

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI

RATLARDA İNTRATEKAL YOLLA KULLANILAN
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL UYGULAMASININ
ANTİNOSESİPTİF ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Birol Muhammet ER

SAMSUN-2011

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

RATLARDA İNTRATEKAL YOLLA KULLANILAN DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOL UYGULAMASININ ANTİNOSİSEPTİF ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Birol Muhammet ER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İsmail Serhat KOCAMANOĞLU

SAMSUN-2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Teşekkür	iv
Kısaltmalar	v
Tablo Listesi	vi
Şekil Listesi	vii
Özet	viii
Abstract	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Post Operatif Ağrı	3
2.1.1 Tanımı ve sistemlere etkisi	3
2.1.2 Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	7
2.2. Spinal Analjezi ve Anestezi	8
2.2.1 Anatomi	9
2.2.2 Spinal Anestezi Endikasyonları	13
2.2.3 Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkisi	15
2.2.4 Spinal Anestezi Komplikasyonları	20
2.2.5 Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları	23
2.3 Epidural Analjezi	24
2.4 Postoperatif Ağrı Tedavisinin Farmakolojisi	25
2.4.1 Lokal Anestezikler	25
2.4.2 Lidokain	27
2.4.3 Opioid analjezik	29
2.4.4 İntratekal Opioid Uygulaması ve Sistemler Üzerine Etkisi	30
2.4.5 Morfin	33
2.4.6 Adjuvan Analjezikler	33
2.4.7 Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve Sistemler üzerine etkileri	37
2.4.8 NSAİİ'lerin Avantajları	39
2.4.9 COX ve Ağrı	40

2.4.10 Deksketoprofen Trometamol	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	58
6. KAYNAKLAR	68

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkularından dolayı danışman hocam Doç. Dr. İsmail Serhat Kocamanoğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Doç. Ayhan Bozkurt, Yrd. Doç. Dr. Sırrı Bilge, Dr. Fatih İlkaya, Dr. Erhan etin etinoğlu'na, beş yılımı severek paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, beni yetiştiren ve her zaman destekleyen anne ve babama, eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan hayat arkadaşım Dr. Didem Er'e, oğlum Yağız Er'e sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Birol MuhammeT ER

KISALTMALAR

- ASA** : Anterior spinal arter
BOS : Beyin omurilik sıvısı
COX : Siklooksijenaz
Dk : Dakika
ICV : İntraserebraventriküler
IT : İntratekal
IV : İntravenöz uygulama
İM : İntramusküler uygulama
KVS : Kardiovasküler sistem
Lig : Ligamentum
MOE : Maksimum olası etki
NMDA: N-metil-D-aspartat
NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OAB : Ortalama arter basıncı
PCA : Hasta kontrollü analjezi
PG : Prostaglandin
POBK: Postoperatif bulantı ve kusma
PPBA : Postdural ponksiyon baş ağrısı
PSA : Posterior spinal arter
SC : Subkutan
SF : Serum fizyolojik
TPVR: Total periferik vasküler rezistans

TABLO LİSTESİ

Tablo I :	Sedasyon skoru	47
Tablo II :	Motor fonksiyon skoru	47
Tablo III :	Grupların bazal test değerleri ortalaması (saniye)	49
Tablo IV :	Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)	49
Tablo V :	Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında Gecikme Yüzdeleri (MOE) (ort±SS)	50
Tablo VI :	Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)	53
Tablo VII:	Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında Gecikme Yüzdeleri (MOE) (ort±SS)	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 :	Ağrı Yolakları	4
Şekil 2 :	Vertebra ve Onu Çevreleyen Bağların Görünümü	9
Şekil 3 :	Spinal Kordun ve Menikslerin Görünümü	12
Şekil 4 :	Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı	26
Şekil 5 :	Lidokainin Kimyasal Yapısı	28
Şekil 6 :	NSAİİ'lerin Etki Mekanizması	37
Şekil 7 :	Ketoprofen (rasemik) ve Deksketoprofen Trometamolün Kimyasal Yapısı	41
Şekil 8 :	Atlantookspital Membranın Görünümü	43
Şekil 9 :	Spinal Kateterin Cilde Tespitli Son Hali	44
Şekil 10:	Sıcak Zemin (hot plate) Testi	44
Şekil 11:	Kuyruk Batırma (tail immersion) Testi	45
Şekil 12:	Eter İle İnhalasyon Anestezisi	46
Şekil 13:	Pati İnsizyonu	46
Şekil 14:	Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)	50
Şekil 15:	Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında Gecikme Yüzdeleri (MOE) ($\text{ort} \pm \text{SS}$)	51
Şekil 16:	Grupların Kuyruk Çekme Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)	54
Şekil 17:	Grupların Kuyruk Çekme Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında	55

ÖZET

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir olaydır. Postoperatif analjezide opioidlerin kullanılması birçok istenmeyen etkilere yol açar. Yapılmış çalışmalarda çeşitli siklooksijenaz inhibitörü ilaçların çok daha az dozlarda intratekal kullanımıyla analjezik etki sağlanırken, sistemik kullanımda gözüken yan etkilerin oluşmadığı belirtilmiştir. Biz çalışmamızda deksketoprofen trometamolün intratekal yoldan uygulayarak, perioperatif ve postoperatif dönemdeki analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi ve cerrahi araştırma merkezi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 40 adet sprague downey cinsi 12-16 haftalık, 250-300 gr. ağırlığında ratlar ile gerçekleştirildi. Deneklerin atlantookspital membranı açığa çıkarıldı, membran delinerek BOS akışı görüldükten sonra 28G mikrokateter kaudale doğru 8cm ilerletilerek spinal kateter yerleştirildi. Kateterizasyondan 7 gün sonra 40 rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Pati insizyonu cerrahisinden 10 dk önce 1. gruba (**Grup L**) lidokain 20µgr (5µl)+SF(5µl), 2. gruba (**Grup M**) lidokain 20µgr (5µl)+ morfin 0.5µgr (5µl), 3. gruba (**Grup D**) lidokain 20µgr (5µl)+deksketoprofen trometamol 100µgr (5µl), 4. gruba (**Grup Ds**) deksketoprofen trometamol 100µgr (5µl)+SF (5µl) spinal kateterden uygulandı. Cerrahiden 15 dk sonra ratların sedasyon derecesi ve motor fonksiyonları değerlendirildikten sonra, 15 dk ara ile sıcak zemin ve kuyruk batırma nosiseptif testleri yapıldı. Sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde ölçülen reaksiyon süreleri bazal değerlerle karşılaştırılarak maksimum olası etki (% MOE) hesaplandı.

Çalışmamızda cerrahiden 10 dk önce intratekal uygulanan deksketoprofen trometamolün, cerrahi sonrası başlayan ağrı testlerinde 15. dk'dan 105. dk'ya kadar analjezik etki oluşturduğunu gördük. Deksketoprofen kullanılan gruplarda her iki nosiseptif testte de pik MOE değeri 60. dk'da elde edildi, deksketoprofen trometamol 30. dk'dan 105. dk'ya kadar morfinle eş değer analjezik etki oluşturdu.

Sonuç olarak: Deksketoprofen trometamolün santral etkinliği sayesinde perioperatif ağrının tedavisinde intratekal uygulanarak da analjezik etki oluşturabileceği ve opioid grubu ilaçlara olan ihtiyacı azaltabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Deksketoprofen trometamol, postoperatif ağrı, rat, intratekal

ABSTRAC

Postoperative pain is a patolocigal state which begins with the surgical trauma, reduces by time and ends as the tissue heals. Use of opioids for postoperatif analgesia has several undesirable effects. Previous studies concluded that given very fewer doses of cyclooxygenase inhibitors from intrathecal way provides analgesia and adwers effect which can be seen at systemic use cannot be shown. In our study, our aim was to investigate the perioperative and postoperatif analgesic efficacy of intrathecal deksketoprofen trometamol.

This study performed with 12-16 weeks old, 250-300gr weight, 40 spraque downey rats after obtaining approval of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty's medical and surgery ethic commitee. Atlantooccipital membranes of rats exposed and 28G microcatheter inserted 8cm caudally into intrathecal space after the membranehas punctured and cerebrospinal liquid flow has seen. These 40 rats divided into four groups randomly. 10 minutes before paw incision surgery 1st group (Group L) received 20µgr lidocaine (5µl)+SF(5µl), 2nd group (Group) M received 20µgr lidocaine (5µl)+0.5µgr morphine (5µl), 3rd group (Group D) received lidocaine 20µgr (5µl)+deksketoprofen trometamol 100µgr (5µl) 4th group (Group Ds) received deksketoprofen trometamol 100µgr (5µl)+SF (5µl) intrathecally. 15 minutes after surgery, sedation level and motor functions assesed and than every 15 minutes hot plate and tail immersion nosiceptive tests performed. Reaction time values of these tests compared with the base values and maximum possible effect (MPE) calculated.

In our study, we showed analgesic effect of deksketoprofen trometamol at nosiceptive tests that performed 15th minute than to 105th minute after surgery. In the both deksketoprofen trometamol groups pick maximum possible effect value achieved at 60th minute. Between the 30th and 105th minutes deksketoprofen trometamol done an analgesic effect equal to morfin.

In conclusion; we suggest that, by the periferal and central efficacy of deksketoprofen trometamol can make analgesic effect if it has performed intrathecally and may reduce opioid recruitment.

Key words: Deksketoprofen trometamol, Postoperative pain, Rat, İntrathecal

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı'na (IASP) göre ağrı “vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duyu” olarak tanımlanmıştır¹. Postoperatif ağrı ise cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalmaktadır. Yapılan çalışmalar hastaların %75'inin cerrahi sonrası ağrı çektikleri ve bunların %80'inin ağrılarının şiddetli olduğunu bildirmektedir². Postoperatif ağrının birçok organ sisteminin aktivitesini olumsuz etkileyerek fonksiyonlarını bozması sonucunda hastalar bu dönemde ek sorunlarla karşı karşıya kalmakta, postoperatif dönemde iyileşme sürecinde uzama olmakta, hasta konforu kötüleşmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını ortadan kaldırma veya en aza indirme, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme, tedaviyi en ekonomik şekilde sağlamak olmalıdır.

Kusursuz postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Postoperatif analjezide parenteral opioidlerin kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma, gastrointestinal sistemin fonksiyonunun bozulması gibi birçok istenmeyen yan etkiye yol açar. Perioperatif dönemde siklooksijenaz enzim (COX) inhibitörü ilaçları kullanmanın faydaları açıkça bilinmesine rağmen; gastrointestinal mukoza ve renal tubül hasarı, platelet disfonksiyonu oluşturma gibi potansiyel risklerinden dolayı kullanımları ile ilgili tartışmalar vardır³. Multimodal analjezi yöntemi aditif veya sinerjistik etki sağlayarak kullanılan ajanların doz gereksiniminin ve yan etkilerinin azalmasına ve analjezik etkinliğin artmasına neden olur⁴. Bu amaçla en sık; opioid analjezikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar ve bölgesel anestezi yöntemleri beraber kullanılmaktadır. Bölgesel anestezi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Opioidlerin kullanılmadığı veya çok küçük dozlarda kullanıldığı bölgesel anestezi tekniklerinin kullanılmasıyla hem istenmeyen opioid etkilerinden kaçınılması mümkün olur, hem de üst düzeyde analjezi sağlanabilir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda çeşitli COX inhibitörü ilaçların intratekal (IT) kullanımıyla hiperaljezide azalma sağlanırken sistemik verilmeleri gereken dozun 100-

300 misli az dozda kullanılabildikleri ve sistemik kullanımda gözüken yan etkilerin oluşmadığı belirtilmektedir⁵⁻⁸. Bölgesel anestezi teknikleri akut ağrının giderilmesinde en etkili yöntemlerdendir. Günüberlik hastalarda ve küçük cerrahi girişimlerde yeterli olur. Büyük cerrahi girişim düşünülen yatan hastalarda ise sürekli kateter teknikleri kullanılabilmektedir⁴. Perioperatif analjezi ile ağrıyı ortadan kaldıran teknikler postoperatif dönemde de etkilerini gösterirler.

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan aril-propionic asit grubundan seçici olmayan bir NSAİİ'dir. Uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Deksketoprofen trometamol periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde lokal olarak salgılanan prostaglandinlerin uyardığı ağrı reseptörlerinin duyarlanmasını önlemede rol oynarken, santral etkileri ile COX aktivitesini inhibe ederek ve santral sensitizasyon etkisini azaltarak ağrı uyarısının üst sinir sistemine geçişini engellemektedir.

Deksketoprofen trometamolün klinikte IT kullanımını yoktur. Ketoprofen ve diğer NSAİİ'lerin IT kullanıldığı çok sayıda hayvan deneyi çalışması olmasına rağmen, deksetoprofenle yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılmış çalışmalar arasında da birbiri ile çelişkili veriler mevcut olduğundan bu çalışmada deksetoprofen trometamolün IT uygulama sonrasında perioperatif ve postoperatif dönemdeki analjezik etkinliğini morfinle karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Post Operatif Ağrı

2.1.1 Tanımı ve sistemlere etkisi

Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı'na (IASP) göre ağrı “vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duyu” olarak tanımlanmıştır¹. Ağrı başlama süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut ağrı; doku hasarıyla ani olarak başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki vardır. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur. Postoperatif ağrı, renal kolik, miyokard infarktüsü gibi ağrılar bu gruptandır. Bu süre 3-6 ayı aşarak kronik özellik kazanabilir. Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir⁹.

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrının tanımı kendine oldukça zarar verici olmuştur. Tanımlamada yer alan “akut” ifadesi bu sorunun geçici olduğunu düşündürmekte, “postoperatif” ifadesi ise ortaya somut bir neden koyduğundan patolojik yönü göz ardı edilmektedir. Ağrı adeta cerrahi girişimin doğal bir bedeli olarak görülmekte, ortadan kaldırılması için harcanması gereken çaba ve disiplinin önemi küçümsemektedir. Literatürde hastaların %75'inin cerrahi sonrası ağrı çektikleri ve bunların %80'inin ağrılarının şiddetli olduğu bildirilmektedir². Postoperatif ağrının etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için postoperatif ağrı nörofizyolojisinin ve biyokimyasının iyi bilinmesi gerekir.

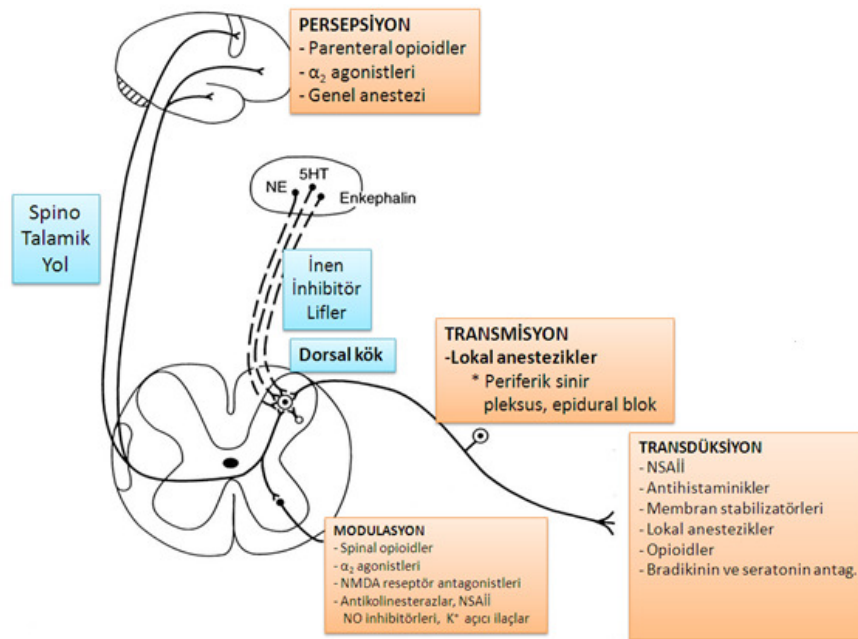
Doku hasarının oluşmasıyla ağrının algılanması arasında gelişen fizyolojik olaylar serisine bütün olarak “nosisepsiyon” adı verilmektedir. Nosisepsiyon temel olarak: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon (algılama) olarak bölümlere ayrılabilir¹⁰.

Transdüksiyon; doku hasarı sonucunda oluşan ağrılı uyarının sensoriyel sinir son uçlarında elektriksel aktiviteye dönüşmesi ve spinal korda iletilmesine “transdüksiyon” adı verilmektedir.

Transmisyon; transdüksiyon sonrasında uyarının, A-delta ve C lifleri ile spinal kordun dorsal boynuzuna iletilmesine denir.

Modülasyon; nosiseptif bilginin endojen mekanizmalar ile düzenlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Modülasyon ilk uyarının algılanmasındaki baskılanma ya da büyütme ile yakından ilgilidir. Burada en önemli rol medulla spinalis dorsal boynuz hücreleridir.

Persepsiyon; ağrının emosyonel ve fiziksel olarak algılanması olarak tanımlanabilir. Burada sadece noksiyus uyarı değil, bunu algılayan sinir ve üst merkez ağı da büyük önem kazanmaktadır^{10,11} (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrı Yolakları

Analjezik tedavi stratejileri ağrı yolları ve yapıları üzerine yapılandırılmıştır. Postoperatif ağrı birçok organ sisteminin aktivitesini olumsuz etkileyerek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bunun sonucu olarak hastalar bu dönemde ek sorunlarla karşı karşıya kalmakta, postoperatif dönemde iyileşme sürecinde uzama olup hasta konforu kötüleşmektedir. Postoperatif dönemde akut ağrı ile birlikte birçok fizyolojik yanıt gelişir:

Endokrin ve metabolik stres yanıtı; A delta ve C duyu afferent liflerinin nöral stimülasyonu sonucu histamin, prostaglandin, P maddesi gibi lokal faktörler ve tümör nekroz faktör, interlökin, platelet aktive edici faktör gibi sistemik doku faktörleri salınır. Bunlar cerrahi stres yanıtı başlatan ortak mediatörlerdir. Diğer faktörler ise hemoraji, asidoz ve ısı kaybıdır¹². Doku hasarı gibi strese yol açan olaylar sonucu nörohumoral değişiklikler ortaya çıkar ve hipotalamo-hipofizer-adrenal yolak stimüle olur. Artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, büyüme hormonu, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin II) sekresyonu artarken, anabolik hormonların (insülin, testosteron) sekresyonu azalarak; sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatta artışa neden olur. Bu olaylar devam ederse katabolik durum ve negatif nitrojen ayarı gelişir. Bunların birçoğu mevcut analjezik tekniklerin kullanılması ile ortadan kaldırılabılır veya azaltılabilir^{4,13}.

Kardiyovasküler sistem yanıtı; postoperatif ağrıya bağlı spinal ve supra spinal reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, atım hacmi ve kardiyak outputta azalmaya, kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olarak koroner iskemisi olan hastalarda soruna neden olur. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması venöz staz, trombosit agregasyonu ve derin ven trombozu riskini de artırır¹⁴.

Pulmoner sistem; pulmoner disfonksiyon postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Postoperatif dönemde genellikle operasyon yeri ile ilişkili olarak ağrı solunum fonksiyonlarını etkilemektedir. Vital kapasite, birinci dakika zorlu ekspiryum hacmi ile fonksiyonel rezidüel kapasite azalmaktadır. Hastalarda etkin analjezi sağlanamaması; derin soluk alamama, güçlü öksürememe ve sekresyonlarda birikme, atelektazi, pnömoni gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle insizyon yerinin solunum kaslarına yakın olduğu toraks ve üst batın operasyonlarında solunum sistemi komplikasyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Hastanın ağrı nedeni ile immobilizasyonu tromboembolik komplikasyonlar ve akciğerlerde enfeksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Yeterli ağrı kontrolü ile respiratuar komplikasyonların insidansı azaltılabilir. Ancak postoperatif dönemde ağrıyı kontrol altına almak için verilen opioidler de pulmoner fonksiyonları bozabilir¹³.

İmmünojenik sistem; cerrahiden sonra immünojenik fonksiyonlar bozulur ve postoperatif 3. günde en düşük noktasına ulaştıktan sonra 1-3 haftada normale döner.

Çoğu cerrahi hastada postoperatif dönemde bozulmuş hücrel immünite ve deri testine anergi saptanmıştır. Humoral immünite de bozulur ve spesifik antikorlar oluşturulamaz. Bu değişiklikler sepsis ve ölüm riski ile koreledir. Cerrahi stres yanıt, doğal öldürücü hücre fonksiyonunda azalmaya sebep olduğu için kanser metastazında artma olduğu bildirilmiştir. Postoperatif ağrı stres kaynaklı immün sistem bozukluğuna da yol açabilir. Ağrının kontrolü ile bu bozulma önlenir veya sınırlanabilir^{12,13}.

Koagülasyon sistemi; ağrı hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Postoperatif dönemdeki trombotik zeminin patogenezi; staz, hiperkoagülopati ve endotel hasarı ile açıklanabilir. Cerrahiden sonra hiperkoagülopati; koagülasyon kaskadının aktivasyonu, artmış platelet aktivasyonu ve düşük fibrinolitik aktivite ile ilişkilidir¹⁴.

Kognitif disfonksiyon; postoperatif kognitif fonksiyonlardaki geçici bozulma hastaların %10-50'sinde oluşmaktadır. Yaş önemli bir risk faktörüdür. Kognitif fonksiyon postoperatif 2. günde en kötüdür ve genellikle 1 haftada düzelir. Yaşlılarda ise düzelme 3. aya kadar uzayabilir, artmış morbidite ve uzamış hospitalizasyon ile birliktedir⁸. Anestezi ve analjezi tekniğinin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine belirli etkileri yoktur. Postoperatif deliryum akut konfüzyonel bir durumdur. Yaşlılarda, elektrolit bozukluklarında, alkol kullananlarda ve uyku bozukluğu olanlarda daha sık gözlenir. Postoperatif ağrı da deliryum gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte ağrının kontrolü ile deliryum insidansında azalma saptanmamıştır^{4,12,13}.

Gastrointestinal sistem; sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır. Postoperatif atoni cerrahi strese bağlı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezi yöntemi ve kullanılan analjezik maddeye göre postoperatif gastrointestinal sistem fonksiyonuna pozitif veya negatif etkiler gelişebilir. Epidural lokal anestezinin alt batin ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye olumlu katkısı olur¹³.

Postoperatif yorgunluk ve iyileşme; postoperatif dönemde nutrisyonel durumun bozulması, kas kütlesinde kayıp, egzersize kardiyovasküler adaptasyonun bozulması yorgunluk ile ilişkilidir. Cerrahi hasarın büyüklüğü ile direkt olarak

ilişkilidir. Ağrının efektif kontrolü ile postoperatif yorgunluk azalmamakla birlikte, iyileşme döneminin hızlanabileceği bildirilmiştir¹⁴.

2.1.2 Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Kusursuz postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları, etkili olduğu bölge, ağrı cinsi arasında farklar vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç hastanın rahatsızlığını ortadan kaldırma veya en aza indirme, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme, tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Perioperatif analjezi ile ağrıyı ortadan kaldıran teknikler postoperatif dönemde de etkilerini gösterirler. Epidural veya intratekal uygulanabilen opioidler, sistemik uygulamaya göre çok daha düşük dozlarla sadece cerrahi bölgede etkin analjezi sağlar. Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalıdır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmamalıdır. Etkin postoperatif ağrı tedavisinin temel şartları; uygun analjezik ajanların, uygun dozda ve doz aralığında, multimodal yöntemle uygulanması ve oluşabilecek yan etkilerin tedavi edilmesidir¹⁵.

Son yıllarda ağrı tedavisinde, değişik etki mekanizmasına sahip iki veya daha fazla analjezik ajan ve analjezi yönteminin kombine edilerek uygulanması olarak tanımlanan multimodal analjezi yöntemini kullanmak yaygınlaşmaktadır. Multimodal analjezi yöntemi aditif veya sinerjistik etki sağlayarak kullanılan ajanların doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltarak analjezik etkinliğin artmasına neden olur¹⁵. En sık kullanılan yöntem; opioid analjezikler, NSAİİ'lar ve bölgesel anestezi yöntemlerinin beraber kullanılmasıdır. Tedavi uygulama yöntemleri; sistemik analjezik uygulama ve bölgesel analjezi uygulama yöntemleri olarak iki ana gruba ayrılır¹⁵:

A-Sistemik Analjezik Uygulama Yöntemleri¹⁵

- 1- İntramusküler (im) uygulama
- 2- İntravenöz (iv) uygulama
- 3- Subkutan (sc) uygulama
- 4- Rektal uygulama
- 5- Oral uygulama

- 6- İntrevenöz hasta kontrollü analjezi (HKA, PCA)
- 7- Transdermal hasta kontrollü analjezi

B- Bölgesel Analjezi Yöntemleri¹⁵

- 1- İntratekal opioid uygulaması (spinal analjezi)
- 2- Epidural analjezi
- 3- Periferik sinir blokları
- 4- Yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu
- 5- İntraartiküler analjezi

2.2 Spinal Analjezi ve Anestezi

Postoperatif analjezide parenteral opioidlerin kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma, gastrointestinal sistemin fonksiyonunun bozulması gibi birçok istenmeyen etkiye yol açar. Opioidlerin kullanılmadığı veya çok küçük dozlarda kullanıldığı bölgesel anestezi tekniklerinin kullanılmasıyla hem istenmeyen opioid etkilerinden kaçınılması mümkün olur, hem de üst düzeyde analjezi sağlanır.

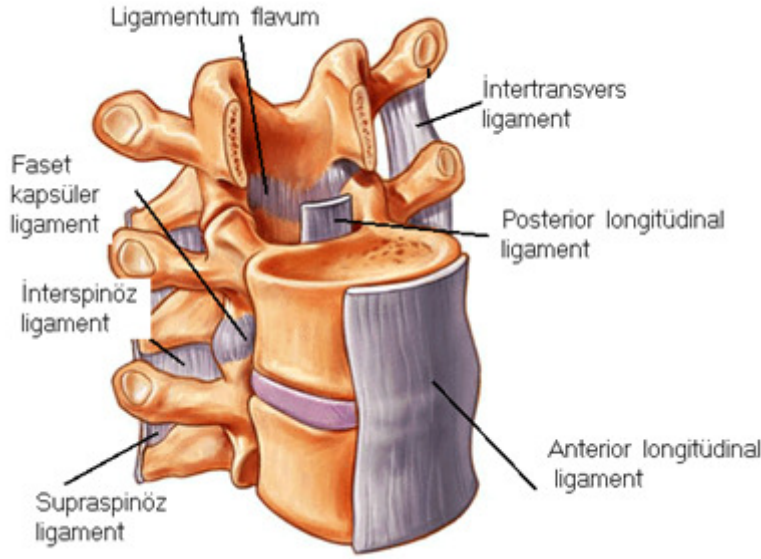
Bölgesel anestezi; bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Çok sayıda sinir ve sinir kökünün medulla spinalisi terk ettiği sırada bloke edildiği spinal ve epidural bloklar geniş alanları etkileyen bloklardır. Akut ağrının giderilmesinde en etkili yöntemlerdendir. Günübürlük hastalarda ve küçük cerrahi girişimlerde yeterli olur. Büyük cerrahi girişim düşünülen yatan hastalarda ise sürekli kateter tekniklerinin kullanılması daha uygundur. Spinal anestezi subaraknoid aralık içerisine, epidural anestezi ise duramater delinmeden lokal anestezi solüsyonun peridural alana uygulanması ile meydana getirilir¹⁵.

Spinal anesteziye lokal anesteziğin beyin omurilik sıvısı (BOS)'nı kapsayan subaraknoid (IT) aralığa enjeksiyonu ile sinir iletiminin geçişi olarak durdurulması amaçlanır. Spinal anestezi en eski ve en etkin bölgesel anestezi tekniklerinden olup, özellikle alt abdomen ve alt ekstremiteleri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamalarına üstün olduğu durumlar vardır. Enjeksiyonun yapıldığı subaraknoid aralık nöral cevabın oluştuğu bölgedir^{17,22}.

Spinal anestezi girişimini yapmadan önce bölgenin anatomisinin (ligamentler, kaslar, kemik yapı, vasküler yapı, BOS özellikleri ve komşuluklar gibi vertebral kolona ait yapıların) iyi bilinmesi gerekir¹⁵.

2.2.1 Anatomi

Veterebral kolonun anatomisinin bilinmesi spinal girişimde başarının sağlanması ve güvenli bir spinal anestezi uygulaması için önemlidir. Vertebral kolon; 33 adet vertebradan oluşur: 7 Servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 4 koksigeal bölgede yerleşmiştir. Servikal bölge spinal kanalın en dar olduğu yerdir, spinöz çıkıntıları horizontaldir. Torakal bölgede spinöz çıkıntılar obliktir. Lomber vertebra spinöz çıkıntıları yaklaşık olarak horizontaldir. Spinal kanal bu bölgede üçgen şeklindedir. Vertebranın servikal ve lomberde eğimleri öne doğru konveks, torasik ve sakral bölgede arkaya doğru konveks eğimleri mevcuttur. Bu eğimlerin lokal anestezi yayılımında etkisi söz konusudur. Vertebral kolon ona stabilite ve elastisite kazandıran ligamentlerle bağlanmıştır¹⁵ (Şekil 2):



Şekil 2. Vertebra ve Onu Çevreleyen Bağların Görünümü

Supraspinöz ligament; sakrumdan servikal 7. vertebraya kadar spinöz çıkıntıları birbirine bağlayan, yukarıya doğru ligamentum nuchae olarak protuberansiya oksipitalis eksternaya kadar uzanan güçlü fibröz bir yapıdan oluşur¹⁵.

İnterspinöz ligament; ince membranöz bir ligament olup spinöz çıkıntıları birbirine bağlar. Lomber bölgede en geniş halini alır. Anteriorda ligamentum flavuma, posteriorda supraspinöz ligamente karışır¹⁵.

Ligamentum flavum; sarı ligament olarak da bilinir. Sarı, elastik liflerden oluşan kuvvetli bir bağıdır. Bu ligamentin spinal anestezi iğnesine gösterdiği direnç ve

geçilmesi ile hissedilen direnç kaybı lokalizasyon açısından önemlidir. Duramater ile arasında epidural boşluk mevcuttur¹⁵.

Longitudinal ligament; anterior ve posterior olarak 2 tane olup, kraniumdan sakruma kadar vertebral kolonun ön ve arka yüzünde devamlı bir bant şeklinde uzanırlar. Anterior longitudinal ligament daha geniştir ve korpusları birbirine bağlarken, intervertebral disklere de gevşek bir bağ dokusu ile tutunur. Posterior longitudinal ligament intervertebral diskleri birbirine bağlayan yapıdır. Bu ligamentler vertebraların küçük hareketler yapmalarına imkan sağlar¹⁵.

Epidural aralık; epidural aralıkta yağ, lenfatikler, kan damarları ve Batson'un internal vertebral venöz pleksusu yer alır. Dura ile vertebral kanalın duvarı arasında bulunur. Yukarıda foramen magnumdan başlayarak, aşağıda sakrokoksigeal ligamente uzanır. Ön tarafında; posterior longitudinal ligament, lateralinde; intervertebral foramenler ve pediküller, posteriorunda ligamentum flavum ve her iki vertebral lamina ile sınırlıdır. Epidural aralık intervertebral foramenler yoluyla paravertebral aralıklarla ilişki kurar. En geniş nokta L2'de olup 5-6mm olup, orta torasik alanda 4-5mm'dir. Lig. Flavum ile mesafesi 3mm'dir¹⁷.

Spinal meninksler; spinal kord BOS'a ek olarak bilinen üç katmanlı bağlantılı dokular ile çevrelenir ve korunur (Şekil 3)¹⁷.

Duramater; en dışta yer alan tabakadır, kranial duranın iç tabakasının uzantısı olarak foramen magnumdan köken alır. Sert, longitudinal seyreden, yapısal destek sağlayan fibroelastik bir membrandır. Kaudalde S2 alt sınırında dural sak olarak sonlanır ve filum tarafından delinir. Filum terminale piamaterin terminal iplikleridir, spinal kord ucundan koksiks arka kısmındaki periosta karışarak sonlanır¹⁵.

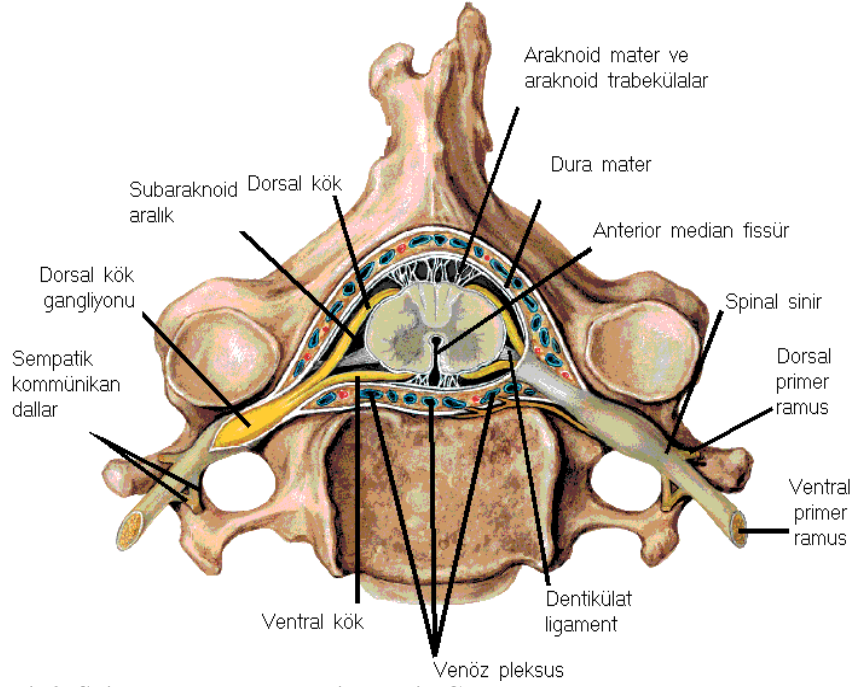
Araknoidmater; çok ince, nonvasküler bir zardır. Duradan farklı olarak, gevşek bir doku olduğundan radyolojik olarak görüntülenemez ve iğne ile algılanamaz. Duranın iç tabakasına yapışık halde uzanarak S2'de sonlanır. Dura ile araknoid arasında kapiller aralık veya subdural alan denilen potansiyel bir boşluk vardır. İlaçların epidural aralıktan subaraknoid aralığa geçişini engelleyerek bariyer görevi görür. Bu boşlukta yüzeyleri kayganlaştıran seröz bir sıvı mevcuttur. İstenmeyen subdural enjeksiyonlar bazı başarısız spinal enjeksiyonları açıklayabilir^{15,17}.

Piamater; beyin ve medulla spinalisi saran, ince, vasküler bir zardır. Araknoid ve piamater arasında subaraknoid boşluk mevcuttur. Burada spinal sinir kökleri, dentikülat

ligamentler, araknoidi piamatere bağlayan fibrillerin süngerimsi retikulumu, BOS ve damar yapıları bulunur¹⁵.

Spinal kord; foramen magnum seviyesinden başlar, kaudalde konus medullaris halinde sonlanır. Doğumda L3 seviyesinde, yetişkinde L1 alt sınırında sonlanır. Ancak bu düzey kişisel farklılıklar gösterebilir. Yetişkinde spinal kord vertebral kolondan daha kısa olması spinal kordun segmental yapısını ve spinal sinirlerin dağılım farklarını açıklar¹⁵. Spinal korda 2 kök aracılığıyla simetrik olarak tutunan 31 çift spinal sinir bulunur. Hem anterior hem de posterior kökler korddan filamentler olarak ayrılır. Erişkinde L1 seviyesinde spinal kordun alt sınırından uzanan lomber ve sakral sinir kökleri kauda ekinayı oluşturur. Subaraknoid alanda kaynaklandıkları noktadan durayı terk ettikleri noktaya kadar yol alan kauda ekina sinirlerinin fazla oluşu ve bu sinirlerin sadece ince bir pia tabakası ile kaplı olması, lomber ve sakral sinir köklerinin BOS içindeki lokal anesteziğin etkilerine özellikle hassas olmalarını açıklar¹⁵.

Beyin - omurilik sıvısı; kan plazmasının hidrostatik ve ozmatik bir denge içinde olan ultrafiltratıdır. Berrak, renksiz bir sıvı olan BOS spinal ve kranial subaraknoid aralıklarda ve beyin ventriküllerinde bulunur. BOS üçüncü, dördüncü, lateral ventrikülün koroid plexusları tarafından salgılanır. Koroid plexus subaraknoid aralıkta bulunan kapillerin invajinasyonunu içerir. Bu kapillerler ventrikülü çevreleyen tek sıralı epitelyum dokusu olan ependim ile devam gösteren pia mater ile desteklenirler. Bu ependimal hücrelerin BOS yapımında esas rolü üstlendiği varsayılmaktadır¹⁵. BOS bileşimi; özgül ağırlığı 1.003-1.009, pH'sı 7.32 (7.27-7.37), volümü 120-150ml (spinal boşlukta 25-35ml), basınç 110mmH₂O, pCO₂ 48mmHg, HCO₃ 23mEq/L, sodyum 133-145mEq/l, kalsiyum 2-3mEq/l, fosfor 1.6mg/dl, magnezyum 2-2.5mEq/l, klorür 15-20mEq/l, protein 23-38mg/dl, glikoz 50-80mg/dl¹⁵.



Şekil 3. Spinal Kordun ve Meninklerin Görünümü

Spinal kordun kanlanması; spinal kord ve sinir köklerinin beslenmesi tek bir anterior spinal arter (ASA) ve iki tane posterior spinal arterden (PSA) sağlanır. ASA kafa tabanındaki vertebral arterden oluşur ve kordun anterior yüzeyi boyunca seyrederek. ASA kordun ön üçte ikisini beslerken, iki PSA arka üçte birini besler. PSA posterior inferior cerebellar arterden çıkar ve kordun dorsal yüzü boyunca aşağıya doğru seyrederek. ASA ve PSA toraksta interkostal arterden, abdomende ise lumbal arterden ilave kan alır. Bu radikuler arterlerden birisi Adamkiewicz arteri (arterya radicularis magna) aortadan kaynaklanır. Tek taraflıdır ve genellikle sol taraftan çıkar, spinal kordun alt üçte ikisinin ana kan akımını sağlar. Bu arterin hasarında ASA sendromu ortaya çıkar¹⁶. Venöz sistem; medulla spinalisin venleri internal venöz pleksusa direnebilir. Bu yapılar azigos ve hemiazigos venleri ile bağlantılıdır. Altta ise epidural venler sakral ve pelvik pleksus aracılığı ile vena kava inferiora direnebilir¹⁵.

Spinal anestezinin fizyolojisi; spinal korddan çıkan 8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal 31 çift spinal sinir vardır. Spinal sinirlerin deride inerve ettikleri alana dermatom adı verilir. Bitişik dermatomlar arasında kesin sınırlar yoktur, birbirleri üzerine taşarlar^{16,30}.

Nöroaksiyel blokta temel etki alanı sinir kökleridir. Posterior sinir kökü liflerinde iletimin blokajı ile somatik ve visseral duyular, anterior sinir kökü liflerinin blokajı ile motor ve otonomik ileti kesintiye uğrar. Santral blokajın amacı ağrının kesilmesi ve iskelet kası gevşemesidir. Lokal anestezi ajan BOS ile karışıp spinal sinir köklerini etkiler. Sinir bloğu için lokal anestezinin lipid membrana penetrasyonu ve aksoplazma içerisindeki sodyum kanallarını bloke etmesi gerekir^{19,20}.

Tüm vücut yüzeyinden ve derin yapılardan gelen duyu bilgileri sinirler vasıtasıyla medulla spinalise, bulbus, pons, mezensefalonun retiküler cevherine, serebelluma, kortekste duyu alanlara taşınır.

A ve B tipi sinir lifleri spinal sinirlerin tipik miyelinli lifleridir. Bunlar preganglionik otonomik sinir lifleridir. C tipi lifler çok ince miyelinsiz sinir lifleri olup düşük hızda impuls iletirler. Postganglionik otonomik fibriller de bunlardandır. Vücut yüzeyinden büyük miktarda bilgi iletirler. Vücudun somatik segmentlerinden gelen bütün duyu iletiler arka köklerden medulla spinalise girer. Medulla spinalise girince kalın duyu sinir liflerinin büyük bölümü (çoğunlukla beta tipi A lifleri) hemen arka kordona geçer ve medulla spinalis boyunca yukarı çıkar. Daha ince duyu lifleri (C ve delta tipi A lifleri) ve daha kalın liflerden gelen yan dallar yukarı doğru 1-6 segment, aşağıya doğru 1-4 segment yol alırlar ve arka boynuz hücreleriyle sinaps yaparlar. Buradan ventral ve lateral spinotalamik yollar başlar. Bu yollar beyine omuriliğin ön ve yan kordonları içinde çıkarlar. Arka kordon sistemi 35-70 m/sn hızla iletim yapan miyelinli kalın sinir liflerinden oluşmuştur. Spinotalamik sistem başlıca ince liflerden yapılmış olup bunların bir bölümü ya miyelinsiz ya da çok az miyelinlidir^{19,20}.

Arka kordon sistemi ile ince şiddet derecelendirmesini gerektiren dokunma duyuları, uyarının ileri derecede lokalizasyonunu gerektiren dokunma duyuları, titreşim duyuları gibi fazik duyular, deri üzerinde onu etkileyen hareketi bildiren duyular, kinestetik duyular, basınç şiddetinin farklarının değerlendirilmesiyle ilgili basınç duyuları iletilir. Spinotalamik sistem ile ağrı, ısı, basınç duyuları, çok az ayrılabilen kaba dokunma ve kaşınma duyuları iletilir¹⁹.

2.2.2 Spinal Anestezi Endikasyonları¹⁵

Spinal anestezi endikasyonları diğer bölgesel anestezi endikasyonları ile aynıdır. Midesi dolu hastalarda tüm önlemler alındığında, "düşük seviye" spinal anestezi uygulanabilir. Spinal anestezi sırasında bulantı ve kusma daha düşük olasılıkla gelişir.

Midesi dolu gibi kabul edilen annenin doğum operasyonu için spinal anestezi uygun bir seçimdir. Spinal anestezide uygulanan lokal anestezi dozunun plasentadan geçecek kan konsantrasyonuna ulaşmaması önemli bir avantajdır. Spinal anestezinin obstetride tercih edilen bir yöntem oluşunun diğer bir önemli nedeni de annenin operasyon sırasında ve sonrasında uyanık olması ve doğumu takiben erken dönemde bebeği görebilmesidir.

Güvenli bir havayolu sağlamanın zor olduğu durumlar da spinal anestezi endikasyonu olabilir. Kesin endikasyon olmamakla birlikte bazı ameliyat türlerinde spinal anestezi tercih edilebilir. Prostat transüretal rezeksiyonu gibi üriner sistem operasyonları esnasında mesane perforasyonu, irrigasyon sıvısının vasküler absorpsiyonuna bağlı hipervolemi ve konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi komplikasyonlar spinal anestezi altındaki hastada genel anestezi altındaki hastadan daha kolay tanınabileceğinden, epidural ve spinal anestezi göreceli endikasyonlardır. Operasyon için gerekli olan anestezi bölgesi ne kadar büyükse bölgesel anestezi endikasyonlarının da o oranda az olması genel bir kuraldır.

Üst abdominal operasyonlar T4 seviyesinde sensoryal anestezi gerektirir. Bu kadar yüksek seviyede spinal anestezinin yaratacağı fizyolojik sorunlar modern tekniklerle uygulanan genel anesteziden daha fazla olabilir.

Alt ekstremité operasyonları spinal anestezinin en avantajlı olduğu girişimlerdir. Diz seviyesinin altındaki operasyonlarda spinal anestezi veya periferik sinir bloğu uygulanabilir. Spinal anestezinin daha kolay ve daha hızlı uygulanabilmesi, bilateral alt ekstremité operasyonlarında daha uygun bir seçim olması periferik sinir bloklarına üstünlüğüdür. Diz ve bacağın üst kısmının operasyonlarında ise spinal anestezinin periferik bloklara üstünlükleri daha belirgindir. Diz, uyluk ve kalça operasyonları için gerekli periferik sinir bloklarının birden fazla olması ve bu bölgenin sinir ağının karmaşıklığı nedeniyle bu girişimlerde genel olarak spinal anestezi önerilir.

Spinal anestezi, operasyon bölgesinde intraoperatif afferent sinir iletimini engelleyerek postoperatif ağrının şiddet ve süresini azaltır. Bu özellik diğer bölgesel anestezi uygulamaları için de geçerlidir. Lokal anestezi etkisi geçtiğinde sürekli bir analjezi sağlamak için spinal lokal anesteziye düşük dozda opioid eklenmesi faydalı olabilir. Sürekli spinal kateter tekniği ile spinal anestezinin süresinin kontrol edilebilmesi, tek doz spinal enjeksiyon sonrası görülebilen hipotansiyonun azaltılması, kateter sayesinde postoperatif analjezi uygulayabilme avantajlarını sağlar.

Spinal anestezide blok seviyesini etkileyebileceği varsayılan faktörler²¹: A- Hastaya bağlı; yaş, kilo, boy, cinsiyet, karın içi basınç, spinal kolonun anatomik şekli, pozisyon. B- Enjeksiyon tekniğine bağlı; enjeksiyonun yeri, iğnenin yönü, barbotaj uygulaması, enjeksiyon hızı. *BOS'a bağlı*; hacmi, basıncı, yoğunluğu. C- Anestezik solusyona bağlı; yoğunluğu, miktarı (kitle), konsantrasyonu, ısısı, hacmi.

Blok yüksekliğini etkileyen faktörler: Kontrol edilebilen faktörler; doz (volüm x konsantrasyon), enjeksiyonun yeri, lokal anestezik solüsyonun barisitesi, hastanın pozisyonu. Kontrol edilemeyen faktörler; BOS hacmi, BOS dansitesi.

2.2.3 Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkisi

Lokal anestezik solüsyonların subaraknoid boşluğa enjeksiyonu organ sistemlerinde etkin ve yaygın fizyolojik yanıt oluşturur.

Kardiovasküler sistem; spinal anestezide karşı oluşan en ciddi fizyolojik yanıtlar kardiovasküler sistem (KVS)'i etkiler. Bunlar otonomik denervasyon ve yüksek seviyeli nöral blok ile vagal sinir inervasyonunun birleşimini içerir. Spinal anestezide kullanılan lokal anesteziklerin plazma seviyeleri miyokard veya periferik vasküler düz kaslar üzerine etki edebilecek seviyelerin altındadır. Ayrıca subaraknoid boşluğa lokal anestezikler ile verilen vazokonstriktörlerin miyokard ve periferik düz kaslara doğrudan etkisi yoktur. Buna karşılık araştırmalarda alfa₂ agonisti olan klonidinin, spinal aralığa enjeksiyonu diastolik kan basıncında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Spinal anestezide sempatik denervasyon seviyesi KVS yanıtının ciddiyetini belirler. Bu nedenle nöral blok seviyesi ne kadar yüksek ise kardiyovasküler ölçümlerdeki değişikliğin o kadar fazla olması beklenir. T₁ seviyesinde tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon arterioller vazodilatasyon ve total periferik vasküler rezistans (TPVR)'da %15-18'lik bir düşüş oluşturur. Doğru intraoperatif tedavi ile total sempatik denervasyonda vasküler hipotansiyon çok az oluşabilir veya hiç olmayabilir. Farmakolojik olarak oluşturulmuş akut sempatik denervasyon sonrasında dolaşımın arteriyel tarafındaki vasküler düz kas tonusu otonomik tonusu korur. Kardiyak output normal olarak korunur. TPVR yalnızca %15-18 düştüğünden normal kardiyak output varlığında ortalama arter basıncı (OAB) yalnız %15-18 düşer¹⁵.

Ven ve venüllerin duvarlarında az düz kas olması çok düşük bir rezidüel tonusa sahip olmalarını, böylece akut farmakolojik denervasyon sonrası maksimum dilatasyon sağlar. Bu yanıtlar lumen içi hidrostatik basınca bağlıdır. Venöz dolaşımdaki lümen içi

hidrostatik basınç ise yerçekimine bağlıdır. Spinal anestezi sonrasında denerve venler olan sağ atrium hizasından altta ise yerçekimi periferik kanın bu venlerde göllenmesine neden olur. Denerve venler sağ atriumun üstünde ise yerçekimi kanın kalbe dönmesine neden olur. Yüksek spinal anestezi esnasında kanın kalbe dönüşü yani preload hastanın pozisyonuna bağlıdır. Preload kardiyak outputun önemli bir belirleyicisidir. Total sempatik blok oluşturacak kadar yüksek seviyeli spinal anestezi sırasında normovolemik hastalarda bacaklar kalp seviyesinden yüksekte olduğu sürece kardiyak output değişmeden korunur¹⁵.

Spinal anestezi sırasında semptomimetik ilaç kullanılmaması halinde kalp hızı azalabilir. Yüksek seviyeli spinal anesteziye bradikardi kısmen T1-T4'ten çıkan pregangliyoner akseleratör liflerin bloğuna bağlıdır. Bradikardi aynı zamanda sağ atrium basıncında ve sağ atriama giren büyük venlerin basıncındaki azalmayla da oluşabilir. Hastayı baş aşağı pozisyona getirmek venöz dönüşü artırır. Bu durum sağ atrium basıncını artırır ve spinal anestezinin seviyesine bağlı olarak kalp hızı da artabilir. Hafif baş yukarı pozisyon ise venöz dönüşte, sağ atrium basıncı ve kalp hızında daha da düşüğe neden olur. Spinal anestezi esnasında sağ atrium basıncı ile kalp hızı arasındaki ilişki sağ atriumda ve büyük damarlarda lokalize olan intrinsek kronotropik gerilim reseptörleri ile sağlanır. Total sempatik denervasyona yanıt olarak kalp hızının düşüşünün orta derecede (%10-15) olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Spinal anestezi esnasında volüm açığı olmayan hastalarda arteriyel kan basıncında %15 oranında düşüş TPVR'daki düşüğe bağlanabilir. Ciddi hipotansiyon ise yalnızca hipovolemi veya kanın dilate olmuş venlerde göllenmesine bağlı preload düşüşüne sekonder kardiyak output düşüşüne bağlıdır. Spinal anestezi sırasında arteriyel hipotansiyonun tedavi endikasyonları ve kullanılacak yöntemler miyokardial ve santral sinir sistemi oksijenlenmesinin ne oranda arteriyel hipotansiyondan etkilendiğine bağlı olarak değerlendirilmelidir. Hipovolemi varlığında kardiyovasküler fonksiyon sempatik aktivitede kompensatuar refleks artışa bağlı olduğundan, hipovolemik hastalar spinal anestezinin hipotansif etkilerine karşı çok duyarlıdır. Spinal anesteziye sempatik denervasyon ile kompensatuar reflekslerin engellenmesi nedeniyle ciddi hipotansiyon oluşabileceğinden spinal anestezi hipovolemi varlığında uygulanmamalıdır¹⁵.

Koroner kan akımı ve buna bağlı olarak miyokarda oksijen sunumunun başlıca belirleyicisi koroner damarlardaki perfüzyon basıncıdır. Bundan dolayı spinal

anesteziye ortalama arter basıncındaki düşüş koroner kan akımındaki düşüş ile beraber seyreder.

OAB'daki geniş dalgalanmalara karşın, serebral düzenleyici mekanizmalar serebral kan akımını sabit tutar. Ortalama arter basıncı 55 mmHg'nın altına indiğinde serebral kan akımı basınca bağlı hale gelir. Serebrovasküler otonömlasyon sempatik sinir sisteminden bağımsızdır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda serebrovasküler düzenleyici mekanizmalar duyarsızlaştığından, bu hastalarda OAB'da %50 azalma serebral kan akımında %17 düşüşe neden olur. Spinal anestezinin kardiyak ve serebral kan akımına etkileri dışında hepatik kan akımında %10 düşüş haricinde diğer organlardaki hemodinamik parametreler veya arteriyel ve venöz oksijen basınçları değişikliği saptanmamıştır. Spinal blokdan önce yeterli hacimde iv serum fizyolojik (SF) infüzyonunun bu parametrelerin korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir¹⁵.

Spinal anestezi esnasında sistolik kan basıncının kontrol seviyesinin %33'ü kadar düşmesi; sağlıklı, asemptomatik hastada tedavi gerektirmeyebilir. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda sistolik kan basıncında kontrol seviyesine göre % 25'ten fazla düşüş tedavi endikasyonu oluşturur.

Vazopressörler spinal anestezide oluşan hipotansiyon tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Fenilefrin ve metoksamin gibi α -adrenoseptör agonistler afterloadı o denli arttırabilir ki, artmış olan iş yükü nedeniyle ventriküler oksijen ihtiyacındaki artış koroner perfüzyon basıncındaki artış ile sağlanan miyokardial oksijen sunum artışından daha fazla olabilir. Spinal anestezi sırasında tedavi gerektirecek hipotansiyonun sebebi α -adrenoreseptörlerin düzeltebileceği bir TPVR'daki düşüş değil, preload ve kardiyak output değerindeki azalmadır. Miyokard kontraktilitesini artırarak kardiyak outputu artıran pozitif inotropik ilaçlar da etkili olamazlar. Miyokard kontraktilitesi spinal anestezi tarafından bozulmaz. Azalan preload nedeniyle diastolik dolun basınçları düşük seviyedeysen, ventriküler kontraktiliteyi artırmak hatalı olabilir.

Spinal anestezide oluşan hipotansiyonun tedavisinde kullanılacak ideal vazopresör ajan; afterloadı, kalp hızını ve kontraktiliteyi etkilemeden venokonstriksiyon oluşturarak hipotansiyonun sebebi olan azalan preloadı düzeltebilir. Ancak günümüzde böyle ideal vazopresör ajan bulunmamaktadır. Bu açıdan spinal anestezide oluşan hipotansiyonun tedavisini esas itibarı ile farmakolojik değil fizyolojik düşünmek gerekir.

Spinal anestezideki hipotansiyonun fizyolojik tedavisi kalbe venöz dönüşü artırarak preloadı artırmak ve kardiyak outputu normal sınırlara getirmeye çalışmaktır. Bu da en kolay ve en etkili yoldan hastaya internal ototransfüzyon yapılmasıyla sağlanabilir. Bunun için hastaya hafif baş aşağı veya bacaklar yukarı pozisyon verilir. Bu şekilde venöz dönüş ve kardiyak output düzelir ve normovolemik hastalarda kan basıncı neredeyse normal seviyesine gelir. Geriye kalan kan basıncındaki minör düşme arteriyel ve arterioller vazodilatasyona sekonder olarak afterloaddaki azalmaya bağlıdır. Baş aşağı pozisyon 20° den daha fazla olmamalıdır. Aşırı trendelenburg pozisyonu internal juguler ven basıncını serebral perfüzyon basıncı ve serebral kan akımını azaltacak şekilde artırarak bu tedaviye ters etki oluşturabilir. Ancak bu uygulamalar sırasında anestezi seviyesi sabitlenmeden önce baş aşağı pozisyonun kullanılması gereğinden daha yüksek seviyeli spinal anestezide neden olabilir. Bunun önlenmesi için vücut alt kısımlarının kalp seviyesinin üzerinde tutulması ve aynı zamanda üst torakal ve servikal bölgelerin ise hastanın omuzlarının altına bir yastık konarak kalp seviyesinin üzerine çıkarılması ile mümkün olabilir. Bu manevra venöz dönüşü maksimum seviyeye çıkarırken yükselen spinal anestezi seviyesini de T4 seviyesinde durdurur. Bu teknik ayrıca solunumsal depresyon oluşmasını da önler.

Spinal anestezi sırasında venöz dönüşün ve kardiyak outputun düzeltilmesinde diğer yol, yüksek hacimde elektrolit solüsyonlarının hızlı iv infüzyonudur. Spinal anestezi sırasında oluşan hipotansiyonun önlenmesinde sağlıklı bir kişide 10-20 ml/kg iv sıvı uygulaması venöz göllenmeyi kompanse edebilir¹⁶. İV kolloidler viskoziteyi azaltarak periferik kan akımını artırır. Diğer yandan hemodilüsyon nedeniyle kanın oksijen içeriğinin azalması, düşmüş olan oksijen sunumunun zararları artmış doku perfüzyonunun faydalarından daha fazla olabilir. Miyokard disfonksiyonu veya vasküler kalp hastalığı olanların çok miktarda iv sıvıya toleransı sınırlıdır. Spinal anestezi ile oluşan parasempatik denervasyonunun süresi sensoryal denervasyondan daha uzun sürdüğünden fazla miktarda iv sıvı aynı zamanda postoperatif mesane kateterizasyonunu gerektirir. İV kristaloid verilmesi spinal anestezinin koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerine ters etki oluşturabilir. Araştırmalara göre iv kristaloidler koagülabileteyi artırarak derin ven trombozu insidansını arttırabilir¹⁵.

Fizyolojik tedbirlerin ek vazopresör ajanlar ile desteklenmesi gerektiği durumlarda ise efedrin kullanılmalıdır. Efedrin miyokardial oksijen sunumu ve ihtiyacı üzerine çok etki etmeden venöz konstrüksiyon yapar^{15,16}.

Solunum sistemi etkileri; oda havasında spontan solunumdaki hastalarda spinal anestezi sırasında arteriyel kan gazı değerleri değişmez. İstirahat soluk hacmi, maksimum inspiratuar hacim ve maksimum inspiyumda negatif intraplevral basınç etkilenmez. Diafragmatik aktivite bozulmadan korunduğu için yüksek seviyeli spinal anestezi ile oluşan interkostal paraliziye rağmen bu parametrelerde değişiklik olmaz. Yüksek seviyeli torakal anestezide ise maksimum soluma kapasitesi, maksimum ekspiratuar hacim, zorlu ekspiryumdaki maksimum intraplevral basınç anlamlı derecede azalır. Zorlu ekspiryumda rol oynayan kaslar, özellikle de anterior abdominal kaslar yüksek torakal seviyeli spinal anestezide denerve olduğundan ekspiryumun pulmoner mekaniği bozulur. Öksürük reflekslerine gereksinimi olan trakeal ve bronşial sekresyonlu hastalarda zorlu ekspiryum üzerine spinal anestezinin etkileri özellikle önemlidir. Yüksek seviye veya "total" spinal anestezi sonucunda frenik sinir paralizisine bağlı solunum arresti oldukça enderdir. Lokal anesteziğin medüller solunumsal nöronları doğrudan deprese edecek konsantrasyona ulaşmasına bağlı solunum arresti oluşmaz. Yüksek spinal anestezide geçici solunum arrestinin en önemli nedeni, kan basıncı ve kardiyak outputtaki azalma sonrasında serebral kan akımı düşüşüne sekonder olarak gelişen medüller solunumsal nöronların iskemisidir. Bunun en önemli kanıtı solunum arrestinin hastanın bilincini bozacak hipotansiyonun olmadığı durumlar dışında çok ender görülmesidir. Spinal anestezide oluşan solunum arrestinin tedavisinde kan basıncı ve kardiyak outputun düzeltilmesi genelde spontan solunumun hızla geri dönmesini sağlar^{15,16}.

Karaciğer üzerine etkileri; spinal anestezide arteriyel kan basıncındaki azalmaya paralel hepatik kan akımı da azalır. Hepatik kan akımındaki azalma sistemik arteriyel ve hepatik venöz oksijen içeriği farkının artışına neden olur. Önceden eşlik eden karaciğer hastalığı olmayan hastalarda spinal veya genel anestezi sonrasındaki postoperatif hepatik disfonksiyon sıklığı aynıdır. Bu durum sadece kan basıncının normal tutulduğu hastalar için değil, aynı zamanda hipotansif spinal anestezi uygulanan hastalar için de geçerlidir. Spinal anestezinin önceden karaciğer hastalığı olan kişilerde avantaj ya da dezavantajları henüz kanıtlanmamıştır. Bununla beraber hastalarda preoperatif karaciğer hastalığı tanısı konabilirse halojenli anesteziğin yerine spinal anestezi önerilir¹⁵.

Böbrekler Üzerine Etkileri; serebral kan akımı gibi renal kan akımı da arteriyel perfüzyon basıncındaki geniş değişiklik sınırlarında otoregülasyon mekanizmaları ile korunur. Vazokonstriksiyon olmayan durumlarda OAB 50 mmHg'nın altına düşene

kadar renal kan akımı azalmaz. Ciddi ve uzun hipotansif periyotlarda bile postoperatif dönemde kan basıncının normale dönmesi ile renal fonksiyonların düzelmesine yetecek renal doku oksijenlenmesi korunur¹⁵.

Hormonal ve Metabolik Yanıt Üzerine Etkileri; spinal anestezi, genel anesteziye gözlenmeyecek şekilde operasyon sahasından çıkan nosiseptif uyarılara karşı oluşan hormonal ve metabolik yanıtı bloke eder. Ancak bu etki geçicidir. Spinal anestezi etkileri ortadan kalktıktan sonra aynı operasyonu genel ve spinal anestezi altında geçiren hastaların metabolik ve hormonal cevapları birbirinden ayırt edilemez¹⁵.

Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri; bağırsak hareketleri üzerine T5-L1 kaynaklı pregangliyonik lifler inhibitor etki gösterir. Bu yüzden orta torakal seviyeli spinal anesteziye vagus sinirinin aktivitesi nedeniyle bağırsak kasılır, sfinkterler gevşer ve peristaltizm normoaktif kalır. Bağırsakların kasılması ve abdominal kasların tam olarak gevşemesi intraabdominal operasyonlar için özellikle çok uygun koşulları sağlar¹⁵.

2.2.4 Spinal Anestezi Komplikasyonları^{15,16}

Spinal anestezinin sistemler üzerine olan etkilerinin dışında, uygulama sonrasında görülebilecek komplikasyonları olabilir.

Yetersiz spinal anestezi; lokal anestetik solüsyonun BOS içine doğru olarak enjekte edildiği görülmesine rağmen kısmi blok oluşmasıdır. En sık enjeksiyon sırasında iğnenin hareketine bağlı lokal anestetik miktarının yetersiz verilmesi veya subaraknoid aralık yerine subdural alana enjeksiyon sonucu oluşabilir.

Total yüksek spinal blok; çoğunlukla yüksek hacimde ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Hastada yaygın motor paralizi, solunum depresyonu, hipotansiyon izlenir. Lokal anesteziğin kranial subaraknoid alana ulaşması sonucunda kranial sinirlerin tutulumuna bağlı bulgular ve şuur kaybı gelişir. Tedavide ventilatörle solunum ve vazopressörlerle dolaşım desteği gerektiren ciddi bir komplikasyondur.

Bel ağrısı; spinal anesteziyi takiben %2-%2,5 sıklıkta bel ağrısı yakınmalarına rastlanır. Bu yakınmanın en olası nedeni spinal girişim sırasında intervertebral diskin iğne ile ponksiyonu olabilir. Bununla beraber spinal anestezi ile birlikte oluşan motor ve sempatik bloğa bağlı olarak bel bölgesi kas ve ligamentlerinin gevşemesi sonucu mevcut lumbal lordozun düzleşmesi de bel ağrısı oluşmasının bir nedeni olarak gösterilmektedir. Ağrı eklem kapsülleri, ligamentler ve kasların "kendilerini koruyucu" sınırlarının ötesinde gerilmesine bağlı olarak oluşabilir, litotomi pozisyonu ile daha da

artabilir. Lokal anesteziyle uygulanan paraspinöz infiltrasyonun interspinöz ligament ve kasları inerve eden rekürren spinal sinirleri bloke ederek, sırt ve bel ağrısı insidansını azaltılabileceği ileri sürülmektedir.

Baş ağrısı; spinal anestezinin postoperatif dönemde sık oluşan ve bilinen en eski komplikasyonlarından biridir. 1898'de ilk spinal anestezi uygulamasını gerçekleştiren August Bier hastalarında operasyon sonrasında şiddetli baş ağrıları gözlemlenmiştir. Spinal anesteziyi kendilerinde deneyen Bier ve asistanında da benzer şikayetler ortaya çıkmıştır. Bu sorun postdural ponksiyon baş ağrısı (PPBA) olarak adlandırılır. PPBA'nın sıklığı yıllar içerisinde %0.2 ile %24 arasında değişiklik göstermiştir. Genç hastalarda ve kadınlarda daha siktir. En yüksek rastlanma sıklığı obstetrik hastalardadır. Aynı zamanda iğne kalınlığı ile PPBA sıklığı ve şiddeti doğru orantılıdır. Spinal anestezi sonrasındaki baş ağrısının bir postspinal anestezi problem olmasına karşın tanısız lumbar ponksiyon ve miyelografi girişimlerinde rastlanma sıklığı daha yüksektir. Dura ponksiyonu ile ilişkisi olmayan spontan intrakraniyal hipotansiyonda ya da spontan dura yırtılmalarına bağlı benzer bulgular ortaya çıkabilir. PPBA'nın klinik özellikleri tanıya yöneliktir, en önemli özelliği baş ağrısının ponksiyondan en az birkaç saat sonra ve genelde birinci veya ikinci günde başlamasıdır. Baş ağrısı kesin bir karakteristik özellik olarak bifrontal ve oksipital ağrı olarak tanımlanır. Boyun ve omuzları da içerir. Ayakta durma, öksürme ve gerilme ile artabilir. Hasta yattığında baş ağrısı genelde tamamen kaybolur. PPBA'na eşlik eden semptomlar ağrının şiddetine bağlıdır. Bulantı, iştahsızlık, fotofobi, tinnitus, duyma bozuklukları ve depresyon eşlik edebilir. Hastaların çoğunda baş ağrısı birkaç gün veya hafta içinde kendiliğinden düzelir. Aylar veya yıllar süren olgular da vardır. Daha ciddi olgularda diplopi ve kraniyal sinir palsileri gelişebilir. PPBA tanısı konan hastaların 24-48 saat süreyle düz bir zeminde yatması, kafein karışımı analjezikler ve sedatifler önerilir. Semptomatik tedavilerin PPBA'nı geri döndürücü etkisi yoktur. Patofizyolojisi için en kabul gören teori ponksiyon yerinden BOS kaybı ile meningeal damar ve sinirler üzerinde intrakraniyal gerilim oluşmasıdır. Epidural ve subaraknoid aralıklardaki basınç ilişkilerinin düzeltilmesi amacıyla; abdominal bağlar kullanılarak epidural pleksustan geçen venöz kan akımını artırmak, epidural aralığa yüksek hacimde salin enjeksiyonu, hastanın BOS oluşumunu uyarmak için hidrasyon ve antidiürezini içeren tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Erken dönemde konservatif tedaviler başarısız olduğunda otolog kan yaması tekniği uygulanabilir. Bu teknik, epidural aralığa hastanın venöz

sisteminden alınan 5-15ml kanın enjekte edilmesidir. Enjeksiyonu takiben hasta 30-60 dakika (dk) sırtüstü pozisyonda tutulur. İlk enjeksiyondan sonra başarı oranı %89-%95 arasındadır. Prosedür 24 saat sonra tekrarlanabilir. Bu yöntem bilinen risklerine karşın etkin bir tedavidir. Kan yerine epidural hidroksetilstarch ile de başarılı sonuç alınabilmektedir. Alternatif yeni tedavi metodu olarak sumatiriptan kullanımı ve ACTH infüzyonu bildirilmektedir. PPBA'nın ayırıcı tanısında aseptik menenjit ve bakteriyal menenjit göz önünde bulundurulmalıdır¹⁵.

Nörotoksik etkiler; spinal anestezi sonrası nörolojik sekeller çok korkulmakla birlikte son derece ender olarak görülür. Anatomik hasarlar periferik sinir, kauda ekina, spinal kord ve intrakraniyal hasar olarak sınıflandırılabilir. Periferik sinirler genelde multipl sinir köküne sahiptir. Periferik sinir yayılımındaki bir hasar spinal anesteziden ziyade sinire travma, toksik etki veya operasyon sırasında travmaya bağlıdır. Bunun aksine bilateral tutulum ise ister kauda ekina seviyesinde ister spinal kordun üst seviyelerinde olsun epidural veya subaraknoid hasarı düşündürür. İşlem öncesi hastaların sterilizasyonuna özen gösterilmelidir, kullanılan kimyasal maddelerin subaraknoid aralığa taşınmaması gerekir. Anestezist her zaman için travmatik olmayan iğneler kullanmalı ve zor olgularda spinal girişim için çok ısrarcı olmamalıdır¹⁵.

Kauda Ekina Sendromu; mesane ve/veya anal sfinkter kontrolünün kaybı, perineal duyu kaybı, alt ekstremitede duyu veya motor kayıp ile karakterize uzamış veya kalıcı nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır. Bildirilen kauda ekina sendromu olgularının çoğu plastik mikrokateter kullanımı ile ilişkilidir. Bu sendromun bildirildiği olgulardaki benzerlikler; %5 hiperbarik lidokain kullanımı (%7.5 dextroz içinde), verilen dozda beklenenden daha az anestezik etki elde edilmesi, ilk doz olarak 100mg veya daha fazla lidokain kullanılması, toplam 100mg'dan fazla lidokain kullanılması, olguların tümünün Amerika'da görülmesi ve Avrupa'da hiç görülmemesidir. Kauda ekina paralizileri için en olası açıklama kauda ekina bölgesinde lokal anesteziklerin nörotoksite açısından yüksek konsantrasyona ulaştıklarıdır. Mikrokateterden enjeksiyon yapılması sırasında büyük bir direnç ile karşılaşılması enjeksiyon hızının düşük olmasına ve lokal anestezinin dengeli dağılımına engel olmaktadır. Kauda ekina sinirleri dural kesenin distalinden geçerken koruyucu miyelin kılıflarından yoksundurlar. Ucu kauda ekina bölgesinde olan mikrokateter aracılığı ile bu bölgeye %5 hiperbarik lidokainin tekrarlanan enjeksiyonları nöral hasar ortaya çıkabilir. Kateterin sakrolumbar bölgeden çıkarak torakal seviyelere doğru yol almasına engel olacak şekilde yanlış

pozisyonu ve hiperbarik solüsyonların kullanımı, muhtemelen nörotoksik konsantrasyonda lokal anestezinin sakrolumbar bölgede göllenmesine neden olmaktadır. Lokal anesteziklerin hiperbarik solüsyonlarının, istenen seviyenin elde edilmesi amacıyla tekrarlayan dozlar yaparak nörotoksik seviyelere çıkılması önerilmez. Trendelenburg pozisyonu vermek güvenli ve etkili bir yöntemdir. Avrupa'da daha çok %0.5 bupivakain ve %2 lidokain kullanılmasından dolayı kauda ekina sendromuna rastlanmadığı düşünülmektedir. Bloğun seviyesine etki eden lokal anestezinin dozu olduğundan %2 izobarik lidokain solüsyonu uygun dozlarda %5 lidokaine mantıklı bir alternatif olarak görünmektedir. Sürekli epidural anestezi için kullanılan kateter çapındaki kateterler sürekli spinal anestezi için de kullanılabilir, fakat postdural ponksiyon baş ağrısı sıklığında artış olabilir^{15,16}.

Kauda ekina sendromunun oluşmasını önleyebilmek amacıyla; kateterin sefale doğru yönlendirilmesi, enjeksiyonun en az 1ml/15sn hızında yapılması, lokal anestezik olarak izobarik bupivakain veya lidokain kullanılması ve toplam 25mg'dan fazla bupivakain 100 mg'dan fazla lidokain kullanılmaması önerilmektedir.

Bulantı – Kusma; spinal anestezi sırasında bulantı hipotansiyona bağlı ise bloktan hemen sonra görülür. Traksiyon reflekslerine bağlı ise nabız ve solunumda bir değişiklik meydana gelmez. Bulantı ve kusma ortaya çıkarsa nedeni saptandıktan sonra tedavisi gerekir.

Kalp Yetmezliği; kalp yetmezliği çok seyrek görülen bir komplikasyondur. Sempatik liflerin tutulması ve vagusun aşırı aktivasyonuna bağlıdır. Spinal bloğun T1 düzeyinin üzerine çıkması halinde gözlenebilir.

Enfeksiyon; sterilizasyon dikkat edildiği takdirde menenjit ve meningismus görülmez.

Palsi Paralizi; pernisyöz anemi, amiyotrofik lateral skleroz, antikoagülan tedavi görenlerde spinal anestezi uygulamalarında palsi ve paralizi olasılığı vardır. Spinal sıvının kontaminasyonu da paraliziye neden olabilir¹⁵.

2.2.5 Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları¹⁶

A- Kesin kontrendikasyonları:

1. Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon,
2. Hastanın reddetmesi,
3. Pıhtılaşma bozuklukları,

4. Şok veya ciddi hipovolemi,
5. Kafa içi basıncında artış,
6. Ciddi aort ve mitral darlığı

B- Göreceli Kontrendikasyonları:

1. Sepsis,
2. Kooperasyon kurulamayan hasta,
3. Önceden mevcut nörolojik defisit, demiyelinizan hastalık,
4. Stenotik kalp kapak hastalığı,
5. Ciddi spinal deformite

C-Tartışmalı kontrendikasyonları:

- 1-Enjeksiyon yapılmış bölgede eski cerrahi uygulanmış olması,
- 2-Komplikasyonlu cerrahi işlem (uzun cerrahi süre, majör kan kaybı, solunumu bozan manevralar).

2.3 Epidural Analjezi

Özellikle büyük cerrahi girişimlerden sonra analjezi amacıyla en etkin ve en sık kullanılan bölgesel analjezi yöntemidir. Epidural analjezi genel anestezi ile beraber veya tek başına kullanılabilir. Epidural kateter uygulaması ve kateterden lokal anestezi ve opioid analjezik verilmesi ile postoperatif analjezi amacıyla da kullanılabilir¹⁶.

Yapılan çalışmalarda homojen teknik kullanılmaması sebebiyle epidural analjezinin morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmesine rağmen epidural analjezinin fizyolojik etkilerinin kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal ve koagülasyon sistemi ile ilgili morbiditeyi olumlu etkilediği yönündedir¹⁶.

Epidural analjezinin etkinliğini belirleyen faktörler ise: A- Kateter lokalizasyonu; insizyonel dermatom hizasındaki kateterizasyon ile etkinlik artar ve yan etkiler azalır. B- Uygulanan anestezi ajanı; opioid analjezik ajanlar ve lokal anestezi ajanları tek başına veya birlikte kullanılabilir. C- Uygulama süresi; epidural analjezinin intraoperatif dönemde uygulanmaya başlanması ve postoperatif yeterli süre ile kullanılması analjezik ve fizyolojik yararlarını artırır. D- Uygulama yöntemi; PCA yöntemi ile ilaç tüketimi ve yan etkiler azalır, hasta tatmini ve etkinlik artar¹⁶.

2.4 Postoperatif Ağrı Tedavisinin Farmakolojisi

Farmakolojik yöntemler ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ve yaygın metoddur. Analjezik seçimi ve tedavinin düzenlenmesinde ağrı tipinin belirlenmesi, hastanın özellikleri ve ilacın klinik farmakolojisinin iyi bilinmesi gerekir. İlaçların etkileri birbirinden farklı olup bazılarının sedasyon, kas gevşemesi vb. ikincil etkileri de vardır. Hastanın yaşından dolayı gelişebilecek etkiler ve organ toksisiteleri çok iyi değerlendirilerek uygun bir ilaç seçilmeli, daha sonra da bunun uygulama yolu ve dozu saptanmalıdır. Önemli olan ağrı duyulmaya başlandıkça ilaç verilmesi değil, ilacın kan düzeyinin belirli bir değerde tutulmasıdır. Hastanın ağrı duymaya başlamasından sonra verilecek dozlar stresin artmasıyla beklenen etkiyi daha güç sağlayacaktır^{22,30}.

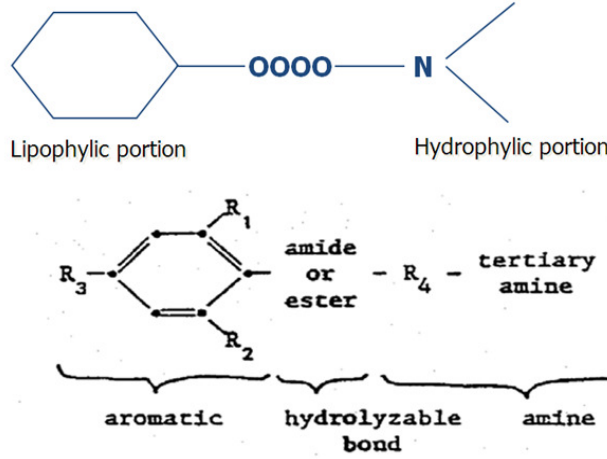
Postoperatif ağrının etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için multimodal analjezi yöntemi son dönemde sıklıkla önerilen bir yöntemdir. Multimodal analjezi farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı ilaçların kombine edilerek kullanıldığı bir yöntemdir. İlaçların kombine edilerek kullanılmaları yan etkileri ve tedavi masraflarını azaltmaktadır^{17,22}.

Postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar; bölgesel bloklarda kullanılan lokal anestezi ajanlar, opioid analjezikler, opioid olmayan analjezikler ve adjuvan analjezikler.

2.4.1 Lokal Anestezi Ajanları

Sinirsel iletiyi bloke ederek vücudun belirli bir bölgesinde sensoryal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır.

Fizikokimyasal özellikleri; lokal anestezi ajanları genellikle bir benzen halkası olan lipofilik grup ile genelde tersiyer amin olan hidrofilik grup ve bunları ayıran ester veya amid bağı içeren ara karbon zincirinden oluşur. Ara zincirin yapısı lokal anestezi ajanlarının ester ve amid grubu olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturur (Şekil 4). Alkol ve fenol gibi ajanlar lokal anestezi ajanları gibi sinir iletimini bloke etme özelliğine sahiptirler. Ancak sadece lokal anestezi ajanları sinirde hasar yapmadan geri dönüşümlü etki özelliğine sahiptirler. Lokal anestezi ajanları yağda eriyebilme, hidrojen iyonu konsantrasyonu ve proteine bağlanma gibi farklı fizikokimyasal özellikler gösterirler²³.



Şekil 4. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı

Lipofilik-hidrofilik denge ve yağda eriyebilirlik lokal anesteziğin etkisini belirleyen en önemli faktörlerdir. Lipid/su partiyon katsayısının büyük olması ajanın güçlü ve uzun etkili olmasını sağlamaktadır. Tersiyer amin veya aromatik halkaya eklenen alkil grupları lipofilik özelliği artırmaktadır²³.

Etki mekanizması; lokal anestezikler özellikle periferik sinirlerde olmak üzere tüm uyarılabilir dokularda depolarizasyon bloğu yaparak membran stabilizasyonu sağlar. Bu blokajı da çoğu lokal anestezik Na⁺ kanallarının iç yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak kanalların aktivasyonu ve membran depolarizasyonuna bağlı Na⁺ geçişini önleyerek gerçekleştirir²⁴.

Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur. Lokal anestezikler sinir hücresi veya sinir lifinin istirahat durumunda transmembran potansiyelini etkilemezler, eşik potansiyele ise etkileri azdır. Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Buna göre belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu söz konusu olup sinir lifinin çapı, ortam pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir. Bir sinir lifi ne kadar kalınsa, minimum ilaç yoğunluğu o kadar büyüktür. Ortam pH'sı yükseldikçe minimum ilaç yoğunluğu düşer. Lokal anestezik etki ortamın kalsiyum içeriği ile ters, sinir uyarı hızı ile doğru orantılıdır. Miyelinli sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletimi Ranvier düğümlerinde olmakta ve

iletimi etkileyecek etkenler de burada etki göstermektedir. Miyelin lokal anesteziğin sinir lifine ulaşmasını güçleştirdiğinden lokal anestezi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun sürede sağlanır. Sinirin en az 2–3 Ranvier düğümü veya 8–10 mm'lik bir kısmı lokal anesteziyle temas etmelidir. Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç ise en son etkilenir. Otonom lifler (miyelinli B, miyelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenlerden olup ilgili alanda vazodilatasyona yol açar ve kaslarda önce tonus azalmasıyla gevşeme, sonra paralizi gelişir. Klinik olarak fonksiyon kaybı genellikle şu sırayı izler;

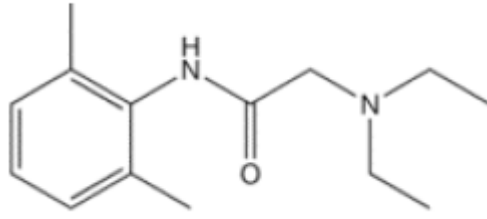
Ağrı → Isı → Dokunma → Propriyoseptif duyu → İskelet kas tonusu

Duyuların normale dönüş sırası da bunun tersi şeklindedir. Ancak bazı büyük sinirlerin motor lifleri genellikle çevrede yerleştiğinden ilaca daha erken ve daha fazla maruz kalırlar bu nedenle motor lifler, sensoriyel liflerden daha erken bloke olabilirler. İlacın kitle etkisi ile dağılımında enjeksiyonun yerine göre değişik derecelerde olmak üzere ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği, hastanın pozisyonu, hastaya ait fiziksel özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur²⁵.

İlacın difüzyonu; lokal anestezikler bir periferik sinirin etrafına uygulandığı zaman konsantrasyon farkına göre dış yüzeyden iç yüzeye doğru diffüze olur²⁶. Böylece ilk olarak sinir lifinin dış tabakasındaki sinirler bloke olur. Bu dış lifler genel olarak daha proksimal anatomik bölgede dağılmaktadır, distal kesim ise en iç kısma yakın liflerle inerve olmaktadır. Bu anatomik düzenleme, proksimal bölgede anesteziğin daha erken gelişmesini, sonradan lokal anesteziğin daha santral sinir liflerine ulaşması ile distal bölgelerde anesteziğin gelişimini açıklamaktadır. Sonuç olarak; eğer motor sinir lifleri daha periferde ise iskelet kas paralizisi duyu bloğunun başlangıcından önce olmaktadır. Karışık periferik sinir liflerinde bloğun başlama sırası ve sempatik, sensoryal ve motor iletim bloğunun ortadan kalkması, sinirin lokal anesteziğe hassasiyetinden çok, sinir liflerinin anatomik yerleşimine bağlıdır²⁷.

2.4.2 Lidokain

En yaygın kullanılan lokal anestezik ilaçtır. Lokal anestezik olarak üretilmesine rağmen, sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve tedavisinde intravenöz yoldan verilmek suretiyle sık kullanılan bir antiaritmik ilaçtır²⁸ (Şekil 5).



Şekil 5. Lidokainin Kimyasal Yapısı

Farmakokinetik özellikleri; plazmada proteinlere fazla bağlanır (%55-96). Metabolizma ve atılımı hepatik yolla olur. Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 oranında inaktive edilir. Oral alımda etkisizdir. Ksilidid metabolitinin sedatif etkisi vardır. Karaciğer hastalıklarında ve propranolol alanlarda etkisi uzar²⁸.

Farmakodinamik özellikleri; etkin plazma konsantrasyonu 2-6 µg/ml dir. Yüksek dozlarda öncelikle santral sinir sistemi, sonrasında kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. Etkisi 30-90 saniyede başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dk, beta fazı 1,5-2 saattir. Normal durumda 24 saatten fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dk kadardır. Tek doz kısa sürede enjeksiyon sonrası yeniden dağılım nedeniyle plazmadan, beklenene göre çok daha çabuk kaybolur²⁸.

Klinikte topikal ve kornea anestezisinde %4, infiltrasyon anestezisinde %0.25-0.50, spinal anestezide %5, sinir bloğu ve epidural anestezide %1.5-2 yoğunlukta kullanılır. Üretra anestezisi için %1-2'lik jel ve trakeal tüplere sürmek için %5'lik pomat veya sprey şekli vardır. Ayrıca status epileptikus ve ventriküler aritmilerin (memran stabilizasyonu, 1 mg/kg bolus, takiben 1-2 mg/kg infüzyon) tedavisinde kullanılır. Laringoskopiden ve ekstübasyondan 1-2 dk önce iv olarak 1.5 mg/kg dozunda verilerek laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı oluşabilecek kardiyovasküler yanıt ve ekstübasyon sonrası oluşabilecek larinks spazmını önlemek mümkün olabilir. Kardiyovasküler sistemde ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar²⁹.

Yan Etkileri; yüksek doz verilirse başlangıçta uyuşukluk, parestezi, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bu bulgular ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar²⁸.

2.4.3 Opioid Analjezikler

Opioid; vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımı ve beyinde ağrının algılanmasını inhibe ederler. Bilinen en güçlü analjezik ajanlardır. Ağrının patofizyolojisine bakılmaksızın orta ve şiddetli ağrı tedavisinde endikedirler. Opioid reseptörleri; mü reseptörü (supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık), kappa reseptörü (spinal analjezi, miyosiz ve sedasyon), sigma reseptörü (disfori, halüsinasyon, solunum ve vazomotor stimülasyon), delta reseptörü (davranışsal ve idrar fonksiyonları) ve epsilon reseptörü (hormonal etkiler) olarak sınıflandırılırlar. Opioid ajanların etkileri bağlandıkları reseptörlere göre farklılık gösterir, çoğu mü reseptörleri üzerinden etkilidir. Bu reseptör özellikle periakvaduktal gri madde, rafe magnus çekirdeği, medial talamus ve daha az oranda spinal kordda bulunduğundan mü reseptör agonistleri supraspinal analjeziden sorumludur. Spinal analjezi primer olarak sigma ve kappa reseptör aktivasyonu ile oluşur. Reseptörleri aktive veya inhibe etmelerine göre agonist, agonist-antagonist (parsiyel agonist) ve antagonist opioidler olarak sınıflandırılırlar³⁰.

Agonistler; opioid reseptörlerini aktive ederler. Morfin ve kodein doğal agonistlerdir. Eroin, hidromorfon, oksikodon ve levorfanol yarı yapay; meperidin, metadon, fentanil, alfentanil, sufentanil ise yapay agonistlerdir. Agonistlerin tavan etkisi yoktur, doz arttıkça etkinlik ve yan etkiler artar³⁰.

Agonist-antagonistler (parsiyel agonistler); bazı reseptörleri (genellikle mü reseptörü) inhibe edip bazılarını ise aktive ederler. Nalorfin, pentazosin, nalbufin, butorfanol, buprenorfin ve siklazosin bu gruptadır. Tavan etkilerinin olması, agonist varlığında yoksunluk sendromu oluşturmaları nedeni ile postoperatif ağrı tedavisinde tercih edilmezler³⁰.

Antagonistler; tüm reseptörleri inhibe ederek hem analjezik etkiyi hem de diğer istenmeyen etkileri ortadan kaldırırlar. Nalokson (1-4 µg/kg bolus ve 5 µg/kg/s infüzyon) ve naltrekson başlıca opioid antagonistleridir³⁰.

Opioidlerin reseptöre ulaşmasını belirleyen temel faktör lipide eriyirliğidir. Morfin dışında diğer ajanlar lipofiliktir. Etki güçleri yağda eriyen, iyonize olmayan, serbest kısmın membranlardan geçiş kolaylığı ile koreledir (sufentanil > fentanil > alfentanil > morfin). Morfin hidrofilik yapısı ile kan beyin bariyerini zor geçerken,

yüksek reseptör afinitesi ve düşük lipid çözünürlüğü reseptöre bağlanmayı artırması nedeni ile uzun etkilidir. Reseptöre ulaşma veriliş yolundan da etkilenir. Dozlar veriliş yoluna göre ayarlanmalıdır (IT 1: epidural 10: parenteral 100: oral 300 katı). Etkin analjezik dozları opioid ajana ve veriliş yoluna göre değişir³⁰.

2.4.4 İntratekal Opioid Uygulaması ve Sistemler Üzerine Etkisi

Akut veya kronik ağrı yönetiminde opioidlerin epidural ya da subaraknoid boşluğa uygulanması, opioid reseptörlerin (esas olarak mü reseptörü) spinal kordun substansia gelatinosasında mevcut olduğu bilgisine dayanmaktadır. Nöralaksiyel opioidler tarafından oluşturulan analjezi, opioidlerin iv yolla uygulanmasının veya lokal anesteziyle bölgesel anestezinin aksine sempatik sinir sistem denervasyonu, iskelet kası güçsüzlüğü veya propriozeption kaybı ile ilişkili değildir. Analjezi doz ilişkilidir (örneğin; epidural doz subaraknoid dozun 5-10 katıdır) ve somatik ağrıdan ziyade visseral ağrıya spesifiktir³¹.

Opioidlerin epidural uygulanmasını takip eden analjezi ilacın spinal korddaki mü opioid reseptörlerinde etki göstermek üzere duradan difüzyonunu ve opioidin iv uygulamasını takiben ortaya çıkan etkilere benzer etkiler oluşturmak üzere sistemik absorpsiyonunu yansıtmaktadır. Yağda çözünürlüğü düşük olan opioidler yağda çözünen opioidlere göre daha yavaş bir analjezi başlangıcı gösterirler ancak daha uzun etki süreleri vardır³¹.

Farmakokinetik; epidural boşluğa uygulanan opioidler belirgin sistemik absorpsiyon ve subaraknoid boşluğa geçiş gösterirler. Duranın penetrasyonu yağda çözünürlük ile yakından ilişkilidir; buna göre fentanil ve sufentanil durayı morfinden daha hızlı geçerler. Morfin, fentanil ve sufentanilin epidural uygulaması, eş değer dozlarının im enjeksiyonu ile elde edilene benzer opioid kan konsantrasyonlarına neden olur. Opioidlerin IT uygulamasını takiben vasküler absorpsiyonları anlamlı değildir. Opioidlerin BOS'da sefale doğru hareketleri yağda çözünürlüğüne bağlıdır. Örneğin, fentanil ve sufentanil gibi yağda çözünen opioidlerin sefale migrasyonları spinal korda alımlarından dolayı kısıtlı iken, yağda daha az çözünen morfin daha sefalik yerleşimlere transfer olmak üzere BOS'da kalır. Öksürme ve kasılma BOS'da opioid hareketini etkileyebilirken, vucut pozisyonu etkilememektedir³¹.

Sistemler Üzerine Etkileri:

Santral sinir sistemi; santral sinir sistemindeki reseptörlere bağlanarak analjezi, öfori, disfori, sedasyon, solunum depresyonu, öksürük refleksinin baskılanması, miyozis, kaslar rijidite, kaşıntı ve bulantı-kusma oluşmasına neden olurlar. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı yanıtı değiştirirler. Aşırı öfori ile hallüsinasyonlara neden olabilirler. Sedasyon sık görülmesine karşın amnezi oluşturmazlar. Opioidler ile solunum depresyonu beyindeki solunum merkezinin doza bağlı inhibisyonu ile oluşur. Solunum merkezinin karbondioksit karşı duyarlılığı azalarak solunum sayısı azalır. Solunum depresyonu öncesinde sedasyon ve somnolans gelişimi uyarıcıdır. Tüm opioid ajanlar pupillalarda konstrüksiyon ile miyozis oluşturur. Medulladaki kemoreseptör triger zonu uyararak vestibüler duyarlılığı ve gastrik anal tonusu artırarak, bulantı ve kusmaya neden olurlar. En sık görülen ve en rahatsız edici etkidir. Kadınlar, sigara içmeyenler ve bulantı öyküsü olanlarda risk artar. En etkili ajan droperidol, daha sonra ondansetrondur³⁰.

Kardiyovasküler sistem; terapötik dozlarda opioidlerin belirgin miyokardiyal depresyon yapıcı etkileri olmamasına rağmen periferik vazodilatasyon ve baroreseptör reflekslerin azalmasına neden olarak ortostatik hipotansiyona yol açabilirler. Periferik vazodilatasyondan kısmen histamin salınımını artırıcı etkileri sorumludur. Morfin, meperidin ve kodein histamin salınımına neden olabilir. Koroner arter hastalarında morfin, miyokard oksijen tüketimini ve kalbin iş yükünü azaltır. Buna karşın meperidin kalp atım hızında artışa ve miyokard kasılmasında depresyona neden olduğu için bu hasta grubunda kullanımı sakıncalıdır³⁰.

Gastrointestinal sistem; gastrointestinal motiliteyi azaltarak konstipasyona neden olurlar. Mide motilitesi, asit salgısı azalır ve mide boşalması gecikir. Abdominal distansiyon, reflü ve gaz artışı ile opioidler barsak disfonksiyonuna neden olur. Bu etkilerini enterik sinir sisteminde mü reseptör stimülasyonu ile oluşturur. Barsaklar üzerine direkt lokal etkileri vardır. Diyabet, hiperkalsemi, üremi, hipotiroidi, dehidratasyon, ileri yaş, immobilizasyon, nörolojik hastalıklar, otonom sinir sistemi hastalıkları ve ondansetron ile risk artar. Safra kanallarının düz kaslarında kasılma ile safra koliğine neden olurlar. Bu etki en az meperidin, en fazla fentanil ile görülür³⁰.

Genitoüriner sistem; parasempatik blok sonucu mesanenin detrusor kasında gevşeme ile idrar retansiyonu oluşturabilirler. Santral ve periferik etkiler ile uterus tonusunu azaltarak doğumun başlama süresini uzatırlar³⁰.

İmmün sistem; opioidler lökosit kemotaksisi ve lenfosit "Natural killer cell" aktivitesini azaltırlar. Yüksek dozlarda tümör hücrelerinin büyümesini artırdıkları ileri sürülmektedir³⁰.

Deri; deride terleme ve kaşıntı ile birlikte yanma ve kızarıklık opioidlerin santral etkileri, medulla spinaliste koruyucu reflekslerin artışı ve histamin salınımı sonucu oluşabilir³⁰.

Tolerans; tekrarlanan opioid uygulamasına fizyolojik yanıttır. Aynı etkinin oluşabilmesi için daha yüksek dozların gerekliliği olarak tanımlanır. İlacın dağılım ve metabolizmasındaki genetik hassasiyet, dağılım ve metabolizmadaki değişiklikler ve reseptör yoğunluğunda ilaca bağlı olarak oluşan adaptif değişiklikler ile oluşur. Analjezik etkinliğe tolerans gelişimi nadirdir ve bağımlılık anlamına gelmez. Yan etkilere karşı tolerans gelişmesi yaşam kalitesini artırır. Bulantı-kusma ve sedasyona tolerans hızla gelişirken konstipasyona tolerans gelişmez. Diğer opioidlere çapraz tolerans tam olmadığı için kişisel yanıtı artırmak için ajan değiştirilebilir. Tolerans hızı; doza, kullanım yoluna ve sıklığına, tekrarlanan uygulamaların süresine bağlıdır³⁰.

Fiziksel ve psikolojik bağımlılık; fiziksel bağımlılık, kendilerine özel reseptörler üzerinden etki eden ilaçların kullanımı sırasında ilacın ani kesilmesi, hızlı doz azaltılması veya antagonist uygulanması ile nöroadaptasyon ve nöroplastisite sonucu oluşan yoksunluk semptomları ile karakterize normal fizyolojik yanıttır. Yoksunluk sendromu önlediği sürece klinik önemi yoktur, opioidlere özel değildir. Beta blokerler, digitaller, steroidler, benzodiazepinler ve antidepresanlar ile de oluşabilir. Opioidin yüksek dozlarda ani kesilmesi veya antagonist uygulanması ile taşikardi, burun akıntısı, titreme, hiperventilasyon, hipertermi, midriasis, kusma, diyare ve kas ağrıları ile karakterize yoksunluk belirtileri oluşur. Yoksunluk belirtileri morfin ile son dozdan 6-10 saat sonra ortaya çıkar ve 5 gün içinde kendiliğinden geçer. Bu belirtilerin ortaya çıkmaması için hastanın kullandığı dozun dörtte birinden fazla doz azaltılması yapılmamalı ve antagonist veya agonist-antagonist uygulanmamalıdır³⁰.

Psikolojik bağımlılık ise nadir görülen (1/10.000), ilacın oluşturduğu psikik etkilere bağlı, şiddetli ilaç kullanma isteği ile karakterize, genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerin gelişimini etkilediği, kronik nörobiyolojik hastalıktır. İlaç kullanımı üzerinde kontrol bozukluğu, kompulsif kullanım ve zarara rağmen kullanımın devam etmesi gibi davranış bozuklukları görülür. Madde bağımlılığı öyküsü, yoğun

psikopatoloji, somatizasyon, tıbbi olarak açıklanamayan ağrı ve doktor uygulama hataları risk faktörleridir³⁰.

2.4.5 Morfin

Opioid ilaçların prototipidir. μ -, δ -, κ reseptör agonistidir. En sık kullanılan opioidler içinde en az lipifilik olanıdır³¹.

Farmakokinetik; opioidlerin klirensi esas olarak hepatic metabolizma ile olur. Yağ çözünürlüğündeki farklılıklar farmakokinetik farklılıklardan sorumludur. Morfinin GIS'den emiliminin güvenilir olmaması sebebiyle genelde iv kullanılır. Uygulanan morfinin sadece küçük bir miktarı SSS'ne geçer. Morfinin SSS'ne zayıf penetrasyonu ile ilgili sebepleri arasında rölatif olarak yağda zayıf çözünürlüğü ve glukronik asitle hızlı konjugasyonu (metabolizma) yer almaktadır. Morfin-3-glukronid farmakolojik olarak inaktifken, morfin-6-glukronid mü reseptörlerinde etki göstererek analjezi ve solunum depresyonu yapabilir. Morfin glukronidlerinin eliminasyonu renal yetmezliği olan hastalarda bozularak metabolitlerin akümülyasyonuna ve beklenmeyen solunumsal depresan etkilere neden olabilir³⁰.

Morfin: Güçlü analjezik etki, bradikardi, bulantı-kusma, gasrointestinal motilitede azalma ve konstipasyon, oddi sfinkterinde kasılma, histamin salgılatarak bronkokonstriksiyon ve hipotansiyon, öfori, sedasyon, solunum depresyonu, öksürük baskılama, serebral vazodilatasyon, BOS basınç artışı, myozis, hipertermi, immün supresyon yapar. Morfinin myozis oluşturması okulomotor sinir Edinger Westphal çekirdeğini uyararak göze ulaşan parasempatik uyarıları arttırması sayesinde. Bu etkiye çok az tolerans gelişir ve bağımlılarda toplu iğne başı pupil görülür³¹. İlaç etkileşimleri; MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve fenotiazinler morfinin etkilerini arttırır.

2.4.6 Adjuvan Analjezikler

Analjezik adjuvanlar; kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı ağrılı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlar olarak tanımlanabilir. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar sekonder analjezikler, ko-analjezikler, yardımcı analjezikler ve endikasyon dışı ilaçlar şeklinde adlandırılmaktadır^{30,32}.

Mevcut analjezik ilaçların hiçbiri tek başına ideal özelliklere sahip olmadığından, daha az yan etki ile özgün ağrı kontrolü sağlamak düşüncesiyle

klinisyenler ve araştırmacılar ağrı kontrolünde adjuvan ilaç kullanımına daha fazla önem vermeye başlamışlardır. Bazı ağrı sendromlarında adjuvanlar primer analjezik olarak kullanılmaktadır. Kimyasal, radyoaktif veya mekanik travmalar sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrılarda, kanser ağrısında analjezik etkinliği artırmak veya destek tedavisi amacıyla basamak tedavisi içerisinde kullanılmaktadırlar. Olguların çoğunda analjezi ve yan etkiler arasındaki denge strateji değiştirilerek sağlanmaktadır. Bu stratejiler arasında analjezik adjuvanların kullanımı da bulunmaktadır^{30,32}.

Klonidin; alfa₂ adrenerjik agonist olan klonidin 1980'li yıllardan beri değişik bölgesel anestezi yöntemlerinde lokal anesteziyelere adjuvan olarak kullanılmaktadır. Santral ve periferik antinöreseptif etkisinin mekanizması alfa₂ adrenoreseptör agonist aktivite ve Na kanal inhibisyonudur. Beyin sapından inen inhibitör yollar lokus seruleus ve dorsal rafe nükleusunun stimülasyonu ile aktive olur ve norepinefrin salınımını ile analjezik etki oluşur. Bu yollarda ve spinal kordun arka boynuzunda substantia gelatinözada bulunan alfa₂ adrenerjik reseptörlerin klonidin ile stimülasyonu nöreseptif nöron iletimini bloke eder. Sinir hücresinde potasyum kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonuna neden olur, eksitabilite azalarak lokal anesteziyel etki ve analjezi artar. Sistemik (oral, parenteral), epidural, intratekal, periferik sinir blokları ve intraartiküler analjezide adjuvan olarak kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde tek başına yeterli analjezi oluşturamaz. Epidural, spinal ve periferik bloklarda lokal anesteziyel ajana eklenen klonidinin duyu, motor blok ve postoperatif analjezi süresini artırıcı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Santral bloklarda uygulanan opioidler ile sinerjistik etki oluşturur. Yüksek dozlarda etkinlik artmasına karşın yan etkileri de artmaktadır. Klonidinin başlıca yan etkileri; hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve ağız kuruluğudur. Pahalı olması ve etki süresinin kısa olması diğer dezavantajlarıdır. Klinikte kabul edilen tek nöreseptif uygulama endikasyonu opioidlerin etkisiz olduğu kanser ağrısı ve nöropatik ağrı tedavisidir.³⁰

Ketamin; glutamat ve aspartat gibi eksitatuvar nörotransmitterlerin reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri spinal kordda ve miyelinsiz periferik sinir aksonlarında bulunur, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu santral sensitizasyon ve primer afferent aktivite artışı vasıtası ile ağrı iletim ve modülasyonunda etkili olmaktadır. Ketamin NMDA reseptörünün kalsiyum kanallarında antagonist etki ile depolarizasyonu azaltarak eksitatuvar iletimini bloke eder. Hayvan ve insan çalışmalarında epidural, spinal ve kaudal uygulamalarda blok ve postoperatif analjezi

kalite ve süresini artırdığı gösterilmiştir. Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisinde subanestezi dozlarında (0.5 mg/kg bolus, 0.25 mg/kg/s infüzyon) PCA veya iv infüzyon yöntemi ile opioidlere adjuvan olarak uygulandığında ağrı skorlarında ve opioid tüketiminde belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Lokal anestezi ajan benzeri etkisi olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcut olmasına karşın sedasyon, hallüsinasyon, bulantı-kusma gibi yan etkileri klinik rutin kullanımını sınırlamaktadır^{30,32}.

Neostigmin; spinal kordun substantia gelatinoza bölgesinde muskarinik reseptörlerin ve en yoğun olarak arka boynuzun lamina III ve V'inde asetilkolinesteraz içeren nöronların varlığı gösterildikten sonra intratekal uygulanan kolinerjik reseptör agonistlerinin veya kolinesteraz inhibitörlerinin spinal kordda ağrı iletimini modüle edebileceği ileri sürülmüştür. Kolinesteraz inhibitörü olan neostigmin de arka boynuzda muskarinik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olarak lokal anestezi ile oluşan aksonal iletim bloğunu artırabilir. Nörotoksik etkisi olmamasına karşın 25µg ve üzerinde dozlarda şiddetli postoperatif bulantı ve kusma (POBK)'ya neden olması klinik kullanımını sınırlamaktadır³⁰.

Gabapentin; antikonvülzan ajan olarak kliniğe giren gamaaminobütirik asit (GABA) analogudur. Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde endikedir. Antihiperalezik etkisini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanıp, eksitator nörotransmitter salınımı ve santral sensitizasyonu inhibe ederek, spinal kordda glutaminerjik iletimi ve P maddesi salınımını baskılayarak gösterir. Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisindeki etkilerini araştıran çalışmalarda preoperatif dönemde kullanılan 300-900mg oral gabapentin veya 300mg pregabalinin postoperatif opioid gereksinimini azalttığı ileri sürülmektedir³⁰.

Kortikosteroidler; dokuda inflamasyona yol açan sitokinlerin (IL-6, IL-1, TNF), lenfokinlerin (interferon g), lökotrienlerin ve prostaglandinlerin oluşumunu inhibe ederek, ağrının ortaya çıkmasında önemli payı bulunan dokudaki inflamasyonu ve ödemi önlemektedirler. Böylece hem inflamasyonun oluşmasını, hem de nosiseptif nöronun bu mediyatörler ile kimyasal aktivasyonunu önlerler. Ayrıca kortikosteroidlerin hasarlanmış nöronda, patolojik elektriksel aktiviteyi azaltarak analjezi sağladıkları öne sürülmektedir. Özellikle glukokortikoidler sıklıkla bu amaç için kullanılmaktadır. Topikal, oral veya parenteral (iv, sc, intrabursal, intraartiküler, epidural) olarak uygulanabilir. Yüksek dozda veya uzun süre kullanımları ciddi yan etkiler ortaya

çıkarabilir. Fazla glukokortikoid aktivite ile hipertansiyon, hiperglisemi, infeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, femur başı nekrozu, proksimal miyopati, katarakt ve seyrek olarak psikoz görülebilir. Hastalarda Cushing Sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. Mineralokortikoid aktivite ile sodyum retansiyonu, hipokalemi ve konjestif kalp yetmezliği tablosu oluşabilir.

Yüksek doz kortikosteroid, spinal kord basısı olan hastalarda ya da opioidlerle azaltılamayan şiddetli ağrının akut alevlenmelerinde kullanılır. Düşük doz kortikosteroidler, ilerlemiş kanserli hastalarda optimum opioid dozuna rağmen devam eden ağrılarda kullanılabilir. Çoğu hastada uzun süreli tedavi planlanıyorsa, doz tercihen en düşük etkin doza azaltılmalıdır.

Kortikosteroidler kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı baş ağrıları ve sinir basısının eşlik ettiği inflamatuvar ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Karaciğer kapsül gerilmesinin oluşturduğu ağrıyı gidermektedir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi peptik ülser riskini artırmaktadır. NSAİİ'lar ve kortikosteroidlerin birlikte verilmesi peptik ülser riskini artırdığından birlikte verilecekse gastroprotektif ilaç kullanımı gerekli olacaktır. Yan etkiler olarak iştah ve kilo artışı, hazımsızlık, gastrointestinal perforasyon, ajitasyon, deliryum, uykusuzluk, proksimal miyopati, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, hiperglisemi, yağ redistribüsyonu, osteoporoz, cilt bozukluğu sayılabilir. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, peptik ülser, diyabet, enfeksiyon, tromboembolik bozuklukta dikkat etmek gerekir^{30,32}.

Magnezyum sülfat; magnezyumun NMDA reseptör antagonisti olduğunun anlaşılması üzerine analjezik tedavide adjuvan olarak kullanılabilceği düşünülmüştür^{30,32}. Açık kolesistektomi geçiren hastalarda preoperatif iv 50 mg/kg magnezyum verilmesi ve postoperatif infüzyona devam edilmesinin salin tedavisine göre daha az rahatsızlık oluşumuna yol açtığı fakat opioid ihtiyacında azalma yapmadığı rapor edilmiştir³³. NMDA antagonistlerinin etkinliklerinin incelendiği sistematik derlemede, postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacını azaltmak amacıyla magnezyum sülfatın araştırıldığı 4 çalışmanın hiçbirinde önleyici analjezik etki lehine yeterli delil gösterilemediğini, fakat bu konuda ketamin ve dextrometorfanın etkili olduğunu bildirmişlerdir³⁴.

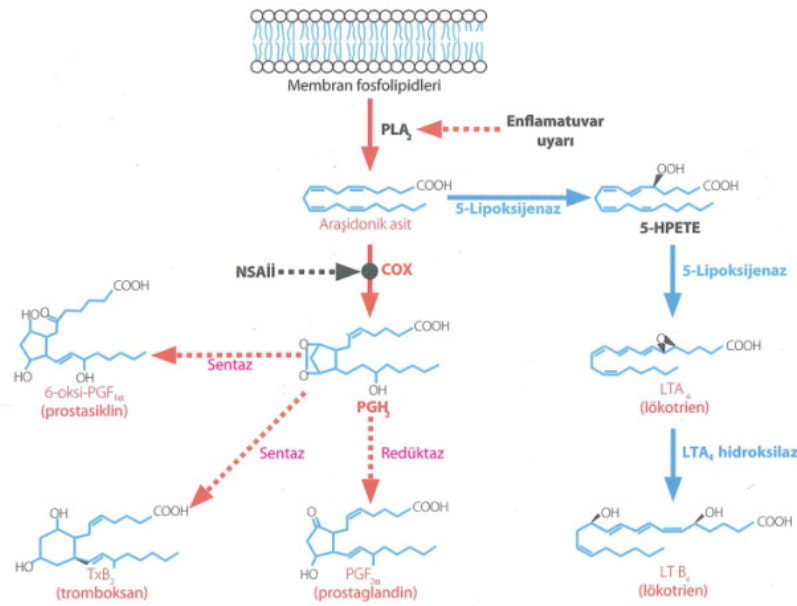
Dekstrometorfan; NMDA reseptör antagonisti ve antitussif olan dekstrometorfanın cerrahi girişim geçiren hastalarda analjeziyi artırdığı ve analjezik ilaç

gereksinimi azalttığı gösterilmiştir. Kanserli hastalarda postoperatif günde 45-60mg başlangıç dozu önerilebilir, dozaj etkilere ve yan etkilere göre yavaşça artırılarak maksimum 1 grama çıkılabilir³².

2.4.7 Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve Sistemler üzerine etkiler

NSAİİ'lar hafif-orta şiddetteki ağrıda tek başlarına analjezik olarak, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak amacı ile kullanılırlar. Etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişmez. Farmakolojik etkileri benzer, kimyasal yapıları farklı heterojen bir gruptur.

Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına hafif ile orta şiddetli ağrılarda ya da adjuvanlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılırlar. COX enzimini bloke ederek ağrılı uyarının nosiseptörler tarafından tanınması ve iletilmesinde sorumlu olan prostaglandin (PG)'lerin sentezini inhibe ederler (Şekil 6).



Şekil 6. NSAİİ'ların Etki Mekanizması

COX enziminin iki izoenziminden COX-1; gastrik mukozanın korunması, gastrik asit sekresyonunun sınırlanması, renal hemodinami regülasyonu, su-elektrolit dengesi ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX-2; doku hasarında interlökin-1 ve tümör nekroz faktör gibi inflamatuvar sitokin stimülasyonu ile artarak inflamasyon ve hiperaljezi oluşumunda rol alır. Son yıllarda tanımlanan COX-3 enzim

inhibisyonunun ise asetaminofenin etki mekanizması olduğu ileri sürülmektedir. Hem COX-1, hem de COX-2 enzim sentezini inhibe eden NSAİİ'ların (indometazin, diklofenak, fenilbutazon, ibuprofen, fenoprofen, deksketoprofen, piroksikam gibi) antiinflamasyon, antipiretik ve analjezik etkilerinin yanı sıra mide ve trombositlere olumsuz etkileri olabilmektedir. Gastropati ve trombositler üzerine etkilerinin az olması nedeni ile uzun süreli kullanımda tercih edilen COX-2 selektif NSAİİ'ların PGI2 sentezini azalttığı için trombojenik bir duruma zemin hazırladığının saptanması ve son yıllarda kardiyovasküler yan etkilerinin (kalp krizi, stroke, anjina, vs.) ortaya çıkması nedeni ile kullanımları sınırlanmıştır³⁰.

Sistemler üzerine etkileri:

Gastrointestinal sistem; tüm NSAİİ'lar gastrointestinal sistem üzerinde değişen derecelerde olumsuz etkilere sahiptir. Bunlar; bulantı-kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesinden perforasyon ve kanamaya kadar ilerleyebilir. Bu olumsuz etkilerin mekanizması midede kan akımını artırıp, asit salgısını azaltarak mukoza üzerinde koruyucu etkisi olan PGE2 ve I2'nin sentezini inhibe etmeleridir. Bu etkilerin şiddeti yaş, doz ve kullanım süresi (3 aydan uzun) ile artar. 3-6 ay süre ile kullanımda %1 hastada semptomatik ülser ve komplikasyonları görülmektedir. Diğer risk faktörleri ise sigara, kafein, alkol kullanımı, ülser hikayesi, cinsiyet, steroid ve antikoagülan kullanımıdır. Gastrointestinal kanama riski uygun ajan seçimi ve peptik sitoprotektif ajan (proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımı ile azaltılabilir³⁰.

Renal sistem; renal toksik etkileri böbreklerde vazodilatasyon ile perfüzyonu artıran, sodyum atılımını ve renin sekresyonunu stimüle eden PGE2 ve I2'nin sentezini inhibe ederek gösterirler. Bu etkiler akut renal yetmezlik, hiperkalemi, su-tuz retansiyonu, nefrotik sendrom ve interstisiyel nefrittir. Normal sağlıklı kişilerde klinik öneme sahip değilken 60 yaş üzerinde, aterosklerotik hastalığı olan ve diüretik kullanan, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği olan kişilerde önem kazanır. COX-2 inhibisyonu bazı hastalarda idrarda sodyum atılımını azaltarak kan basıncının artmasına neden olur³⁰.

KVS; COX-1 ve COX-2 enziminin kalp üzerindeki koruyucu etkilerini bloke ederek hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve ödem oluşmasına, miyokardiyal iskemi riskinin artmasına neden olabilirler. Yaşlı hastalarda bu etkiler daha belirgindir.

Kardiyovasküler yan etkiler özellikle angiotensin-converting enzim inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalarda, en fazla rofekoksib (COX-2 selektif) ile oluşmaktadır⁶³⁻⁶⁵.

Hematolojik sistem; trombositlerdeki COX-1 enzim inhibisyonu ile trombosit agregasyonunun inhibisyonu sonucu pıhtılaşmayı bozarak kanamaya neden olabilirler. Asetilsalisilik asitin bu etkisi geri dönüşümsüzdür ve yeni trombosit sentezine (7-10 gün) kadar sürer. Tek başına düşük dozda kullanımda klinik olarak önemli değildir. Ancak pıhtılaşma sorunu olan ve başka antikoagülan ilaç kullanan hastalarda kanama riski artar. Trombositlerde COX-2 enzimi olmadığı için COX-2 spesifik inhibitörü olan ilaçlar ile bu etkiler görülmez. Bazı NSAİİ'ler (metamizol gibi) kemik iliğinde inhibisyon yaparak agranülositoz ve aplastik anemiye neden olabilir³⁰.

Aşırı duyarlık reaksiyonları; asetilsalisilik asit başta olmak üzere NSAİİ'ler bronkodilatör etkili PGE2 ve I2'yi inhibe ederek özellikle astımlı hastalarda bronko konstrüksiyon ile astım atağına neden olabilir. Ayrıca alerjik rinit, anjionörotik ödem, ürtiker ve anafilaktik şok benzeri tabloya neden olabilirler. Astımlılarda kullanılmamalıdır. Bir ajana duyarlı olanda diğerleri ile de benzer tablo oluşabilir³⁰.

Kemik iyileşmesi üzerine etkileri; kemik osteogenezini etkiledikleri bilinmektedir. Postoperatif dönemde uzun süreli NSAİİ kullananlarda kemik füzyon başarı oranının kontrol grubundan düşük olduğu ve kırık iyileşmesini olumsuz etkiledikleri gösterilmiştir³⁰.

2.4.8 NSAİİ'lerin Avantajları⁴⁹

- Periferik nöroseptörlerin aktivasyonunu ve duyarlanmasını azaltırlar,
- İnflamatuvar yanıtı azaltırlar,
- Bağımlılık yapmazlar,
- Opioidlerle sinerjizm gösterirler,
- Opiod ihtiyacını azaltırlar,
- Multimodal analjezinin bir parçası olabilirler,
- Preemptif analjezide kullanılabilirler,
- Respiratuvar depresyona yol açmazlar,
- Bulantı ve kusmaya az neden olurlar,
- Uzun etkilidirler,
- Bazı ağrılarda opioidlere üstündürler,
- Pupiller değişikliğe neden olmazlar,
- Kognitif fonksiyonlarda bozulma ve sedasyona neden olmazlar,

- Suistimal oranları düşüktür,
- Barsak ve mesane fonksiyonlarını etkilemezler.

2.4.9 COX İnhibisyonu ve Ağrı

PG hasarlı dokudan salınan primer noksius mediatördür. Bu aktivasyonla sekonder ve tersiyer mediatörler de salınır (substans P, bradikinin, histamin). Bu mediatörler nosiseptörlerin eşik değerini etkileyebilir veya direkt stimülasyona yol açabilir³⁶. COX- 2'nin inhibisyonu primer noksius mediatörü bloke edebilir, sekonder ve tersiyer mediatörlerde azalma görülebilir.

Dorsal kök ganglionlarında PG reseptörlerinin bulunduğu^{37,38} ve İT PG uygulamasının ağrıya bağlı davranışsal yanıtı neden olduğu belirtilmiştir^{39,40}.

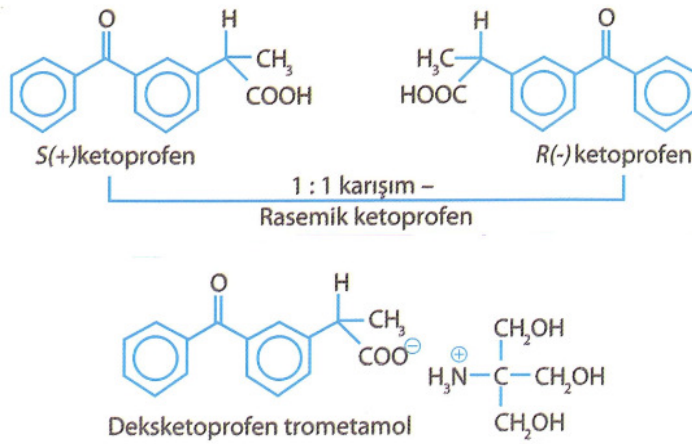
İmmunoreaktif çalışmalarda spinal kord yüzeyel dorsal boynuzlarda COX-2'lerin varlığı⁴¹ ve sıçanlarda periferik yaralanmada dorsal kök nöronlarında COX-2 indüksiyonunun olduğu gösterilmiştir^{42,43}. Ek olarak sıçanlarda intratekal COX-2 inhibisyonunun termal yaralanmaya bağlı hiperaljezik yanıtı azalttığı bildirilmiştir⁴⁴.

Son on yılda elde edilen veriler birçok klinik ağrı modelinde NSAİİ'lerin analjezik etkilerinin yalnızca PG sentezinin lokal ya da periferik inhibisyonuyla sınırlı olmadığını göstermektedir. Bazı NSAİİ'lerin santral sinir sisteminde bile PG'lerin E ve F serilerinin yanı sıra PGI2 sentezini azalttığı bildirilmiştir^{45,46}. Diğer taraftan, kan-beyin bariyerini kendi kendilerine geçebilen ya da IT yol ile uygulanan NSAİİ'lerin, santral analjezik etki gösterdikleri belirlenmiştir. Böyle bir etki NSAİİ'lerin sadece periferik değil, aynı zamanda **santral sensitizasyonu etkileme ve spinal nosiseptif sürecini antagonize etme yeteneklerini göstermektedir**^{3,47-49}. Yapılan invivo çalışmalar santral serotonerjik mekanizmanın NSAİİ'lerin antinosiseptif aktivitesinde etkili olduğunu, santral 5-HT azalmasının birçok ağrı modelinde ketoprofen ve diğer bazı NSAİİ'lerin antinosiseptif aktivitesini antagonize ettiğini desteklemektedir⁶⁸⁻⁷⁰.

2.4.10 Deksketoprofen Trometamol

NSAİİ'lar sadece periferik değil, aynı zamanda santral sensitizasyonu da etkilemekte ve spinal nosiseptif süreci antagonize etmektedirler^{3,49}. Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan aril-propionic asit grubundan non selektif bir NSAİİ'dir (Şekil 7). Deksketoprofen periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde veya santral düzeyde doğrudan santral sinir sisteminde etki

göstermektedir⁵⁰. Deksketopropfen hızla emilir ve kısa bir süre içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Ketopropfene göre daha lipofilik olması etkisinin daha hızlı başlamasını sağlamaktadır. Gastrointestinal yan etkileri daha azdır⁵¹. Oral yolla uygulanmasından 30 dk sonra etkisi başlamaktadır. Dekskeopropfenin parenteral formu ülkemizde son yıllarda kullanıma girmiş olup⁵², trometamol tuzu ilaveli olarak satılmaktadır. Parenteral kullanımının oral kullanımına göre daha hızlı etki göstermesi (im kullanım sonrası 20 dk'da maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır) avantaj sağlamaktadır⁵¹.



Şekil 7. Ketopropfen (rasemik) ve Deksketopropfen Trometamolün Kimyasal Yapısı

NSAİİ'lerin parenteral formlarının geliştirilmesi postoperatif dönemde ağrı tedavisinde daha yaygın kullanılmalarına yol açmıştır. Ketopropfene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketopropfenin maksimum plazma konsantrasyonu (t_{max}) 0.25 ve 0.75 saatler arasındadır¹¹⁰⁻¹¹¹. Yarı ömrü 1,5 ila 4 saattir (tekrarlanan dozlardan sonra birikim olmaz), dağılım hacmi 0.1-0.2lt/kg'dır. Deksketopropfenin oldukça yüksek bir yüzdesi (≥%99) proteine bağlanır. Temel metabolik biyolojik dönüşüm yolu glukoronik asit ile konjugasyondur ve bu durum ilacın glukoronik asit türevlerinin oluşmasına yol açar. Uygulanan dozun yaklaşık %50'si ilk 12 saat içerisinde modifiye olmadan idrarla atılır¹⁴⁰.

Deksketopropfene trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü tam 100 kat arttırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra C_{max}'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça

hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz¹³⁹. Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketoprofene avantajdır.

Bir NSAİİ ajan olan deksketoprofenin; uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır⁵⁵. Hayvan çalışmalarında ise analjezik ve antiinflamatuvar etkisi ketoprofene göre en az iki kat potent bulunmuştur⁵⁴. Preklinik çalışmalarda çok daha düşük dozda etkin bulunmasına rağmen, şu anda klinik çalışmalarda deksketoprofenin 25mg'ı ketoprofenin 50mg'ına eşdeğer kabul edilmektedir¹¹¹. *Deksketoprofenin sistemik kullanımda 25mg'ı 12.5 mg'a göre daha etkin bulunmuş, fakat 25mg ile 50mg arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır*⁵⁵.

Oral ya da parenteral yolla uygulandığında deksketoprofen trometamol hızla emilir ve birikim etkisine neden olmadan kısa bir süre içinde maximum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Özellikle rasemik ketoprofene göre daha hızlı emilimi tedavi etkisinin daha hızlı başlamasını sağlar. Bu özellikleri deksketoprofen trometamolün kinetik profilini belirler. Deksketoprofen trometamol tuzu ile serbest aside göre Cmax'ın daha yüksek ve tmax'ın daha kısa olması sayesinde de amaca ulaşır. Öte yandan emilim açısından bireyler arası farklılığın çok az olması tüm hastalarda klinik etkinliğinin daha öngörülebilir olmasını sağlar⁵⁶.

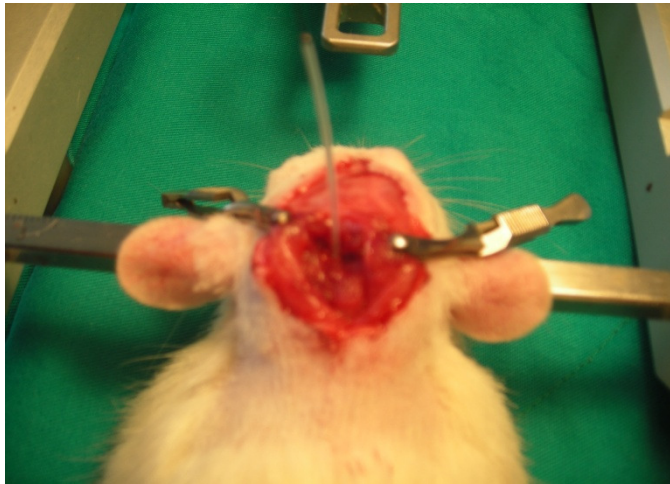
Çeşitli hayvan çalışmalarında ketoprofenin analjezik etkinliğinin esasen bileşimindeki deksketoprofene bağlı olduğu gözlenmiştir⁵⁴⁻⁵⁷. Deksketoprofen trometamol periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde lokal olarak salgılanan PG'lerin uyardığı ağrı reseptörlerinin duyarlanmasını önlemede rol oynarken, santral etkileri COX aktivitesini inhibe ederek ve santral sensitizasyon etkisini azaltarak ağrı uyarısının üst sinir sistemine geçişinin engellenmesidir. Belirgin olarak omurilik düzeyinde düzenlenen analjezik nörolojik santral etki en azından kısmen deksketoprofenin beyinde PG sentezini inhibe etmesi ile ilişkilidir^{47,58-60}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi ve cerrahi araştırma merkezi Etik Kurul onayı alındıktan sonra 40 adet spraque downey cinsi 12-16 haftalık, 250-300gr ağırlığında ratlar ile gerçekleştirildi. Çalışma süresince tüm ratlar ayrı kafeslerde ve doğal ortamlarında (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, $21\pm 2^{\circ}\text{C}$) tutuldu.

Cerrahi işlemden bir gece önce ratlar aç bırakılarak deney günü 100mg/kg intraperitoneal ketamin anestezisi uygulandı. Ratlar, anestestezi oluşturulduktan sonra sterotaksi cerrahi cihazına prone pozisyonda tespit edildi. Cilt sterilize edildikten sonra oksipitoservikal bölgeden insizyon yapılarak atlantookspital membran açığa çıkarıldı. Membran delinerek BOS akışı görüldükten sonra 28G mikrokateter (sürekli spinal anestezisi için kullanılan) içine stile yerleştirilerek kaudale doğru 8cm ilerletildi (Yaksh and Rudy, tarif edildiği gibi)⁶¹ (Şekil 8). Kateter yerleştirildikten sonra kas ve cilt altı sütüre edilip kateter ucu cilt üzerine çıkarılıp dental akrilik ile tespit edildi (Şekil 9). Kateter lümeni 0.01ml SF (ölü boşluk hacmi) ile yıkanarak ucu kapatıldı. Tüm ratlara cerrahi öncesinde ve sonrasında antibiyoterapi uygulandı.

Kateterizasyon sırasında bir rat solunum arresti, üç rat kateterin spinal aralığa girişi esnasında kanama sonrası arrest olarak öldü. Kateterizasyon işlemi sonrasında 8 ratta motor defisit gelişmesi, 3 ratta da genel durum bozukluğu olması üzerine çalışma dışı bırakılarak inhalasyon anestezisi ile (eter) ötenazi uygulandı. Çalışma dışı kalanların yerine toplam 40 rat olacak şekilde yeni ratlar çalışmaya dahil edildi.



Şekil 8. Atlantookspital Membranın Görünümü



Şekil 9. Spinal Kateterin Cilde Tespitli Son Hali

Analjezik etki potansiyelini ölçmek için nosiseptif test olarak *sıcak zemin (hot plate)* testi ve *kuyruk batırma (tail immersion)* testleri kullanıldı.

Sıcak zemin (hot plate) testi: Sıcaklığını $55\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de koruyan termostatlı metal zemine sahip sıcak zemin aparatında ratın sıcak zemine reaksiyon verme süresine bakıldı. Arka ayakların yalanması veya kaldırılması pozitif reaksiyon olarak kabul edilip, ratın sıcak zemine bırakılmasıyla pozitif reaksiyonun alınması arasında geçen süre kaydedildi. Doku hasarını önlemek için ratın sıcak zeminde tutulma süresi (cut-off time) 60 saniye ile sınırlandırıldı (Şekil 10).



Şekil 10. Sıcak Zemin (hot plate) Testi

Kuyruk batırma (tail immersiyon) testi: Sıcaklığını $55\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de koruyan sıcak su içerisine ratın kuyruğu yarısına kadar batırılarak, kuyruğun bükülmesi ya da

sesli tepki pozitif reaksiyon olarak kabul edilip, kuyruğun batırılması ile pozitif reaksiyon alınması arasında geçen süre kaydedildi. Doku hasarını önlemek için kuyruğun suda kalma süresi (cut off time) 15 saniye ile sınırlandırıldı (Şekil 11).



Şekil 11. Kuyruk Batırma (tail immersion) Testi

Ratlar kateterizasyondan 7 gün sonra rastgele 4 gruba ayrıldı. Her bir nosiseptif testin bazal değeri ardışık 3 ölçümün aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

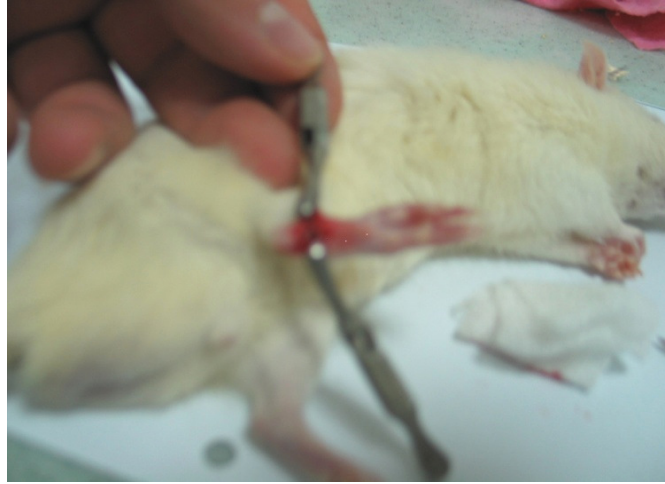
1. gruba (**Grup L**); **lidokain** 20 μ gr (5 μ l) ve **SF** (5 μ l)
 2. gruba (**Grup M**); **lidokain** 20 μ gr (5 μ l) ve **morfin** 0.5 μ gr (5 μ l)
 3. gruba (**Grup D**); **lidokain** 20 μ gr (5 μ l) ve **deksketoprofen trometamol** 100 μ gr (5 μ l)
 4. gruba (**Grup D_S**); **deksketoprofen trometamol** 100 μ gr (5 μ l) ve **SF** (5 μ l)
- kateter yoluyla uygulandı. Kateter lümenine ölü boşluk hacmi kadar SF verildi (Hamilton şırıngası ile 0.01ml tespit edildi).

Kateterden ilaç verilmesi ile cerrahiye başlama arasındaki süre tüm gruplarda 10 dk olarak standardize edildi. Spinal analjezi oluşmayan bölgelerde hareketsizlik ve cerrahi anestezi sağlamak amacıyla içinde eter damlatılmış pamuk olan silindirik plastik bir aparat ile kısa süreli inhalasyon anestezisi uygulandı (Şekil 12). Eter inhalasyon süresi 30-60 saniye arasında değişti, ratta sedasyon oluşunca cerrahiye (**pati insizyonu, paw incision**) başlandı. Cerrahi; **sağ arka ayağa** %70'lik alkol ile sterilizasyon sağlandıktan sonra, topuğun köşesinden 0.5cm uzağından tırnaklara doğru 1cm'lik uzunlamasına kesi şeklinde yapıldı (Brennan ve ark, tarif edildiği gibi)⁶² (Şekil 13).

İnsizyonda plantar kaslar ortaya çıkarıldı ve uzunlamasına kesildikten sonra 5.0 ipek ile sütüre edildi.



Şekil 12. Eter ile İnhalasyon Anestezisi



Şekil 13. Pati İnsizyonu

Nosiseptif testler cerrahiden sonra **15-30-45-60-75-90-105** ve **120.** dakikalarda uygulandı. Nosiseptif testlere başlama öncesinde testlerin uygulanabilirliğini engelleyeceğini düşündüğümüzden tüm ratların sedasyon derecesi ve motor fonksiyonları değerlendirildi.

Sedasyon değerlendirilmesi; ses ve dokunma ile uyarılan ratların reaksiyonlarına bakılarak sedasyon dereceleri 0 ile 2 arasında değerlendirildi (Tablo I).

Tablo I. Sedasyon Skoru

Sedasyon Skoru	
Aktif	0
Uykuya meyilli, uyarana yanıt var	1
Uykulu, uyarana yanıt yok	2

Motor fonksiyon değerlendirilmesi; Adımlama Refleksi (Placing-Stepping Refleks) ve Dönebilme Refleksi (Righting Refleks) ile değerlendirildi (Tablo II).

Adımlama Refleksi (Placing-Stepping Refleks): Ratlar ayak sırtına uyarı verilmesini takiben adımlama hareketine başlarlar.

Dönebilme Refleksi (Righting Refleks): Normalde zemin üzerine sırtüstü bırakılan rat kendi eksenini etrafında dönerek normal pozisyonuna gelir. Her iki reflekse alınan yanıtlar 0, 1, 2 olarak skorlandı.

Tablo II. Motor Fonksiyon Skoru

Normal motor cevap	2
Normale göre yavaşlamış motor cevap	1
Motor cevap yok	0

Enjeksiyon öncesi ölçülen değerler bazal, cerrahi sonrası ölçülen değerler test değeri olarak kabul edildi. Sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde ölçülen reaksiyon süreleri (test değeri) bazal değerlerle karşılaştırılarak formüle edilip % maksimum olası etki (% MOE) hesaplandı.

$$\% \text{ MOE} = 100 \times [(test \ değeri - bazal \ değer) / (cut-off \ time - bazal \ değer)]$$

İstatistiksel Güç Analizi:

$\alpha = \%5$, $\beta = \%20$ (çalışmanın gücü = %80) olacak şekilde önceden yapılmış olan IT ketoprofen çalışması⁶⁶ temel alınarak istatistiksel güç analizi yapıldı. Bu çalışmada ketoprofen grubu ile kontrol grubu arasındaki postoperatif ağrı skoru değerleri (8.1±1.3'e karşı 14.7±1.3) minitab 14 programında yerine konularak yapılan hesaplamada her çalışma grubunda minimum 3 deneğin yeterli olduğu saptandı. Kullandığımız ilaçların aynı gruptan olmasına rağmen farklı ilaç olması ve çalışmanın gücünün %80'nin üzerine çıkması için her gruba 10 denek hayvanı aldık.

İstatistiksel Analiz:

Veriler SPSS 16.0 programına aktarıldı, ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı, parametrik koşullar sağlanmadığı için gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı, fark olan parametrelerin ikili karşılaştırmasında Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada Friedman testi uygulandı. Fark çıkan parametlerin ikili karşılaştırmasında Bonferoni testi düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ratların nosiseptif testler öncesinde sedasyon skorları **0** olarak tespit edildi, motor fonksiyon değerlendirme skorları Grup L, Grup M ve Grup D'nin **1**, Grup Ds'nin ise **2** idi. İkinci ölçüm zamanında (30. dk) tüm grupların motor fonksiyon değerlendirme skoru **2** idi. Cerrahi için harcanan süre 5.27 ± 1.06 dk olarak hesaplandı.

Grupların nosiseptif test bazal değerleri ortalamaları Tablo III'te gösterilmiştir. Gruplardaki ratların IT enjeksiyon öncesi sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde ölçülen bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo III: Grupların Bazal Test Değerleri Ortalaması (saniye)

Testler	GRUP L	GRUP M	GRUP D	GRUP Ds	P
Sıcak zemin	15.52 ± 0.81	15.60 ± 1.13	15.88 ± 1.96	16.18 ± 1.01	0.467
Kuyruk batırma	3.92 ± 0.36	3.58 ± 0.63	4.16 ± 0.73	3.51 ± 0.42	0.059

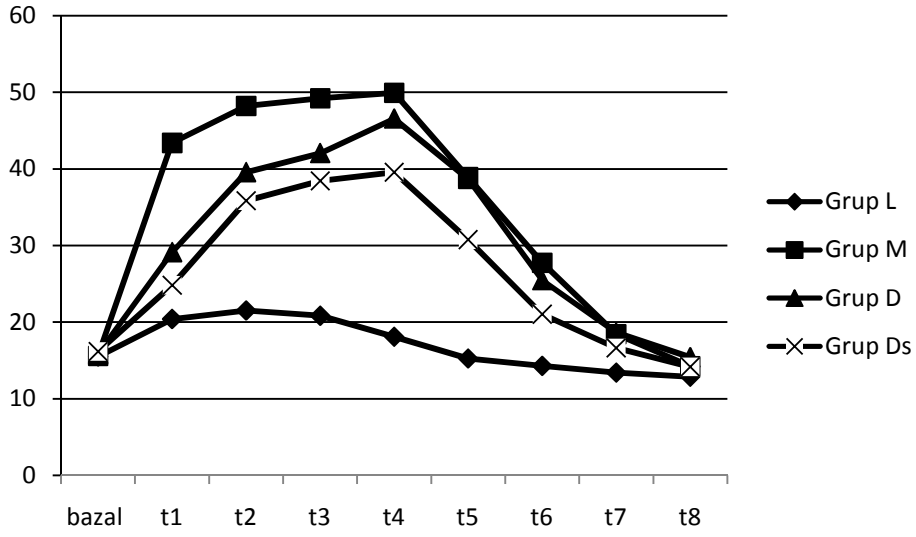
5.1.Sıcak Zemin Testi:

Grupların sıcak zemin testinde oluşan *ortalama reaksiyon süreleri ve MOE değerleri* tablo IV, V ve şekil 14, 15'te gösterilmiştir.

Tablo IV. Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)

Zaman	Grup L	Grup M	Grup D	Grup Ds	P
bazal	15.52 ± 0.81	15.60 ± 1.13	15.88 ± 1.96	16.18 ± 1.01	0.467
t1	20.42 ± 2.90	43.37 ± 10.68	29.13 ± 6.01	24.82 ± 2.89	0.000
t2	21.35 ± 2.56	48.19 ± 9.59	39.56 ± 8.45	35.86 ± 5.58	0.000
t3	20.84 ± 2.78	49.20 ± 7.97	42.05 ± 7.47	38.43 ± 7.64	0.000
t4	18.09 ± 2.71	49.90 ± 7.26	46.55 ± 6.84	39.56 ± 5.68	0.000
t5	15.26 ± 2.20	38.90 ± 12.47	38.69 ± 9.77	30.77 ± 7.50	0.000
t6	14.28 ± 1.77	27.73 ± 7.78	25.47 ± 7.33	21.04 ± 7.40	0.000
t7	16.40 ± 1.18	18.44 ± 5.00	18.64 ± 4.21	16.65 ± 4.52	0.002
t8	15.20 ± 0.95	14.26 ± 0.95	15.43 ± 2.26	14.18 ± 1.13	0.003

t1: 15.dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk



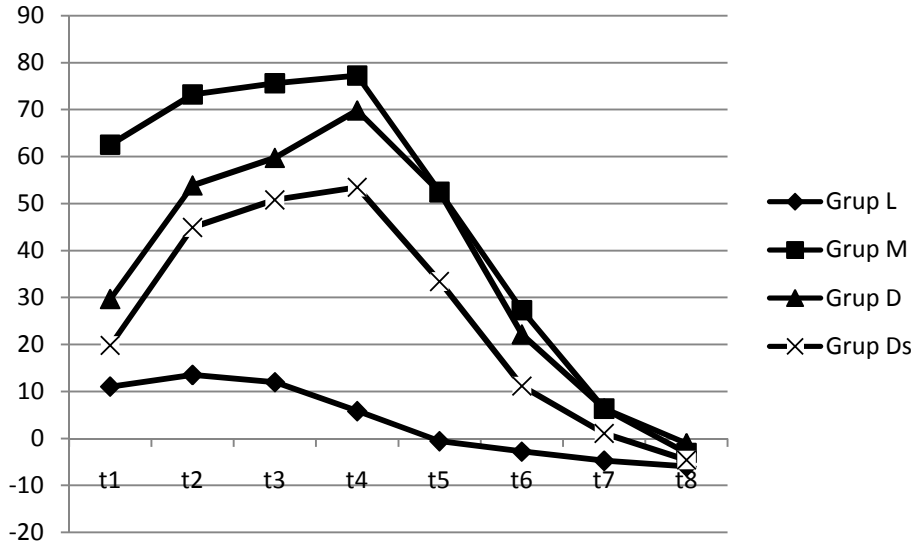
t1: 15.dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk

Şekil 14. Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)

Tablo V. Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında MOE Yüzdeleri (ort±SS)

Zaman	Grup L	Grup M	Grup D	Grup Ds	p
t1	11.03±6.13	62.52±24.03	29.69±15.02	19.78±5.25	0.000
t2	13.52±5.35	73.22±22.02	53.85±18.54	44.91±12.66	0.000
t3	11.98±5.67	75.62±18.20	59.71±15.54	50.77±17.39	0.000
t4	5.80±5.35	77.22±16.40	69.79±14.74	53.45±12.60	0.000
t5	-0.56±4.21	52.49±28.09	52.39±20.21	33.39±16.78	0.000
t6	-2.77±3.21	27.32±17.49	22.15±13.64	11.11±16.92	0.000
t7	-4.72±2.13	6.37±11.18	6.41±6.35	1.07±10.26	0.000
t8	-5.96±1.81	-3.06±2.77	-1.00±1.41	-4.59±2.74	0.000

t1: 15.dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk



t1: 15.dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk

Şekil 15. Grupların Sıcak Zemin Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında MOE Yüzdeleri (ort±SS)

5.1.1 Gruplar Arası Karşılaştırma:

Gruplar arası karşılaştırmada ölçülen tüm zamanlarda MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$).

15. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.003$ $p=0.005$). Grup M; Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.004$ $p=0.000$). Grup D ile Grup Ds arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

30. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (tümü $p=0.000$). Grup M Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.008$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

45. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (tümü $p=0.000$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

60. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (tümü $p=0.000$). Grup M Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

75. ve 90. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı dūřuk bulundu (tümü $p=0.000$). Dięer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

105. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M ve Grup D'den istatistiksel olarak anlamlı dūřuk bulundu (tümü $p=0,000$). Dięer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

120. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup D Grup L'den istatistiksel olarak anlamlı yūksək bulundu ($p=0.000$). Dięer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

5.1.2 Grup İçi Karşılaştırma:

Grup L'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.010$). 15. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (sırasıyla $p=0.009$ $p=0.007$ $p=0.005$ $p=0.005$); 30. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 60, 75 (tümü $p=0.007$), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 105. dk ile 120. dk arasında (tümü $p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup M'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 90 ($p=0.009$), 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75 ($p=0.008$), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 105. dk ile 120. dk arasında ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup D'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 60, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75 ($p=0.009$), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 105. dk ile 120. dk arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

($p=0.005$). Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup D_s'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 30, 45, 60, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 90 ($p=0.007$), 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 90 ($p=0.007$), 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75 ($p=0.007$), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 105. dk ile 120. dk arasında ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

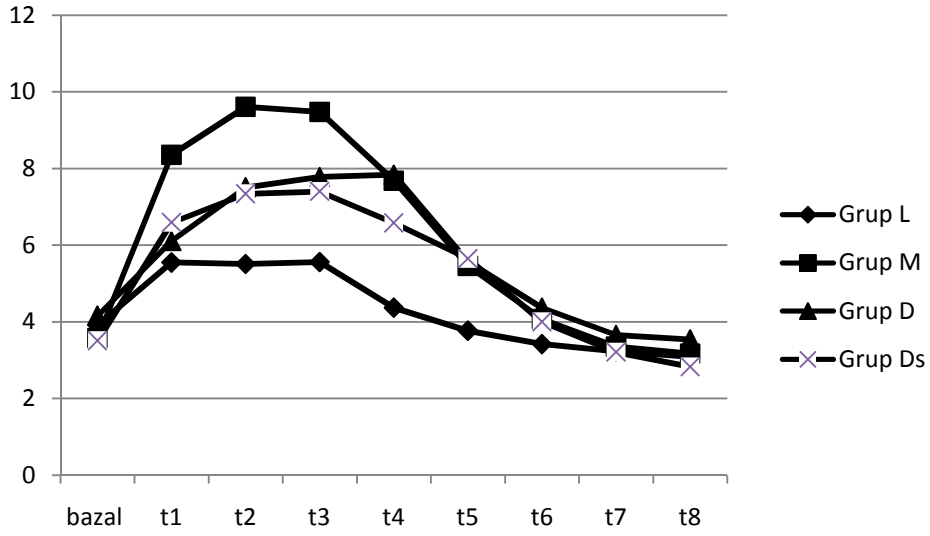
5.2 Kuyruk Batırma Testi

Grupların kuyruk batırma testinde oluşan ortalama reaksiyon süreleri ve ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan MOE yüzdeleri Tablo VI, VII ve Şekil 16, 17'de gösterilmiştir.

Tablo VI. Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları (saniye)

Zaman	Grup L	Grup M	Grup D	Grup D _s	P
bazal	3.92±0.36	3.58±0.63	4.16±0.73	3.51±0.42	0.059
t1	5.55±0.93	8.36±2.24	6.11±1.67	6.59±2.08	0.006
t2	5.51±0.72	9.61±2.93	7.51±1.36	7.34±1.47	0.000
t3	5.56±1.01	9.48±2.30	7.78±1.95	7.40±2.19	0.001
t4	4.37±0.84	7.68±1.53	7.84±1.80	6.58±0.78	0.000
t5	3.77±0.65	5.46±0.78	5.57±1.46	5.65±0.82	0.001
t6	3.42±0.40	4.07±0.70	4.37±0.77	4.00±0.70	0.012
t7	3.23±0.27	3.35±0.45	3.66±0.60	3.21±0.46	0.186
t8	3.09±0.23	3.17±0.48	3.54±0.56	2.83±0.17	0.008

t1: 15. dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk



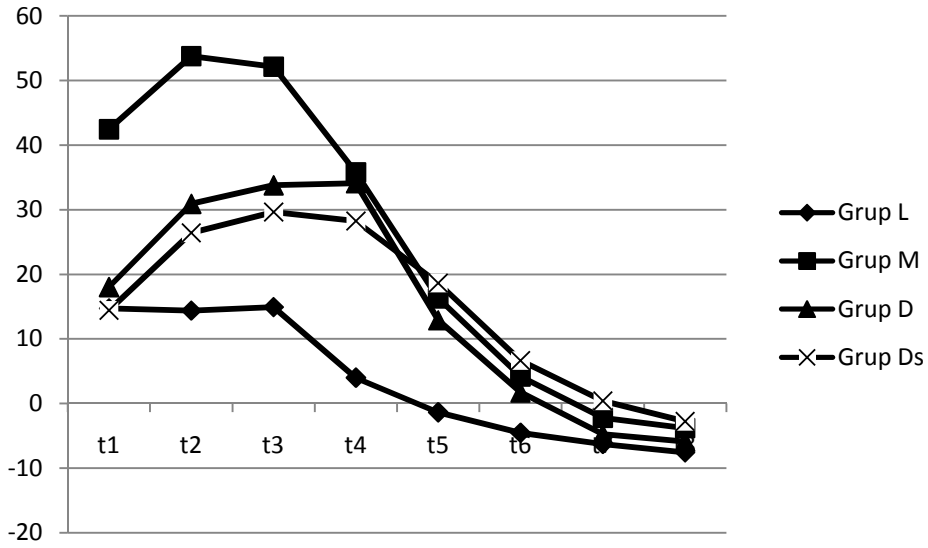
t1: 15.dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk

Şekil 16. Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanları

Tablo VII. Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında MOE Yüzdeleri (ort±SS)

Zaman	Grup L	Grup M	Grup D	Grup D _s	p
t1	14.73±7.78	42.45±18.78	18.03±13.98	14.40±6.36	0.001
t2	14.39±5.49	53.75±24.69	30.91±11.80	26.39±9.82	0.000
t3	14.91±7.70	52.12±18.86	33.80±16.10	29.62±8.72	0.000
t4	3.99±7.85	35.79±13.85	34.11±15.41	28.24±7.24	0.000
t5	-1.35±5.01	16.28±7.67	12.89±13.68	18.63±4.24	0.000
t6	-4.53±2.43	4.22±4.94	1.72±7.50	6.64±7.39	0.004
t7	-6.26±1.75	-2.19±4.92	-4.76±4.21	0.41±6.28	0.040
t8	-7.57±3.42	-3.77±5.20	-5.88±4.05	-2.76±4.48	0.047

t1: 15. dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk



t1: 15. dk t2: 30.dk t3: 45.dk t4: 60.dk t5:75.dk t6:90.dk t7:105.dk t8:120.dk

Şekil 17. Grupların Kuyruk Batırma Testinde Ortalama Reaksiyon Zamanlarında MOE Yüzdeleri (ort±SS)

5.2.1 Gruplar Arası Karşılaştırma:

Gruplar arası karşılaştırmada ölçülen tüm zamanlarda MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (15. dk $p=0.001$ 30. dk $p=0.000$ 45. dk $p=0.000$ 60. dk $p=0.000$ 75. dk $p=0.000$ 90. dk $p=0.004$ 105. dk $p=0.040$ 120. dk $p=0.047$).

15. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup M; Grup L, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.004$ $p=0.000$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

30. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.001$ $p=0.001$). Grup M ile Grup Ds arasında istatistiksel olarak Grup M lehine anlamlı fark bulundu ($p=0.008$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

45. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.002$ $p=0.001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

60. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı dūřuk bulundu (tümü $p=0.000$). Dięer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

75. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında: Grup L; Grup M, Grup D ve Grup Ds'den istatistiksel olarak anlamlı dūřuk bulundu (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.007$ $p=0.000$). Dięer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

90. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında; Grup L ile Grup M ve Grup Ds arasında Grup L aleyhine anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.001$ $p=0.003$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

105 ve 120. dk MOE değerleri açısından grupların ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

5.2.2 Grup İçi Karşılaştırma:

Grup L'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 75 ($p=0.007$), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 60 ($p=0.007$), 75 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 105 ($p=0.007$), 120. dk arasında. ($p=0.005$); 90. dk ile 120. dk arasında ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup M'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 30 ($p=0.009$), 75, 90, 105, 120. (tümü $p=0.005$) dk arasında; 30.dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 60 ($p=0.009$), 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup D'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75, 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk

arasında (tümü $p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Grup Ds'nin grup içi karşılaştırmasında MOE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). 15. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 30. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 45. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 60. dk ile 75 (p=0.009), 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 75. dk ile 90, 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 90. dk ile 105, 120. dk arasında (tümü $p=0.005$); 105. dk ile 120. dk arasında ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Özetle:

1- Sıcak zemin testinde deksketprofen trometamol kullanılan gruplarda analjezik etkinliğin 15. dk'da başladığı bulundu.

2- Sıcak zemin testinde deksketprofen trometamol grubunda 30. dk'dan itibaren morfinle eş değer analjezik etki bulundu.

3- Sıcak zemin testinde deksketprofen trometamol kullanılan gruplarda analjezik etkinlik 60. dk'da en üst noktada bulundu.

4- Kuyruk batırma testinde deksketprofen trometamol kullanılan gruplarda analjezik etkinliğin 15. dk'dan sonra başladığı bulundu.

5- Kuyruk batırma testinde deksketprofen trometamol grubunda 30. dk'dan itibaren morfinle eş değer analjezik etki bulundu.

6- Kuyruk batırma testinde deksketprofen trometamol kullanılan gruplarda analjezik etkinlik 60. dk'da en üst noktada bulundu.

7- Cerrahiden 10 dk önce IT uygulanan deksketprofenin, cerrahiden 15 dk sonra başlayan ağrı testlerinde 2. saate kadar analjezik etki oluşturduğu bulundu.

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve dokunun iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrı modelidir. Postoperatif ağrı oluşumunda periferik ve santral duyarlanma mekanizmalarının görülmesi, cerrahi sonrasında hiperaljezi, hiperestezi, hipoestezi gibi bileşenlerin bulunması sebebiyle postoperatif ağrıyı saf nosiseptif ağrı yerine; nosiseptif, enflamatuar ve nöropatik komponentleri olan kombine bir ağrı olarak tanımlamak mümkündür^{74,75}.

Perioperatif dönemde analjezi geleneksel olarak opioid analjeziklerle sağlanmaktadır. Opioid analjeziklerin yoğun kullanımı solunum depresyonu, sedasyon, POBK, kaşıntı, tolerans, bağımlılık gelişmesi, üriner retansiyon, ileus, konstipasyon gibi çeşitlilik gösteren yan etkiler ile birlikte olabilmekte, hasta konforunu ve memnuniyetini etkilemekte ve hastaneden taburcu olmayı geciktirebilmektedir^{13,14}.

Opioidlerin intraoperatif yüksek bolus dozda veya potent opioidlerin devamlı infüzyon şeklinde kullanımı sonrasında hızlı eliminasyon ve akut tolerans gelişimi gibi sebeplerle postoperatif ağrıda artma olabilmektedir (Opioid induced hyperalgesia)⁶⁷. Parsiyel opioid analjeziklerle (ör; tramadol), pür opioid ve non-opioid analjezikler arasında yan etki ve hasta memnuniyetsizliğini araştıran karşılaştırma çalışmalarında yan etki ve hasta memnuniyetsizliğinin parsiyel opioidler ile daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁵³⁻¹⁵⁵. Bundan dolayı perioperatif ve postoperatif ağrı tedavilerinin etkin olarak yapılabilmesi, bunun yanı sıra kullanılan medikal tedaviye bağlı yan etkilerin en az düzeyde görülmesi için opioidlerin daha küçük dozlarının adjuvan da denilen non-opioid analjeziklerle kombine edilerek verilmesi tercih edilmeye başlanmıştır⁷¹⁻⁷³. Temel analjezik grubu ilaçların dışında, farklı etki mekanizmalarına sahip birçok ilaç postoperatif ağrı tedavisinde adjuvan olarak denenmiştir⁸⁵.

Neostigmin asetilkolinesteraz inhibitörüdür, periferik uygulandığında analjezik özelliğe sahip olmamasına rağmen⁷⁶ subaraknoid ve epidural aralığa 10-200µg uygulandığında analjezik özelliğe sahiptir^{77,78}. Morfinle beraber kullanıldığında nöroaksiyel analjezinin etkinliğini arttırdığı⁷⁹⁻⁸¹, diz cerrahisinde IT bupivakain ile 50µg neostigminin 300µg morfinden daha iyi postoperatif analjezi sağladığı görülmüştür⁸². Neostigmin ile en sık görülen ve hasta konforunu en çok bozan yan etki bulantı ve kusmadır. Nöroaksiyel neostigmin kullanımında sedasyon⁸³, POBK (%15-30) görülebilmektedir⁸⁴. Lauretti ve ark.⁸⁶ spinal anestezi yapılan vajinal histerektomi

olgularında bupivakaine 25, 50, 75µg neostigmin eklenmesinin postoperatif dönemde neostigmin dozundan bağımsız morfin tüketiminde azalma yaptığını ve yine dozdan bağımsız yüksek bulantı-kusma insidansının olduğunu göstermişlerdir. Krukowski ve ark.⁸⁷ sezaryan yapılacak hastalarda neostigminin 10, 30, 100µg'lık dozlarını IT olarak postoperatif amaçlı kullanmış ve postoperatif morfin tüketiminde anlamlı derecede azalma, bulantı-kusma insidansında ise dozdan bağımsız olarak artış olduğunu göstermişlerdir.

Alfa₂ adrenerjik agonistler, klonidin ve deksmedetomidin önemli anestezi ve analjezik etkiye sahiptirler. Sistemik uygulanan alfa₂ agonistler supraspinal alfa₂ reseptörler aracılığıyla daha çok sedasyon, hipnotik ve anestezi ajan gereksinimini azaltıcı etki gösterirken, IT uygulandıklarında spinal korddaki alfa₂ reseptörleri aracılığıyla antinosiseptif etki meydana getirmekte ve sistemik uygulamaya nazaran daha az olmakla birlikte sedasyona yol açmaktadırlar⁸⁸.

Klonidinin IT lokal anestezi ile kombine olarak kullanımının doza bağımlı olarak duyu ve motor blok süresinde uzama oluşturduğu, IT doz 75µg'ı aştığında ise aşırı sedasyon, hipotansiyon ve bradikardi oluşturduğu gözlenmiştir⁸⁹⁻⁹¹.

Deksmedetomidin saf alfa₂ agonisttir. Postoperatif ağrıyı ve opioid ihtiyacını azaltan etkileri vardır⁹². Deksmedetomidin kullanımı sonrasında hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler sistemin deprese olmasına bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Deksmedetomidin ve diğer alfa₂ adrenerjik agonistlerin santral sinir sistemine depresan etkileri rat, tavşan, kedi ve köpeklerle yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir⁹³. İnsanlarda ve deneysel modellerde yapılan çalışmalar bu ajanların supraspinal etkisinin anestezi gereksinimini azalttığını ve bilinç durumunda değişiklikler yarattığını göstermektedir. Deksmedetomidinin ratlarda IT ve intraserebroventriküler (icv) kullanımı sonrasında sedasyon yaptığını rapor eden çalışmalar mevcuttur^{96,97}. Bu etkilerin spinal uygulanan ajanın supraspinal yayılımına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Literatürde bu depresan etkinin farmakolojisinden beyinde lokalize alfa₂ agonist bölgelerin sorumlu olduğu iddia edilmektedir^{94,95}.

Yukarıda görüldüğü gibi opioidin yerine konmak üzere veya opioid dozunu düşürmek amacıyla denenilen birçok ikincil analjeziğin de kliniği ciddi oranda bozan bulantı-kusma ve hipotansiyon gibi yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda umut bağlanan bir diğer analjezik grubu da NSAİİ'dir.

NSAİİ'lerin opioid benzeri yan etkileri oluşturmada opioidlerle mukayese edilebilen analjezik etki özelliklerine sahip olduklarını belirten birçok çalışma mevcuttur⁹⁹⁻¹⁰³.

Kardiyak cerrahi sonrasında uygulanan diklofenak, parsiyel opioid agonisti olan tramadoldan daha az yan etki göstermiş ve postoperatif ağrıda daha iyi rahatlama sağlamıştır¹⁵⁵. Ayaktan hastalarda anestezi uygulamasına adjuvan olarak ketorolak, fentanyl ve dezosin kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada ketorolak ile daha iyi postoperatif analjezi ve hasta konforu sağlandığı görülmüştür¹⁰³⁻¹⁰⁵. Başka bir çalışmada ise, ketorolak kullanımının fentanyl ile benzer ağrı palyasyonu sağladığı, somnolans oluşturmada daha az bulantı ile barsak fonksiyonlarını daha erken geri döndürdüğü gösterilmiştir¹⁰⁶. Pediatrik hastalarda intraoperatif genel anestezi uygulamasına adjuvan olarak ketorolak ilavesinin daha az POBK'ya sebep olduğu ve morfinle eşdeğer postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir¹⁰⁷. Laparoskopik cerrahilerden önce preoperatif NSAİİ'lerin iv kullanımının postoperatif opioid tüketimini azalttığı ve solunumsal değişkenlere erken dönemde olumlu yansıdığı gösterilmiştir^{108,109}.

Deksketoprofen trometamolün kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği, ketoprofenin yarı dozunda kullanılarak trometamol tuzunun absorpsiyonunu hızlandırması sayesinde mide mukozasından daha hızlı emildiği, daha kısa zamanda (0.25-0.75 saat) maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşarak klasik NSAİİ'lara göre daha az yan etki ile daha yüksek analjezik etkinliğe sahip olduğunu belirten yayınlar vardır^{110,111,131}. Deksketoprofenin analjezik etkinliğinin tartışıldığı çalışmalarda; opioid tüketimini azalttığı, morfinle sinerjik etkide olduğu belirtilmiştir^{130,142}. Yakın zamanda yayınlanan, 6380 hastanın 3381'inin deksketoprofen trometamol kullandığı 34 randomize klinik çalışmanın yer aldığı derlemede; deksketoprofen 34 klinik çalışmanın 30'unda tek doz olarak diş ağrısında ve akut postoperatif ağrıda kullanılmıştır. Bu 30 klinik araştırmanın 29'unda en az, analjezik etkinliği bilinen analjezikler (ketoprofen, tramadol, parasetamol+codein, indometazin, diklofenak) kadar etkili olduğu görülmüştür¹¹².

Perioperatif dönemde NSAİİ kullanmanın faydaları açıkça bilinmesine rağmen gastrointestinal mukoza ve renal tubül hasarı, platelet disfonksiyonu oluşturma gibi potansiyel risklerinden dolayı kullanımları ile ilgili tartışmalar vardır¹¹³. Pediatrik hastalarda tonsillektomi ameliyatlarında ketorolak kullanımı sonrasında kan kaybı ve reoperasyon riskinde artma olduğunu belirten yayınlar mevcuttur¹¹⁴⁻¹¹⁶. NSAİİ'lara

bağlı gastrik mukoza hasarı ve kanama riskini en aza indirmek için postoperatif ağrıda klasik non spesifik NSAİİ'lar yerine non opioid analjezik olarak yüksek COX-2 selektif NSAİİ'ların kullanımı gündeme gelmiştir¹¹⁷.

COX-2 selektif NSAİİ olan Rofekoksibin preoperatif dönemde uygulandıktan sonra postoperatif ağrıyı azalttığı, hastanın derlenme süresini kısalttığı, etki süresinin uzun ve tedavi maliyetinin düşük olduğu, preoperatif tek doz uygulama ile majör batın cerrahisi sonrasında PCA infüzyonunda morfin gereksimini anlamlı derecede azalttığını ileri süren çalışmalar olmasına rağmen, KVS yan etkileri sebebi ile kullanımdan kaldırılmıştır¹¹⁸⁻¹²⁰. Parakoksib ve valdekoksib gibi yeni COX-2 inhibitörlerinin de postoperatif ağrı yönetiminde başarılı olarak kullanıldığını gösteren çalışmalar olmasına^{121,122} rağmen, yapılan bir çalışmada kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda bu ilaçların kullanımlarına bağlı gelişen sternal yara enfeksiyonları rapor edilmiştir¹²³. Güncel kanıtlar yeni COX-2 inhibitörlerinin birinci kuşak COX-2 inhibitörlerine ve klasik non selektif NSAİİ'lara minimal üstünlükleri olduğunu ileri sürmektedir^{124,125}. COX-2 inhibitörlerinin kardiyak yan etkilerine ilaveten kemik iyileşmesini olumsuz etkilemesi nedeni ile erken postoperatif dönemde kullanılmamaları gerektiğini rapor eden yayınlar mevcuttur¹²⁵⁻¹²⁷. Non selektif NSAİİ'ların kullanımlarını sınırlayıcı özelliklerine rağmen, COX-2 inhibitörlerinin üstünlüklerini şüpheli gören birçok yayın mevcuttur^{124,128-130}.

Daha önce yapılmış çalışmalarda asetil salisilik asit, ibuprofen, ketoralak gibi non-selektif çeşitli COX inhibitörlerinin IT kullanımıyla hiperaljide azalma sağlanırken sistemik verilmeleri gereken dozun 100-300 misli az dozda kullanılabilirlikleri ve sistemik kullanımda gözükken yan etkilerin oluşmadığı belirtilmektedir. COX inhibitörlerinin hiperaljezik durumlarda sistemik kullanımda gözükken yan etkilerinden korunmanın bu ilaçların IT yolla daha az dozda kullanılması ile mümkün olabilir⁵⁻⁸.

COX-1 ve COX-2 enzimleri spinal kord yapısında gösterilmişlerdir¹³²⁻¹³⁴. Ratların arka ayaklarına Freund's adjuvanı enjeksiyonu sonrasında mekanik allodini ve hiperaljezi oluşması ile beraber lomber spinal kordda COX-2 mRNA artışı bulunmuştur¹³⁵. Yapılan birçok çalışmada; IT COX-2 inhibitörlerinin enflamasyon kaynaklı mekanik allodini ve termal hiperaljeziyi azaltıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir^{6,136,137}. Bunun aksine ratlarda ayağa açılan insizyon ile oluşturulan

postoperatif ağrı modelinde ise spinal kordda COX-1 artışı izlenmiş, sadece COX-1 inhibitörleri ile analjezik etki sağlanmıştır^{132,138}.

Prochazkova ve ark.¹⁴⁵ ratların sağ arka ayağına insizyon açarak oluşturdukları postoperatif ağrı modelinde spinal kordda COX-1 mRNA seviyesinin anlamlı derecede arttığı, COX-2 mRNA seviyesinin ise daha önemsiz miktarda arttığı gösterilmiştir. Plantar bölgeye karragenan enjeksiyonu ile oluşturulan periferik inflamasyon modelinde ise COX-2 mRNA düzeyi COX-1 mRNA'ya göre daha anlamlı artış göstermiştir.

Willingale ve ark.¹³⁴ 1997 yılında non selektif COX inhibitörü indometazini IT kullanımının, sural sinirin elektriksel stimilasyonu ile uyarılan nosiseptif wind-up refleksini inhibe ettiğini gösterdiler. **Zhu ve ark.**¹⁵¹ cerrahiden (pati insizyonu) 15dk önce ketoralak 50µg, SC-560 (COX-1 selektif inhibitör) 100µg, NS-398 (COX-2 selektif inhibitör) 50µg IT uygulayarak yaptıkları çalışmada, ketoralak ve SC-560'ın von Frey filamentlerle oluşturulan mekanik stimulasyona karşı ayak çekme eşiğini arttırdığını, NS-398'in ise ayak çekme eşiğini değiştirmedeğini buldular. Bu çalışmada ölçümler ilaç uygulanmasından sonra 2, 4. saatlerde ve 1, 2, 3, 5. günlerde yapılarak preoperatif uygulamanın postoperatif katkısı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Diğer yandan SC-560 ratların ayağına carregan enjeksiyonu ile oluşturulan termal hiperaljezi modelinde etkisiz kalırken, NS-398 etkili bulunmuştur.

Lopez-Munoz ve ark.¹³⁹ ratlarda ketoprofeni icv vererek, enflamatuar ağrı modelinde ketoprofenin santral antinosiseptif etkinliğini gösterdiler. **Mazario ve ark.**¹⁴⁰ ketoprofenin ratlarda, elektriksel yöntemlerle spinal kordun arka boynuz hücrelerinde oluşturulan wind-up'ı inhibe ettiğini gösterdiler. **Bustamente ve ark.**¹⁴¹ ketoprofeni icv veya IT vererek ratlarda c-lifleri aktivitesini inhibe ettiğini gösterdiler. **Ossipov ve ark.**¹⁴² yaptığı çalışmada 100µg S(+) ketoprofenin (deksketoprofen) ve morfinin tek başına taktıl allodiniyi inhibe etmediğini, fakat beraber kullanımlarında doza bağımlı olarak artan etki ile antiallodinik etki gösterdiklerini yayınladılar. **Miranda ve ark.**¹⁴⁴ farelerde asetik asit writhing test ile oluşturdukları tonik kimyasal ağrı modelinde; morfinle naproksen, piroksikam, metamizol, diklofenak ve ketoprofen gibi non selektif NSAİİ'lerin IT olarak ortak uygulanımları sonrasında sinerjik etki ortaya çıktığını gösterdiler.

Biz de çalışmamızda; sistemik kullanıma göre daha az dozda kullanma ve daha hızlı etki başlangıcı sağlamak için deksketoprofen trometamolü IT kullanarak santral antinosiseptif etkinliğini göstermek istedik. **Zhu ve ark.**^{132,151} pati insizyonu sonrası

mekanik ağrı ölçme yöntemi kullandıkları çalışmalarında ketoralak ve SC-560'ı sırasıyla IT 50µg, 100µg dozlarında kullanarak etkili olduğunu gösterdiler. **Miranda ve ark.**¹⁴⁸ çalışmalarında IT ketoprofenin ED₅₀ dozunu 0.86µg/kg olarak hesapladılar, **Ossipov ve ark.**¹⁴² *deksketoprofeni* pati insizyonu sonrası sıcak zemin testinde IT 100µg kullandılar (maksimum cevap alınana kadar logaritmik artırımlar yapılarak doz hesabı yapılmıştı), **Spofford ve ark.**⁶⁶ ketoprofeni IT 150µg pati insizyonu sonrası sıcak zemin testinde kullandılar. Biz de, daha önce yapılan hayvan çalışmalarında¹¹⁷ ve prelinik çalışmalarda¹⁴¹ ketopropene göre 2 kat potent bulunması sebebiyle *deksketoprofen trometamolü* sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde IT **100µg** dozunda kullandık.

Klasik sabit ısıda sıcak zemin testinin, COX inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirmede hassasiyetinin yetersiz olarak kabul edilmesi sebebi ile Lavich ve ark.¹⁴⁶ sıcak zemin testinden önce ratların bir arka ayağına karragenan veya PGE₂ enjeksiyonu yaparak oluşturdukları enflamatuar nosisepsiyondan 1 saat önce intraperitoneal indometazin vererek sıcak zemin testi uyguladılar. Bu yöntemin ratlarda periferik hiperaleji ve analjeziyi tespit için klasik Hargreaves¹⁴⁷ sıcak zemin testine göre daha hassas olduğunu gösterdiler. Biz de ratların sağ arka ayağına pati insizyonu açarak hem cerrahi ağrı modeli oluşturmayı hem de Lavich ve ark.¹⁴⁶ çalışmasına benzer şekilde sıcak zemin testinin hassasiyetini arttırmayı amaçladık. Bu kombinasyon birçok klinik çalışmada daha önce kullanılmıştır.^{142,145,66}

Çalışmamızda *spinal anestezi uygulanan cerrahi modeli oluşturmak* istediğimizden, lokal anestezi ilaç olarak rutinde kullanılan bupivakaine göre daha kısa etkili olan lidokainin düşük doz kullanılmasını tercih ettik. Spinal kateterin yerinin doğrulanması için yapılan çalışmalarda genelde %2'lik lidokainden 10µl (200µg) kullanılmaktadır¹⁴³. **Umbrain ve ark.**¹⁵⁰ ratlara lidokaini IT 400µg ve 1000µg vererek yaptıkları çalışmada; ratların ilaç verilmesinden 10 dk sonra hareket edebildiklerini, 400µg dozda 23 dk sonra 1000µg dozda 26 dk sonra tamamen anestezi etkiden çıktıklarını gösterdiler¹⁵⁰. Biz çalışmamızda analjezik etkinliğin ön planda olmasını istediğimizden, aynı zamanda nosiseptif testlerin ölçüm zamanında ratların hareketini ve ayak çekme refleksini inhibe etmemesi için lidokain dozunu oldukça düşük tutmak istedik ve **20µg** kullandık. Nitekim testler başlamadan önce lidokain kullanılan grupların motor değerlendirme skoru 1di, ratlarda ağrılı uyarana yanıtı engellemeyen

ama yürüyüş kalitesini bozan kısmi bir motor blok mevcuttu. İkinci ölçüm zamanında tüm grupların motor fonksiyon skoru 2 idi.

Sıcak zemin testinde ölçülen tüm zamanlarda Grup L ile diğer grupların MOE değerleri arasında Grup L aleyhine anlamlı fark vardı. Kuyruk batırma testindeki MOE değerlerinde, Grup L ile Grup M arasında 15. dk'dan itibaren, Grup D ve D_S ile 30. dk'dan itibaren 105. dk'ya kadar Grup L aleyhine anlamlı fark vardı. Bu iki testin sonucu bize lidokaine bağlı anestezik gücün zayıf olarak ortaya çıktığını, Grup L'nin grup içi karşılaştırmalarında hem sıcak zemin hem de kuyruk batırma testinde 45. dk'dan sonra hesaplanan MOE değerlerindeki düşüş lidokain etkisinin azaldığını, 60. dk'dan sonra anlamlı farkın olması ise etkinin kaybolduğunu düşündürdü.

Miranda ve ark.¹⁴⁴ farelerde asetik asit writing test ile oluşturdukları kimyasal ağrı modelinde morfin ve ketoprofenin IT kullanımında antinosiseptif etki için ED₅₀ (%95 güvenli limit) değerini sırasıyla 0,00018 mg/kg ve 0,86 mg/kg olarak hesaplamışlardır (**intraperitoneal kullanımda ise morfin ve ketoprofen için ED₅₀ değeri sırasıyla 0.12 mg/kg, 30.3mg/kg**¹⁴⁸). **Abram ve ark.**¹⁴⁹ ratlarda yaptıkları çalışmada morfinin IT kullanımında ED₅₀ (%95 güvenli limit) değerini 1.6µg/kg olarak hesaplamışlardır. **Martin ve ark.**¹⁴³ ratlarda pati insizyonu sonrasında von Frey filament ile oluşturdukları mekanik hiperaljezide morfini 0.25, **0.50**, 0.75, ve 1.5µg IT kullanmışlar ve 0.5µg'ı etkili bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda daha önceki çalışmalardan istifade ederek morfini 0.5µg dozunda IT olarak kullandık. Morfinin sıcak zemin testi ve kuyruk batırma testlerindeki MOE değerleri analjezik etkinin 15-105. dk'lar arasında mevcut olduğunu, sonrasında sonlandığını gösterdi. Grup içi karşılaştırmada sıcak zemin testinde 75. dk, kuyruk batırma testinde 60. dk'dan sonraki MOE değerlerinde anlamlı fark olması analjezik etkinin 60. dk'dan sonra azalmaya başladığını göstermekteydi.

Deksketoprofen+lidokain (Grup D) ve Deksketoprofen+SF (Grup D_S) gruplarının **sıcak zemin testindeki** MOE yüzdeleri, 15. dk'da morfinden anlamlı düşük, Grup L'den ise anlamlı büyüktü. Grup D ile Grup M arasında 30. dk'dan itibaren, Grup D_S ile Grup M arasında ise 45. dk'dan itibaren 105. dk'ya kadar anlamlı fark olmaması bize; deksketoprofen grubunda analjezik etkinliğin 15. dk'da morfine göre az olmakla beraber, 30. dk'dan itibaren morfinle eş değer analjezik etki görüldüğünü, Grup D_S'deki 30. dk farkının ise lidokainsiz olmasından kaynaklandığını düşündürdü. Her iki deksketoprofen grubunda pik değer 60. dk'da elde edildi. Benzer şekilde **kuyruk batırma testinde**, 15. dk'da tüm gruplar ile Grup M arasında anlamlı fark olması, Grup

D ile Grup M arasında 30. dk'dan itibaren, Grup Ds ile Grup M arasında ise 45. dk'dan itibaren 105. dk'ya kadar anlamlı fark olmaması bize; 30. dk'dan itibaren 105. dk'ya kadar morfinle eş değer analjezik etki görüldüğünü düşündürdü. Grup D'de 60. dk, Grup Ds'de 75. dk'dan sonra anlamlı fark oluşması kuyruk batırma testinde deksketoprofenin pik etkisinin 60-75. dk'da oluştuğunu düşündürdü ki bu sonuçlar sıcak zemin testinde elde edilen değerlerle benzerdi. 120. dk'da morfin ve deksketoprofen gruplarında analjezik etkinliğin gerilediğini bulduk.

Spofford ve ark.⁶⁶ bizim çalışmamıza benzer şekilde pati insizyonu açarak oluşturdukları postoperatif ağrı modelinde 150µg ketoprofeni IT yolla cerrahiden 15 dk önce uyguladılar. İlk 1 saat ağrıdan korunma davranışlarını gözlemledikleri çalışmalarında, cerrahiden 2 saat sonra ise sıcak zemin testi ile termal hiperaljezi ve von Frey filament yöntemi ile de mekanik hiperaljezi yaratarak analjezik etkinliğini araştırdıklarında, ketoprofeni hem termal hiperaljezi hem de mekanik hiperaljezi de etkisiz buldular. İnsizyon sonrası uyarılmamış ağrıdan korunma davranışında ise etkili buldular, ağrıdan korunma davranışının sürekli olması ve uyarı olmaması nedeniyle ketoprofenin postoperatif istirahat ağrısında etkili olabileceğini düşündüler. Çalışmamızda ise; cerrahiden 10 dk önce IT uygulanan deksketoprofenin, cerrahiden 15 dk sonra başlayan ağrı testlerinde 105. dk'ya kadar analjezik etki oluşturduğunu gördük.

Zhu ve ark.¹³² pati insizyonu sonrasında COX-1 immün reaktivitesinin ipsilateral L₄₋₆ spinal arka boynuz gliasında ve ipsilateral gracile çekirdeğinde arttığını göstermişlerdir. Rat spinal kordunda yapılan çalışmalarda COX-1 enziminin spinal korddaki bazal PG salınımını arttırdığı, cerrahi öncesinde COX-1 inhibisyonunun postoperatif ağrıyı önlemede etkin olduğu daha önceki birçok çalışmada bildirilmişti^{132,133}. **Zhu ve ark.**¹⁵¹ pati insizyonundan 15 dk önce ketoralakı 50µg, SC 560'ı 100µg IT verdikleri çalışmada postoperatif 2. saatte bakmaya başladıkları mekanik hiperaljezi testinde etkili olarak bulmuşlardı. **Martin ve ark.**¹⁴³ ise mekanik ağrı modelinde pati insizyonu açıldıktan sonra intratekal yoldan ketoralak enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında ketoralakın 50µg dozunda etkisinin 2. saatte azalmış olması ve ancak daha yüksek dozlarda uzayan etkinin ortaya çıkmasının; *cerrahiden 15 dk önce yapılan rat spinal kordundaki COX-1 enzim inhibisyonunun periferik cerrahiden sonra COX-1 regülasyonunu sağlaması sayesinde PG artışını engelleyerek analjezik etkiyi artırabileceğini desteklediği sonucuna vardılar*¹⁵¹. Biz de çalışmamızda

deksketoprofeni ve diğerk ilaçları cerrahiden 10 dk önce IT uyguladık, 2. saate kadar analjezik etki oluşturduğunu gördük.

Ossipov ve ark.¹⁴² pati insizyonu sonrası sıcak zemin aparatı ile termal ağrı oluşturdukları çalışmalarında; deksketoprofeni 100µg IT olarak kullanmaları sonrasında deksketoprofenin termal hiperaljezide eşik değeri arttırarak bazal değerin üstüne çıkarmasına rağmen anlamlı fark olmaması sebebiyle antihiperaljezik olduğu fakat antinosiseptif olmadığı görüşünü belirtmişlerdir.

Bu çalışmada klasik Hargreaves sıcak zemin testi kullanılmış olması bizce farkın anlamlı olmamasının sebebi olabileceğini düşündük. Ossipov ve ark. yaptıkları testler öncesinde tüm ratlarda L5/L6 spinal sinir ligasyonu uygulayarak *nöropatik ağrı* oluşturmuşlardır. Bu da bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile arasındaki farkın sebebi olabilir.

Bizim çalışmamızda kuyruk batırma testinde deksketoprofen trometamol kullanılan grupta 30. dk itibari ile morfine benzer etki elde edilmesi deksketoprofenin antinosiseptif etkinliğini göstermektedir. **Tejwani ve ark.**¹⁵² ratlarda yaptıkları çalışmalarında kuyruk çekme testinde ketoralak için %50 MOE (ED₅₀) dozunu 391µg olarak belirtmektedir. Ketoralakın 30µg ve 150µg IT dozlarda etkisinin 30. dk'dan sonra azalarak 120. dk'da sonlandığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise deksketoprofenin analjezik etkinliği 30. dk'da artmaya başlayarak 60. dk'da pik değere ulaştı. Kuyruk çekme spinal refleksdir ve spinal nosiseptif ağrıyı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda deksketoprofen trometamolü IT kullanarak 30. dk'dan sonra morfine benzer MOE'de bulmamız, deksketoprofenin spinal nosiseptif ağrıda ketoralaktan daha etkin olduğunu düşünmemizi sağladı. **Mazzario ve ark.**¹⁴⁰ inflamasyonun olmadığı normal ratlarda elektriksel stimülasyon ile SMU (single motor unit) cevabını değerlendirdikleri çalışmalarında deksketoprofen trometamolü wind-up refleksi ve spinal kord refleksini deprese etmede µ opioidleri kadar potent olduğunu gösterdiler. Mazzario ve ark.'nın bildirdiği sonuç bizim çalışmamızda ulaştığımız sonucu desteklemektedir.

COX-1 enzimi periferik cerrahi sonrasında spinal kordda ağrı oluşumu ve duyarlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden IT uygulanan COX inhibitörleri perioperatif ağrı tedavisinde faydalı olabilmektedir. Cerrahi doku travması birçok periferik inflamatuvar mediatör salınımı ile sonuçlanmakta, bu mediatörler periferik nosiseptörleri uyarmaktadır³⁶. COX-2 inhibitörleri de periferik dokuda COX enzim

inhibisyonu ile PG sentezini azaltarak analjezik etki göstermektedir. Non selektif COX inhibitörleri COX-1 ve COX-2 enzimini beraber inhibe ederek daha iyi analjezi sağlayabilmektedir¹³⁰.

Sonuç olarak; optimal perioperatif ağrı yönetiminde dexketoprofenin non opioid analjezik ilaç olarak intratekal kullanımının etkin olduğunu; ileride nörotoksisite çalışmaları ve gönüllü insanlarda etkin doz çalışmaları yapılmak koşuluyla opioide alternatif ilaç olarak veya opioid dozunu azaltmak üzere ilave ilaç olarak intratekal kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

6. KAYNAKLAR

- 1- Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Yegül İ, editör. Ağrı ve tedavisi. İzmir, Yapım Matbaacılık 1993:1-17.
- 2- Warfield CAMD, Kahn CHMD. Acute pain mangement programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995;83:1090-94.
- 3- Güneş Y, Işık G. Postoperatif ağrı tedavisinde siklooksigenaz-2 inhibitörleri. *Ağrı* 2004;16;3;7-16.
- 4- Kehlet H. Modifications of responses to surgery. In: Cousins MJ, Bridenbaugh P, EDS. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia, Lippincott Raven, 1998:129-75.
- 5- Yaksh TL. Central and peripheral mechanisms for the antianalgesic action of acetylsalicylic acid. In *Acetylsalicylic Acid. New Uses for an Old Drug* 1982:137-152.
- 6- Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo D, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of NSAIDs and release of spinal PGE2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal COX-2 but not COX-1. *J Neurosci.* 2001;21;5847-53.
- 7- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal antiinflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263;136-46.
- 8- Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992;257;1276-79.
- 9- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD), Anestezi Uygulama Kılavuzları Postoperatif ağrı tedavisi 2006.
- 10- Dermont JK, Mahmood A, Sorin JB. Preemptive analgesia I: Physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001;48;1000-10.
- 11- Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric acute pain management. *Pediatric Clin N Am* 2000;47;559-87.
- 12- Lang JD. Perspectives in pain management: Pain a prelude. *Crit Care Clinics* 1999;15:1-16.
- 13- Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin N Am* 2000;18;575-99.
- 14- Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. In: Sandler AN, ed. *The surgical clinics of North America*, Philadelphia, WB Saunders, 1999:431-43.
- 15- Erdine S. Spinal Anestezi. *Rejyonel Anestezi 2.Baskı*. İstanbul, Nobel tıp kitabevi, 2008:159-83.
- 16- G.Edward Morgan. Rejyonel anestezi ve ağrı tedavisi. *Klinik Anesteziyoloji 4.baskı (çev. Tulunay M.)*, İstanbul, Güneş kitabevi 2008:291-321
- 17- Miller RD. Spinal ve Epidural Anestezi. *Temel Anestezi 5.Baskı (çev. Akkaya ÖT)*. İstanbul, Güneş kitabevi, 2010:241-76.
- 18- Barash PG. Epidural and spinal anesthesia (3/e). *Clinical Anesthesia*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996:645-65.
- 19- Waxman SG. *Lange Korrelatif Nöroanatomi*. İstanbul, Nobel tıp kitabevi, 2002:48-52.
- 20- Tetzlaff JE. *Regional Anesthesia and Pain Management 2nd ed*. Los Angeles, Appleton and Lauge, 1996.
- 21- Miller RD. *Miller's anesthesia 7th ed*. 2010:1625-26.
- 22- Kayhan Z. Bölgesel Anestezi Yöntemleri. *Klinik Anestezi 3.Baskı*. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:524-50.
- 23- Erdine S. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik ajanlar. *Rejyonel Anestezi 2.Baskı*. İstanbul, Nobel tıp kitabevi, 2008:23-44.
- 24- Collins VJ. *Lokal anesthetics. Principles of Anesthesiology 3th Ed*. Collins VJ (ed). Philadelphia, Lea &Febiger 1993:1232-81.
- 25- Kayhan Z. Santral Bloklar. *Klinik Anestezi* . İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:559-87.

- 26- Winne AP, Tay CH, Patel KP. Pharmacokinetics of local anesthetics during pleksus blocks. *Anesth Analg* 1977;56:856-61.
- 27- Miller RD. Lokal Anestezikler. *Temel Anestezi* 5.Baskı (çev. Akkaya ÖT). İstanbul, Güneş kitabevi, 2010:123-33
- 28- Kayaalp O. Lidokain. *Tıbbi Farmakoloji*. 2000:506-07.
- 29- Kayhan Z. Lokal Anestezikler. *Klinik Anestezi*. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:503-23.
- 30- Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisi. *Ağrı*. Nobel Tıp Kitapevi, 2007:150-64.
- 31- Miller RD. Opioidler. *Temel Anestezi* 5.Baskı (çev. Akkaya Ö.Taylan). İstanbul, Güneş kitabevi, 2010:112-17.
- 32- Önal S.A. Analjezik adjuvanlar. *Ağrı* 2006;4;11-21.
- 33- Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK. Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth* 2004;16;262-65.
- 34- McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98(5);1385-1400.
- 35- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286;954-59.
- 36- Ancian P, Lambeau G, Mattei MG. The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1995;270;8963-70.
- 37- Bley KR, Hunter JC, Eglen RM. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19;141-47.
- 38- Matsumura K, Watanabe Y, Onoe H. Prostaglandin receptor in the brain and terminals of the primary sensory neurons. *Neuroscience* 1995;65;493-503.
- 39- Evans AR, Junger H, Southal MD, Nicol GD. Isoprostanes, novel eicosanoids that produce nociception and sensitize rat sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293;912-20.
- 40- Minami T, Uda R, Horiguchi S, Ito S. Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin E2 to conscious mice. *Pain* 1994;57;217-23.
- 41- Beiche F, Brune K, Geislinger G. Expression of cyclooxygenase isoforms in the rat spinal cord and their regulation during adjuvant induced arthritis. *Inflamm Res* 1998;47;482-87.
- 42- Zhao Z, Chen SR, Eisenach J.C. Spinal cyclooxygenase-2 is involved in development of allodynia after nerve injury in rats. *Neuroscience* 2000;97;743-48.
- 43- Beiche F, Scheuerer S, Brune K, Geislinger G. Up regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord after peripheral inflammation. *FEBS Lett* 1996;390;165-69.
- 44- Pitcher GM, Henry JL. Mediation and modulation by eicosanoids of responses of spinal dorsal horn neurons to glutamate and substance P receptor agonist; results with indometacin in vivo. *Neuroscience* 1999;93;1109-121.
- 45- Abdel-Halim MS, Sioqvist B, Anggard E. Inhibition of prostaglandin synthesis in rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978;43;266-72.
- 46- Attal N, Kayser V. Behavioural and electrophysiological evidence for an analgesic effect of a non steroidal anti inflammatory agent, diclofenac. *Pain* 1988;35;341-48.
- 47- Brune K. Spinal cord effect of antipyretic analgesics. *Drugs* 1994;47;21-7.
- 48- Jett MF, Ramesha CS, Brown CD, Chiu S, Emmett C, Voronin T et al. Characterization of the analgesic and anti-inflammatory activities of ketorolac and its enantiomers in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288;1288-97.
- 49- McGormic K. The spinal actions of non steroidal anti inflammatory drugs and the dissociation between their anti inflammatory and analgesic effect. *Drug*.1994;47;28-45.
- 50- Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52;24-46.
- 51- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen, trametamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery. *Clin Drug Investig* 2006;26(9);517-28.

- 52- Tuncer S, Tavlan A, Kostekci H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18;30-5.
- 53- Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28;712.
- 54- Cabre F, Fernandez F, Calve L. Analgesic antiinflammatory and antipyretic effects of s(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998;38;3-10.
- 55- McGurk M, Robinson P, De Luca M, Casini A. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperatif dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38;46S-54S
- 56- Mauleón D, Artigas R, García ML. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52(5);24-46
- 57- Calvo L, Fernandez M.F, Gutierrez M. Analgesic action of ketoprofen enantiomers in animal models. *Pharmacol Res* 1995;31;257.
- 58- Brune K, Becks WS. Aspirine like drugs may block pain independently of prostoglandin synthesis inhibition. *Experientia* 1991;47;257-61.
- 59- Willer JC. A supraspinal mechanism is involved in the central analgesic effects of ketoprofen, a non steroidal anti-inflammatory drug in man. *Prog Pharmacol* 1993;10;11-22
- 60- Carabaza A, Cabe F. Steroselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen. *Chirality* 1997;9;281-85.
- 61- Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192;1357-58.
- 62- Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996;64;493-501.
- 63- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352;1071-80.
- 64- NusSmeier NA, Whelton AA, Brown MT. Complications of the cox2 inhibitors paracoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352;1081-91.
- 65- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352;1092-102.
- 66- Spofford CM, Ashmawi H, Subieta A, Buevich F, Moses A, Baker M. et al. Ketoprofen Produces Modality Specific Inhibition of Pain Behaviors in Rats After Plantar Incision *Anesth Analg* 2009;109;1992-99.
- 67- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentaniil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93;409-17.
- 68- Sandrini M, Vitale G, Pini LA. Effect of rofecoxib on nociception and the serotonin system in the rat brain. *Inflamm Res* 2002;51;154-59.
- 69- Shyu KW, Lin MT, Wu TC. Possible role of central serotonergic neurons in the development of dental pain and aspirin induced analgesia in the monkey. *Exp Neurol* 1984;84;179-87.
- 70- Miranda HF, Lemus I, Pinaridi G. Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res Bull* 2003;61;417-25..
- 71- Eriksson H, Tenhunen A, Korttila K. Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40;151-5.
- 72- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996;82;44-51.
- 73- Pavlin DJ, Horvath KD, Pavlin EG, Sima K. Preincisional treatment to prevent pain after ambulatory hernia surgery. *Anesth Analg* 2003;97;1627-32.
- 74- Schug SA. Is neuropathic pain an acute problem? *Acute Pain* 2002;4;43.
- 75- Ceyhan D, Güleç S. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *Ağrı* 2010;22(2);47-52.

- 76- Lauretti GR, De Loivera R, Perez MV, Paccola CA. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth* 2000;12;444-48.
- 77- Lauretti GR, De Olivera R, Reis MP, Julião MC, Pereira NL. Study of three different doses of epidural neostigmine co-administered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999;90;1534-36.
- 78- Tan PH, Kuo JH, Liu K, Hung CC, Tsai TC, Deng TY. Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of postinguinal herniorrhaphy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44;1056-60.
- 79- Abdulatif M, El-Sanabary M. Caudal neostigmine, bupivacaine, and their combination for postoperative pain management after hypospadias surgery in children. *Anesth Analg* 2002; 95;1215-18.
- 80- Almeida RA, Lauretti GR, Mattos AL. Antinociceptive effect of low dose intrathecal neostigmine combined with intrathecal morphine following gynecologic surgery. *Anesthesiology* 2003;98;495-98.
- 81- Omais M, Lauretti GR, Paccola CA. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery *Anesth Analg*. 2002;95;1698-701.
- 82- Tan PH, Chia YY, Lo Y, Liu K, Yang LC, Lee TH. Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Can J Anaesth* 2001;48;551-56.
- 83- Kaya FN, Sahin S, Owen MD, Eisenach JC. Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarean delivery. *Anesthesiology* 2004;100;381-85.
- 84- Klamt JG, Prado WA, Garcia LV. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patients submitted to spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54;27-31
- 85- Post Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3th Ed. Doyle D (Ed). Oxford, Oxford University Pres 2003;349-77.
- 86- Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BL. A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 1998;89;913-18.
- 87- Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for postcesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg*. 1997;84;1269-75.
- 88- Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22;845-58.
- 89- Rackle JP, Benkhandra A, Poy JY. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinefrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987;66;442-46.
- 90- Niemi L. Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anesthesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38;724-28.
- 91- De Kock M, Hody JL, Lanad'homme P. Intrahecal Ropivacaine and clonidine for ambulatory Knee artroscopy, A dose response study. *Anesthesiology* 2001;94;574-78.
- 92- Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991;73;112-18.
- 93- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74;581-605.
- 94- Jones BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* 1991;40;637-56.
- 95- Tononi G, Pompeiano M, Cirelli C. Suppresion of desynchronized sleep through microinjection of the alpha-2 adrenergic agonist clonidine in the dorsal pontine tegmentum of the cat. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 1991;418;512-18.
- 96- Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2 adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998;81;208-15.
- 97- Xu M, Kontinen VK, Kalso E. Effects of radolmidine a novel alpha 2 adrenergic agonist compared with dexmedetomidine in different pain models in the rat. *Anesthesiology* 2000; 93;473-81.

- 98- Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;5;194-203.
- 99- Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulphate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986;6;253-61.
- 100-O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for the treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41;556-61.
- 101-Powell H, Smallman JMB, Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy. *Anaesthesia* 1990;45;538-42.
- 102-Murray AW, Brockway MS, Kenny GNC. Comparison of the cardiorespiratory effects of ketorolac and alfentanil during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989;63;601-3.
- 103-Ding Y, White PF. Comparative effects of ketorolac, dezocine and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1992;75;566-71.
- 104-Kenny GNC, McArdle CS, Aitken HH. Parenteral ketorolac: opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patients. *Pharmacotherapy* 1990;10;127-31
- 105-Ramirez-Ruiz M, Smith I, White PF. Use of analgesics during propofol sedation: a comparison of ketorolac, dezocine, and fentanyl. *J Clin Anesth* 1995;7;481-85.
- 106-Wong HY, Carpenter RL, Kopacz DJ, Fragen RJ, Thompson G, Maneatis TJ et al. A randomized double-blind evaluation of ketorolac tromethamine for postoperative analgesia in ambulatory surgery patients. *Anesthesiology* 1993;78;6-14.
- 107-Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG, Schweiger C, White PF. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992;76;368-72.
- 108-Liu J, Ding Y, White PF, Feinstein R, Shear JM. Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;76;1061-66.
- 109-Gillberg LE, Harsten AS, Stahl LB. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993;40;406-8.
- 110-Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40;245-62.
- 111-Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R, Tost D, Moros C, Antonijoan RM et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *Drugs* 1998;52(5);24-45.
- 112-R Andrew Moore, Jodie Barden. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology* 2008;8;11.
- 113-Souter A, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79;1178-90.
- 114-Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, Ohlms LA, Jones DT, McGill TJ et al. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy, analgesia and bleeding. *Anesth Analg* 1995;80;226-9.
- 115-Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995;81;1136-41.
- 116-Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;96;68-77.
- 117-FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345;433-42.
- 118-Ma H, Tang J, White PF, Zaentz A, Wender RH, Sloninsky A et al. Perioperative rofecoxib improves early recovery after outpatient herniorrhaphy. *Anesth Analg* 2004;98;970-75.

- 119-Watcha MF, Issioui T, Klein KW, White PF. Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2003;96:987-94.
- 120-Sinatra RS, Shen QJ, Halaszynski T, Luther MA, Shaheen Y. Preoperative rofecoxib oral suspension as an analgesic adjunct after lower abdominal surgery: the effects on effort dependent pain and pulmonary function. *Anesth Analg* 2004;98:135-40.
- 121-Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology* 2002;97:565-73.
- 122-Malan TP Jr, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;98:950-56.
- 123-Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC. Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92.
- 124-Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:525-46.
- 125-Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 2003;63:33-45.
- 126-Glassman SD, Rose S, Matthew BE, Puno RM, Campbell MJ, Johnson JR. The effect of postoperative nonsteroidal antiinflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998;23:834-38.
- 127-Einhorn TA. COX-2: Where are we in 2003? The role of cyclooxygenase-2 in bone repair. *Arthritis Res Ther* 2003;5:5-7.
- 128-Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiology* 2003;99:1198-208.
- 129- Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. COX-2 selective inhibitors: a literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:139-46.
- 130-Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88:520-26.
- 131-Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52:24-46.
- 132-Zhu XY, Conklin D, Eisenach JC. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. *Pain* 2003;104:15-23.
- 133-Ebersberger A, Grubb BD, Willingale HL, Gardiner NJ, Nebe J, Schaible HG. The intraspinal release of prostaglandin E2 in a model of acute arthritis is accompanied by an up-regulation of cyclo-oxygenase-2 in the spinal cord. *Neuroscience* 1999;93:775-81.
- 134-Willingale HL, Gardiner NJ, McLymont N, Giblett S, Grubb BD. Prostanoids synthesized by cyclooxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol* 1997;122:1593-604.
- 135-Hay CH, Trevethick MA, Wheeldon A, Bowers JS, de Belleruche JS. The potential role of spinal cord cyclooxygenase-2 in the development of Freund's complete adjuvant induced changes in hyperalgesia and allodynia. *Neuroscience* 1997;78:843-50.
- 136-Dirig DM, Isakson PC, Yaksh TL. Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and maintenance of carrageenan evoked thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:1031-38.
- 137-Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N. Role of spinal cyclooxygenase-2 on thermal hyperalgesia evoked by carrageenan injection in the rat. *Neuroreport* 1997;8:2179-82.

- 138-Yamamoto T, Sakashita Y. The role of the spinal opioid receptor like1 receptor, the NK-1 receptor, and cyclooxygenase-2 in maintaining postoperative pain in the rat. *Anesth Analg* 1999;89;1203-8.
- 139-Lopez-Munoz FJ, Ventura R, Diaz I, Fernandez-Guasti A, Tost D, Cabre F, et al. Antinociceptive effects of S-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid. *J Clin Pharmacol* 1998;38;11S-21S.
- 140-Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as μ opioids in the depression of windup and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Res* 1999;816;512-17.
- 141-Bustamante D, Paeile C, Willer JC, Le Bars D. Effects of intrathecal or intracerebroventricular administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs on a C-fiber reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281;1381-91.
- 142-Ossipov MH, Jerussi TP, Ren K, Sun H, Porreca F. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and S-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of R-ketoprofen against tactile allodynia. *Pain* 2000;87;193-99.
- 143-Martin TJ, Zhang Y, Buechler N, Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal morphine and ketorolac analgesia after surgery: comparison of spontaneous and elicited responses in rats *Pain* 2005;113;376-85.
- 144-Miranda HF, Prieto JC, Pinardi G. Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice. *Brain Research* 2005;1049;165-70.
- 145-Prochazkova M, Dolezal T, Sliva J, Krsiak M. Different Patterns of Spinal Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 mRNA Expression in Inflammatory and Postoperative Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006;99;173-77.
- 146-Lavich TR, Cordeiro RS, Silva PM, Martins MA. A novel hot plate test sensitive to hyperalgesic stimuli and nonopioid analgesics. *Braz J Med Biol Res* 2005;38;445-51.
- 147-Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988;32;77-88.
- 148-Miranda HF, Silva E, Pinardi G. Synergy between the antinociceptive effects of morphine and NSAIDs. *Can J Physiol Pharmacol.* 2004;82;331-38.
- 149-Abram SE, Mampilly GA, Milosavljevic D. Assessment of the potency and intrinsic activity of systemic versus intrathecal opioids in rats. *Anesthesiology* 1997;87;127-34.
- 150-Umbrain V, Shi L, Lauwers MH, Smolders I, Michotte Y, Camu F. Intrathecal lidocaine elevates prostaglandin E₂ levels in cerebrospinal fluid: a microdialysis study in freely moving rats. *Br J Anaesth* 2008;101;716-22.
- 151- Zhu XY, Conklin DR, Eisenach JC. Preoperative Inhibition of Cyclooxygenase-1 in the Spinal Cord Reduces Postoperative Pain. *Anesth Analg* 2005;100;1390-93.
- 152-Tejwani GA, Rattan AK. Antagonism of antinociception produced intratekal clonidine by ketoralac in the rat; The role of the opioid system. *Anesth Analg* 2000;90;1152-56.
- 153-Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M, Rosenberg PH. Comparison of intravenous patient controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17;448-55.
- 154-Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg.* 2001;92;347-51.
- 155-Immer FF, Immer-Bansi AS, Tachesel N, Berdat PA, Eigenmann V, Curatolo M. Pain treatment with a COX-2 inhibitor after coronary artery bypass operation: a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003;75;490-95.
- 156-Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994;80;1094-101.