled Analgesia).In: Erdine S. (ed). Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2007; p. 188-197.
19. Gray AT. Ultrasound-guided regional anesthesia. *Anesthesiology.* 2006; 104 (2): 368-373.
20. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia.* 1993; 77: 362-379.
21. Juhel A, Gentili JM, Enel D, et al. Intraarticular clonidine does not strengthen analgesia induced by intraarticular morphine (abstract). *Br. J. Anaesth.* 1995; A.430.
22. Gentili M, Juhel A, Bonnet F. Peripheral analgesic effect of intraarticular clonidine. *Pain.*1996; 64: 593–596.
23. Maroof M, Beg MR, Khalid A, et al. Intraarticular ketamine analgesia following knee arthroscopy. *Br. J. Anaesth.* 1995; A.254.
24. Merskey H. IASP subcommittee on taxonomy pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain.* 1979; 6: 249-252.
25. Kayhan Z. Ağrı. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık. İstanbul. 2004; s.922-959.
26. Raj PP. Ağrı toksonomisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007; s.19-26.

27. Morgan GE, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. Clinical Anesthesiology. 4th edition. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2005; s 359-413.
28. Barash PG, Cullen BF. Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 4th, ed. Philedephia. 2001; p 779-794.
29. Raj P. P. The problem of postoperatif pain, an epidemiologic perspective. In F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer (ed). Postoperative pain management. New York. Churchill Livingston Inc. 1993; p 58-72.
30. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia & Analgesia. 1993; 77 (2): 362-379.
31. Morgan GE MM. Ağrı Tedavisi. In: M.Tulunay Çe. (ed). Klinik Anesteziyoloji. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri. 2004; s. 359-411.
32. Önal A. Algoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; s.1-20.
33. Felten D. Josefowicz R. Netter's Atlas of Human Neuroscience. New Jersey. Icon learning systems. 2004; p. 4-21.
34. Barash PG. Chronic pain management. Clinical anesthesia. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p. 1441-1472.
35. WD Willis In. Melzack R WP (ed). The origin and destination of pathwways involved in pain transmission. Textbook of Pain. New York: Churchill Livingstone. 1984; p. 88-89.
36. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. PNAS. 2001; 98: 11845-11846.
37. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; p. 111-120.
38. Loeser J. The Current Issues in Pain Management. Current diagnosis and treatment: pain New York. Lange Medical Books/McGraw Hill. 2006: p. 1-9.
39. Preble L.M. Patient characteristics influencing postoperative pain management. In: R.S. Sinatra (ed.). Acute pain: mechanisms and management. Mosby-Year Book. St. Louis. 1992: 140–144.
40. Erdine S. Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. İstanbul: Emre matbaacılık. 1993; p. 25-48.

41. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. In: Erdine S (ed). Ağrı. Türkiye: Alemdar Ofset. 2000; p. 20-90.
42. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S (ed). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007; p. 37- 49.
43. Coins VJ. Mechanisms of pain and control. Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Philedelphia. Lea and Febiger. 1993; p. 1317-1349.
44. Ready LB. Acute postoperative pain. In: Miller RD. (ed). Anesthesia. London. Churchill Livingstone. 1994; p. 2327-2344.
45. Bourne MH. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Kanner R. (ed). Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p. 123-129.
46. Holdcroft A, Power I. Recent developments: management of pain. BMJ: British Medical Journal. 2003; 326 (7390): 635-639.
47. Yücel A. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Algoloji. 2004; 1: 21-29.
48. Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica J. International association for the study of pain. pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain. 1979; 6: 249-252.
49. Talu G.K. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. In: Erdine S (ed). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007; 61-68.
50. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. In; Yegül İ. (ed). Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık. İzmir. 1993; 19-99.
51. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. The surgical clinics of north america. 1999; 79 (2): 231-252.
52. Bonica JJ, Benedetti C. Postoperative pain. The management of pain. 1990; 1: 461-480.
53. Stephens J, Laskin B, Pashos C, et al. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology. 2003; 42: 40-52.
54. Howard R, Carter B, Curry, et al. Postoperative pain. Pediatric anesthesia. 2008; 18 (s1): 36-63.
55. Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2007; p 150-167.

56. Holdcroft A, Power I. Recent developments: management of pain. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003; 326 (7390): 635-639.
57. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir. Yapım Matbaacılık. 1993; p. 8-81.
58. Keskinbora K. Opioid analjezikler. In: Erdine S. (ed). Ağrı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2007; p. 581-604.
59. Kayaalp O. Opioid Analjezikler Tıbbi Farmakoloji. Ankara. Hacettepe-Taş Kitapçılık. 2005; p. 796-815.
60. Rasor J, 3rd, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. *The journal of the american osteopathic association*. 2005;105 (6 Suppl 3): s. 2-7.
61. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. *The journal of the american osteopathic association*. 2002; 102 (9 Suppl 3): s. 15-21.
62. Kayhan Z. Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. Klinik Anestezi. İstanbul. Logos Yayıncılık; 2004; p. 643-658.
63. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *The AAPS journal*. 2005; 7 (3): E587-591.
64. Wallace MS SP. Tramadol. pain medicine and management: Just the facts. United States. Mcgraw-Hill Comp. 2005; p. 14: 63-67.
65. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The clinical journal of pain*. 2002; 18 (4 Suppl): s. 3-13.
66. Sloan PA, Davis MP. Extended-release and long-acting opioids for chronic pain management. *J Opioid Manag*. 2015; Suppl: 3-10.
67. Shinde S, Gordon P, Sharma P, et al. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015; 23 (3): 695-703.
68. Pang WW, Mok MS, Lin CH, et al. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Canadian journal of anaesthesia*. 1999; 46 (11): 1030-1035.
69. WU L. C. Akut postoperatif ağrı. In; Ronal D. Miller (ed). *Miller Anestezi*. (6. Baskı). İzmir Güven Kitabevi. 2010; s. 2729- 2762.

70. Ballantyne J. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management, *Problems in Anesthesia*. 1998; 10: 23-36.
71. Lee A, M. Cooper, J. Craig, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. 1999; 27 (6): 574-580.
72. Tajyuan RC. [www.chemicalbook.com](http://www.chemicalbook.com). 10.10.2014].
73. Barbanoj MJ, R.M. Antonijoan, I. Gich. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40 (4): 245-262.
74. Erengül A. Ağrı yolları ve sinirlerde iletim mekanizması. *Lokal anestezi*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1992: s. 7-15.
75. Morgan GE, Maged SM. *Klinik Anesteziyoloji 3*. Baskı Güneş Kitabevleri Ltd. Şti. McGraw-Hill. 2004; s. 284-308.
76. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti*. 2002; s. 792-804.
77. Yücel A, Erdine S. *Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezikler*. Rejyonel anestezi. 1.Baskı. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri. 2005; s. 23-43.
78. Jankovic D. *Regional Nerve Blocks and Infiltration Therapy Third Edition* Blackwell Publishing Ltd. 2004; p. 82-122.
79. Hirota K, Browne T, Appadu BL, et al. Do local anaesthetics interact with dihydropyridine binding sites on neuronal L-type Ca<sup>++</sup> channels? *Br. J. Anaesth*. 1997; 78: 185-188.
80. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des*. 2005; 11 (21): 2671-2686.
81. Erdine S. *Rejyonel Anestezi*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2005; s. 7-33.
82. Morgan E. *Lokal Anestezikler: Klinik Anesteziyoloji 3*. Baskı. Güneş Kitapevleri Ltd 2004; s. 233-242.
83. Franko C. *Lokal anestezikler*. In; Admir H. Hadzic. (ed). *Periferik Sinir Blokları*. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2013; p 25-35.

84. Bedder MD, Kozody R, Craig DB. Comparison of bupivacaine and alcalinized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1988; 67: 48-52.
85. Şahin Ş. Santral ve periferik sinir blokları el kitabı Rejyonel Anestezi Derneği 1-2. 2004; s. 112-117.
86. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Regional Anesthesia&Pain Management. Clinical Anesthesiology*. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies. 2002; p. 253–344.
87. Reinhard M, Scafer R. *Klinik Kılavuzu Anesteziyoloji*. 2002; 159-161, 292- 299.
88. Miller RD. Basic and clinical pharmacology of local anesthetic drugs. *Anesthesia Churchill Livingstone Inc*. New York. 1986; p. 985-1013.
89. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1986; 58: 701-716.
90. Hickey R, Hoffman JR, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine % 0,5 and bupivacaine % 0,5 for brachial plexus block. *Anaesthesiology*. 1991; 74: 639-642.
91. Vainionpa VA, Haavisto ET, Hulha TM. Pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary plexus block. *Anesthesia & Analgesia*. 1995; 81: 534-538.
92. Kayhan Z. Lokal anestezikler. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: s. 503-523.
93. Kayaalp OS. Lokal anestezikler. *Tıbbi Farmokoloji* 5. Baskı. Feryal Matbaacılık Ankara. 1990 ; s. 1691-1692.
94. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985; 62 : 396-405.
95. Graf BM, Eberl S, Abraham BS. Comparison of the direct cardiotoxicity of the isomers of ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1998; 89: No.3A.
96. Reiz S. Nath S. Cardiotoxicity of local anesthetics agents. *Br. J Anaesth*. 1986; 58: 736-748.
97. Sztark F, Malgat M, Dabadge P. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*. 1998; 88 (5) 1340-1349.

98. Eisenack JC, Tong C. Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2 - adrenergic agonist. *Anesthesiology*. 1991; 74: 766-771.
99. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000; 93 (5): 1345-1349.
100. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2000; 14 (2): 261-269.
101. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative analgesic agent, *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2001; 14 (1): 13-21.
102. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000; 59 (2): 263-8; discussion 269-70.
103. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2000; 90 (4): 834-839.
104. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999; 54 (2): 146- 165.
105. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 2000; 4 (5): 302-308.
106. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62 (1): 118-133.
107. Bayram A, Esmoğlu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55 (5): 539-544.
108. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001; 93 (5): 1205-1209.
109. Eroğlu A, Saracoğlu S, Ertürk E, et al. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control and outpatient status after an arthroscopic knee surgery under a low dose of spinal anaesthesia. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010; 18 (11):1487-95.



110. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S. (ed). Ağrı .Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2007; s. 37-49.
111. Katz N, Ferrante FM. Nociception. In: Postoperative pain management, Ferrante FM, Vadebonceur TR (ed), Churchill Livingstone. New York. 1993; p17-60.
112. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık. İstanbul. 1991; p 643-658.
113. Aitkenhead AR, Smith G. Textbook of Anesthesia. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1993; 449.
114. Chirwa SS, MacLeod A, Day B. Intraarticular bupivacaine (marcaine) after arthroscopic menisectomy: A randomized double-blind controlled study. Arthroscopy. 1989; 5: 33-35.
115. Elbadawy AM, Atef KS, Molham MM. Comparative study of intra-articular dexmedetomidine versus ketamine as adjuvant analgesics after knee arthroscopy Egyptian Journal of Anaesthesia. 2015; 31 (4): Pages 309-314.
116. Yoshiya S, Kurosaka M, Hirohata K. et al. Knee arthroscopy using local anesthetic. Arthroscopy. 1988; 4: 86-89.
117. Manuar MB, Majumdar S, Das A, et al. Pain relief after Arthroscopic Knee Surgery: A comparison of intra-articular ropivacaine, fentanyl, and dexmedetomidine: A prospective, double-blinded, randomized controlled study. Saudi J Anaesth. 2014; 8 (2): 233-7.
118. Imani F, Entezary S, Razi M, et al. The effect of intra-articular meperidine and bupivacaine %0.5 on postoperative pain of arthroscopic knee surgery; a randomized double blind clinical trial. Anesth Pain Med. 2015; 5 (1): e27470.
119. Eren M, Koltka K, Talu GK, et al. Diz artroskopilerinden sonra intraartiküler olarak uygulanan lornoksikam, bupivakain ve serum fizyolojinin analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. Ağrı. 2008; 20; p.17-22.
120. Wang YL, Zeng C, Xie DX, et al. Single-dose intra-articular bupivacaine plus morphine after knee arthroscopic surgery: a meta-analysis of randomised placebo-controlled studies. BMJ Open. 2015; 5 (6): e006815.
121. Sanel S, Arpaz O, Unay K, et al. Comparison of intra-articular bupivacaine-morphine with bupivacaine-tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with

- arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomised study. *Int Orthop.* 2016; 40 (3): 601-605.
122. Tekin EA, Turgut N, Altan A, et al. Artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler bupivakain, fentanil, prednizolonun tek doz ve bölünmüş iki doz uygulanmasının analjezik etkilerinin karşılaştırılması. *Nobel Med.* 2012; 8 (3): 91-97.
123. Ogilvy AJ, Smith G, Postoperative Pain. In: *Anaesthesia.* Nimmo WS, Smith G. II.(ed), Blackwell Sci Pub. Oxford. 1994; 1570-1598.
124. Gerber H, Censier K, Gachter A, et al. Intraarticular absorption of bupivacaine during arthroscopy- comparison of % 0,25, % 0,5, % 0,75 solution. *Anesthesiology (Abs).* 1985; A217.
125. R.R. Al-Metwalli, Mowafi HA, Ismail S, et al. Effect of intraarticular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anesth.* 2008; 101 (3); 395-399.
126. Sun QB, Liu SD, Meng QJ, et al. Single administration of intra-articular bupivacaine in arthroscopic knee surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2015; 16 (1): 21.
127. Ng HP, Nordstrom U, Axelsson K, et al. Efficacy of intra-articular bupivacaine, ropivacaine, or a combination of ropivacaine, morphine, and ketorolac on postoperative pain relief after ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized double-blind study. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31 (1): 26-33.
128. Wasudev G, Smith BE, Limbird TJ. Blood levels of bupivacaine after arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy.* 1990; 6: 40-42.
129. Meining RP, Holtgrewe JL, Wiedel JD, et al. Plasma bupivacaine levels following single dose intraarticular instillation for arthroscopy. *The American Journal of Sports Medicine,* 1988; 16: 295-300.
130. Kaeding CC, Hill JA, Katz J, et al. Bupivacaine use after knee arthroscopy: Pharmacokinetics and pain control study. *Arthroscopy.* 1990; 6: 33-39.
131. Katz JA, Kaeding CS, Hill JR, et al. The pharmacokinetics of bupivacaine when injected Intraarticular after knee arthroscopy. *Anesth.Analg.* 1988; 67: 872-875.

132. Alipour M, Tabari M, Faz RF, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative pain in knee arthroscopic surgery; a randomized controlled clinical trial. *Arch Bone Jt Surg.* 2014; 2 (1): 52-6.
133. Manuar MB, Majumdar S, Das A, et al. Pain relief after arthroscopic knee surgery: a comparison of intra-articular ropivacaine, fentanyl, and dexmedetomidine: a prospective, double-blinded, randomized controlled study. *Saudi J Anaesth.* 2014;8 (2): 233-7.
134. Panigrahi R, Roy R, Mahapatra AK, et al. Intra-articular adjuvant analgesics following knee arthroscopy: comparison between single and double dose dexmedetomidine and ropivacaine a multicenter prospective double-blind trial. *Orthop Surg.* 2015; 7 (3): 250-5.
135. Senthil KP, Lokesh K, Mahesh KA, et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in femoral nerve block for perioperative analgesia in patients undergoing total knee replacement arthroplasty: A dose response study. *Saudi J Anaesth.* 2017; 11 (3): 293-298.
136. Saadalla AET, Khalifa O. Influence of addition of dexmedetomidine or fentanyl to bupivacaine lumbar spinal subarachnoid anesthesia for inguinal hernioplasty. *Anesth Essays Res.* 2017; 11 (3): 554-557.