

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

PREEMPTİF UYGULANAN KETAMİN VE GABAPENTİNİN VOLATİL
AJAN TÜKETİMİNE, POSTOPERATİF ANALJEZİK İHTİYACA VE
KRONİK AĞRIYA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuna ÇELEBİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İ. Serhat KOCAMANOĞLU

Samsun
2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMA LİSTESİ	IV
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	V
SUMMARY, KEY WORDS	VIII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEM	40
BULGULAR	43
TARTIŞMA	68
SONUÇ	79
KAYNAKLAR	81

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo I: Elektroensefalogram dalgaları	35
Tablo II: Bispektral indeks skalası	37
Tablo III: Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri	43
Tablo IV: Grupların önceki operasyonları sonrası hissedilen ağrı seviyeleri	44
Tablo V: Grupların operasyon türleri	44
Tablo VI: Grupların preoperatif kronik ağrı değerleri	45
Tablo VII: Hastaların ailesinde kronik ağrı öyküsünün varlığı	46
Tablo VIII: Grupların analjezik tüketim sıklığı değerleri	47
Tablo IX: Grupların preoperatif VAS değerleri	47
Tablo X: Grupların kalp atım hızı değerleri	49
Tablo XI: Grupların ortalama arter basıncı değerleri	52
Tablo XII: Grupların preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri	54
Tablo XIII: Grupların toplam tüketilen desfluran miktarları	55
Tablo XIV: Grupların Ramsay sedasyon değerleri	55
Tablo XV: Grupların postoperatif istirahat VAS değerleri	57
Tablo XVI: Grupların postoperatif öksürükle VAS değerleri	58
Tablo XVII: Grupların ilk butona basma zamanları	59
Tablo XVIII: Grupların toplam butona basma sayıları	60
Tablo XIX: Grupların HKA ile postoperatif verilen fentanil miktarları	61
Tablo XX: Grupların HKA ile postoperatif verilen toplam fentanil miktarları	62
Tablo XXI: Grupların postoperatif ek analjezik isteği	63
Tablo XXII: Grupların toplam ek analjezik tüketimi	64
Tablo XXIII: Grupların 12. hafta kronik ağrı değerleri	65
Tablo XXIV: Grupların 12. haftadaki kronik ağrı değerleriyle ilgili değişkenler	66
Tablo XXV: Yan etki görülen hastaların gruplara göre dağılımı	67

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: BİS monitöründeki parametreler	38
Şekil 2: Grupların uyanma süreleri	43
Şekil 3: Grupların önceki operasyonları sonrası hissedilen ağrı seviyeleri	44
Şekil 4 : Grupların operasyon türleri	45
Şekil 5: Grupların preoperatif kronik ağrı değerleri	45
Şekil 6: Hastaların ailesinde kronik ağrı öyküsünün varlığı	46
Şekil 7: Grupların analjezik tüketim sıklığı	47
Şekil 8: Grupların preoperatif VAS değerleri	48
Şekil 9: Grupların kalp atım hızı değerleri	50
Şekil 10: Grupların ortalama arter basıncı değerleri	53
Şekil 11: Grupların preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri	54
Şekil 12: Grupların toplam tüketilen desfluran miktarları	55
Şekil 13: Grupların Ramsay sedasyon değerleri	56
Şekil 14: Grupların postoperatif istirahat VAS değerleri	57
Şekil 15: Grupların postoperatif öksürükle VAS değerleri	58
Şekil 16: Grupların ilk butona basma zamanları	59
Şekil 17: Grupların toplam butona basma sayıları	60
Şekil 18: Grupların HKA ile postoperatif verilen fentanil miktarları	61
Şekil 19: Grupların HKA ile postoperatif verilen toplam fentanil miktarları	62
Şekil 20: Grupların postoperatif ek analjezik isteği	63
Şekil 21: Grupların postoperatif ek analjezik tüketimi	64
Şekil 22: Grupların 12. hafta kronik ağrı değerleri	65

KISALTMA LİSTESİ

- AMPA:** Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
ASA: American Society of Anesthesiologists
Ark: Arkadaşları
BİS: Bispektral İndeks
EEG: Elektroensefalografi
EMG: Elektromiyogram
ETCO₂: End Tidal Karbondioksit
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA: γ -aminobütirik asit
GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz
HKA/PCA: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
KAH: Kalp Atım Hızı
MEAK: Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA: N-metil-D-aspartat
OAB: Ortalama Kan Basıncı
ORL₁: Opioid Benzeri Reseptör
RSS: Ramsay Sedasyon Skalası
SPO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu
SQI: Sinyal Kalite İndeksi
SR: Supresyon Oranı
SSS: Santral Sinir Sistemi
SPECT: Tek Foton Emilim Bilgisayarlı Tomografi
VAS: Vizüel Analog Skala
VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid
VRS: Verbal Rating Skala

ÖZET

Ketamin ve gabapentinin preemptif analjezik olarak kullanımı, postoperatif ağrı tedavisi ve postoperatif kronik ağrıya etkileriyle ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Preoperatif uygulanan preemptif analjezinin intraoperatif volatil ajan tüketimini azaltıcı etkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda; preemptif olarak uygulanan ketamin ve gabapentinin, anestezi derinliği bispektral indeks ile takip edilen hastalarda, intraoperatif volatil ajan tüketimine, postoperatif analjezik ihtiyaca ve ağrının kronikleşmesine dair etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma prospektif, randomize, çift kör olarak planlandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde Etik Kurul izni ve hasta onamı alındıktan sonra elektif olarak laparotomi planlanan 18-60 yaş arası, fizyolojik durumu ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II risk grubuna uyan 90 olguda yapıldı. Bilinen ilaç hipersensitivitesi olan, ideal vücut kitle indeksinden %20 fazla olan, ilaç ya da alkol kötüye kullanımı olanlar, kontrolsüz hastalığı (hipertansiyon, diyabet, bronşial astım) olanlar, düzenli gabapentin kullanım öyküsü olanlar, operasyondan önceki 24 saat içinde analjezik kullananlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) cihazını kullanamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan önceki gece hastalarla görüşülerek HKA cihazını nasıl kullanacakları ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Tüm hastalar saat 22⁰⁰, da oral 5 mg diazepam ve 40 mg famotidin, sabah saat 07⁰⁰, da 5 mg diazepam ile premedike edildi. Ameliyat odasına alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbondioksit (ETCO₂), noninvaziv arter basıncı, BİS monitörizasyonları uygulandı. Hastaların preoperatif, entübasyon sonrası 5. dk, insizyonda, insizyon sonrası 5., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda kalp atım hızı (KAH), ortalama kan basınçları (OAB), ETCO₂, SpO₂, BİS değerleri ölçüldü ve operasyon sonundaki toplam tüketilen desfluran miktarları kayıt edildi. Anestezi induksiyonu için 2,5 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil iv verildikten sonra kas gevşemesi için 0,1 mg/kg iv vekuronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde %33 O₂-%66 N₂O karışımı ile %4-6 konsantrasyonda desfluran uygulandı. Kas gevşetici ihtiyacı olunca vekuronyum 0.03 mg/kg iv olarak tekrarlandı. İntraoperatif BİS; 45'in altında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 azalma olduğunda

desfluran %1 azaltıldı, BİS değeri 55'in üzerine çıktığında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 artış olduğunda desfluran %1 artırıldı. Desfluran 6 iken BİS 55 üzerindeyse hastaya 0.5 µgr/kg fentanil iv olarak yapıldı.

Hastalar kura usulü 3 gruba ayrıldı. Grup K'ya; insizyondan 5 dk önce 0.3 mg/kg, cilt kapatılırken 0.2 mg/kg iv ketamin yapıldı. Grup G'ye; operasyondan 2 saat önce 600 mg oral gabapentin verildi. Grup SF'e ise insizyondan 5 dk önce ve cilt kapatılırken ketamin yerine serum fizyolojik verildi.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı. Postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile fentanil uygulandı. 100 ml SF içerisine 500 µgr fentanil eklendi ve 5 µgr/ml olacak şekilde ayarlandıktan sonra bolus 3 ml (15 µgr fentanil), kilitli kalma süresi 20 dk ve 1 saatlik limit 45 µgr olacak şekilde ayarlandı. Yükleme dozu verilmedi. Derlenme odasında hastanın ağrısı olursa ek olarak 30 µgr fentanil iv uygulandı ve postoperatif 15., 30. ve 45. dakika ile 1. saat KAH, OAB, solunum sayısı, istirahat-öksürükle VAS, Ramsay Sedasyon Skoru, ilk butona basma zamanı, toplam butona basma sayısı, verilen toplam fentanil miktarı, ek analjezik ihtiyacı, yan etkiler ve yan etkilerin tedavisi kaydedildi. Hastalar derlenme odasında 1 saat takip edildikten sonra servise gönderildiler. Servise gönderilen hastanın 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saatlerinde aynı parametreleri kaydedildi. Hastaların ek analjezik ihtiyacı olduğunda diklofenac sodyum (diclomec ampul, 75 mg) 12 saat arayla intramusküler olarak uygulandı.

Operasyondan 12 hafta sonra hastalarla telefonda görüşülerek insizyon bölgesinde ağrısı olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

Gruplar arasında intraoperatif volatil ajan tüketimi açısından anlamlı fark yoktu. Postoperatif istirahat-öksürük VAS değerleri, postoperatif analjezik tüketimleri ve ek analjezik istekleri gruplar arasında benzerlik gösteriyordu. Gabapentin grubunda hasta ve ailedeki kronik ağrı öyküsü diğer gruplara oranla daha fazla olmasına rağmen grupların 12. haftadaki kronik ağrı değerleri benzerdi. Yan etkilere bakıldığında; tüm gruplarda bulantı-kusma ve baş dönmesi dışında yan etkiye rastlanmadı. Bu yan etkiler açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak; preemtif uyguladığımız ketamin ve gabapentinin intraoperatif volatil ajan tüketimini, postoperatif analjezik ihtiyacı azaltmadığını ve kronik ağrı gelişiminde etkisi olmadığını saptadık. Ancak, gabapentin grubunun postoperatif kronik

ağrı riski daha yüksek olmasına rağmen 12. haftadaki kronik ağrı değerinin diğer gruplarla benzer olması gabapentinin ketamine göre postoperatif kronik ağrıda daha etkili olduğuna işaret edebilir. Daha net sonuçlar elde edebilmek için; farklı dozlarda, doz zamanlaması ayarlanarak, daha fazla hasta ve daha uzun vadede hasta takipleriyle yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, ketamin, gabapentin, postoperatif kronik ağrı

SUMMARY

There are various studies about the administration of ketamine and gabapentin as preemptive analgesics and their effects on postoperative pain treatment and chronic postoperative pain. It is demonstrated that, the preemptive analgesia, which is administered preoperatively, has reducing effects on the intraoperative volatile agent consumption.

The objective of our study is to compare the effectiveness of ketamine and gabapentin which are preemptively administered in patients, on their intraoperative volatile agent consumptions, postoperative analgesic consumptions and the chronic pain developing. The patients are monitored with bispectral index to evaluate their depth of anesthesia.

This study is planned to be prospective, randomized and double-blind. After the approval of 19 Mayıs University Research Ethics Board and informed written consents of the patients, 90 cases, of ASA I-II risk groups, who were scheduled for elective laparotomy were enrolled to the study. Patients, with drug hypersensitivity, body mass index 20% more than the ideal and drug or alcohol misuse were excluded from the study. The other exclusion criteria were uncontrolled diseases such as; hypertension, diabetes, bronchial asthma, the case histories involving the regular use of gabapentin, and liver and kidney malfunctions. Patients, who used analgesics within 24 hours before the surgery and those who cannot use patient-controlled analgesia (PCA) device were also excluded.

Patients were visited and informed about how to use PCA device and VAS (Visual Analogue Scale), the night before the surgery. At 22⁰⁰ the day before, 5 mg diazepam oral and 40 mg famotidine and at 7⁰⁰ in the morning of surgery day, 5 mg diazepam as a premedication were given to all patients. Patients were taken to operation room and their ECG, SpO₂ with pulse oximeter, end tidal carbon dioxide (ETCO₂), non-invasive arterial pressure, BIS values were monitored. Patients' heart rates, mean blood pressures, ETCO₂, SpO₂ and BIS values were detected preoperatively, at the 5th minute following the intubation, during the incision, and at the 5th, 15th, 30th, 45th, 60th, 90th minutes following the incision. The total amount of desflurane consumed during the operation was also recorded. To induce anesthesia 2.5 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanyl was injected iv and for muscle relaxation 0.1 mg/kg vecuronium iv was administered.

For maintaining anesthesia, a mixture of 33% O₂-66% N₂O and 4–6% concentrated desflurane were administered. When supplemental muscle relaxants were required, 0.03 mg/kg vecuronium iv was given. Desflurane was decreased by 1%, when intraoperative BIS value was below 45 or when mean arterial pressure or heart rate decreased by 20% from basal values. When BIS value was above 55 or when mean arterial pressure or heart rate increased by 20% from basal values, desflurane was increased by 1%. When desflurane value was 6 and BIS value was above 55, 0.5 µgr/kg fentanyl was iv given to the patient.

Patients were randomly appointed to three groups through lottery sampling. In Group K, 0.3 mg/kg ketamine iv 5 minutes before the incision and 0.2 mg/kg iv ketamine at the beginning of the skin incision was closure, were administered. In Group G, 600 mg gabapentin was given perorally to the patients 2 hours before the operation. In Group SF, 5 minutes before the incision and closing the skin incision, physiological serum was given instead of ketamine to the patients.

After extubation, the patients were taken to the recovery room. For postoperative analgesia, fentanyl was used by PCA method. 500 µgr fentanyl was added into 100 ml SF, each 5 µgr/ml doses of 3 ml bolus (15 µgr fentanyl) were prepared. Standing locked term was adjusted as 20 minutes and the limit for 1 hour was determined as 45 µgr. No loading dose was used. When patients had pains in the recovery room, supplemental 30 µgr fentanyl iv was given. Parameters such as; heart rate, mean arterial pressure, breathing frequency, resting-cough VAS, the Ramsay Sedation Scale score, the first time of pressing the button, the number of times of pressing the button of PCA pump, total amount of fentanyl administered, the requirement of supplemental analgesia, side effects and their treatments were recorded, in the 15th, 30th, 45th and the first hour of the postoperative period. Patients were admitted to the service, after they had been monitored for 1 hour in the recovery room. The above mentioned parameters in these patients were recorded again in the 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th, 16th, 24th, 48th, 72nd, and 96th hours in the postoperative period. When supplemental analgesia were required again, diclofenac sodium (diclomec capsule, 75 mg) was given to patients through intramuscular injection.

Following 12 weeks after the operation, the patients were contacted by telephone and asked whether they had pain in their surgical incision regions. Their replies were recorded.

Regarding the intraoperative volatile agent consumption, there was no significant difference between three groups. The resting-cough VAS values, postoperative analgesic consumption, and the demand for supplemental analgesics of the groups were similar. Despite the fact that there were more patients whose have case histories of chronic pain in themselves and their families in the Gabapentin group, the chronic pain values were similar between all groups in the 12th week. Regarding the side effects, none of them appeared in the groups except nausea and vomiting, and vertigo. There was also no significant difference between groups regarding these two side effects.

As a conclusion, we can't state that ketamine and gabapentin does not effect the intraoperative volatile agent consumption, when they are administered pre-emptively. They did not also decrease the postoperative analgesic requirements, in the dosages we used. We can also state that gabapentin is more effective on preventing to develop postoperative chronic pain than ketamine is. Forgetting more accurate result we are on the conclusion that more researchs should be done on more patient in longer terms with different doses by making dose timing.

Key words: Pre-emptive analgesia, ketamine, gabapentin, postoperative chronic pain.

GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin ana komponentleri; bilinç kaybı, analjezi, otonomik refleks yanıtların stabilitesi ve kas gevşemesidir. Hasta, anestezi sırasında cerrahinin meydana getirdiği hiçbir olayı algılamamalıdır ve ağrıya ilgili bir duyumu da olmamalıdır. Son yıllarda anestezi derinliğinin istenen düzeyde olup olmadığını araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Beynin elektriksel aktivitesinden yararlanarak anestezi derinliğini ölçmeye yarayan yöntemlerden biri de bispektral indeks monitörizasyonudur. Günümüzde sağlık sistemindeki değişikliklerle birlikte kullanılan her malzemenin ve ilacın maliyeti kadar hastanın hastanede yatış süresinin de önemi büyüktür. Bu noktada hastaların ameliyat sürelerini, dolayısıyla anestezi ve postoperatif derlenme sürelerini, ağrı duyumsamalarını, sonuçta hastanede kalış sürelerini azaltmaya yönelik yeni cerrahi teknikler ve anesteziye ilaç arayışları sürmektedir. Anestezik gaz tüketimini azaltarak anesteziden erken derlenmeye yardımcı olabilecek medikasyonlar hastaların ameliyathaneyi daha kısa sürede terk etmelerini sağlayacaktır. Ayrıca anestezik gaz tüketiminin azalması cerrahi sonrası hastanın daha hızlı derlenmesine katkıda bulunur.

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Postoperatif ağrı, önlenmemesi halinde hem hastanın psikolojik durumunda, hem de postoperatif komplikasyon riskini arttırarak fiziksel durumunda bozulmaya neden olduğu için önemlidir. Günümüzde ağrı tedavisinde meydana gelen bir çok yeniliğe rağmen hastaların çoğu hala yetersiz tedavi edilmektedir.

Başarılı bir postoperatif analjezinin, ağrıdan dolayı hastada meydana gelen; rahat soluk alıp verememe, kardiyovasküler sistemde iş yükünün artması, mobilizasyonun gecikmesi ile tromboembolik olayların gelişmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu önlediği bilinen bir gerçektir. En yeni ve umut vadeden ağrı yönetim stratejilerinden biri de preemptif analjezidir.

Preemptif analjezi; cerrahi uyarı oluşmadan başlanan ve nosisepsiyonu tamamen bloke etmek için yapılan analjezik bir uygulamadır. Preemptif analjezinin üç amacı vardır: Birincisi; intraoperatif ve postoperatif doku hasarı sonrası akut ağrıyı azaltmak,

ikincisi; santral sinir sisteminde ağrı hafızası oluşumunu önlemek, üçüncüsü ise postoperatif ağrının persiste etmesini ve kronik ağrı gelişimini önlemektir.

Kronik postoperatif ağrı, cerrahi bir prosedür sonrasında gelişip, postoperatif en az iki ay süren ağrı olarak tanımlanır. Bu tanıyı koyabilmek için hastalık rekkürensi veya önceden var olan bir ağrı sendromunun ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Postoperatif kronik ağrı için en iyi belirlenmiş risk faktörü cerrahinin tipidir. En yüksek insidanslar doku ve sinir hasarının fazla olduğu amputasyon, torakotomi, meme, inguinal herni, ekstremitte cerrahisi ve koroner by-pass prosedürlerinde görülmektedir. Diğer risk faktörleri; reoperasyon, sinir hasarı, orta-ağır preoperatif ve akut postoperatif ağrı, nörotoksik radyo-kemoterapi, yaş, cinsiyet, madde bağımlılığı, genetik duyarlılık ve psikososyal (depresyon, nörotik kişilik, anksiyete gibi) faktörlerdir.

NMDA reseptörleri patolojik ağrının oluşumunda önemli rol oynarlar. NMDA reseptör antagonisti olan ketamin 1960'ta genel anestezi olarak üretilen bir fensiklidin türevidir. Her ne kadar anestezi olarak lisans almış olsa da; kanser hastalarındaki dirençli ağrı tedavisinde, nöropatik ağrı ve akut postoperatif ağrı da kullanıldığı bir çok çalışma mevcuttur.

Üçüncü kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen gabapentin, santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olan gama-amino bütirik asidin (GABA) yapısal analogudur. Epilepsi dışında nöropatik ağrı, psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları, alkol bağımlılığı, migren profilaksisi, esansiyel tremor, huzursuz bacak sendromu gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Hem ketamin hem de gabapentinin preemtif analjezi ve postoperatif kronik ağrıya etkilerini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen etkilerini karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Preemtif analjezinin anestezi gaz tüketimine etkisine yönelik çalışma olmasına rağmen bu iki ajanın anestezi gaz tüketimine etkisini inceleyen bir çalışmada bulunmamaktadır.

Çalışmamızda preemtif olarak uygulanan gabapentin ve ketaminin intraoperatif volatil ajan tüketimine, postoperatif analjezik ihtiyaca ve 12 hafta sonra değerlendirilen kronik ağrıya etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI^{1,2,3}

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP-International Association for the Study of Pain) tarafından yapılan tanıma göre ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir.

Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Ağrı kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

Ağrı sınıflaması

Ağrı; zamana, mekanizmalarına ve kaynaklandığı bölgeye göre üç şekilde sınıflandırılabilir.

A. Zamana göre ağrı:

Akut / Kronik ağrı: Akut ve kronik ağrı arasında kesin olarak tanımlanmış bir ayrım yoktur ancak klinik bulgular açısından farklardan bahsedilebilir. Genelde akut ağrı belirli bir hastalık ya da zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır ve süresi söz konusu ağrının önlenmesi için geçen süreye bağlıdır. Yine de bazı durumlarda akut ağrı kronik ağrıya dönüşebilir. Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrı iki ana gruba ayrılabilir: Birinci grupta altta yatan patolojinin bilindiği veya bugünkü bilgilerimizle aydınlatılmaya çalışıldığı, zaman olarak 24 saat boyunca her gün devam eden eklem veya kaslarda lokalize yaygın ağrı; ikinci grupta ise doku hasarlanmasının gerektirdiği tamir sürecini geçen, bir biyolojik fonksiyona hizmet etmeyen, altta yatan gerçek patolojinin tespit edilemediği, 3 aydan uzun süreli ağrı vardır.

Ağrı neden kronikleşir sorusuna çeşitli cevaplar verilmiştir:

- Kronik ağrının gelişmesinde akut ağrının şiddeti, emosyonlar ve ağrı beklentisi önemlidir.

- Arnstein'e göre şiddetli ağrının 24 saatten uzun sürmesiyle merkezi sinir sisteminde (MSS) nöroplastik değişiklikler olmakta ve bunlar patolojiden bağımsız olarak kronik ağrı sendromunun gelişmesinde ilk basamağı oluşturmaktadırlar.

- Ağrının kronikleşmesiyle spinal kord, talamus ve serebral kortekste duysal nöronlarda reorganizasyon ile yapı ve fonksiyon değişir, sinapslarda aktivite artışı ile beraber manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emilim bilgisayarlı tomografisi (single photon emission computed tomography, SPECT) ile saptanan yöresel serebral kan akımında fonksiyonel değişiklikler görülür.

- 2000'de Rome H. ve Rome J., erken yaşamda tüm olumsuz deneyimlerin beyinde nöroplastik değişimlere yol açtığını ve sonuçta kortiko-limbik sistemin aşırı duyarlı hale gelmesiyle kişinin kronik ağrıya eğiliminin arttığını ileri sürmüşlerdir.

- Melzac ağrının iletimi ve inhibisyonundaki dinamik süreçlerle ilgili bir model ortaya atmıştır. Model beynin talamus, korteks ve limbik sistemi birbirine bağlayan yollardan oluşan bir nöral ağa sahip olduğunu, nöromatriks denen bu yapının birçok uyararı entegre ederek nöral aktivite paternleri yarattığını öne sürmektedir. Ayrıca nöromatriksin sinaptik yapısının genetik ve duysal etkiler tarafından belirlendiğini de öne sürmektedir. Nöromatriks tarafından üretilen aktivite paternleri, genetik olarak belirlenen nöromatriks, duysal ve diğer uyarıları yaratan nöral programlar tarafından etkilenir. Sonuç olarak bu modelin doku hasarı olmaksızın sürekli ağrı olan hastalıkların anlaşılmasında iyi bir çatı oluşturacağı savunulmuştur.

Bilişsel-davranışsal değişkenler ağrının devamında çok önemlidir, bunları bilişsel ve emosyonel olarak ayırmak mümkündür. Bilişsel değişkenler olarak ağrı konusunda inanç ve yorumlar, kendine yeterlik algılaması, baş edebilme stratejilerini geliştirme, ağrı duyumu ve dikkatin ağrıya odaklanması, korku-kaçınma reaksiyonları sayılabilir. Emosyonel faktörler arasında depresyon, çaresizlik, kızgınlık, saldırganlık gibi pek çok faktör kronik ağrı tablosu içinde yer alır. Bilişsel ve emosyonel faktörlerin etkileşimi ile kişide ağrı duyumunu dış dünyaya iletmek için özel bir davranış şekli, ağrı davranışı ortaya çıkar.

B. Mekanizmalarına göre ağrı:

1. Nosiseptif ağrı: Sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda nosiseptör denen özel ağrı algılayıcılar vardır. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nosiseptörler tarafından

algılanır. Nosiseptif sınıflama; somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Somatik doku hasarına bağlı ise sızlama, bıçak batar gibi, basınç hissi, zonklama şeklinde tarif edilir. Visseral doku hasarına bağlı olanlardan obstrüksiyon nedeniyle gelişen ağrı kemirici ve kramp şeklinde; organ kapsülü ve mezenteri de etkileyen hasarda keskin, sızlama ve zonklama şeklindedir.

2. Nöropatik ağrı: Somatosensoryal sistemin anormal uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkarlar. Diabete veya sinir kompresyonuna bağlı nöropatiler bu gruptandır. Otonomik disfonksiyon motor veya sensoryal bölgelerde bir disestezi oluştuğunda hemen akla gelmelidir.

3. Deaferentasyon ağrısı: Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrıları gibi.

4. Reaktif ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak çıkar. Myofasiyal ağrılar gibi.

5. Psikosomatik ağrı: Psikojenik ağrı da denir.

C. Kaynaklandığı bölgeye göre:

1. Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır.

2. Visseral ağrı: Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, kolik veya kramp tarzındadır.

3. Sempatik ağrı

Ağrı Reseptörleri

Ağrının algılanması ve vücudun buna yanıtının bütününe **nosisepsiyon** adı verilir. Bu olayın başlangıcı ağrıyı algılamaya özelleşmiş sinir uçlarından başlar. Bu özelleşmiş sinir uçlarına **nosiseptör** adı verilir.

Nosiseptörler mekanik hasar, aşırı ısı ve vücut tarafından salgılanan, nöromedyatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılmaktadır.

Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan depolarizasyon primer afferent lifler (A delta ve C lifleri) tarafından zararlı impulslar olarak MSS'ne nakledilirler.

Nöromedyatörlerin Sınıflandırılması

Nöromedyatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler.

- Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)

- Amin yapısında olanlar (dopamin, adrenalin, noradrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)

- Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), somatostatin)

Bu nöromediyatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

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

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

Primer afferent terminallerinde; P maddesi, nörokinin, VIP ve somatostatin.

POSTOPERATİF AĞRI ^{1,4,5,6,7,8,9,10}

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen birçok cerrahi hastası ameliyat sonrası ağrıları için hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir. 1950’li yıllardan beri yapılan çalışmalar ameliyat sonrasında hastaların %30-40’ının yetersiz ağrı tedavisi gördüğünü, orta derecede veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda bu oran %50-75’e kadar çıkmaktadır.

Postoperatif ağrıyı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır: Operasyon bölgesi ve insizyon çeşidi, psikolojik durum, preoperatif hazırlık, komplikasyonlar, anestezi uygulama, postoperatif bakım gibi. Ayrıca fiziksel, ruhsal, sosyal ve genetik faktörler, daha önceki ağrı deneyimi, endişe ve korku varlığı yani hastanın operasyona ruhsal olarak hazırlanmayışı da diğer önemli faktörlerdendir.

Postoperatif analjezi sadece hastanın konforunu sağlamak için değil, aynı zamanda postoperatif ağrıdan etkilenen sistemlere olan olumsuz etkileri de önlemeye yöneliktir.

Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkileri

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada bir çok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, gastrointestinal sistem, immün sistem, endokrin sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ile beraber ilacın yanlış kullanımından doğan hatalar da mortalite ve morbiditeyi artırabilir.

1. Solunum sistemi üzerine etkileri:

Özellikle torakal ve üst abdominal cerrahi sonrasında vital kapasite, tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve 1. dakika zorlu ekspiratuar volümde azalma, abdominal kaslarda ekspiryumda tonus artışı, diafram fonksiyonlarında reflex azalma ile pulmoner kompliyansa azalma olur. Derin nefes alma ve öksürmede güçlük, hipoksi, hiperkarbi, sekresyon artışı, atelektazi ve pnömoni gelişir. Sıkı bandaj ve ileus ile ventilasyon daha da bozular. Bu değişiklikler yaklaşık iki haftada normal değerlerine döner. İleri yaş, obezite, pulmoner hastalıklar, sigara kullanımı ve şiddetli ağrı varlığı olumsuz etkilerde artışa neden olur.

2. Kalp damar sistemi üzerine etkileri:

Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.

Mangano ve ark. koroner arter cerrahisi geçiren 106 hastada rutin intermittan morfin ile yapılan yoğun analjezinin (rutin uygulamanın beş katı opioid) postoperatif miyokardiyal iskemiye etkilerini araştırmışlardır. Yoğun analjezi grubunda yoğun atak insidans ve şiddeti belirgin olarak daha az bulunmuştur.

3. Koagülasyon sistemine etkileri:

Ağrı hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Protein C gibi doğal antikoagülanlarda azalma, trombosit reaktivitesinde, plazma vizkozitesinde, prokoagülan faktörlerde ve fibrinoliziste artış olur. Koagülopatinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.

4. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri:

Gastrointestinal motilitede azalma, sekresyon ve düz kas sfinkter tonus artışı ile gastrik staz ve paralitik ileus, bulantı-kusma meydana gelebilir. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yönetime ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batın

ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opioid ise sistemik opioid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direk olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir

5. İmmün sistem üzerine etkileri:

İmmüno-supressif etkiyle granülositoz, kemotaksis, T ve B lenfosit fonksiyonlarında azalma olur.

6. Endokrin sistem üzerine etkileri:

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

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır;

- 1- Vücut sıvılarındaki değişiklikler
- 2- Doku ve kandaki H₂, O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler
- 3- İnfeksiyon
- 4- Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler
- 5- Ruhsal etkilenmeler
- 6- Ağrı

Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.

Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik ve endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik afferentlerin bloke olması gerekir. Halter 1977'de cerrahi sırasında ve postoperatif devrede adrenal ve noradrenalin seviyesinin yükseldiğini ve en az iki saat süre ile yüksek kaldığını göstermiştir.

Bugün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir. Bu katkının ne ölçüde olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan analjezi sağlanmasının da kendine göre olguya getirdiği riskler vardır. Bu riskler deneyimsizlikle ve yetersiz gözleme halinde postoperatif mortalite ve morbiditeyi direkt olarak artırabilecek niteliktedirler.

Postoperatif kronik ağrı^{6,11,12,13,14}

Kronik veya persistan postoperatif ağrı, cerrahi bir prosedür sonrasında gelişip, postoperatif en az iki ay süren ağrı olarak tanımlanır. Bu tanıyı koyabilmek için hastalık rekkürensi veya önceden var olan bir ağrı sendromunun ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Kuzey Britanya’da ağrı kliniğine başvuran hastaların %20’si cerrahiye bağlı kronik ağrı nedeniyle başvurmaktadır.

Epidemiyolojik veriler baz alınarak denilebilir ki; postoperatif kronik ağrı için en iyi belirlenmiş risk faktörü cerrahinin tipidir. En yüksek insidanslar doku ve sinir hasarının fazla olduğu amputasyon, torakotomi, meme, inguinal herni, ekstremitte cerrahisi ve koroner by-pass prosedürlerinde görülmektedir. Diğer risk faktörleri; reoperasyon, sinir hasarı, orta-ağır preoperatif ve akut postoperatif ağrı, nörotoksik radyo-kemoterapi, yaş, cinsiyet, madde bağımlılığı, genetik duyarlılık ve psikososyal (depresyon, nörotik kişilik, anksiyete gibi) faktörlerdir.

Mastektomi, koroner by-pass (safenektomi ile) veya inguinal herni gibi operasyonlarda, genç ve vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda postoperatif kronik ağrı insidansı artmaktadır. Kadın cinsiyet, torakotomi veya kolesistektomi sonrası kronik ağrı için risk faktörüdür. Risk faktörlerinin tüm cerrahi prosedürler için “evrensel uyarlanabilirliği” bulunmamaktadır ve bireysel bazda her hasta için ayrı postoperatif kronik ağrı riskinin öngörülmesi kabul edilmektedir.

Postoperatif kronik ağrının başlıca sinir hasarı ve yara inflamasyon cevabı olmak üzere multifaktöriyel etyolojisi ve patolojisi vardır. Bunlar periferik ve santral sensitizasyona, patolojik ağrı gelişimine (ağır akut veya persistan ağrı), cerrahi insizyon bölgesinde hiperaljezi veya allodiniye yol açarlar. Sinir hasarı cerrahi süresince kaçınılmazdır ve kronik nöropatik ağrı oluşumuna yol açabilir. Fakat cerrahi sinir hasarına maruz kalan tüm hastalarda nöralji gelişmemektedir. İnsizyonel ağrı, inflamatuvar ve nöropatik elemanların kombine görüldüğü benzersiz bir patolojik ve nosiseptif antitedir. Periferik nöral sensitizasyon, skar doku formasyonu, tümör rekkürensi ve postoperatif kronik ağrı vakalarında sempatik sinir sistemi değişiklikleriyle rejyonal nörojenik inflamasyon postoperatif kronik ağrı gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Postoperatif kronik ağrının önlenmesi için;

1. Cerrahi sinir ve doku hasarının önlenmesi: Gereksiz ve tekrarlanan yöntemlerden kaçınma, minimal invaziv yaklaşım ve tekniğe dikkat edilmesi, özellikle sinir hasarı ve geniş doku travmasından kaçınma,
2. Koruyucu analjezik tekniklerin (preventif ve preemptif) kullanılması,
3. Eğitim ve halk sağlığı insiyatifleri,
4. Riskli hastaların teşhis edilip gözlenmesi,
5. Multidisipliner ağrı kliniği desteğiyle tamamlayıcı tedavinin sağlanmasına özen gösterilmelidir.

Postoperatif kronik ağrı gelişme riski olan hastaları teşhis etmek için birtakım araçları geliştirmek üzere ileri düzey çalışmalar önerilmektedir. Olasılıklar; epidemiyolojik risk faktörleri analizi, perioperatif somatosensoryal test uygulanması, deneysel ağrı stimülasyon testi veya belki de gelecekte genetik testler uygulanabilir. Aynı zamanda multimodal koruyucu analjezinin etkileri, psikoloji ve fizik tedaviyi içeren multidisipliner yaklaşımlar postoperatif kronik ağrının önlenmesi ve tedavisi açısından araştırılmalıdır.

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ^{6,15,16,17}

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik hale getirme olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak birçok yöntem mevcuttur. Hangi yöntemin seçilmesi gerektiği konusunda; olgunun fizik durumuna, ağrının şiddetine, şiddetli ağrı beklenen süreye, cerrahi girişimin yeri ve niteliğine, personel ve teknik olanaklara, yöntemin hastaya getireceği risklere dikkat edilmelidir. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz.

Postoperatif ağrı tedavisi için yapılacak girişimleri üç dönemde değerlendirmek olasıdır. Postoperatif ağrı tedavisi için girişim yöntem ve dönemleri;

A. Preanesteziik dönem

a. Premedikasyonda analjezik,

- b. Rejyonel anestezi uygulaması.
 - B. İntraoperatif dönem
Analjeziklerin anesteziyle kombinasyonu.
 - C. Postoperatif dönem
 - 1. Parenteral yöntemler
 - a. İntravenöz,
 - b. İntramusküler,
 - c. Subkütan.
 - 2. Non-parenteral yöntemler
 - a. Solunum yolu,
 - b. Gastrointestinal yol,
 - c. Transdermal yol,
 - d. Transmukozal yol,
 - e. İntraplevral yol,
 - f. Rejyonel yöntemler,
 - i. Periferik bloklar,
 - ii. İntraspinal yöntemler,
 - Epidural,
 - İntratekal.
 - g. Non-farmakolojik yöntemler
 - Stimülasyon yöntemleri,
 - Kriyoanaljezi.

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ^{18,19,20}

(HKA/PCA=Patient Controlled Analgesia)

1960'lı yıllarda küçük dozlarda intravenöz opioid uygulanmasının konvansiyonel metodlara göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği bir sistem geliştirilmiştir. HKA olarak tanımlanan bu sistem, 1980'lerin ortalarında mikroçip teknolojisindeki hızlı gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. HKA yönetiminde hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan

anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Ayrıca intramusküler opioid uygulamalarındaki absorpsiyondan ya da hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi HKA yöntemiyle ortadan kaldırılıp daha etkili bir ağrı kontrolü sağlanmaktadır.

Günümüzde HKA üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile iv, im, sc, rektal, oral, transdermal, intranasal, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak başarı ile kullanılmaktadır. Seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından kullanılan kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktardaki ilacı hastaya kullanmakta olduğu yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır.

Hasta Kontrollü Analjezi'nin avantajları

- Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddetteki ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.
- Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak sağlar.
- İlacın plazma konsantrasyonu sabittir.
- Ağrılı intramusküler enjeksiyon gereksinimini kaldırır.
- Hemşireye olan gereksinimi azaltır.
- İntramusküler yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur.
- Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir.
- Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısaltmaya bağlı postoperatif komplikasyonlarda azalmaya neden olur.

Hasta Kontrollü Analjezi'nin dezavantajları

- HKA'nin pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilirdir.
- Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz.
- Diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir (apne monitörü, pulse oksimetri gibi). Bunlar yoksa nabız, tansiyon, solunum sayısı ve sedasyon derecesinin hemşire tarafından çok iyi izlenmesi gerekir.

- Özellikle sürekli infüzyon + HKA modunda, opioidlere çok çabuk tolerans gelişmektedir.
- Hekim, hasta ya da mekanik kaynaklı bütün sorunlar tedavide kesinti ve başarısızlık nedeni olur.
- İnvaziv yolla ve uzun süre uygulandığında vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir.
- Yetişmiş ve deneyimli elemanlarla uygulanabilir.
- Özel set gerektirir.
- Kısa etki süreli bir ajan verilirse özellikle ilk saatlerde istek sayısı fazla olur.
- HKA cihazlarının elektrostatik deşarj yapan ve elektromanyetik ışın yayan cihazlardan uzak tutulması gereklidir.
- Zaman içinde kalibrasyon gerekir.
- Hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.
- HKA için kullanılan analjezik ajan geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilemez.

HKA' de kullanılan temel kavramlar

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi, HKA cihazlarında doğru kullanılan tanımların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Yeterli yüklem dozu hastanın ağrısının hızla azalmasına neden olur. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazın etkin şekilde kullanılmasını engeller. Ayrıca erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Dolayısıyla yüklem dozu kullanılmadan önce idame dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyon” (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur.

Bolus doz (Demand dose): HKA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerir. Buna **HKA dozu** veya **idame dozu** da denir. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltırken, bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlanmasına yardımcı olur. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyini sedasyon oluşturmadan

emniyetli şekilde idame ettirebilmektir. Bu etkiyi oluşturmak için gerekli miktar oldukça kişisel farklılıklar gösterir. Bolus dozun her hasta için optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yan etkiler ortaya çıkar. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (delivery/demand) hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici analjezi sağlanamıyorsa bolus doz %25-50 oranında arttırılabilir.

Kilitli kalma süresi (Lockout time): Kilitli kalma süresi, HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller. Ajanın etkisi hızlı başlıyor ve etkili olduğu kompartmandan çabuk diffüze oluyorsa kilitli kalma süresi kısa tutulmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir.

Limitler: Limitler HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz limitine ulaşıldığında devreye girerler. Bu limitler değiştirilebilir. Ama önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir.

Bazal infüzyon: Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyonda analjeziğin plato düzeyine ulaşması yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasında görülen analjezik gereksinim farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidir. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı atağıdır. İkinci tip ağrının giderilmesinde basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir.

Sabit hızlı infüzyon + bolus seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozlar kullanılır. Burada amaç; bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

Program seçimi: Modern HKA sistemlerinin ortak özelliği; hastanın kendisine bağlı infüzyon pompası ile bir mikroçip aracılığıyla önceden belirlenmiş doz sınırları ve kilitli kalma süresi içinde etkileşimini sağlamaktır. Hastalar cihaza bağlı aktive edici düğmeye basarak pompayı çalıştırır. Her düğmeye basma **analjezik istek** olarak ifade edilmekte, sadece başarılı pompa aktivasyonları **bolus doz** verilmesi ile sonuçlanmaktadır. Bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre (mg/ml veya µgr/ml), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12-24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır. İyi bir hasta eğitimi ve yeterli bolus doz ile istek ve bolus doz arasındaki oran 1.0'a yaklaşır. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenen bu zaman zarfında yeniden doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli zaman içinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı bir veya dört saat olarak seçilebilir.

Bolus doz, bazal infüzyon hızı, kilitli kalma süresi gibi HKA sisteminin fonksiyonları klinisyen tarafından programlanır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı hastaya yaklaşık 30-60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

HKA'de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Sadece bazal infüzyon, sadece bolus doz, bazal infüzyon + bolus doz ve bolus doz + ek doz şeklindedir. Bu seçeneklerin popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanma riskidir.

Bazal infüzyon + bolus doz, subterapötik bir plazma konsantrasyonu sağlar. Bazal infüzyon eklenmesinin sağladığı avantaj, opioidin plazma düzeyinin çok azalmamasıdır. Böylece hasta uyandığında etkili konsantrasyona yakın plazma düzeyi mevcut olur. Bu durum hem bolus isteğini azaltır hem de birbirini takip eden isteklerin arasındaki süreyi uzatır.

Diğer bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, bir mikroçip aracılığıyla belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı, hasta sistemin hızını artırarak doz aşımına neden olabilmektedir.

Önerilen diğer bir seçenek ise hasta ayarlı infüzyon + bolus sistemidir. Burada da infüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrının artması durumunda daha çabuk olarak yeterli analjezi sağlanabilir. Ancak hasta ayarlı infüzyon sistemi ile aynı dezavantaja sahiptir.

HKA kontrendikasyonları:

- Allerji hikayesi,
- İlaç bağımlılığı hikayesi,
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar,
- Psikiyatrik hastalar,
- Deneyimsiz sağlık personeli,
- Hastanın reddetmesi.

HKA'de kullanılan ajanlar

1980'li yılların sonlarından itibaren HKA ile ilgili birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunu iv HKA uygulamaları oluşturmuştur. Bu çalışmalarda neredeyse tüm opioid ajanlar kullanılmıştır. Ancak son yıllarda opioid dışı ajanlar da çalışmalara dahil edilmiştir. Bu ajanlar arasında lokal anestezipler, antiemetikler, NSAİİ, klonidin ve ketamin de bulunmaktadır.

Henüz ideal analjezik olarak nitelendirilebilecek bir ajan yoktur. Analjezik seçiminde ağrının nedeni, şiddeti ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak ilgili doktor tarafından uygun analjezik ajan belirlenir. İntravenöz HKA yönteminde kullanılacak ideal analjeziğin özellikleri; etkisinin hızlı başlaması, yüksek analjezik etkili olması, orta etki süresi, taşiflaksiye neden olmaması, bağımlılık riskinin olmaması, yan etkisinin olmaması, diğer ilaçlarla etkileşimi ya da geçimsizliğinin olmaması, metabolizmasının renal ya da hepatik yoldan bağımsız olmasıdır. HKA uygulamalarında tüm opioidler kullanılabilir. Ancak önemli olan kullanılan ilacın özelliklerine ve etki süresine göre kilitli kalma süresinin ve bolus doz miktarının doğru ayarlanmasıdır.

OPIOİD ANALJEZİKLER^{21,22,23,24}

Opioidler, çok uzun zamandan beri ağrı tedavisinde kullanılan, bilinen en eski ve en güçlü analjezik maddelerdir. Opium (afyon) alkaloidlerinden olan morfin ve kodein, morfine benzer etki oluşturan sentetik ve semisentetik ilaçlar, santral ve periferik sinir sisteminde doğal olarak bulunan bazı endojen peptidler ile bunların agonist ve antagonistlerinin tümüne opioid adı verilir. Opioidler; dokunma, proprioepsiyon ve şuur kaybı olmadan analjezi sağlarlar. İdeal postoperatif ağrı tedavisinin belirlenmesi ve uygulanmasında bu ajanların etki mekanizmalarının, yan etkilerinin ve ajanlar arasındaki farklılıkların bilinmesi yararlı olacaktır.

Opioidlerin sınıflaması

1. Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri (hidromorfon, oksimorfon, rasemorfon, eroin, hidrokodon, oksikodon, levorfanol): Morfin ve kodein afyon sakızında doğal olarak bulunmasına karşın diğerleri morfin ve kodein ya da tebainden üretilmiştir. Agonist özelliktedirler.

2. Yapay opioidler (meperidin, fenoperidin, tilidin, anileridin, piminodin, alfaprodin, metadon, dekstromoramid, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, dekstropropoksifen, levo-alfa-asetil metadol, difenilhepton, heptenon): Bu grup opioidler tamamen yapay olarak üretilirler. Agonist özelliktedirler.

a) Morfinon grubu

b) Fenilpiperidin grubu (meperidin, fentanil)

c) Fenilheptilamin grubu (difenilhepton, heptenon)

d) Aminosikloheksanol grubu (tramadol HCl)

3. Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler (Tramadol, nalorfin, nalbufin, buprenorfin, pentazosin, siklazosin, butorfanol, meptazinol, dezosin, propriam): Bu grup ilaçlar hem agonist hem de antagonist özelliktedirler.

4. Antagonistler (Nalokson, naltrekson): Analjezik etkileri olmayan bu ilaçlar, bilhassa opioidlerin aşırı dozlarının neden olduğu klinik durumlarda kullanılırlar.

Opioid ilaçlar güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) yaygın depresyon oluştururlar. Hepsinin az veya çok ilaç bağımlılığı ve tolerans yapma

potansiyelleri vardır. Bunların dışında sedasyon, öfori, bulantı, kusma ve solunum depresyonu yapabilirler.

Tüm opioid reseptörler inhibitör G proteinlerine kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve potasyumun hücre dışına akımını artırıp (hiperpolarizasyon), kalsiyumun hücre içerisine girişini azaltarak nöral ateşlemeyi ve nörotransmitter salınımını engellerler.

Opioid analjezikler, çeşitli farmakolojik etkilerini opioid reseptörlerini aktive ederek oluştururlar. Radyoligand bağlanma yöntemleri ile **mü (μ), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ)** ve **opioid benzeri reseptör (ORL_1)** olmak üzere altı tip opioid reseptörü gösterilmiştir. Reseptörler, serebral korteks, ekstrapiramidal alan, medulla spinalis, substansia jelatinosa ve sempatik preganglionik nöronlar, serebral ve limbik korteksde saptanmıştır. Opioidler hem spinal kord hem de yüksek merkezlerdeki reseptörlerini etkileyerek, analjezi yanında sedasyon da oluştururlar. Spesifik etkileri reseptörlere olan affinitelerine göre değişir.

Opioid reseptörlerinin farmakolojik etkileri

Mü (μ): mü₁ ve mü₂ alt gruplarına ayrılmıştır. mü₁ reseptörü supraspinal analjezi, mü₂ reseptörü solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Spinal opioid reseptörlerinin %70'ini mü reseptörleri oluşturur.

Kappa (κ): k₁, k₂, k₃, k₄ tipleri vardır. Spinal analjezi, myozis, disfori ve sedasyondan sorumludur.

Delta (δ): d₁, d₂ alt tipleri mevcuttur. Spinal analjezide rolleri olduğu düşünülmektedir.

Sigma (σ): Sigma reseptörleri disfori, halusinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezlerde uyarıya aracıdır.

Epsilon (ϵ): β -endorfini stimüle ederek stres cevabı azalttığı bildirilmiştir.

Opioid benzeri reseptör (ORL_1): Bu reseptörün işlevi henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda ORL_1 'in anksiyeteye ve hiperaljeziye neden olduğu ileri sürülmektedir. Opioidde dirençli ağrıdan da sorumlu tutulmaktadır.

Mü, delta, kappa ve epsilon nalokson tarafından bloke edilirler, sigma reseptörleri ise bloke edilemez.

Bir opioidin reseptör ile etkileşmesinin sonuçları ilacın bağlandığı reseptör bölgesine, reseptörün miktarına, opioidin reseptöre affinitesine ve reseptöre bağlanan ilacın aktive etme yeteneğine (intrinsek aktivite) bağlı olarak değişir.

Reseptöre bağlanan, reseptörü aktive ederek farmakolojik etkilerini oluşturan ve saf bir opioid antagonisti olan nalokson ile antagonize edilen ajanlara (morfin, fentanil, petidin) **agonist**, az sayıda reseptöre bağlandığında ölçülebilir etki oluşturmayan fakat çok sayıda reseptöre bağlandığında maksimum etki oluşturan ajanlara (buprenorfin) **parsiyel agonist**, agonistin etkilerini ortadan kaldıran ajanlara da (nalokson) **antagonist** adı verilir. Karma etkili agonist-antagonist etki oluşturan ajanlar da (nalorfin) vardır. Bunlar bir grup reseptörde agonist etki oluştururken, diğer grup reseptörde antagonistik etki oluşturan ajanlardır.

Lipit solubilitesi, opioidlerin analjezi oluşturma ve analjezi idamesinde en önemli faktördür. Fentanil gibi lipit çözünürlüğü yüksek ilaçlar hızla serebrospinal sıvıdan substantia jelatinozaya geçerler. Aynı şekilde hızla sistemik dolaşıma geri dönerler. Bu nedenle etkileri çabuk başlar ve çabuk biter. Suda eriyen opioidler, serebrospinal sıvıda depolanır ve sinir dokularına özellikle gri matrikse penetre olurlar. Etkileri geç başlar ve geç biter.

Erken postoperatif dönemde genellikle kuvvetli opioidler (morfin, petidin vb.), ağrının nispeten azaldığı geç postoperatif dönemde ise zayıf opioidler (kodein vb.) kullanılır. Postoperatif 2-3 gün opioid analjezik kullanılması bağımlılığa yol açmadığı gibi, opioid dozu hastanın gereksinimine göre titre edildiğinde klinik öneme sahip solunum depresyonuna da rastlanmamaktadır. Ağrının, opioidlerin santral depresan etkilerinin fizyolojik antagonisti gibi davrandığı ve bu nedenle de ağrısı olan hastaya opioid verilmesinin solunum depresyonuna yol açmadığı bildirilmektedir.

Opioidlerin farmakokinetik özelliklerini etkileyen faktörler:

Yaş: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte çok genç ve çok yaşlı hastalar opioid etkilerine karşı artmış duyarlılık gösterirler. Neonatal ve bebeklerde opioidlerin klerens hızları düşüktür, ajanların eliminasyon yarı ömrü uzamıştır. Bu durumun kan akımında ve metabolizan enzim fonksiyonunda azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Obezite: Sufentanilin dağılım hacminin obeziteyle arttığı, hem sufentanil hem de alfentanilin eliminasyon yarı ömürlerinin ise obeziteyle uzadığı saptanmıştır. Fentanilin farmakokinetik özelliklerindeyse değişiklik saptanmamıştır.

Plazma proteinleri: Opioidler albumin ve alfa 1-asit glikoprotein başta olmak üzere çeşitli plazma proteinlerine bağlanırlar. Opioidlerin etki gösterecekleri yere ulaşabilen kısmı serbest fraksiyonlarıdır ve plazma protein seviyesi düşük olan hastalarda serbest fraksiyonun artmış olması nedeniyle opioid ajanlara duyarlılıkta da artış ortaya çıkar.

Karaciğer hastalığı: Hepatik ekstraksiyon oranı yüksek olan fentanil ve sufentanil gibi ajanlarda hepatik klirens, hepatik kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır. Karaciğerin metabolik hızının azalması ilaç etkisinde uzamaya neden olur.

Böbrek hastalığı: Büyük oranda karaciğer tarafından elimine edilen opioidlerde, böbrek yetmezliği bolus uygulamadan sonra ilacın farmakokinetiği üzerinde fazla değişiklik oluşturmaz ancak sürekli uygulamada önem kazanır. Böbrekler opioid metabolitlerinin eliminasyonunda önemli rol oynarlar ve yetmezlik durumunda birikim ortaya çıkar.

FENTANİL

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 75-100 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır.

Farmakokinetik

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir. Karaciğer tarafından fenilasetik asit, norfentanil ve az miktarda farmakolojik olarak aktif olan p-hidroksil fentanile metabolize edilir. Alınan fentanilin %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır, %7'si değişmeden (%6 idrar, %1 dışkı), %78'i karaciğerde N-dealkilasyon ve hidrosilasyonla metabolize olarak (%70 idrar, %8 dışkı) atılır. İntravenöz uygulamada etkisi 30 saniyede başlar, 5-15 dakikada maksimuma ulaşır. Adipoz doku, akciğer ve iskelet kası ajanın inaktif depolanma bölgeleridir. İlk uygulamada hızla kanlanması yüksek olan dokulara dağılır. Uygulanan başlangıç dozunun %80'inden fazlası beş dakikadan kısa sürede, %98,6'sı ise bir saatten kısa sürede plazmadan temizlenir. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20

ml/kg/dk'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar. Bu durum eliminasyondaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Tekrarlayan dozlarda veya sürekli infüzyonla inaktif dokularda doygunluk oluşabilir ve plazma konsantrasyonu uzun süre yüksek kalabilir. Bu durumda eliminasyon yarı ömrü 7-12 saate kadar uzayabilmektedir.

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar.

Farmakodinami

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı gibi) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır.

Solunum sistemi üzerine etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden daha çabuk ve kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve artırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı-kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır. Bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada morfine tercih edilebilecek bir opioid analjezik ve anesteziiktir.

Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır. Spontan solunumda solunum depresyonu oluşturabileceğinden hiperkarbi ve kafa içi basınç artışına neden olabilir.

Sedasyon; opioid analjezik ilk olarak alındığında veya kronik opioid tedavisi sırasında dozda belirgin artış yapıldığında sıkça görülen bir yan etkidir. Opioidle bağlı sedasyonun mekanizması daha kesinlik kazanmamasına rağmen, klinik ve laboratuvar kanıtlar santral kolinerjik sistemin etkili olduğunu göstermektedir. Opioidlerin uyanıklık, dikkat ve solunum düzenlenmesinden sorumlu santral kolinerjik sistemi engelledikleri gösterilmiştir.

Kas rijiditesi

Fentanil kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilir. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği belirtilmiştir. Kas gevşeticileri ile azaltılır ya da önlenbilir olması kas liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyondur.

Böbrek üzerine etkileri

Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler. İdrar retansiyonu sıklıkla opioidlerin nöroaksiyel kullanımında görülür.

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem (mide, pankreas ve barsaklar) salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı nalokson ile kolayca antagonize edilir.

Antitüssif etki

Öksürük refleksinin inhibisyonu sekresyon birikimi ve atelektaziye yol açabilir.

Kaşıntı

Opioide bağlı kaşıntının mekanizması hala tartışmalıdır. Mü-reseptör aktivasyonu, mast hücrelerinden histamin salınması, spinal kord arka boynuz nöronlarının uyarılması ve spinal opioidin beyindeki kaşıntı merkezine ilerlemesi gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür. Kaşıntının bazı opioidlerle daha sık olduğu göz önünde tutulursa devam eden kaşıntının tedavisinde opioid değişikliği yeterli olabilir. Eğer bu yöntemle de kaşıntı geçmezse diğer önlemlere geçilmelidir. Antihistaminikler nöroaksiyel opioidlerden daha çok sistemik opioidlere bağlı kaşıntıda etkilidir. Nalokson en etkili güncel tedavisi olup herhangi bir yolla uygulanan opioide bağlı kaşıntıda kullanılabilir.

Myozis

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir.

Fiziksel ve psişik bağımlılık

Tekrallanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusunu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir.

Halüsinasyon ve deliryum

Opioid tedavisi alan kanser hastalarında hem vizüel hem de taktil halüsinasyon görülebilir. Opioidde bağlı deliryum kanser dışı ağrının opioidlerle tedavisi sırasında nadir olarak görülürse de özellikle terminal dönem kanser hastasında görülme sıklığı yüksektir. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda deliryum opioid metabolitlerinin birikmesi sonucu meydana gelir.

Myoklonus ve konvülsiyon

Bu yan etkiler opioidlerin hem hızlı intravenöz hem de yüksek dozda kronik uygulanması sırasında bildirilmiştir. Morfin-3-glukuronid ve normeperidin gibi nörotoksik metabolitler sorumlu tutulmaktadır.

Opioidde bağlı hiperaljezi ve allodini

Hiperaljezi genellikle morfinin çok yüksek dozlarda kullanılması sonucu görülmektedir. Özellikle intratekal uygulama sonrası görülse de diğer uygulama yollarında da görülebilmektedir. Morfin tedavisine son verilip başka bir opioide geçilmesiyle tedavi edilebilir.

Tolerans

Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Miyozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez.

Dozaj

Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezikleri ile birlikte, 50-100 µgr/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

Postoperatif ağrı tedavisinde hasta takibi^{25,26}

Tedavinin etkinliği ve olası yan etkileri açısından hastanın belirli aralıklarla ağrı, sedasyon ve vital fonksiyonlar açısından takip edilmesi gereklidir.

Vizüel analog skala (VAS)

VAS klinikte ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanan bir yöntemdir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki uç arasında tamamlayıcı kelimesi bulunur; “ağrı yok” ve “olabilecek en kötü ağrı”. Hastaya bu çizgi üzerinde ağrının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenebilir. Bir cetvel ile ölçülerek sayısal indeks elde edilir. Güvenilir veriler elde edilmesi için uç noktaların hastaya iyice açıklanması gerekir. VAS’ın başlıca dezavantajı ağrıyı tek boyutuyla yani şiddetiyle değerlendirmesidir. Buna karşın; ağrı basit, tek boyutlu bir duyu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir.

Sedasyonun değerlendirilmesi

Bilinç durumu, sedasyonun derecesi ve ilaçların etkisini değerlendirmek için çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ajitasyonu, anksiyeteyi de değerlendirmesi beklenir. Sedasyon skalası kullanımı ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) en sık kullanılanlardandır.

Sedasyon düzeyi sayısal olarak şöyle değerlendirilir:

1. Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta,
2. Koopere, oryante ve sakin hasta,
3. Basit emirleri yerine getiren hasta,

4. Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta,
5. Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap veren hasta,
6. Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta.

PREEMPTİF ANALJEZİ^{27,28,29,30}

Yirminci yüzyıl başında Crile, genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde neden olacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilecek intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyeceğini bildirmiştir. Buna göre; cerrahi insizyon öncesi ağrı iletisi kesilirse, postoperatif mortalite ve postoperatif ağrının yoğunluk ve süresi azalmaktadır. Bu görüş, ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonucunda ortaya çıkan sonuçlarla desteklenebilmiştir. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi, afferent iletideki bu değişikliklerin ortaya çıkmasını engellemektedir. Bu bulgular, ‘‘preemptif analjezi’’ adı verilen nosyonun doğmasına yol açmıştır.

Preemptif analjezi, cerrahi stimulus oluşmadan başlanan ve nosisepsiyonu tamamen bloke etmek için yapılan analjezik bir uygulamadır. Preemptif analjezinin üç amacı vardır: Birincisi; intraoperatif ve postoperatif doku hasarı sonrası akut ağrıyı azaltmak, ikincisi; santral sinir sisteminin ağrıya bağlı patolojik modülasyonunu (ağrı hafızası) önlemek, üçüncüsü ise postoperatif ağrının persiste etmesini ve kronik ağrı gelişimini önlemektir.

Ağrılı uyarının periferik dokudan başlayıp spinal kord üzerinden beyine taşınması bu işleme özgü yolların kullanıldığı karmaşık bir sistemdir ve eksitator, inhibitör sistemlerin dengesiyle ilişkilidir. Periferik doku hasarı, sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir:

1. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalmaya yol açar.
2. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt santral hipereksitabilite olarak adlandırılmaktadır. Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna kısaca bakacak olursak; A delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına, yavaş sinaptik

potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar varlığında yavaş potansiyeller birleşmekte ve bunun sonucu olarak dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progresif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısı dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açmaktadır. Bu durum glutamatın NMDA reseptörlerini uyarmasıyla meydana gelmektedir.

Bu iki mekanizma postoperatif dönemde görülen hipersensitiviteden sorumlu tutulmaktadır.

Nosiseptif uyarılar, periferden A delta ve C lifleriyle iletilerek dorsal boynuzda lamina I ve V nöronlarına ulaşmaktadır. Bu laminalardaki reseptif alan, normal koşullarda dar olmasına rağmen, sürekli uyaran olması durumunda çeşitli değişikliklere uğramaktadır. Farklı uyaranlara karşı duyarlılık değişmekte, reseptörün mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara karşı seçici yanıtı farklılaşmakta veya uyaranın süresine bağlı olarak reseptör aktivitesi artabilmektedir.

Cerrahi insizyon alanında oluşan değişiklikler primer hiperaljezi olarak adlandırılır. Bu alana komşu bölgelerdeyse, sekonder hiperaljezi ve allodini gözlenir. Allodini, normalde ağrısız olan bir uyaran ile ağrı oluşmasını ifade eder. Sekonder hiperaljezi ve allodini oluşumu merkezi sinir sistemindeki değişiklikler sonucu meydana gelir.

Bu aşamada fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

Fizyolojik Ağrı: Ağrılı uyaranlarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce A delta ve C lifleri ile iletilir.

Klinik Ağrı: İnflamatuar ağrı ve nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. İnflamatuar ağrı, periferik dokuda insizyon, yanık gibi travmaların sonucunda ortaya çıkar. Nöropatik ağrıdaysa, sinir kesisi gibi sinir dokusunun direk hasarı söz konusudur. Her iki tip ağrı da sinir sistemi duyarlılığında hem akut hem de uzun süreli değişiklikler yapmaktadır. Bu değişiklikler sonucunda ağrı oluşturmak için gerekli olan ağrı yoğunluğu azalmaktadır.

Bu bilgiler ışığında preemtif analjezi de dahil olmak üzere bütün postoperatif analjezi modellerinin bir yandan hem santral hem periferik sensitizasyona, diğer yandan da hem inflamatuvar hem de nöropatik ağrı tiplerine yönelik olması gerektiği görülmektedir.

Preemptif analjezi; oluşacak ağrıdan korunmak veya oluşacak ağrıyı azaltmak amacıyla, ağrının yol açacağı yukarıda anlatılmış olan mekanizmalar ortaya çıkmadan bunları önlemek amacını güden stratejidir. Böylece ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminin verdiği ağrı yanıtı ve oluşan ağrı hafızasının geriletilebileceği ve hatta önlenebileceği düşünülmektedir. Preemptif analjezi ilk ağrılı uyarandan önce sağlanan etkin bir ağrı kontrolüyle başlayıp, tüm intraoperatif ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar; opioidler, lokal anestezipler, COX-2 inhibitörleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, alfa-2 agonistler, NMDA reseptör antagonistleridir. Ayrıca; nitrik oksid sentetaz inhibitörleri, histamin, bradikinin, serotonin antagonistleri ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

GABAPENTİN^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,40}

Gabapentin (1-aminometil-siklohegzan asetik asit); bir nörotransmitter olan γ -aminobütirik asitin (GABA) yapısal analogu olup $C_9H_{17}NO_2$ moleküler formüle ve 171.24 molekül ağırlığına sahiptir. Fizyolojik pH da yükü fazladır. PKa_1 : 3,7 ve PKa_2 : 10,7'de zwitterion halde bulunur. Asidik ve bazik solüsyonlarda serbestçe çözünür.

Gabapentin 1993'te inatçı parsiyel konvülsiyonların tedavisi için üretilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1995 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda antiepileptik etkinliği dışında geniş bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir. Gabapentinin en geniş epilepsi dışı kullanım alanı nöropatik ağrıdır. Gabapentinin postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, refleks sempatik distrofi ve trigeminal nevralji tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Özellikle bipolar bozukluk olmak üzere 21 psikiyatrik bozuklukta etkili bir tedavi potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gabapentinin hareket bozuklukları, migren proflaksisi ve madde bağımlılığı tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Gabapentinin kullanım alanı son zamanlarda perioperatif sürecin yönetimine doğru genişlemiştir. Gabapentinin postoperatif analjezide, preoperatif anksiyoliziste, postoperatif kronik ağrıyı önlemede, direk laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı azaltmada, postoperatif bulantı-

kusmayı ve deliryumu önlemedeki potansiyel rolünü değerlendiren birçok klinik çalışma yayınlanmıştır.

Nöropatik ağrı sendromlarında gabapentin kullanımı

Nöropatik ağrının gelişmesi primer ve sekonder hiperaleji, periferik ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu ve wind-up (kapanış) fenomeni olarak birtakım değişiklikleri içerir. Geleneksel ağrı tedavilerine iyi yanıt vermemesi yüzünden klinisyenler için ürkütücü bir terapötik sorun oluşturmaktadır. Nöropatik ağrıya yönelik insan ve hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen temel araştırmalar herhangi bir tehdit karşısında sinir sisteminde bir dizi biyokimyasal ve fizyopatolojik değişiklikler geliştiğini göstermektedir. Sinir sisteminin dış uyaranlara karşı sergilediği morfolojik ve işlevsel uyum özelliği nöroplastisite olarak bilinir. Ağrı semptomlarının başlamasında ve bu olayda nörotransmitterler önemli rol oynar. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asitin (AMPA) glutaminerjik alt tipleri ve nörokinin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü uyararak intraselüler kalsiyum iyonlarının salınımını sağlar ve NMDA reseptörü üzerindeki magnezyum iyon tıkaçını açıp hücre içine Ca^{+2} akışına yol açar. Ca^{+2} iyonları protein kinaz C aktivasyonunu başlatan fosfolipaz C ve nitrik oksit sentetaz üretimine ve proto-onkogen ekspresyonuna yol açan sekonder aracılar olarak görev yapar. Böylelikle NMDA reseptörünün aktivasyonu nosiseptif sistemin duyarlılığını artırır. Gabapentin postsinaptik arka boynuz nöronlarında voltaja bağımlı Ca^{+2} kanal akımları üzerine etkili yeni bir antikonvülzandır. Gabapentin tek bir olayı değil nöropatik ağrının oluşmasına sebep olan olayların tümünü bloke eder. Yapılan prelinik çalışmalarda antiinflamatuvar ve nöropatik ağrıyı etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir. Preemptif analjezik etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Farmakodinamik özellikleri

Gabapentin, GABA'ya yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Gabapentin GABA-A ve GABA-B'de veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında aktif değildir. Gabapentinin beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt üniteleri ile beraber bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır. In vitro olarak gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder.

Farmakokinetik özellikler

Gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz. Proteine bağlı diğer ilaçların düzeyini etkilemez, kendi plazma düzeyleri de bu tür ilaçlardan etkilenmez. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Tekrarlanan doz uygulamalarında 300 mg ve 400 mg'lık dozlarda gabapentinin biyoyararlanımı değişmez. Biyoyararlanımı doza bağlı değildir. Epilepsili hastalarda beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonu, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %20'sidir. Gabapentin dozlarının tekrarlanmasıyla kararlı durum plazma düzeylerine tekrarlanan doz başlangıcından itibaren bir-iki gün içinde ulaşılır ve bu düzey tedavi süresince devam eder. Maksimum terapötik süre üç saattir. Dozların tekrarlanmasıyla bu süre, tek doza göre yaklaşık bir saat kısalır. Gabapentin tedavisinin optimizasyonu için, aktif maddenin (gabapentin) plazma konsantrasyonunun izlenmesi gerekli değildir. Yemeklerle birlikte alınması gabapentinin biyoyararlanımını anlamlı olarak etkilemez. Gabapentin insanlarda metabolize edilmez ve karma fonksiyonlu hepatik oksidaz enzimlerini indüklemeyiz. Atılım hızı direkt olarak kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Oral yoldan 200 mg 14 °C ile işaretlenmiş gabapentin verildikten sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %20'si feçeste saptanmıştır. Renal klirens, gabapentin için başlıca atılım yoludur. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler (kreatinin klirensinin azalması), gabapentinin plazma klirensini azaltır ve yarılanma süresinin uzatır. Gabapentinin atılım hızı sabiti, plazma klirensi ve renal klirensi kreatinin klirensi ile orantılı olarak azalır. Gabapentin hemodiyaliz ile plazmadan uzaklaştırılabilir. Böbrek fonksiyonları kısıtlanmış olan veya hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda gabapentin dozunun ayarlanması önerilir.

Gabapentinin kontrendikasyonları ve dikkat edilmesi gereken durumlar:

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir. Absans gibi primer jeneralize nöbetlerde etkili değildir. Laktoz içerdiğinden dolayı galaktoz intoleransı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların %16'sında muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları [<3.3 mmol/l ya da ≥ 7.8 mmol/l (normal değer: 3.5-5.5 mmol/l)] gözlenmiştir. Bu nedenle, diyabetes

mellituslu hastalarda kan şekeri daha sık kontrol edilmeli ve gerekiyorsa antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda gabapentin dozu azaltılmalıdır. Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Bu nedenle, pankreatitin klinik semptomlarının ilk belirtileri (persistan karın ağrısı, bulantı ve tekrarlayan kusmalar) ortaya çıktığında gabapentin tedavisine derhal son verilmelidir. Ek olarak, pankreatitin erken tanısı için klinik araştırmalar ve uygun laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Antiepileptik ilaçlar, konvülsiyon sıklığının artması ihtimaline karşı birden bırakılmamalıdır. 3-12 yaş arası pediyatrik hastalarda gabapentin kullanımıyla beraber merkezi sinir sistemiyle ilişkili bazı yan etkiler görülmüştür. Bunlardan başlıcaları: Duygusal değişiklik (özellikle davranış problemleri), agresif davranışlar, konsantrasyon problemleri ve okul performansında değişiklikler dahil olmak üzere düşünce bozuklukları ve hiperkinezidir (özellikle yorulmama ve hiperaktivite). Gebelik kategorisi C'dir. Gabapentin insanlarda anne sütüne geçer.

Gabapentinin yan etkileri

Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler: Somnolans (uykuya eğilim), halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, kilo alma, sinirlilik, uykusuzluk, ataksi, nistagmus, parestezi ve iştahsızlıktır. Asteni, görme bozuklukları (ambliyopi ve diplopi), tremor, disartri, düşünce bozuklukları, amnezi, ağız kuruluğu, depresyon ve duygusal değişkenlikler seyrek olarak görülür. Dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, idrar kaçırma, iştah artışı, rinit, faranjit, miyalji, ödem, gingivitis, kaşıntı gibi yan etkiler de nadir olarak bildirilmiştir.

Gabapentin ile ilaç etkileşimleri

Fenitoin, valproik asit, karbamazepin ve fenobarbital ile gabapentin arasında ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu ilaçları kullanan hastaların tedavilerine gabapentin eklendiğinde başlangıçtaki plazma düzeylerinde anlamlı değişiklikler meydana gelmemiştir. Gabapentinin mide asidini nötralize eden magnezyum ya da alüminyum içeren ilaçlarla birlikte kullanılması gabapentinin biyoyararlanımını %24 oranında azaltabilir. Alkol ya da merkezi etkili ilaçlar, gabapentinin merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı yan etkilerini şiddetlendirebilir.

KETAMİN^{41,42,43,44}

Ketamin 1960'ta genel anestezi olarak üretilen bir fensiklidin türevidir. Fensiklidinin 1/10'u kadar potent olmakla birlikte, psikomimetik etkilerinin çoğuna sahiptir. Ketaminin S(+) ve R(-) olmak üzere 2 rasemik formu vardır. S(+) izomerin terapötik indeksi R(-) izomere göre 2.5 kat daha yüksektir. S(+)-ketaminin genel özellikleri ketamine benzer. Anestezi ve analjezik potansiyeli 2-4 kat daha yüksektir.

Ketamin her ne kadar anestezi olarak lisans almış olsa da; kanser hastalarındaki dirençli ağrı tedavisinde, nöropatik ağrı ve akut postoperatif ağrı da kullanılmıştır. S(+)-ketaminin intratekal uygulandığı nöropatik ağrılı kanser olgusunda yeterli analjezinin sağlandığı, ancak bu olgunun postmortem spinal kord ve sinir köklerinin histolojik incelemesinde patolojik değişimlerin saptandığı bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak S(+)-ketaminin toksikolojik çalışmaları yapılmadan klinikte kullanılmaması önerilmektedir. Ayrıca beyin gelişimine olası etkisi nedeniyle yenidoğanda kullanımı önerilmemektedir.

Etki mekanizması

İlk olarak beyindeki asosiyasyon yolları bloke eder. Sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu beyin bu iki bölgesi dissosiyasyon olmaktadır. Bu nedenle ketaminin yaptığı anesteziye "dissosiyatif anestezi" denmektedir. İlacın verilmesinden sonra dissosiyatif-kataleptik devreye giren hastanın gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülür. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izoledir, yani beyin afferent uyarıları alıp değerlendiremez. Psikolojik olarak ağırlıksızlık ve uzayda uçuş hissi sıklıkla vardır.

NMDA reseptörleri patolojik ağrının oluşumunda önemli rol oynarlar. Normal şartlarda spinal ve supraspinal seviyede postsinaptik membranda, magnezyum ile bloke durumda inaktif olarak bulunurlar. Eksitatory nörotransmitter glutamat ile açılan bu reseptör, Na⁺, K⁺ ve Ca⁺²'a karşı geçirgindir. Nörotransmitterin glutamat ile açılması halinde artan glutamat, NMDA reseptörünü açarak Ca⁺²'un spinal nöron içine girmesine sebep olmaktadır. NMDA reseptörlerinin glutamat ile açılıp hücre içine Ca⁺²'un girmesiyle başlayan süreç, nöronda intrasellüler olarak, patolojik ağrının oluşumuna zemin hazırlayan zincirleme pek çok biyokimyasal değişime neden olmaktadır. Bu değişimler spinal nöron nükleusunda gen ekspresyonuna ve

translokasyonuna yol açarak, hücrede zaman içinde morfolojik kalıcı değişikliklere neden olmaktadır. NMDA reseptörlerinin nosisepsiyondaki bu önemli rolünün anlaşılması, nonopioid mekanizmayla analjezi sağlama arayışı içinde olan ağrı tedavisinde, NMDA reseptör antagonisti olarak bilinen ketamine ilgiyi arttırmıştır.

Sistemlere etkisi

Solunum sistemi: Başlangıçta solunumda hafif depresyon olur ancak hava yolu açıktır. Öksürük, hıçkırık ve laringospazm nadiren görülür. Koruyucu refleksler aktif kalır, yutma devam eder. Larengeal refleksler de korunur. Ancak bu özellikler sedasyon veya opioid premedikasyonuyla kaybolabilir. Ketamin potent bir bronkodilatör olduğundan astmatik hastalar için iyi bir tercihtir.

Dolaşım sistemi: Ketamin arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini artırır. Bu indirek kardiyovasküler etkiler, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncında ve miyokard işindeki artış eşlik eder.

Santral sinir sistemi: Beyin kan akımı, metabolizma hızı, oksijen tüketimi ve beyin-omurilik sıvısı basıncını artırır. EEG’de orta ve yüksek amplitüdü yavaş teta aktivitesine neden olur. Bu aktivite analjezik etkiyle paralellik gösterir.

Diğer etkiler: Birçok orguda gözyaşı salgılanması ve terleme olur. Ciltte kendiliğinden geçen eritematöz döküntüler olabilir. İmmün sistemi deprese etmez. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve gücünü artırır.

Metabolizma

Yağda eririliği yüksektir. Öncelikle beyine ve kanlanması fazla olan dokulara gider. Zarları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır. Daha sonra diğer dokulara dağılır ve santral sinir sistemindeki etkileri bu dağılım sonunda ortadan kalkar. Karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır ve yıkım ürünleri böbreklerce atılır. Yıkım ürünlerinden olan norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin 1/3-1/5’i etkinliktedir. Bu bilincin dönmesinden sonra görülen uzun süreli sersemlik ve tam uyanamamayı açıklar. Ketaminin %4’ü idrarla değişmeden atılır.

Ketamin kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından, aynı etkiyi sağlamak üzere giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir.

Dozaj ve uygulama

İndüksiyon için iv olarak, %1'lik solüsyondan, erişkinlerde 1,5 mg/kg verilebilir. Etkisi 30-60 sn içinde başlar, 5-10 dk sürer. Analjezik etkisi 40 dk, amnezik etkisiyse iki saat sürer. Kas içi uygulamada 3-5 mg/kg doz verilebilir. Etkisi 3-5 dk içinde başlar, 10-20 dk sürer. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'i kadar tekrarlanabilir.

Uygulama yolları intravenöz, subkutan, epidural, transdermal, sublingual ve intranasal olarak sayılabilir.

Kontrendikasyonları

Psikiyatrik bozukluklar, epilepsi, hipertiroidi, kontrol edilmemiş hipertansiyon, anstabil angina pectoris, intrakraniyal ve intraoküler basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır.

İlaç etkileşimleri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisi ketaminle potansiyelize olur. Teofilin ketamin kombinasyonu nöbet oluşturabilir. Diazepam ketaminin kardiyovasküler etkilerini hafifletir ve eliminasyon yarı ömrünü uzatır. Sempatik antagonistler, ketaminin direk miyokardiyal depresan etkilerini ortaya çıkartır. Lityum ketaminin etki süresini uzatır.

ANESTEZİ DERİNLİĞİ^{45,46,47,48}

Vücudun ağırlı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezi derinliği iki antagonist faktör ile belirlenir; spesifik ilaç kullanımının neden olduğu farklı anestezi düzeylerine bağlı anestetik kısım ve santral sinir sistemi, somatik, otonomik fonksiyonlar ile bilinç düzeyini aktive eden cerrahi uyarı kısmı.

Anestezistin en önemli görevlerinden biri de hastanın, ağırlı ve diğer bazı zararlı uyarıyı hissedip hissetmediğini belirlemektir. Bunu belirlemek için de anestezi derinliği ile ilgili belirtilerin, bunların değerlendirme yöntemlerinin ve anestezi maddelerin etkinliğinin iyi bilinmesi gerekir. Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi vital fonksiyonları deprese ederek, bulber merkezlerin depresyonu ile koma ve ölüme neden olabilirken; yüzeysel anestezi, ağırlı ve zararlı uyarıyı, bunlara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeteri kadar önleyemediği için zararlı olabilmektedir. Yüzeysel anestezi altında cerrahi uyarılara

hipertansiyon, nabız hızında artma ve kas tonusunda artma şeklinde alınan yanıtlar, özellikle rezervleri kısıtlı kardiyak hastalarda tehlikeli olabilir.

Anestezi derinliğinin klinik belirtileri adrenerjik blokerler, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar ve izoflurana bağlı taşikardi gibi pek çok faktörden etkilenir. Günümüzde daha çok kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıtlar, solunumun düzeni, derinliği ve hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kası tonusu, hastanın air-wayi tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, diyafragmatik solunumun durumu, akciğerlerin esnekliği gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilebilmektedir. Burada en önemli ölçüt cerrahi kesinin bu belirtilerde yaptığı değişikliklerdir. Anestezi süresince bu tip klinik belirtilerin takibi, hemodinamik cevapların başka birçok faktörden de etkilenmesi nedeniyle, tek başına anestezi derinliğini izlemek için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle anestezi derinliğinin izlenmesinde hiç kuşkusuz en objektif yöntem elektroensefalografi (EEG) izlemidir.

ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)^{49,50,51,52}

EEG, beyin elektrik aktivitesinin kayıt ve izleminin yapıldığı bir sistemdir. Kortikal gri maddeden kaynaklanan eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerden kaynaklanır. Bu elektroensefalografik sinyal, aksiyon potansiyellerinden çok daha küçük olan postsinaptik potansiyellerden köken alır. Elektroensefalografik sinyal üç adet parametre kullanılarak tanımlanır: Amplitüd, frekans ve zaman. EEG monitörizasyonu, farmakodinamik değişikliklerin sürekli ölçümünü mümkün kılarak, anestezi derinliğinin bir göstergesi olabilir ve EEG anestezi süresince bilinç düzeyinin ölçümünü gösteren, doğruluğu kanıtlanmış bir metoddur.

Normal EEG'deki temel, olağan frekans uyanık hastadaki beta dizisidir. Bu yüksek frekanslı ve genellikle düşük amplitüdü sinyal sıklıkla uyanık beyinlerde tüm bölgelerden kayıt edilir. Gözlerin kapatılmasını takiben yüksek amplitüdü alfa sinyalleri en iyi oksipital bölge kaynaklı olarak açığa çıkarlar. Bu dönem anestezi etkisindeki temel uyku paternine benzer. Beyin aktivitesi yüksek frekanslı dalga oluşturduğunda aktivasyonda, yavaş frekanslı dalga oluşturduğunda ise depresyonda olarak tanımlanır. Daha yavaş frekanslar derin uykuyu tanımlar, yüzeysel uyku veya

hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunda EEG aktivasyondadır.

Anestezik ilaçlar elektroensefalografik dalgaların amplitüd ve frekansı üzerinde etkili olurlar. Açıkça her bir ilaç grubu doza bağımlı olarak elektroensefalografik etkide değişmeye sebep olur ve bu, bazal anestezi bağımlı elektroensefalografi olarak tanımlanır. Subanestezik dozlarda intravenöz ve inhalasyon ajanları da frontal beta aktivitesinde artmaya yol açarlar. EEG ısı değişimlerine, parsiyel karbondioksit değişimine, serebral hipoksi ve kas aktivitesi ile elektrokoter gibi etkenlere duyarlıdır. Maksimum EEG değişiklikleri anestezi altındayken frontal derivasyonlarda gözlenir.

Genel anestezi altındaki hastalarda beyin dalgalarında daha yavaş (düşük) frekansta ve daha geniş amplitüdde aktivite gözlenir.

Azotprotoksit; tek başına kullanıldığında dominant oksipital lob alfa ritminde frekans ve amplitüdde azalma, başka bir ajan ile kombine kullanıldığında ise o ajanın klinik ve elektroensefalografik etkisini artırma şeklinde etki eder.

Desfluran; diğer volatil ajanlar gibi, genel etki bazal anestezi bağımlı EEG paterni şeklindedir. Başlangıçta EEG'de aktivasyon, ardından aktivasyonda yavaşlama ve daha yüksek dozlarda elektriksel sessiz patern oluşur. Desfluranın klinik çalışmalarda epileptiform aktivite oluşturduğuna dair kanıt yoktur, hatta refrakter status epileptikus tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Opioidler; bu ajanlar ile bazal anestezi bağımlı elektroensefalografi paterni gözlenmez. Genellikle opioidler doza bağımlı olarak frekansta azalma, amplitüdde artmaya sebep olurlar. Komplet supresyon opioidlerle meydana gelmez ancak çok yüksek klinik dozlarda indüksiyondan sonra keskin dalga aktivitesinde artma gözlenir. Elektroensefalogram dalgalarının özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Elektroensefalogram dalgaları

Beta	13-30 Hz: Yüksek frekans, düşük amplitüd, uyanıklık sırasında hakim.
Alfa	9-12 Hz: Orta frekans, daha yüksek amplitüd, uyanık ama gözleri kapalı kişinin oksipital korteksinde izlenir.
Teta	4-8 Hz: Düşük frekans, hiçbir durumda hakim değil.
Delta	0-4 Hz: Çok düşük frekans, düşük veya yüksek amplitüd, derin koma ile uyumlu baskılanmış fonksiyonu gösterir (Sebebi; anestezi, metabolik faktörler veya hipoksi olabilir).

BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)^{53,54,55,56,57,58,59,60}

Rutin anestezi pratiğinde EEG monitörizasyonunun kullanılabileceğini kanıtlayan ilk monitör bispektral indekstir. 1997'den beri BİS (BIS; Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA) klinik uygulamaya girmiş ve kullanımı ile birlikte birçok deneysel araştırma yapılmıştır. Günümüzde bu monitör, sadece hipnozun monitörizasyonu ve anestezi sırasında, intraoperatif uyanıklık insidansını azaltmak için onaylanmıştır. BİS, hipnozun derecesini belirlemeye yönelik bir EEG türevidir. BİS'in üç önemli özelliği vardır:

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılardaki aktiviteyi göstermektedir ve bu durum uyku sırasında değişmektedir.

2. BİS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3. BİS beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Hem güç spektrum analizi hem de değişik frekansların faz değişiklikleri veya tutarlılık temel alınarak elde edilen değerler 0-100 aralığında normalize edilir. BİS düzeyi 90 ile 100 arasında iken uyanık durum, 70 ile 80 arasında bilinçli sedasyon, 60 ile 70 arasında derin sedasyon ve 40 ile 60 arası genel anestezi olarak tanımlanır. 0 ile 40 arasında BİS değeri düştükçe, patlayıcı EEG baskılanması ve 0 değerine gelindiğinde kortikal sessizlik oluşur (Tablo II).

Tablo II: Bispektral indeks skalası

BİS Düzeyi	Klinik	EEG
90-100	Uyanık, sözel uyarılara yanıt veriyor.	Normal, uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt.	Senkronize, yüksek frekanslı, aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt, derin sedasyon.	Beta dalga artımı
40-60	Cerrahi anestezi, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük.	Normalize düşük frekanslı aktivite
< 40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir. Koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş.	Suprese aktivite oranında artma
< 20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş.	Supresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok.	İzoelektrik hatta

BİS monitörünün kısımları

ASPECT A-2000 bispektral indeks izlem sistemi, ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile, dijital sinyal çevirici içeren olgu ara kablosu, BİS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar BİS uyumlu yazıcı ile basılabilmektedir.

Monitör 1,4 kg ağırlıkta, 17,5x17,5x10 cm boyutlardadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan BİS monitörü kullanımı kolay, küçük, operasyon odası kullanımına

uygun ve kalibrasyon gerektirmeyen bir formatta yapılmıştır.

BİS monitörünün parametreleri

BİS monitörünün ekranının sol üst köşesinde, BİS'in rakamsal değerleri okunur. Monitör ekranında mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromiyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR); grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve 'density spectral array' (DSA) izlenir. (Şekil 1)

BİS değeri SQI çubuk grafik EMG çubuk grafik Supresyon oranı



BİS değerlerinin değişim grafiği EEG dalgası

Şekil 1: BİS monitöründeki parametreler

BİS monitörü tek kanallı, ham EEG olarak trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi, sinyalin güvenilirliğini SQI çubuğu ile gösterir. SQI değerleri yüksek ise BİS değerleri daha güvenilirdir. Elektromiyelografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar.

BİS monitöründe EMG'de artışa yol açan bazı durumlar: Motor aktivite, ağrı, nöbet aktivitesi, göz hareketi ve algılayıcıların temassızlığıdır. Genellikle uyanma sırasında ortaya çıkan EMG aktivitesi, hasta yanıtsızken yüksek BİS değerleri görülmesinin nedenidir. Hasta tam paralizde olduğunda EMG aktivitesi ortaya çıkmazken, kas gevşetici kullanılmayan olgularda EMG aktivitesiyle BİS'in yükseldiği akılda tutulmalıdır. Yüksek EMG aktivitesi, BİS'in güvenilirliğini azaltır. Baskılanmış oran (SR), izoelektrik EEG trasesinin yüzdesini gösterir.

BİS hareket monitörü değildir. Buna rağmen hastanın insizyona hareket yanıtı için belirleyici olabilir. Ancak bu durum, uygulanan anestezi yöntemine bağlıdır. İzofluran ya da propofol gibi hipnotik ajanlar kullanıldığında BİS ve cilt insizyonuna yanıt arasında korelasyon gözlenirken, opioid analjezikler eklendiğinde korelasyon azalır ve yüzeysel EEG profiline, yani yüksek BİS değerlerine rağmen hastalarda insizyona yanıt görülmez. İnsizyona hareket yanıtı spinal kord aracılığıyla oluşturulduğundan, EEG ya da bilinç ve hafıza gibi daha yüksek kortikal fonksiyonlarda anesteziğin etkisiyle korelasyon göstermeyebilir.

BİS primer olarak hipnotiklerin EEG üzerindeki etkilerini ölçen bir anestezi derinliği ölçüm metodudur. Aynı zamanda opioidlerin, inhalasyon ajanlarının veya diğer hipnotik ajanların düşük ya da orta düzeydeki dozlarında daha etkili titrasyona olanak verir. BİS monitorizasyonu anesteziğin uygulanmasının hipnotik komponentini değerlendirmeye yardımcı eder. 40 ile 60 arasındaki BİS düzeyine göre hipnotik ajan dozunu titre etmek en uygun yaklaşımdır. Bu düzey büyük ihtimalle bilinçsizlik oluşturabilecek en uygun terapötik aralığı gösterir. Teorik olarak beyin durumunun monitorizasyonu, diğer monitörize parametreler ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ajan uygulanmasını daha iyi dengeleyebilir. EEG bispektral indeks ölçümü anesteziden uyanma sürecindeki göz açmanın değerlendirilmesinde de faydalı bir yoldur ve bu sürecin kısılmasına yardımcı olur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, çift kör çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde Etik Kurul izni alındıktan sonra, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı tarafından elektif olarak laparotomi planlanan 18-60 yaş arası, fizyolojik durumu ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II risk grubuna uyan 90 olguda yapıldı. Bilinen ilaç hipersensitivitesi olan, 18 yaş altı ve 60 yaş üstü olanlar, ideal vücut kitle indeksinden %20 fazla olan, ilaç ya da alkol kötüye kullanımı olanlar, kontrolsüz hastalığı (hipertansiyon, diyabet, bronşial astım) olanlar, düzenli gabapentin kullanım öyküsü olanlar, operasyondan önceki 24 saat içinde analjezik kullananlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Operasyondan önceki gece hastalarla görüşülerek HKA cihazını nasıl kullanacakları ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Tüm hastalar saat 22⁰⁰ da oral 5 mg diazepam ve 40 mg famotidin, sabah saat 07⁰⁰ da 5 mg diazepam ile premedike edildi. Ameliyat odasına alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbondioksit (ETCO₂), noninvaziv arter basıncı, BİS monitörizasyonları uygulandı. Hastaların preoperatif, entübasyon sonrası 5. dk, insizyonda, insizyon sonrası 5., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda kalp atım hızı (KAH), ortalama kan basınçları (OAB), ETCO₂, SpO₂, BİS ölçüldü ve operasyon sonundaki toplam tüketilen desfluran miktarları kayıt edildi. Anestezi induksiyonu için 2,5 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil iv verildikten sonra kas gevşemesi için 0,1 mg/kg iv vekuronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde %33 O₂-%66 N₂O karışımı ile %4-6 konsantrasyonda desfluran uygulandı. Kas gevşetici ihtiyacı olunca vekuronyum 0.03 mg/kg iv olarak uygulandı. İntraoperatif BİS; 45'in altında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 azalma olduğunda desfluran %1 azaltıldı, BİS değeri 55'in üzerine çıktığında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 artış olduğunda desfluran %1 artırıldı. Desfluran 6 iken BİS 55 üzerindeyse hastaya 0.5 µgr/kg fentanil iv olarak yapıldı.

Hastalar kura usulü 3 gruba ayrıldı. Grup K'ya; insizyondan 5 dk önce 0.3 mg/kg, cilt kapatılırken 0.2 mg/kg iv ketamin yapıldı. Grup G'ye; operasyondan 2 saat önce 600 mg oral gabapentin verildi. Grup SF'e ise insizyondan 5 dk önce ve cilt kapatılırken ketamin yerine serum fizyolojik verildi.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı. Postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile fentanil uygulandı. 100 ml SF içerisine 500 µgr fentanil eklendi ve 5 µgr/ml olacak şekilde ayarlandıktan sonra bolus 3 ml (15 µgr fentanil), kilitli kalma süresi 20 dk ve 1 saatlik limit 45 µgr olacak şekilde ayarlandı. Yükleme dozu verilmedi. Derlenme odasında hastanın ağrısı olursa ek olarak 30 µgr fentanil iv uygulandı ve postoperatif 15., 30. ve 45. dakika ile 1. saat KAH, OAB, solunum sayısı, istirahat-öksürükle VAS, Ramsay Sedasyon Skoru, ilk butona basma zamanı, toplam butona basma sayısı, verilen toplam fentanil miktarı, ek analjezik ihtiyacı, yan etkiler ve yapılan tedavisi kaydedildi. Hastalar derlenme odasında 1 saat takip edildikten sonra servise gönderildiler. Servise gönderilen hastanın 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saatlerinde aynı parametreler kaydedildi. Hastaların ek analjezik ihtiyacı olduğunda diclofenac sodyum (diclomec ampul, 75 mg) 12 saat arayla intramusküler olarak uygulandı.

Operasyondan 12 hafta sonra hastalarla telefonda görüşülerek insizyon bölgesinde ağrısı olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Power Analiz

Çalışmaya başlamadan önce yeterli olgu sayısını saptamak için; daha önce gabapentin kullanılmış bir çalışmada postoperatif fentanil tüketimleri göz önünde bulundurularak istatistiksel power analiz yapıldı.⁽³⁷⁾ α hata payı %5, β hata payı %20 olacak şekilde gabapentin grubundaki fentanil tüketimi 221.16 ± 52.39 µgr, plasebo grubunda 355.86 ± 42.04 µgr değerleri dikkate alındığında asgari olgu sayısı 28 olarak hesaplandı. Bu nedenle her gruba 30 hasta dahil edildi.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 13.0” programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler Ortalama \pm SS (standart sapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Parametrik koşullar sağlanamadığından nonparametrik test uygulandı. Üç grup olduğundan Kruskal Wallis testi uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkanlarda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Çok gözlü düzenlerde Ki-kare testi uygulandı. Pearson Ki-kare testine bakıldı. $P < 0.05$ anlamlı

kabul edildi. Risk faktörlerinin postoperatif kronik ağrıya etkisinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılıma uyanlara tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi, normal dağılıma uymayanlara Friedman testi uygulandı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi. İkili karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi yapıldı. $P<0.01$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

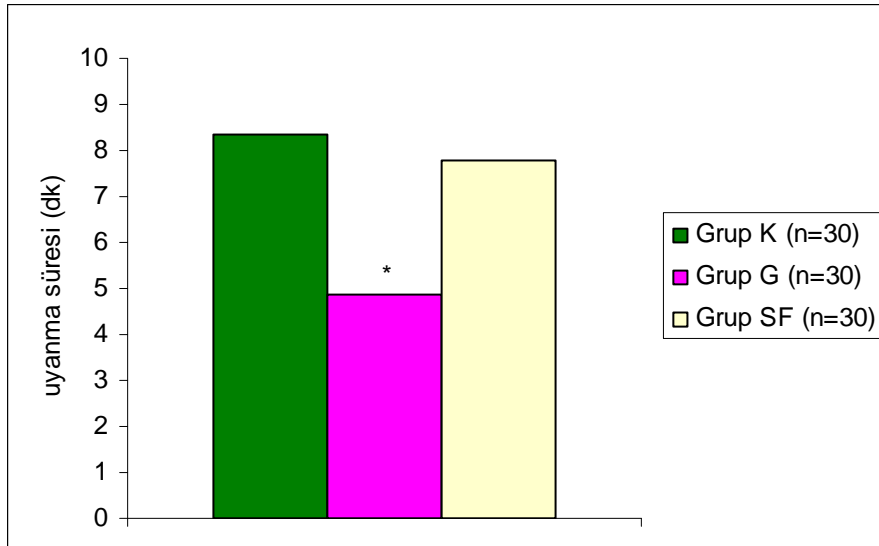
Gruplar arasında demografik veriler, anestezi ve cerrahi süresi, daha önce geçirilmiş operasyon öyküsü açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo III: Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort \pm SS).

	Grup K (n=30)	Grup G (n=30)	Grup SF (n=30)
Yaş (yıl)	41.10 \pm 7.17	45.17 \pm 8.03	45.43 \pm 6.90
Vücut kitle oranı (kg/cm ²)	24.03 \pm 3.26	25.27 \pm 2.83	25.57 \pm 2.61
Anestezi süresi (dk)	94.70 \pm 42.12	86.07 \pm 24.50	90.17 \pm 31.00
Cerrahi süre (dk)	82.17 \pm 35.80	75.53 \pm 24.00	78.36 \pm 30.13
Uyanma süresi (dk)	8.33 \pm 4.67	4.87 \pm 1.87*	7.80 \pm 4.29
Önceki operasyon (var/yok)	18/12	15/15	11/19

*: $p<0.05$ Grup K ve Grup SF'e göre

Gruplar arasında uyanma süreleri açısından fark bulundu. Grup G'de uyanma süreleri Grup K ve Grup SF'e göre düşüktü ($p<0.05$). Grup K ve Grup SF arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III) (Şekil 2).



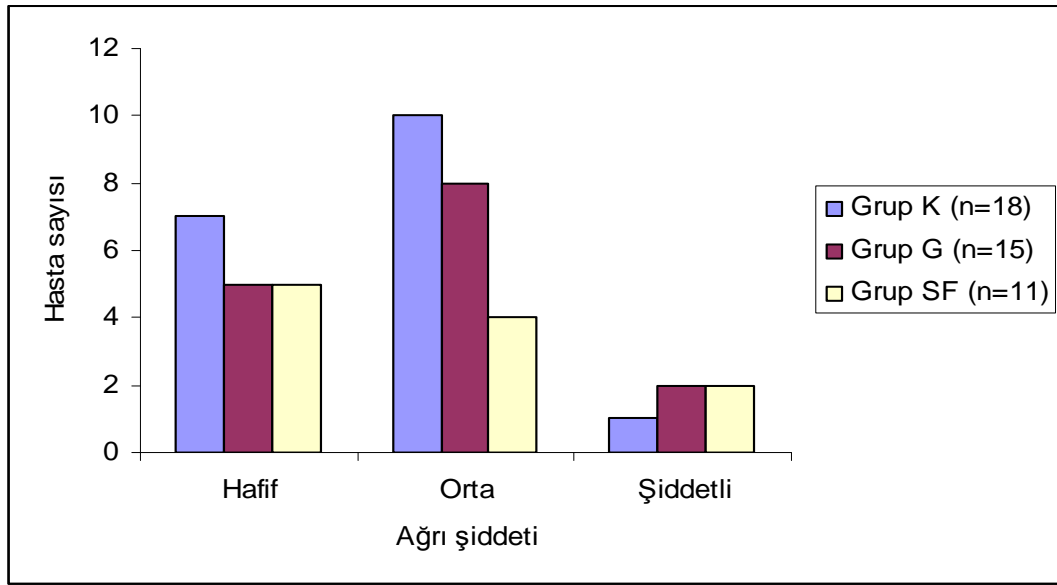
*: $p<0.05$ Grup K ve Grup SF'e göre

Şekil 2: Grupların uyanma süreleri (ort \pm SS).

Gruplar arasında önceden operasyon geçiren hastalarda; önceki operasyonları sonrası hissedilen ağrı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo IV) (Şekil 3).

Tablo IV: Grupların önceki operasyonları sonrası hissedilen ağrı seviyeleri [n,(%)].

Operasyon sonrası ağrı şiddeti	Grup K (n=18)	Grup G (n=15)	Grup SF (n=11)
Hafif	7 (38.9)	5 (33.3)	5 (45.5)
Orta	10 (55.6)	8 (53.3)	4 (36.4)
Şiddetli	1 (5.6)	2 (13.3)	2 (18.2)

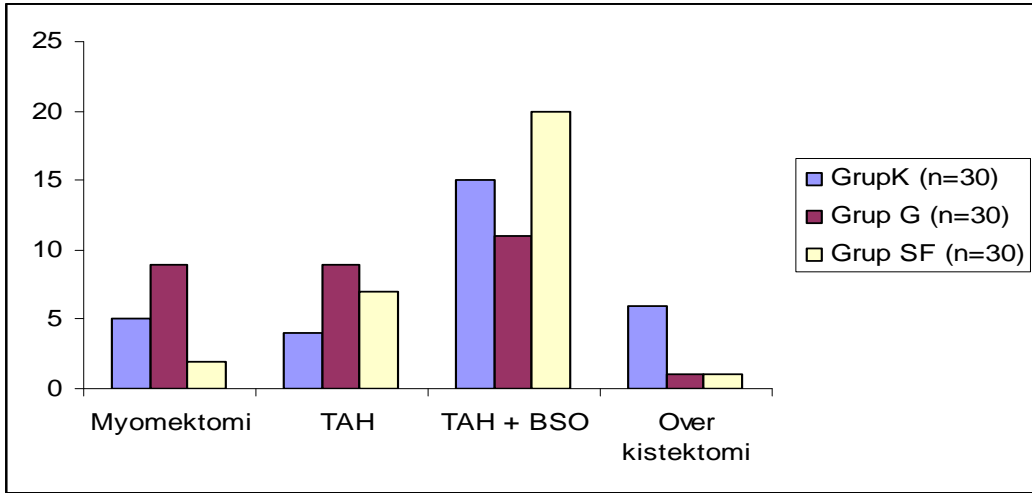


Şekil 3: Grupların önceki operasyonları sonrası hissedilen ağrı seviyeleri

Gruplar arasında geçirilen operasyon türleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo V) (Şekil 4).

Tablo V: Grupların operasyon türleri.

Operasyon türü	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Myomektomi	5	9	2
TAH	4	9	7
TAH+BSO	15	11	20
Over kistektomi	6	1	1



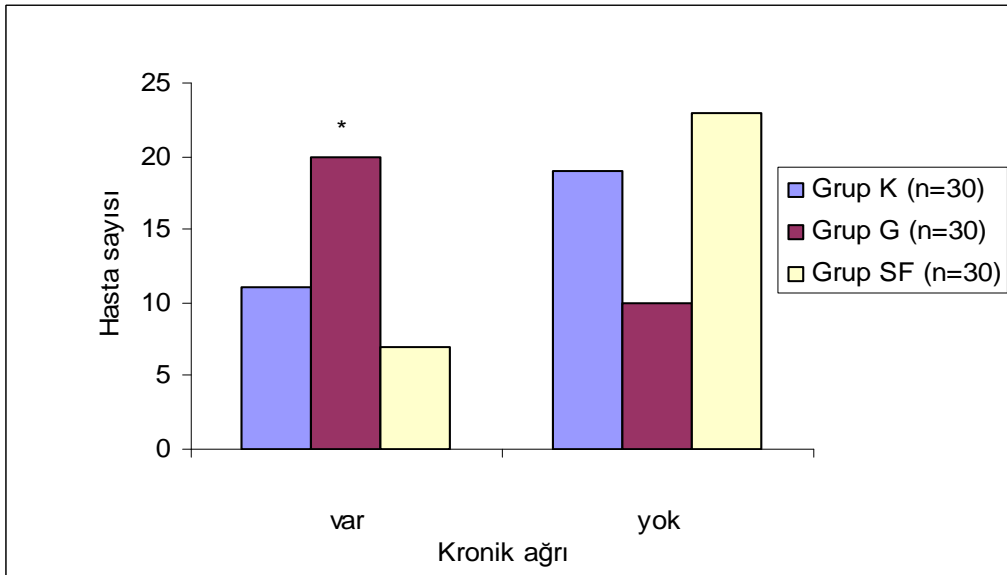
Şekil 4 : Grupların operasyon türleri.

Gruplar arasında preoperatif kronik ağrı varlığına bakıldığında; Grup G’de diğer gruplara göre anlamlı oranda daha fazla hastada kronik ağrı varlığı saptandı ($p < 0.001$) (Tablo VI) (Şekil 5).

Tablo VI: Grupların preoperatif kronik ağrı değerleri.

Preoperatif kronik ağrı	Grup K (N=30)	Grup G* (N=30)	Grup SF (N=30)
Var	11	20	7
Yok	19	10	23

*: $p < 0.001$ Grup K ve Grup SF’e göre



*: $p < 0.001$ Grup K ve Grup SF’e göre

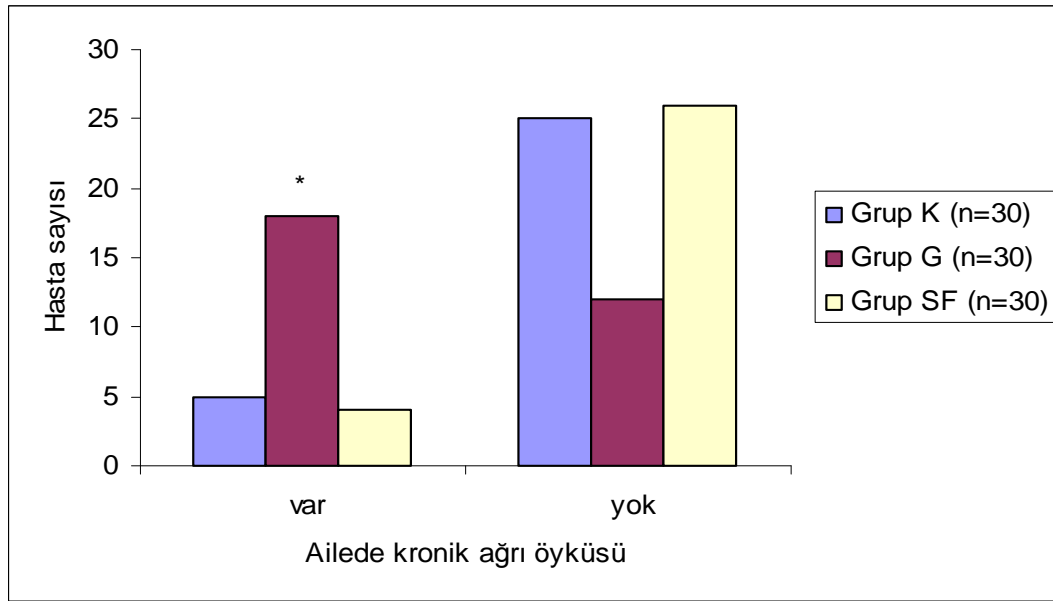
Şekil 5: Grupların preoperatif kronik ağrı değerleri.

Gruplar arasında ailede kronik ağrı varlığına bakıldığında Grup G’de diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla hastanın ailesinde kronik ağrı öyküsü saptandı ($p<0.001$) (Tablo VII) (Şekil 6).

Tablo VII: Hastaların ailesinde kronik ağrı öyküsünün varlığı.

Ailede kronik ağrı öyküsü	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Var	5	18*	4
Yok	25	12	26

*: $p<0.001$ Grup K ve Grup SF’e göre



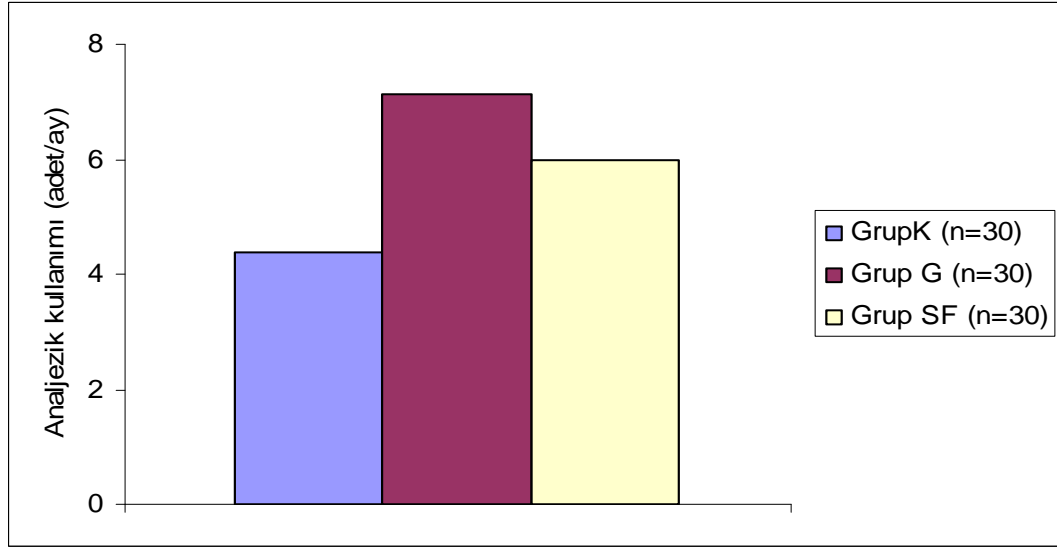
*: $p<0.001$ Grup K ve Grup SF’e göre

Şekil 6: Hastaların ailesinde kronik ağrı öyküsünün varlığı.

Gruplar arasında preoperatif analjezik tüketim sıklığı (hastaların bir ay içinde kullandıkları analjezik sayısı ortalamaları baz alınarak değerlendirildi) açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII) (Şekil 7).

Tablo VIII: Grupların analjezik tüketim sıklığı değerleri (ort ± SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Analjezik tüketim sıklığı (adet/ay)	4.37 ± 5.16	7.13 ± 7.04	5.97 ± 7.04

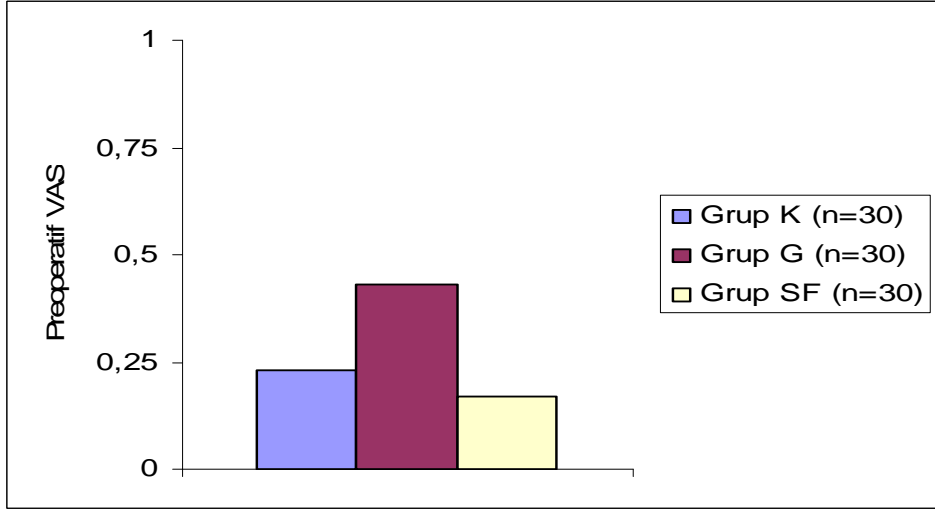


Şekil 7: Grupların analjezik tüketim sıklığı (ort ± SS).

Gruplar arasında operasyon başlamadan hemen önce bakılan preoperatif VAS değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo IX) (Şekil 8).

Tablo IX: Grupların preoperatif VAS değerleri (ort ± SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Preoperatif VAS	0.23 ± 0.50	0,43 ± 0.63	0.17 ± 0.38



Şekil 8: Grupların preoperatif VAS değerleri (ort ± SS).

Gruplar arasında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif KAH değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırıldığında: Tüm gruplarda postoperatif 15. dk KAH; postoperatif 30. dk, 45. dk ve 1. saate göre yüksek bulundu. Postoperatif 30. dk KAH; postoperatif 8., 12., 16., 24., 48. ve 72. saat KAH'na göre düşük bulundu. Postoperatif 45.dk KAH; postoperatif 8., 12., 16. ve 24.saat KAH'na göre düşük bulundu. Postoperatif 1. saat KAH; postoperatif 8., 12., 16., 24., ve 48. saat KAH'na göre düşük bulundu. Postoperatif 2. saat KAH; postoperatif 8., 12. ve 16. saat KAH'na göre düşük bulundu. Postoperatif 6. saat KAH; postoperatif 8. saat KAH'na göre düşük bulundu. Postoperatif 16. saat KAH; postoperatif 96. saat KAH'na göre yüksek bulundu ($p<0.01$) (Tablo X) (Şekil 9).

Tablo X: Grupların kalp atım hızı değerleri (ort ± SS).

KAH /dk	Grup K (n=30)	Grup G (n=30)	Grup SF (n=30)
t ₁	85.60 ± 14.03	84.30 ± 14.80	87.17 ± 14.01
t ₂	81.40 ± 13.54	79.43 ± 12.86	77.20 ± 14.01
t ₃	75.90 ± 10.69	72.20 ± 9.68	74.87 ± 15.93
t ₄	73.27 ± 12.03	72.93 ± 10.38	70.07 ± 12.13
t ₅	73.03 ± 9.97	71.13 ± 10.16	70.20 ± 12.88
t ₆	75.27 ± 10.09 ^a	73.77 ± 9.75 ^a	71.30 ± 9.86 ^a
t ₇	72.07 ± 9.49	74.07 ± 8.03	72.43 ± 10.31
t ₈	73.78 ± 10.54	75.75 ± 10.63	73.67 ± 8.72
t ₉	73.44 ± 8.69	76.71 ± 11.27	73.33 ± 10.45
t ₁₀	74.33 ± 11,59 [*]	76.93 ± 13.47 [*]	77.03 ± 14.79 [*]
t ₁₁	71.37 ± 9.60	74.06 ± 11.32	72.90 ± 11.90
t ₁₂	72.13 ± 10.08 [♦]	73.20 ± 12.00 [♦]	73.07 ± 11.97 [♦]
t ₁₃	73.50 ± 10.36	72.53 ± 10.77	72.55 ± 10.87
t ₁₄	74.87 ± 7.64 ^µ	73.73 ± 10.22 ^µ	73.83 ± 8.69 ^µ
t ₁₅	75.03 ± 6.49	74.20 ± 8.39	74.70 ± 7.94
t ₁₆	76.03 ± 7.30 [•]	73.80 ± 7.69 [•]	76.13 ± 7.88 [•]
t ₁₇	75.67 ± 6.22	77.33 ± 7.87	76.39 ± 7.26
t ₁₈	76.20 ± 5.57	78.00 ± 9.05	76.44 ± 7.50
t ₁₉	76.90 ± 5.93 ^Ψ	78.87 ± 7.40 ^Ψ	74.57 ± 8.12 ^Ψ
t ₂₀	76.47 ± 6.98	78.00 ± 5.85	74.87 ± 6.70
t ₂₁	76.33 ± 6.33	77.40 ± 5.46	74.47 ± 6.40
t ₂₂	76.33 ± 7.09	77.13 ± 6.55	73.47 ± 6.17
t ₂₃	76.53 ± 8.42	76.07 ± 4.86	72.60 ± 5.44

[•]: p<0.01 (postoperatif 8., 12., 16. ve 24.saat KAH'na göre düşük KAH)

^Ψ: p<0.01 (postoperatif 96. saat KAH'na göre anlamlı olarak yüksek KAH)

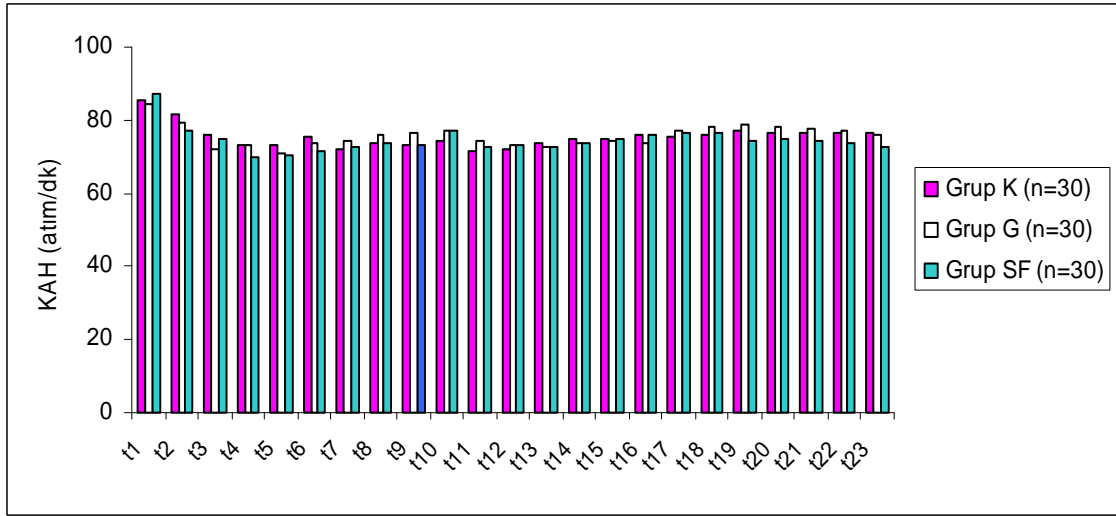
^a: p<0.01(postoperatif 8., 12., 16., 24., 48. ve 72. saat KAH'na göre anlamlı olarak düşük KAH)

^{*}: p<0.01(postoperatif 30. dk, 45. dk ve 1. saate göre anlamlı olarak yüksek KAH)

[♦]: p<0.01 (postoperatif 8., 12., 16., 24., ve 48. saat KAH'na göre anlamlı olarak düşük KAH)

^µ: p<0.01 (postoperatif 8., 12., 16 saat KAH'na göre anlamlı olarak düşük KAH)

[•]: p<0.01 (postoperatif 8. saat KAH'na göre anlamlı olarak düşük KAH)



Şekil 9: Grupların kalp atım hızı değerleri (ort ± SS).

t₁: preoperatif KAH

t₂: entübasyon sonrası 5. dk KAH

t₃: insizyonda KAH

t₄: insizyon sonrası 5. dk KAH

t₅: insizyon sonrası 15. dk KAH

t₆: insizyon sonrası 30. dk KAH

t₇: insizyon sonrası 45. dk KAH

t₈: insizyon sonrası 60. dk KAH

t₉: insizyon sonrası 90. dk KAH

t₁₀: postoperatif 15. dk KAH

t₁₁: postoperatif 30. dk KAH

t₁₂: postoperatif 45. dk KAH

t₁₃: postoperatif 1. saat KAH

t₁₄: postoperatif 2. saat KAH

t₁₅: postoperatif 4. saat KAH

t₁₆: postoperatif 6. saat KAH

t₁₇: postoperatif 8. saat KAH

t₁₈: postoperatif 12. saat KAH

t₁₉: postoperatif 16. saat KAH

t₂₀: postoperatif 24. saat KAH

t₂₁: postoperatif 48. saat KAH

t₂₂: postoperatif 72. saat OAB

t₂₃: postoperatif 96. saat OAB

Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif ortalama arter basıncı (OAB) değerleri karşılaştırıldığında; entübasyonun 5. dakikasında Grup SF'de OAB, Grup G ve Grup K'ya göre yüksek, insizyonun 5. dakikasında Grup G'de Grup K ve Grup SF'e göre yüksek, insizyonun 30. dakikasında Grup K'da Grup G ve Grup SF'e göre düşük, insizyonun 60. dakikasında Grup SF ve Grup G'de Grup K'ya göre değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arasında postoperatif OAB değerleri karşılaştırıldığında; postoperatif 2. saatte Grup SF'de Grup G ve Grup K'ya göre

yüksek, postoperatif 48. saatte Grup SF ve G de Grup K'ya göre OAB değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda preoperatif OAB değerleri; entübasyon sonrası 5. dk, insizyon, insizyon sonrası 5., 15. dk, postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm gruplarda entübasyon sonrası 5. dk OAB değerleri; insizyon sonrası 5., 15., 30., 45., 60., 90. dk, postoperatif 15., 30., 45. dk, 1., 16., 24., 48., 72., 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm gruplarda insizyondaki OAB değerleri; insizyon sonrası 5., 15., 30., 45., 60., 90. dk, postoperatif 15., 30., 45. dk ve 1. saat OAB değerlerine göre düşük, postoperatif 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm gruplarda insizyon sonrası 5. dk OAB değerleri; insizyon sonrası 30., 45. ve 60. dk, postoperatif 15. dk OAB değerlerine göre anlamlı olarak düşük, postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsizyon sonrası 15. dk OAB değerleri; postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsizyon sonrası 30. dk OAB değerleri; postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsizyon sonrası 45. dk OAB değerleri; postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsizyon sonrası 60. dk OAB değerleri; postoperatif 45. dk, 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsizyon sonrası 90. dk OAB değerleri; postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96. saat OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Postoperatif 15. dakikada OAB değerleri; Grup K'da postoperatif 45. dk, 1. 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72., ve 96. saat OAB değerine göre, Grup G ve SF'de postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72., ve 96. saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 30. dakikada OAB değerleri tüm gruplarda postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 45. dakikada OAB değerleri; Grup K ve G'de postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre, Grup SF'de postoperatif 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 1. saatte OAB değerleri; Grup K ve SF'de

postoperatif 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre, Grup G'de ise 2., 4., 6., 12., 16., 24., 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 2. saatte OAB değerleri; Grup K'da postoperatif 48. saat OAB değerine göre, Grup G ve SF'de postoperatif 48., 72. ve 96 saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 4. ve 6. saatte OAB değerleri; Grup SF'de postoperatif 48., 72.ve 96. saatte OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 8. saatte OAB değerleri; Grup K'da postoperatif 48. ve 96. saat OAB değerine göre, Grup G'de 72. saat OAB değerine göre, Grup SF'de 96. saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif 16. saatte OAB değerleri; Grup SF'de postoperatif 48. ve 96. saat OAB değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). (Tablo XI, Şekil 10)

Tablo XI: Grupların ortalama arter basıncı değerleri (ort \pm SS).

OAB (mmHg)	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	95.73 \pm 14.76	101.37 \pm 15.10	102.73 \pm 13.34
t ₂	83.87 \pm 14.40	87.77 \pm 13.04	93.73 \pm 16.02*
t ₃	83.87 \pm 9.84	90.23 \pm 12.31	89.40 \pm 16.25
t ₄	87.40 \pm 10.98	98.30 \pm 16.96 ^v	94.07 \pm 16.06
t ₅	93.10 \pm 17.79	98.90 \pm 10.58	100.97 \pm 12.96
t ₆	90.37 \pm 14.77 [^]	101.70 \pm 11.89	100.20 \pm 9.39
t ₇	95.50 \pm 13.41	101.07 \pm 14.37	100.71 \pm 12.87
t ₈	97.70 \pm 11.17	104.21 \pm 12.94 ^u	105.58 \pm 13.74
t ₉	93.56 \pm 12.40	105.71 \pm 10.89	103.59 \pm 10.71
t ₁₀	96.60 \pm 11.32	99.63 \pm 19.31	100.73 \pm 14.12
t ₁₁	93.73 \pm 10.77	99.10 \pm 16.40	98.33 \pm 13.00
t ₁₂	91.97 \pm 9.10	97.80 \pm 16.53	96.53 \pm 13.30
t ₁₃	92.10 \pm 10.36	97.77 \pm 15.25	98.33 \pm 12.99
t ₁₄	84.03 \pm 13.14	87.37 \pm 9.73	92.06 \pm 12.43 ^{oo}
t ₁₅	84.83 \pm 15.18	84.77 \pm 12.28	90.73 \pm 10.39
t ₁₆	83.57 \pm 11.86	86.50 \pm 11.76	89.30 \pm 10.78
t ₁₇	85.13 \pm 10.74	88.87 \pm 13.91	89.27 \pm 12.63
t ₁₈	82.00 \pm 10.36	85.63 \pm 13.16	88.96 \pm 11.33
t ₁₉	80.93 \pm 6.14	85.03 \pm 11.81	86.23 \pm 9.54
t ₂₀	80.73 \pm 8.83	83.27 \pm 9.93	86.03 \pm 8.62
t ₂₁	79.30 \pm 6.81 ^x	84.00 \pm 8.81	83.73 \pm 7.38
t ₂₂	80.60 \pm 8.12	81.33 \pm 7.87	84.47 \pm 7.41
t ₂₃	79.67 \pm 6.34	82.57 \pm 8.05	82.90 \pm 7.76

*: p<0.05 (Grup G ve K'ya göre)

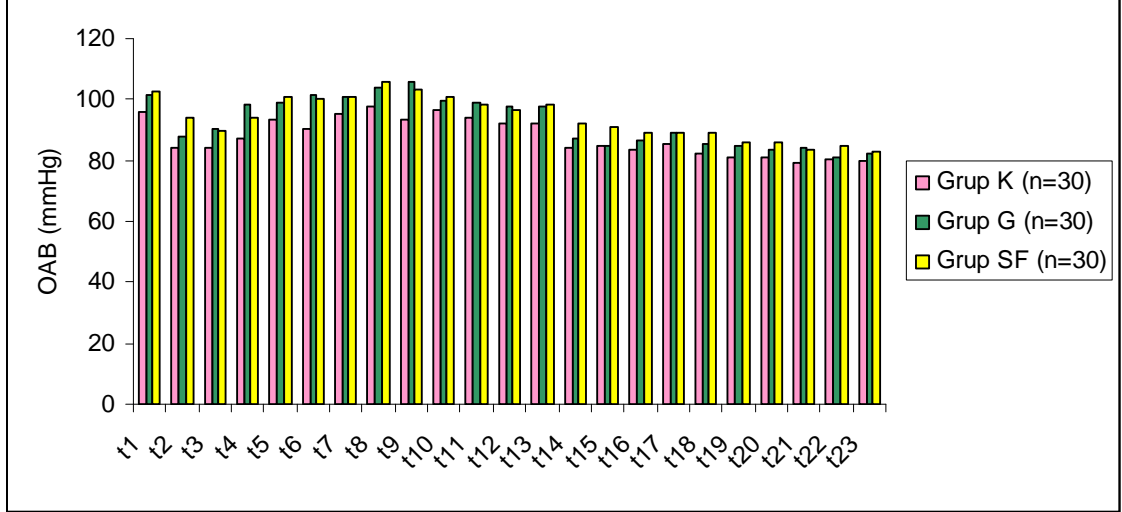
∞: p<0.05 (Grup G ve K'ya göre)

♥: p<0.05 (Grup K ve SF'egöre)

✱: p<0.05 (Grup G ve SF'egöre)

♠: p<0.05 (Grup G ve SF'egöre)

♣: p<0.05 (Grup G ve SF'egöre)



Şekil 10: Grupların ortalama arter basıncı değerleri (ort ± SS).

t₁: preoperatif OAB

t₁₂: postoperatif 45. dk OAB

t₂: entübasyon sonrası 5. dk OAB

t₁₃: postoperatif 1. saat OAB

t₃: insizyonda OAB

t₁₄: postoperatif 2. saat OAB

t₄: insizyon sonrası 5. dk OAB

t₁₅: postoperatif 4. saat OAB

t₅: insizyon sonrası 15. dk OAB

t₁₆: postoperatif 6. saat OAB

t₆: insizyon sonrası 30. dk OAB

t₁₇: postoperatif 8. saat OAB

t₇: insizyon sonrası 45. dk OAB

t₁₈: postoperatif 12. saat OAB

t₈: insizyon sonrası 60. dk OAB

t₁₉: postoperatif 16. saat OAB

t₉: insizyon sonrası 90. dk OAB

t₂₀: postoperatif 24. saat OAB

t₁₀: postoperatif 15. dk OAB

t₂₁: postoperatif 48. saat OAB

t₁₁: postoperatif 30. dk OAB

t₂₂: postoperatif 72. saat OAB

t₂₃: postoperatif 96. saat OAB

Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri açısından fark yoktu (p>0.05). Grup içi karşılaştırmadaysa; her grupta preoperatif BİS değeri intraoperatif BİS değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.01). Grup K'da; entübasyonun 5. dakikasındaki BİS değeri insizyondaki BİS değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grup SF'de; insizyonun 5. dakikasındaki BİS değeri, insizyondaki BİS

değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo XII, Şekil 11).

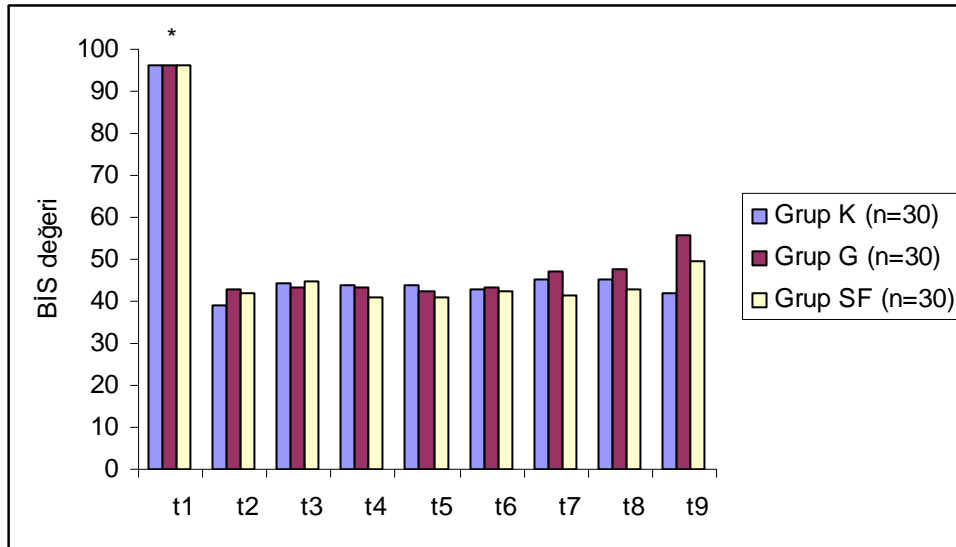
Tablo XII: Grupların preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri (ort ± SS).

BİS	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	96.07 ± 2.49*	96.00 ± 1.72*	96.10 ± 2.28*
t ₂	39.03 ± 9.46 ^q	42.77 ± 10.49	41.90 ± 10.19
t ₃	44.33 ± 9.37	43.50 ± 8.83	44.63 ± 9.09
t ₄	43.93 ± 7.37	43.27 ± 7.24	40.77 ± 7.31 ⁼
t ₅	43.63 ± 5.89	42.30 ± 5.65	40.77 ± 7.31
t ₆	42.70 ± 8.45	43.57 ± 6.75	42.37 ± 6.85
t ₇	45.18 ± 14.01	47.10 ± 11.97	41.39 ± 5.31
t ₈	45.39 ± 13.70	47.58 ± 12.64	43.08 ± 8.74
t ₉	41.89 ± 7.37	55.86 ± 14.98	49.33 ± 12.96

*: $p<0.01$ (İntraoperatif BİS değerlerine göre)

^q: $p<0.01$ (Grup K'da insizyondaki BİS'e göre)

⁼: $p<0.01$ (Grup SF'de insizyondaki BİS'e göre)



Şekil 11: Grupların preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri (ort ± SS).

t₁: preoperatif BİS

t₆: insizyon sonrası 30. dk BİS

t₂: entübasyon sonrası 5. dk BİS

t₇: insizyon sonrası 45. dk BİS

t₃: insizyonda BİS

t₈: insizyon sonrası 60. dk BİS

t₄: insizyon sonrası 5. dk BİS

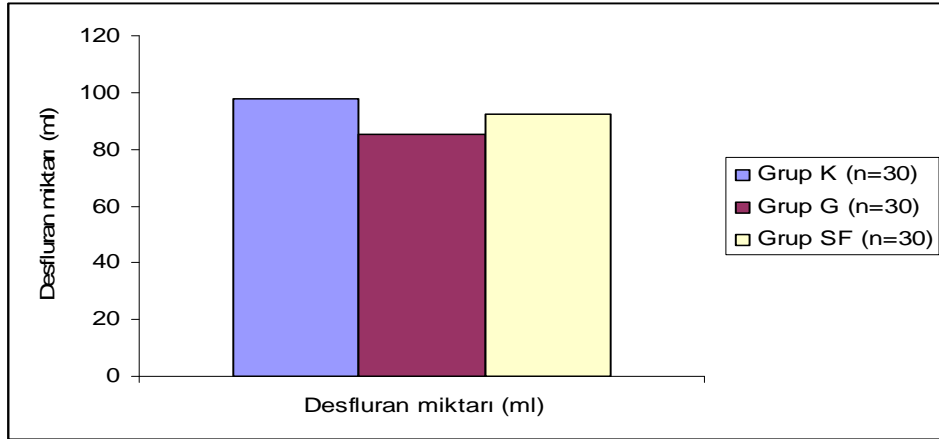
t₉: insizyon sonrası 90. dk BİS

t₅: insizyon sonrası 15. dk BİS

Gruplar arasında total desfluran tüketimi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XIII, Şekil 12).

Tablo XIII: Grupların toplam tüketilen desfluran miktarları (ml) (ort \pm SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Desfluran miktarı (ml)	97.67 \pm 35.86	85.27 \pm 27.12	92.17 \pm 32.10



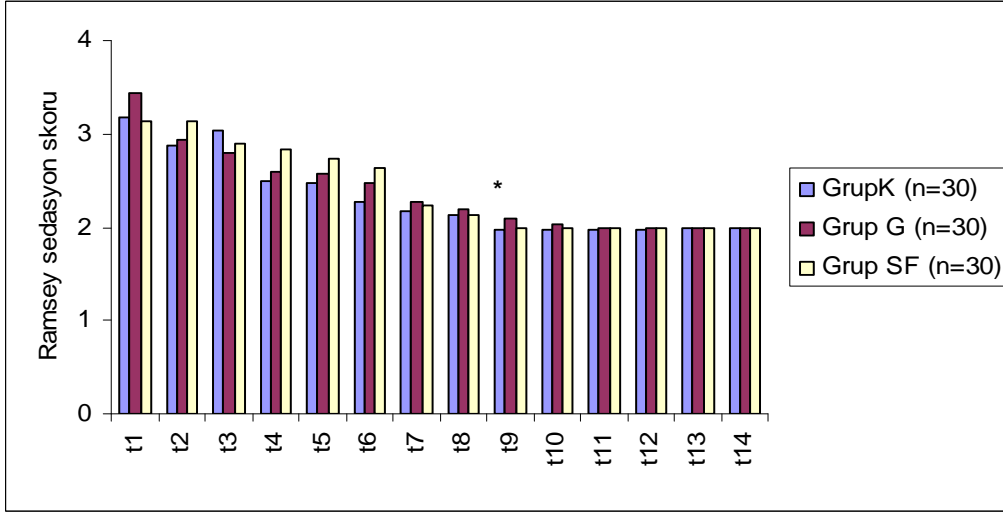
Şekil 12: Grupların toplam tüketilen desfluran miktarları (ml) (ort \pm SS).

Gruplar arasında Ramsay Sedasyon skoru değerlendirildiğinde; postoperatif 12. saatte Grup G'ye göre Grup K'da değerler anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo XIV, Şekil 13).

Tablo XIV: Grupların Ramsay sedasyon değerleri (ort \pm SS).

Sedasyon Skoru	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t₁	3.17 \pm 1.32	3.43 \pm 1.44	3.13 \pm 0.82
t₂	2.87 \pm 1.07	2.93 \pm 1.08	3.13 \pm 1.11
t₃	3.03 \pm 3.03	2.80 \pm 1.06	2.90 \pm 1.21
t₄	2.50 \pm 1.20	2.60 \pm 0.97	2.83 \pm 1.26
t₅	2.47 \pm 1.14	2.57 \pm 0.94	2.73 \pm 1.11
t₆	2.27 \pm 0.69	2.47 \pm 0.86	2.63 \pm 1.03
t₇	2.17 \pm 0.46	2.27 \pm 0.64	2.23 \pm 0.57
t₈	2.13 \pm 0.43	2.20 \pm 0.55	2.13 \pm 0.35
t₉	1.97 \pm 0.18*	2.10 \pm 0.31	2.00 \pm 0.00
t₁₀	1.97 \pm 0.18	2.03 \pm 0.18	2.00 \pm 0.00
t₁₁	1.97 \pm 0.18	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00
t₁₂	1.97 \pm 0.18	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00
t₁₃	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00
t₁₄	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00

*: $p<0.05$ (Grup G'ye göre)



*: $p < 0.05$ (Grup G'ye göre)

Şekil 13: Grupların Ramsay sedasyon değerleri (ort ± SS).

t₁: postoperatif 15. dk

t₈: postoperatif 8. saat

t₂: postoperatif 30. dk

t₉: postoperatif 12. saat

t₃: postoperatif 45. dk

t₁₀: postoperatif 16. saat

t₄: postoperatif 1. saat

t₁₁: postoperatif 24. saat

t₅: postoperatif 2. saat

t₁₂: postoperatif 48. saat

t₆: postoperatif 4. saat

t₁₃: postoperatif 72. saat

t₇: postoperatif 6. saat

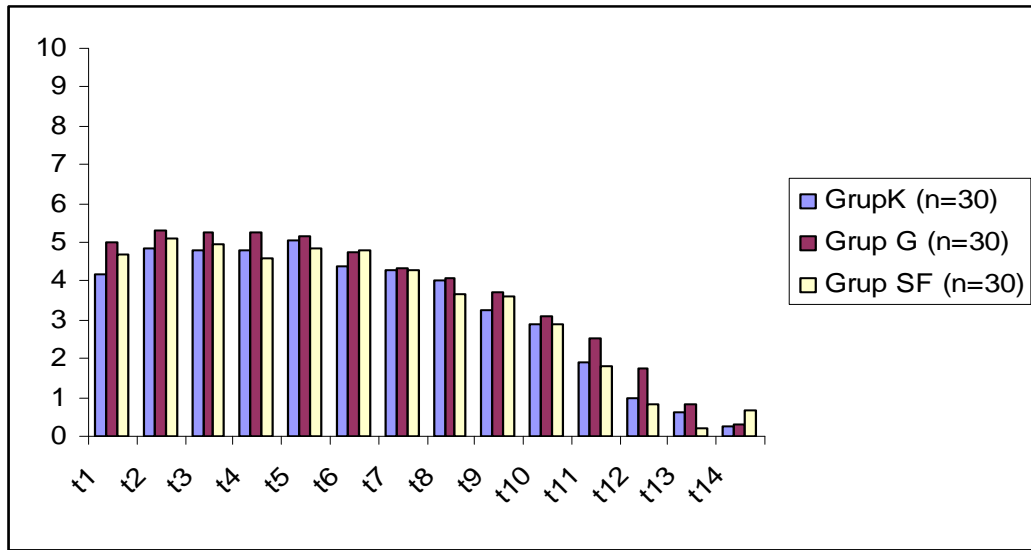
t₁₄: postoperatif 96. saat

Gruplar arasında postoperatif istirahat VAS değerlerine bakıldığında; postoperatif 48. saatte Grup SF'deki istirahat VAS değeri Grup K ve Grup G'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo XV, Şekil 14).

Tablo XV: Grupların postoperatif istirahat VAS değerleri (ort \pm SS).

İstirahat VAS	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	4.20 \pm 2.94	5.00 \pm 2.15	4.67 \pm 2.23
t ₂	4.87 \pm 2.67	5.33 \pm 1.69	5.10 \pm 2.21
t ₃	4.77 \pm 2.43	5.27 \pm 1.70	4.93 \pm 2.02
t ₄	4.77 \pm 1.85	5.27 \pm 1.53	4.57 \pm 1.92
t ₅	5.07 \pm 2.02	5.13 \pm 1.55	4.87 \pm 1.80
t ₆	4.40 \pm 1.85	4.73 \pm 1.53	4.80 \pm 1.63
t ₇	4.27 \pm 1.87	4.33 \pm 1.83	4.27 \pm 1.46
t ₈	4.00 \pm 1.97	4.07 \pm 1.93	3.67 \pm 1.67
t ₉	3.27 \pm 1.86	3.73 \pm 1.80	3.60 \pm 1.69
t ₁₀	2.87 \pm 2.01	3.07 \pm 1.80	2.87 \pm 1.72
t ₁₁	1.93 \pm 1.93	2.53 \pm 1.57	1.80 \pm 1.52
t ₁₂	1.00 \pm 1.55	1.73 \pm 1.64	0.80 \pm 1.00*
t ₁₃	0.60 \pm 1.30	0.80 \pm 1.24	0.20 \pm 0.61
t ₁₄	0.27 \pm 0.87	0.33 \pm 0.92	0.67 \pm 0.37

* : p<0.05 (Grup G ve Grup K'ya göre)



Şekil 14: Grupların postoperatif istirahat VAS değerleri (ort \pm SS).

t₁: postoperatif 15. dk
t₂: postoperatif 30. dk
t₃: postoperatif 45. dk
t₄: postoperatif 1. saat
t₅: postoperatif 2. saat
t₆: postoperatif 4. saat
t₇: postoperatif 6. saat

t₈: postoperatif 8. saat
t₉: postoperatif 12. saat
t₁₀: postoperatif 16. saat
t₁₁: postoperatif 24. saat
t₁₂: postoperatif 48. saat
t₁₃: postoperatif 72. saat
t₁₄: postoperatif 96. saat

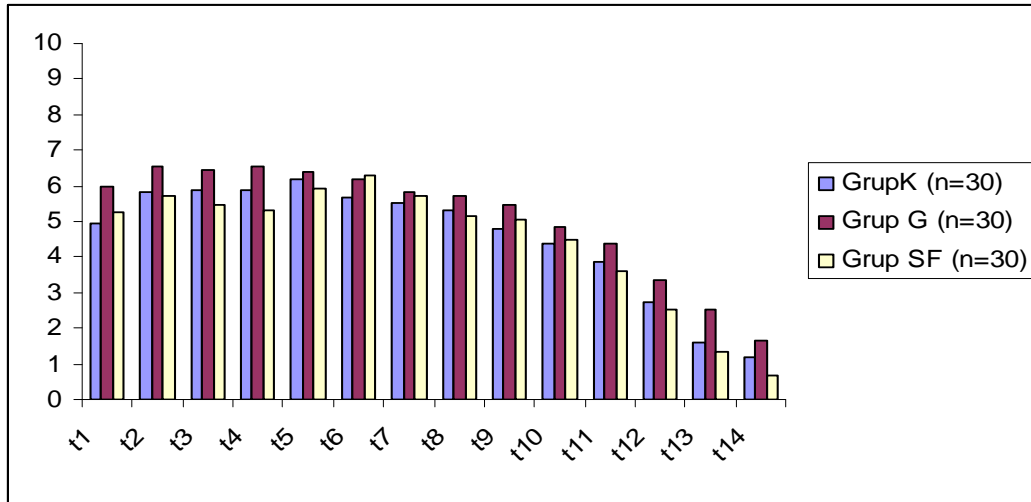
Gruplar arasında postoperatif öksürükle VAS değerlerine bakıldığında; postoperatif 72. ve 96. saat Grup SF'deki değerler Grup G ve Grup K'ya göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Tablo XVI, Şekil 15).

Tablo XVI: Grupların postoperatif öksürükle VAS değerleri (ort \pm SS).

Öksürük VAS	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	4.93 \pm 3.51	6.00 \pm 2.83	5.27 \pm 2.53
t ₂	5.80 \pm 3.17	6.53 \pm 2.16	5.70 \pm 2.56
t ₃	5.90 \pm 2.76	6.46 \pm 2.08	5.47 \pm 2.40
t ₄	5.90 \pm 2.32	6.53 \pm 1.74	5.30 \pm 2.34
t ₅	6.20 \pm 2.31	6.40 \pm 1.77	5.93 \pm 2.26
t ₆	5.67 \pm 2.29	6.20 \pm 1.85	6.27 \pm 2.15
t ₇	5.53 \pm 2.45	5.80 \pm 2.25	5.73 \pm 1.95
t ₈	5.33 \pm 2.37	5.73 \pm 2.15	5.13 \pm 2.21
t ₉	4.80 \pm 2.14	5.47 \pm 1.96	5.07 \pm 2.27
t ₁₀	4.40 \pm 1.99	4.87 \pm 1.80	4.47 \pm 2.21
t ₁₁	3.87 \pm 1.96	4.40 \pm 1.61	3.60 \pm 1.77
t ₁₂	2.73 \pm 1.86	3.33 \pm 1.60	2.53 \pm 1.38
t ₁₃	1.60 \pm 1.85	2.53 \pm 1.48	1.33 \pm 1.32 [♦]
t ₁₄	1.20 \pm 1.54	1.67 \pm 1.18	0.67 \pm 1.09 [♥]

♦: $p<0.05$ (Grup G ve Grup K'ya göre)

♥: $p<0.05$ (Grup G ve Grup K'ya göre)



Şekil 15: Grupların postoperatif öksürükle VAS değerleri (ort \pm SS)

t₁: postoperatif 15. dk

t₄: postoperatif 1. saat

t₂: postoperatif 30. dk

t₅: postoperatif 2. saat

t₃: postoperatif 45. dk

t₆: postoperatif 4. saat

t₇: postoperatif 6. saat

t₁₁: postoperatif 24. saat

t₈: postoperatif 8. saat

t₁₂: postoperatif 48. saat

t₉: postoperatif 12. saat

t₁₃: postoperatif 72. saat

t₁₀: postoperatif 16. saat

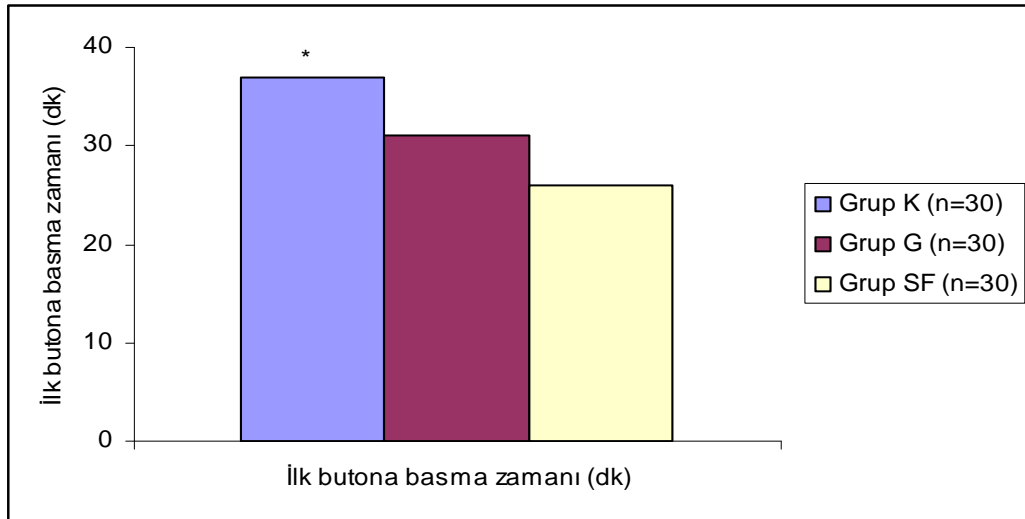
t₁₄: postoperatif 96. saat

Gruplar arasında HKA’de ilk butona basma zamanlarına bakıldığında Grup K Grup SF’e göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,01$) (Tablo XVII , Şekil 16).

Tablo XVII: Grupların ilk butona basma zamanları (ort ± SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
İlk butona basma zamanı (dk)	37 ± 17.05*	31.00 ± 14.17	26.00 ± 11.10

* : $p<0.01$ (Grup SF’e göre)



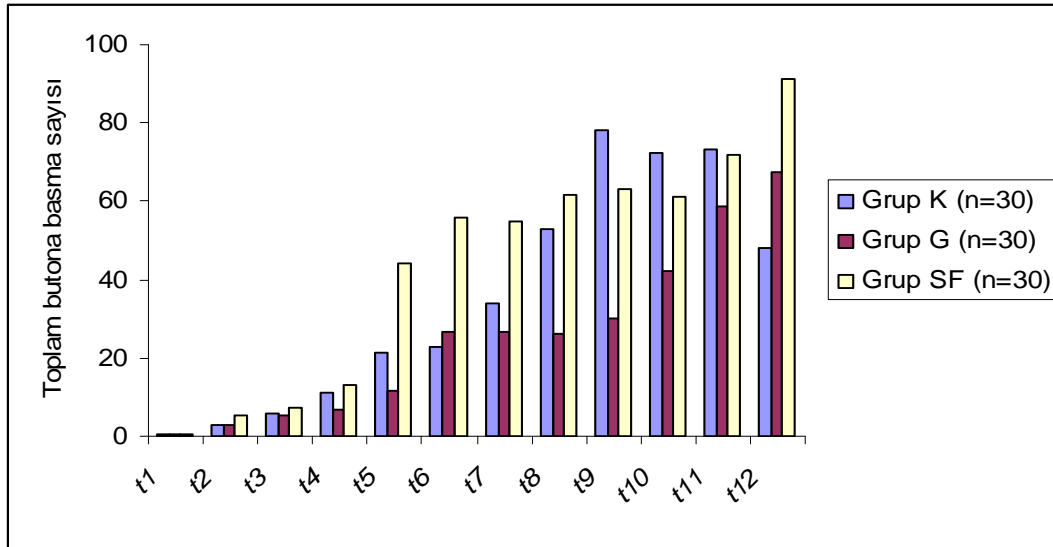
* : $p<0.01$ (Grup SF’e göre)

Şekil 16: Grupların ilk butona basma zamanları (ort ± SS)

Gruplar arasında toplam butona basma sayılarına bakıldığında; gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo XVIII, Şekil 17).

Tablo XVIII: Grupların toplam butona basma sayıları (ort ± SS).

Toplam butona basma sayısı	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	0.37 ± 0.81	0.30 ± 0.47	0.67 ± 1.35
t ₂	2.83 ± 5.24	3.10 ± 5.52	5.53 ± 15.60
t ₃	5.97 ± 10.29	5.30 ± 14.74	7.40 ± 13.13
t ₄	10.93 ± 18.88	6.87 ± 19.98	12.96 ± 18.22
t ₅	21.23 ± 46.58	11.73 ± 16.98	44.23 ± 75.78
t ₆	22.90 ± 45.84	26.93 ± 52.62	56.03 ± 89.85
t ₇	33.87 ± 61.29	26.63 ± 62.63	55.07 ± 89.50
t ₈	52.83 ± 90.93	26.17 ± 61.85	61.87 ± 96.99
t ₉	78.03 ± 107.88	30.27 ± 61.85	62.93 ± 96.16
t ₁₀	72.30 ± 109.14	42.20 ± 83.33	61.03 ± 96.43
t ₁₁	73.33 ± 108.49	58.57 ± 89.55	72.00 ± 100.46
t ₁₂	48.30 ± 92.00	67.53 ± 95.54	91.47 ± 106.44



Şekil 17: Grupların toplam butona basma sayıları (ort ± SS).

t₁: postoperatif 15. dk

t₄: postoperatif 1. saat

t₂: postoperatif 30. dk

t₅: postoperatif 2. saat

t₃: postoperatif 45. dk

t₆: postoperatif 4. saat

t₇: postoperatif 6. saat

t₁₀: postoperatif 16. saat

t₈: postoperatif 8. saat

t₁₁: postoperatif 24. saat

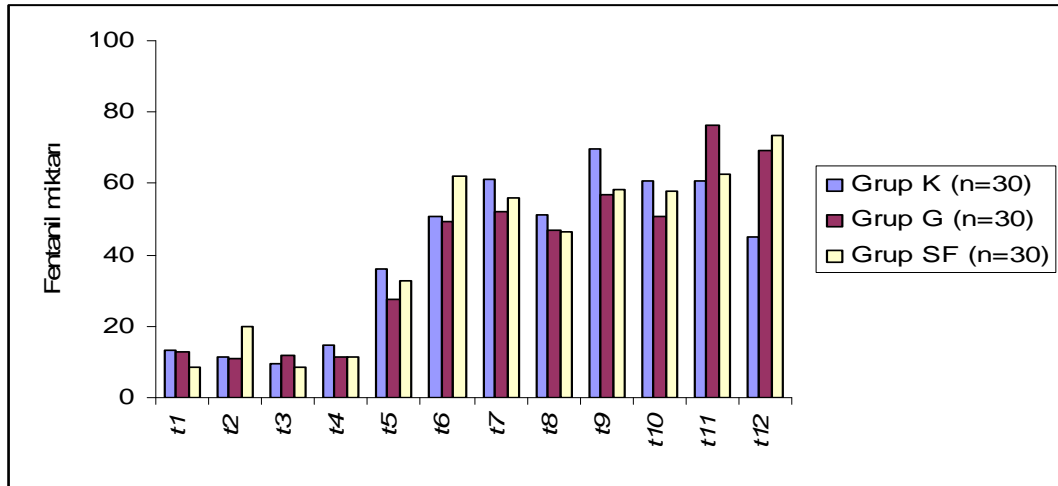
t₉: postoperatif 12. saat

t₁₂: postoperatif 48. saat

Gruplar arasında HKA ile postoperatif fentanil tüketimine bakıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0,01$) (Tablo XIX, Şekil 18).

Tablo XIX: Grupların HKA ile postoperatif verilen fentanil miktarları (μgr) (ort \pm SS).

Fentanil miktarı (μgr)	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	13.50 \pm 18.62	13.00 \pm 15.62	8.50 \pm 12.88
t ₂	11.50 \pm 14.02	11.00 \pm 12.42	20.00 \pm 15.92
t ₃	9.50 \pm 9.22	12.00 \pm 12.70	8.50 \pm 10.18
t ₄	14.50 \pm 9.22	11.50 \pm 12.88	11.50 \pm 8.52
t ₅	36.00 \pm 19.53	27.50 \pm 17.21	32.50 \pm 16.75
t ₆	50.50 \pm 29.87	49.50 \pm 34.15	62.00 \pm 4.52
t ₇	61.00 \pm 32.94	52.00 \pm 30.44	56.00 \pm 2.93
t ₈	51.00 \pm 25.41	47.00 \pm 25.44	46.50 \pm 22.06
t ₉	69.50 \pm 32.60	57.00 \pm 29.58	58.50 \pm 26.23
t ₁₀	60.50 \pm 32.84	50.50 \pm 26.27	58.00 \pm 27.93
t ₁₁	60.50 \pm 41.96	76.50 \pm 39.66	62.50 \pm 31.29
t ₁₂	45.00 \pm 42.79	69.00 \pm 32.86	73.50 \pm 44.97



Şekil 18: Grupların HKA ile postoperatif verilen fentanil miktarları (μgr) (ort \pm SS).

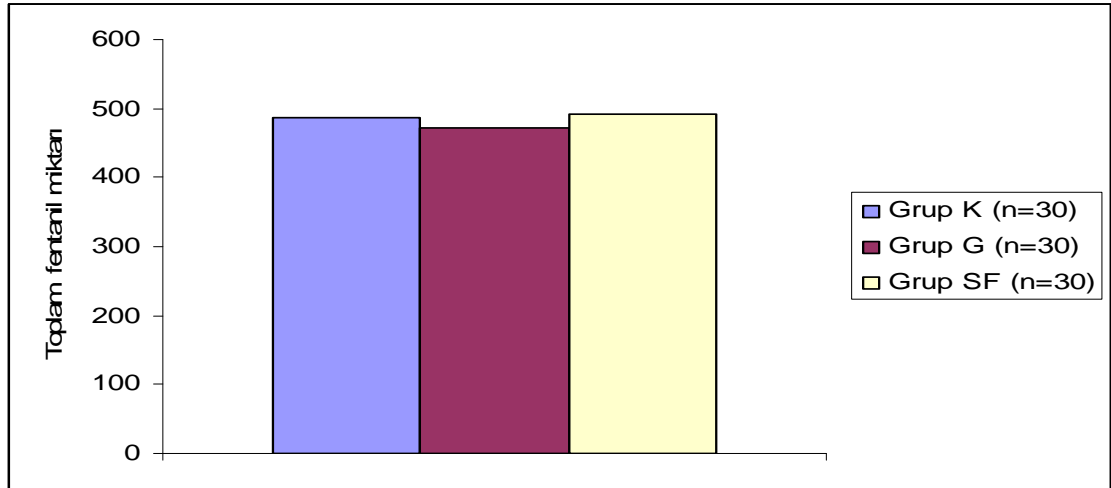
t₁: postoperatif 15. dk
t₂: postoperatif 30. dk
t₃: postoperatif 45. dk
t₄: postoperatif 1. saat
t₅: postoperatif 2. saat
t₆: postoperatif 4. saat
t₇: postoperatif 6. saat

t₈: postoperatif 8. saat
t₉: postoperatif 12. saat
t₁₀: postoperatif 16. saat
t₁₁: postoperatif 24. saat
t₁₂: postoperatif 48. saat

Gruplar arasında toplam fentanil tüketimi açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo XX, Şekil 19).

Tablo XX: Grupların HKA ile postoperatif verilen toplam fentanil miktarları (µgr) (ort ± SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Toplam verilen fentanil miktarı (µgr)	486.50 ± 75.80	472.50 ± 90.15	492.00 ± 45.84

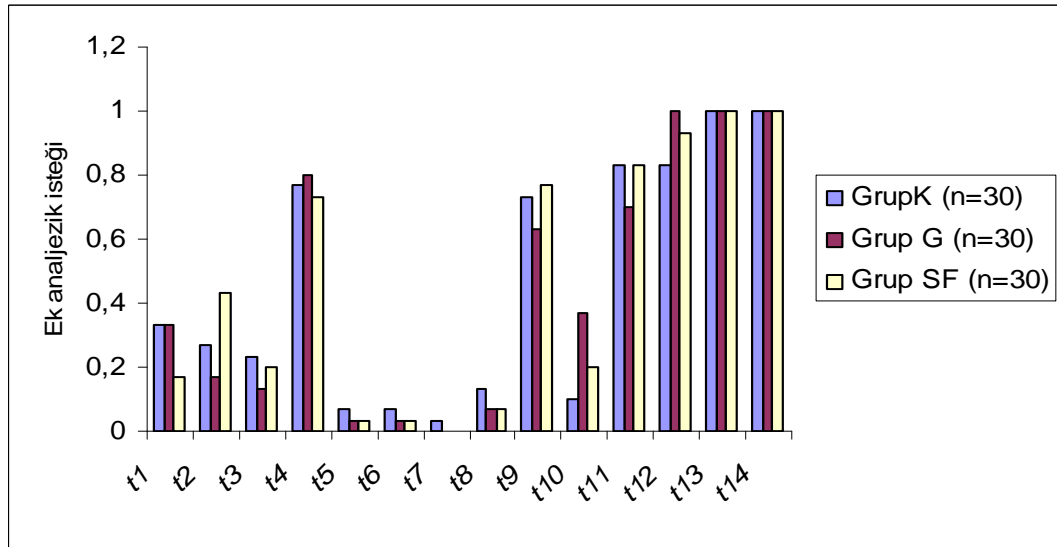


Şekil 19: Grupların HKA ile postoperatif verilen toplam fentanil miktarları (µgr) (ort ± SS).

Gruplar arasında hastaların postoperatif ek analjezik isteği açısından anlamlı fark yoktu (p>0.01) (Tablo XXI, Şekil 20).

Tablo XXI: Grupların postoperatif ek analjezik isteği (ort \pm SS).

Ek analjezik isteği	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
t ₁	0.33 \pm 0.48	0.33 \pm 0.48	0.17 \pm 0.38
t ₂	0.27 \pm 0.45	0.17 \pm 0.38	0.43 \pm 0.50
t ₃	0.23 \pm 0.43	0.13 \pm 0.35	0.20 \pm 0.41
t ₄	0.77 \pm 0.43	0.80 \pm 0.41	0.73 \pm 0.45
t ₅	0.07 \pm 0.25	0.03 \pm 0.18	0.03 \pm 0.18
t ₆	0.07 \pm 0.25	0.03 \pm 0.18	0.03 \pm 0.18
t ₇	0.03 \pm 0.18	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
t ₈	0.13 \pm 0.35	0.07 \pm 0.25	0.07 \pm 0.25
t ₉	0.73 \pm 0.45	0.63 \pm 0.48	0.77 \pm 0.43
t ₁₀	0.10 \pm 0.31	0.37 \pm 0.49	0.20 \pm 0.41
t ₁₁	0.83 \pm 0.38	0.70 \pm 0.47	0.83 \pm 0.38
t ₁₂	0.83 \pm 0.38	1.00 \pm 0.00	0.93 \pm 0.25
t ₁₃	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
t ₁₄	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00



Şekil 20: Grupların postoperatif ek analjezik isteği (ort \pm SS).

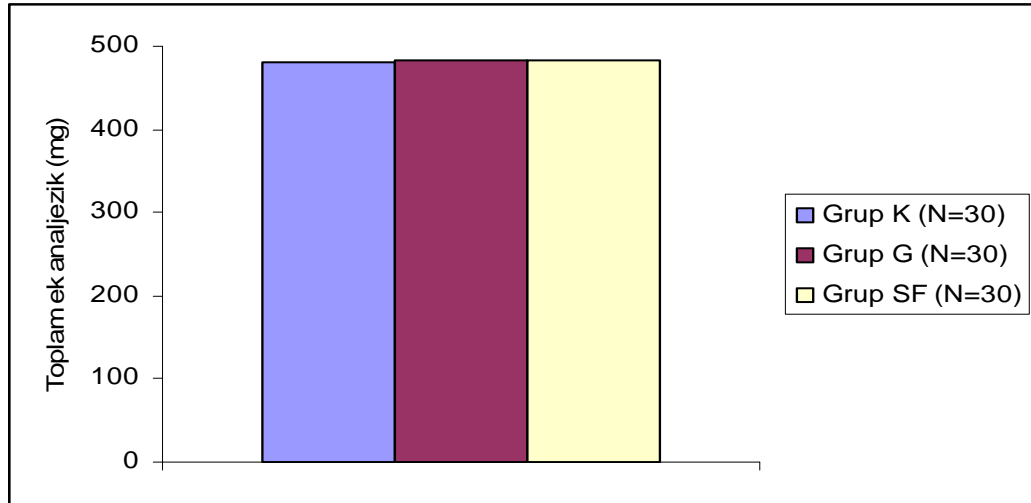
t₁: postoperatif 15. dk
t₂: postoperatif 30. dk
t₃: postoperatif 45. dk
t₄: postoperatif 1. saat
t₅: postoperatif 2. saat
t₆: postoperatif 4. saat
t₇: postoperatif 6. saat

t₈: postoperatif 8. saat
t₉: postoperatif 12. saat
t₁₀: postoperatif 16. saat
t₁₁: postoperatif 24. saat
t₁₂: postoperatif 48. saat
t₁₃: postoperatif 72. saat
t₁₄: postoperatif 96. saat

Gruplar arasında toplam ek analjezik tüketimi açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo XXII, Şekil 21).

Tablo XXII: Grupların toplam ek analjezik tüketimi (ort ± SS).

	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Toplam ek analjezik tüketimi (mg)	480.00 ± 69.91	482.50 ± 58.04	482.50 ± 54.59

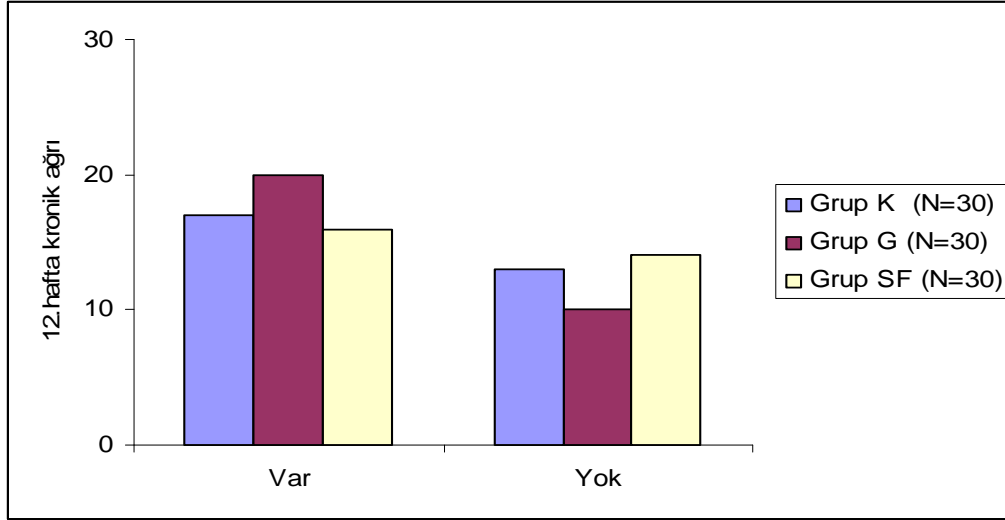


Şekil 21: Grupların postoperatif ek analjezik tüketimi (ort ± SS).

Gruplar arasında 12. haftada bakılan kronik ağrı açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo XXIII, Şekil 22).

Tablo XXIII: Grupların 12. hafta kronik ağrı değerleri [n,(%)].

Postoperatif 12. hafta kronik ağrı	Grup K (N=30)	Grup G (N=30)	Grup SF (N=30)
Var	17 (56.7)	20 (6.7)	16 (53.3)
Yok	13 (43.3)	10 (33.3)	14 (46.7)



Şekil 22: Grupların 12. hafta kronik ağrı değerleri.

Grupların 12. haftadaki kronik ağrı değerleriyle ilişkili görülen değişkenlere bakıldığında; gruplar arasında anestezi süresi, postoperatif 8. saat öksürükle VAS, postoperatif 48. saat istirahat ve öksürükle VAS, postoperatif 96. saat öksürükle VAS değerleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Grupların 12. haftadaki kronik ağrı değerleriyle ilişkili değişkenler

Değişkenler	12. Hafta kronik ağrı	
	Korelasyon katsayısı	P
Yaş	0.13	0.23
Preoperatif VAS	0.07	0.52
Anestezi süresi	0.24	0.02 [▲]
Cerrahi süre	0.20	0.06
Vücut kitle oranı	0.10	0.34
Ailede kronik ağrı öyküsü	0.15	0.15
Analjezik tüketim sıklığı	0.17	0.11
Postoperatif 8. saat öks VAS	0.21	0.04 [*]
Postoperatif 48. saat ist VAS	0.24	0.02 [•]
Postoperatif 48. saat öks VAS	0.21	0.04 [✱]
Postoperatif 96. saat öks VAS	0.24	0.02 [♦]

Gruplarda bulantı-kusma, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, diplopi, baş ağrısı gibi yan etkilere bakılmış ancak bulantı-kusma ve baş dönmesi dışında yan etki saptanmamıştır. Gruplar arasında yan etkiler açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XXV).

Tablo XXV: Yan etki görülen hastaların gruplara göre dağılımı.

Yan etkiler	Grup K (N=30)		Grup G (N=30)		Grup SF (N=30)	
	Bulantı-kusma	Baş dönmesi	Bulantı-kusma	Baş dönmesi	Bulantı-kusma	Baş dönmesi
t ₁	8	1	2	1	10	0
t ₂	0	0	2	1	1	0
t ₃	1	0	2	2	0	0
t ₄	3	0	3	1	4	1
t ₅	5	0	3	0	5	1
t ₆	3	1	6	1	3	0
t ₇	5	0	4	0	5	0
t ₈	8	1	2	1	4	0
t ₉	3	0	2	0	2	1
t ₁₀	3	0	1	0	0	0
t ₁₁	0	0	0	1	0	0
t ₁₂	0	0	0	0	0	0
t ₁₃	0	0	0	0	0	0
t ₁₄	0	0	0	0	0	0

t₁: postoperatif 15. dk

t₂: postoperatif 30. dk

t₃: postoperatif 45. dk

t₄: postoperatif 1. saat

t₅: postoperatif 2. saat

t₆: postoperatif 4. saat

t₇: postoperatif 6. saat

t₈: postoperatif 8. saat

t₉: postoperatif 12. saat

t₁₀: postoperatif 16. saat

t₁₁: postoperatif 24. saat

t₁₂: postoperatif 48. saat

t₁₃: postoperatif 72. saat

t₁₄: postoperatif 96. saat

TARTIŞMA

Postoperatif kronik ağrı; tanısı oldukça zor, yaygın ve atlanabilen bir sağlık problemidir. Önemli morbidite ve potansiyel ekonomik yükü mevcut olup ciddi bir sağlık hizmeti gerektirmektedir. Kuzey Britanya'da ağrı kliniğine gelen hastaların %20'si cerrahiye bağlı kronik ağrı nedeniyle başvurmuştur.⁽⁶¹⁾ Kanada'da her yıl yaklaşık 72000 yeni hasta postoperatif kronik ağrı tanısı almaktadır.⁽⁶²⁾

Postoperatif kronik ağrının başlıca sinir hasarı ve yara inflamasyon cevabı olmak üzere multifaktöriyel etyolojisi ve patolojisi vardır. Bunlar periferik ve santral sensitizasyona, patolojik ağrı gelişimine (ağır akut veya persistan ağrı), cerrahi insizyon bölgesinde hiperaljezi veya allodiniye yol açarlar. Santral sensitizasyon, santral sinir sisteminin yoğun ve uzamış nosiseptif inputa bağlı olarak hiperaktivitesi olarak tanımlanabilir ki sıklıkla akut perioperatif periodda ortaya çıkar.

Postoperatif kronik ağrı gelişimini önlemek için birçok teknik ve ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçlar arasında; NMDA reseptör antagonistleri, antiinflamatuvar ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülsanlar sayılabilir. Biz çalışmamızda gabapentin ve ketamini kullandık. Daha önce her iki ilaçla yapılmış çalışmalar olmasına rağmen iki ilacın birbiriyle karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Operasyon öncesi uygulanan ilaç ya da çeşitli tekniklerle, stres yanıtın engellenerek postoperatif ağrının kontrol altına alınması preemptif analjezi kavramını gündeme getirmiştir. Preemptif analjezi, spinal duyarlılığı cerrahi insizyondan önce inhibe ederek postoperatif ağrıyı azaltma yöntemi olarak tanımlanabilir. Preemptif analjeziyle ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda lokal anestezikler, analjezik ilaçlar kullanılmış; değişik periferik-santral sinir blokları uygulanmıştır. Preemptif analjezi uygulamasında, hangi yolun ve hangi ajanın seçilmesinin daha uygun olacağı konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin, ağrılı uyarının arka boynuz hücrelerinin alışılmış cevabını değiştirmeksizin santral sensitizasyonu önlediği gösterilmiştir. Bu araştırmalar preemptif analjezide NMDA reseptör antagonistlerinin kullanılabileceği görüşünü gündeme getirmiştir.⁽⁶³⁾

Ketamin antinosiseptif etkisini opioid reseptörleri ile inen monoaminerjik ağrı kontrol yollarında alfa-2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek ve NMDA reseptör

antagonizması ile meydana getirmektedir.⁽⁶⁴⁾ Ketaminin NMDA reseptörlerine olan afinitesi, opioid reseptörlerine (mü, delta ve kappa), monoamin transport bölgelerine ve diğer reseptörlere (asetilkolinesteraz ve delta reseptörleri) göre daha fazladır. Bu da NMDA reseptörü ile etkileşiminin düşük ketamin dozlarında daha selektif olacağını düşündürmektedir.^(65,66) Ketaminin preemtif dozu için çeşitli görüşler mevcut olup çalışmamızda; cerrahi insizyon öncesi 0.3 mg/kg ve cilt kapatılırken 0.2 mg/kg ilave dozunu kullandık. Clements ve ark. ketaminin analjezik etkisinin düşük plazma konsantrasyonlarında (100-200 ng/ml) saptandığını bildirmiş olup, seçtiğimiz doz klinik olarak preemtif analjezi sağlayacak dozdur.⁽⁶⁷⁾

Gabapentin, yapısal olarak GABA analogu bir antikonvülsan olup, etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.⁽⁶⁸⁾ İlacın analjezik etkisinde, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\text{-}\delta_1$ subünitlerine bağlanmasının rolü olduğu belirtilmektedir.⁽⁶⁹⁾ Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları spinal kord süperfisyal laminası ile dorsal kök gangliyonlarında presinaptik olarak sıkça bulunmaktadır. Bu kanalların inflamatuvar ve nöropatik ağrı sürecinde upregüle olarak glutamat ve diğer nörotransmitter salınımını arttırdığı ve hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir.^(70,71,72) Gabapentin ise $\alpha_2\text{-}\delta_1$ kalsiyum subünitlerine bağlanıp, nörotransmitter salınımını azaltarak antihiperaljezik etki oluşturmaktadır.⁽⁷³⁾ Ayrıca gabapentinin direkt analjezik etkisi dışında, opioid toleransı gelişimini önlediği ve oluşan opioid toleransını azalttığı da gösterilmiştir.⁽⁷⁴⁾

Bugüne kadar preoperatif gabapentinin postoperatif ağrı üzerine etkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda gabapentin, çeşitli cerrahi tiplerinde 300 ile 1800 mg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda gabapentin, sıklıkla 1200 mg dozunda kullanılmış olsa da, optimal dozun ne olduğu sorusuna açıklık getirilememiştir. Literatürde optimal dozu belirlemeye yönelik doz karşılaştırmalı sadece bir çalışma bulunmaktadır.⁽⁷⁵⁾ Bu çalışmada, lomber disk cerrahisinde, ameliyattan 2 saat önce verilen 300-600-900 ve 1200 mg gabapentin dozlarının, postoperatif analjezi ve fentanil tüketimi üzerine olan etkisi karşılaştırılmıştı. 300 mg gabapentin ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 600-900 ve 1200 mg gabapentin ile, daha düşük VAS değerleri ve fentanil tüketimi tespit edilmiş ancak dozun 600 mg'ın üzerine çıkarılmasının, VAS ve fentanil tüketimi üzerine ilave bir etkisi olmadığı belirtilmişti. Araştırmacılar lomber diskektomi cerrahisinde preoperatif optimal gabapentin dozunun 600 mg olduğu sonucuna

varmışlardı. Gabapentinin yüksek dozlarda oluşabilecek muhtemel yan etkilerini de dikkate alarak çalışmamızda 600 mg gabapentin kullanmayı uygun bulduk.

Ketamin uygulamasını sonrası kan basıncı ve nabız sıklıkla yükselir. Kardiyak işlev hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda, prosedür sırasında devamlı olarak monitörize edilmelidir.⁽⁷⁶⁾ Wiese ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmada; ketamin uygulamasını takiben kardiyorespiratuar verilerde bozulma saptanmamıştı. Ayrıca ketaminin hipotansiyon ve bradikardi yapmadığı, sonuçta düşük doz ketaminin kardiyak işlevi koruduğu saptanmıştı.⁽⁷⁷⁾ Dahl ve ark.'nın abdominal histerektomilerde ketaminin preemptif etkisini araştırdıkları çalışmada KAH ve OAB açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardı.⁽⁷⁸⁾ Öğün ve ark.'nın mastektomi operasyonlarında preemptif olarak uygulanan ketamin ve fentanili karşılaştırdıkları çalışmada ketamin grubunda grup içi değerlendirmede KAH'nın insizyon sonunda azaldığı, KAH ve OAB'nın entübasyonla artmış olduğu ve postoperatif 2. saatten itibaren ve bu saatteki değerler de dahil olmak üzere KAH ve OAB değerlerinin preoperatif değerlerin altında olduğu saptandı. Gruplar arasındaysa sadece kooperasyon kurulabildiğinde bakılan KAH değerinin fentanil grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. OAB değerleri ise fentanil grubundan farklı değildi.⁽⁷⁹⁾ Pirim ve ark. abdominal histerektomilerde postoperatif analjezi için HKA ile ketamin infüzyonu verdiği çalışmada gruplar arasında KAH ve OAB arasında fark saptamamışlardı.⁽⁸⁰⁾

Radhakrishnan ve ark. lomber laminektomi ve diskektomilerde preemptif olarak gabapentin uyguladıkları çalışmada gruplar arasında KAH ve OAB değerleri arasında fark saptamamışlardı.⁽⁸¹⁾

Çalışmamızdaki KAH'nın grup içi karşılaştırmasında; tüm gruplarda KAH değerleri benzer bulundu. Gruplar arasında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif KAH değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızdaki OAB'nın grup içi karşılaştırmasında; tüm gruplarda OAB değerleri benzer bulundu. Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif OAB değerleri karşılaştırıldığında; preoperatif OAB değerleri arasında fark yoktu. İntraoperatif dönemde entübasyon 5. dk., insizyon 30. ve 60. dakikalarında Grup K'da OAB değerleri Grup G ve SF'e göre düşük bulundu ($p<0.05$). Bu bulgular; insizyondan 5 dk önce 0,3 mg/kg ve cilt kapanmasında 0,2 mg/kg iv ketamin uygulanmasıyla oluşan anestezik etkiyle uyumludur. Postoperatif dönemde 2. saat OAB değerlerine bakıldığında Grup SF'de ve postoperatif 48 saatte

Grup SF ve G'de OAB değerlerinin Grup K'ya göre yüksek olması istatistiki olarak anlamlı olsa da klinik açıdan ketaminin anestezik etkinliği ortadan kalktığından anlamlı değildir.

Öğün ve ark.'nın çalışmasında ekstübasyon süreleri değerlendirilmiş; ketamin ile fentanil gruplarında sürenin plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmişti.⁽⁷⁹⁾ Kooperasyon kurma zamanları arasındaysa anlamlı fark olmadığını saptamışlardı. Gabapentinle ilgili uyanma zamanlarını değerlendiren bir çalışma yoktu. Çalışmamızda; Grup G'de uyanma zamanı Grup K ve Grup SF'e göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p<0.05$). Cilt kapanırken yapılan 0,2 mg/kg iv ketaminin anestezik etkinliği nedeniyle Grup K'da uyanma zamanı uzayabilir. Ayrıca operasyon bitimine yakın BIS değerlerine bakıldığında; Grup G'deki değerlerin diğer gruplara göre yüksek olması da uyanma süresinin daha düşük olmasını açıklamaktadır.

Günümüzde sağlık sistemindeki değişikliklerle birlikte kullanılan her malzemenin ve ilacın maliyeti kadar hastanın hastanede yatış süresinin de önemi büyüktür. Hastaların hastaneye girmesinden itibaren yapılan tetkikler ve kullanılan malzemelerin gerekliliği ve miktarı sorgulanmaktadır. Bu noktada hastaların ameliyat sürelerini, dolayısıyla anestezi ve postoperatif derlenme sürelerini, ağrı duyumsamalarını, sonuçta hastanede kalış sürelerini azaltmaya yönelik laparoskopi gibi yeni cerrahi teknikler ve anesteziye ilaç arayışları sürmektedir. Anestezik gaz tüketimini azaltarak anesteziden erken derlenmeye yardımcı olabilecek medikasyonlar hastaların ameliyathaneyi daha kısa sürede terk etmelerini sağlayacaktır. Biz de bu düşünceyle, "preemptif olarak uygulanan ketamin ve gabapentinin volatil ajan tüketimine etkisi olabilir mi?" sorusuna cevap aradık. Dinçer ve ark. major abdominal cerrahi uygulanacak 46 hastanın iki gruba ayrıldığı, bir gruba multimodal preemptif analjezi diğer gruba da serum fizyolojik uyguladıkları çalışmada multimodal preemptif analjezi grubunda sevofluran tüketiminin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdi.⁽⁸²⁾ Anestezi derinliğini BIS ile kontrol ettiğimiz çalışmamızdaysa gruplar arasında toplam desfluran tüketim miktarları açısından fark bulamadık ($p>0.05$).

Pirim ve ark. abdominal histerektomilerde postoperatif analjezide HKA ile morfin uygulamasına ketamin infüzyonu eklemiş, ketamin grubunda kontrol grubuna göre sedasyon skorlarını tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardı.⁽⁸⁰⁾ Dinçer ve ark.'nın yaptıkları çalışmada multimodal preemptif analjezi uygulanan

grupla kontrol grubu arasında sedasyon skorları açısından fark bulamamışlardı. ⁽⁸²⁾ Karaman ve ark.'nın abdominal histerektomilerde ketaminin preemtif etkisini araştırdıkları çalışmada kontrol grubunda sedasyon skorlarını ketamin grubuna göre daha düşük bulmuşlardı. Kullandıkları ketamin dozunda sedasyon beklemediklerini ve opioid tüketimlerinin de benzer olması nedeniyle sonucun çelişkili olduğunu ifade etmişlerdi. ⁽⁸³⁾ Pandey ve ark.'nın laparoskopik cerrahide preemtif gabapentinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmada kontrol grubuna oranla gabapentin verilen grupta daha yüksek sedasyon saptamışlardı. ⁽³⁷⁾ Yaptığımız çalışmada; postoperatif 12. saatte Grup K'da sedasyon değerlerinin Grup G ye göre daha düşük olduğunu saptadık ($p<0.05$). Ancak kullandığımız ilaçların etkinlikleri bu saate kadar sona erdiğinden, durum çalışmamızda klinik olarak anlam ifade etmiyordu.

Ketaminin postoperatif analjezideki etkinliğinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkili görülmektedir. Oğun ve ark.'nın çalışmasında preemtif ketamin ve fentanil kullanımı sonucunda postoperatif 1, 2, 4, 6, 12, 24. saatlerde VAS ve VRS (Verbal Rating Skala) değerlendirilmiş ancak ketamin ve fentanil grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştı. Burada ilaçların insizyon öncesi uygulamasının yeterli olmadığını yara kapanmasından önce de uygulanması gerektiğini belirtmişlerdi. ⁽⁷⁹⁾ Dahl ve ark.'nın çalışmasında hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba insizyon öncesi 0,4 mg/kg ketamin, ikinci gruba cilt kapanmasında 0,4 mg/kg ketamin ve kontrol grubuna da serum fizyolojik uygulamışlardı. Sonuçta cilt kapanmasında ketamin alan grupta erken postoperatif dönemde VAS ve VRS değerlerini daha düşük buldular. Diğer zamanlardaysa değerlerin benzer olduğunu saptamışlardı. ⁽⁷⁸⁾ Kwok ve ark.'nın jinekolojik laparoskopik cerrahilerde preoperatif ketamin uyguladıkları çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba anestezi indüksiyonundan hemen sonra 0,5 mg/kg ketamin, ikinci gruba yara kapatılmasından sonra 0,15 mg/kg ketamin nc grubaysa serum fizyolojik uygulamışlardı. Hastaların postoperatif 1, 2, 4, 6, 12, 24. saatlerde VAS değerleri değerlendirilmiş; postoperatif ilk 6 saatte indüksiyondan hemen sonra ketamin uygulanan grupta VAS değerleri yara kapanması sonrası ketamin uygulanması ve kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştu. Diğer grupların VAS değerleriye benzerdi. Sonraki zamanlardaysa tüm grupların VAS değerleri benzer olarak bulundu. ⁽⁸⁴⁾ Karaman ve ark.'nın abdominal histerektomilerde ketaminin preemtif etkisini araştırdıkları çalışmada; bütün hastalara insizyon öncesi ve

insizyon sonrası olmak üzere, sırasıyla kontrol grubu olan Grup S’de serum fizyolojik, Grup Kpre’de ketamin 0.4 mg/kg ve SF, Grup Kpost’da SF ve ketamin 0.4 mg/kg uygulandı. Hastaların ağrısı postoperatif 1., 2., 3., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS ve VRS ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).⁽⁸³⁾

Preoperatif gabapentinin postoperatif ağrı üzerine etkisinin araştırıldığı çok sayıdaki çalışmada gabapentinin, istirahat ağrısı ve hareketle indüklenen ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Takmaz ve ark.’nın açık kolesistektomilerde 900 mg ve 1200 mg gabapentinin postoperatif ağrıya etkilerini araştırdıkları çalışmada; 45 hasta rastgele 3 gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalar kontrol grubu kabul edilirken II ve III. gruptaki hastalara operasyondan 1 saat önce sırasıyla 900 mg ve 1200 mg gabapentin verildi. Hastaların postoperatif 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde VAS skalası ile istirahatte ve harekette ağrıları değerlendirildi. VAS istirahat skorları ilk 6 saat, VAS hareket skorları ise ilk 8 saat III. grupta, I. ve II. gruba göre belirgin olarak düşük bulundu. Açık kolesistektomi sonrası analjezi kalitesini artırmak üzere kullanılacak preoperatif tek doz oral gabapentinin en az 1200 mg dozunda kullanılması gerektiği kanaatine vardılar.⁽³⁶⁾ Pandey ve ark. laparoskopik kolesistektomi ve lomber diskektomilerde ameliyattan 2 saat önce 300 mg gabapentin vermiş ve VAS skorlarında düşme tesbit etmişlerdi.^(37,86) Gregg ve ark.’nın laparoskopik kolesistektomilerde yaptıkları başka bir çalışmada preoperatif 300 mg gabapentinin postoperatif ağrı üzerine belirgin bir etkisi olmadığını göstermişlerdi.⁽⁸⁵⁾ Yine Pandey ve ark. lomber diskektomiden 1 saat önce verilen tek doz 600 mg gabapentin ile postoperatif ağrı şiddetinde azalma olduğunu tesbit etmişlerdi.⁽⁷⁵⁾

Cerrahinin farklı tipleri sonrası ağrı değişkendir. Spinal cerrahi somatik ağrıya neden olurken abdominal cerrahilerde hem somatik hem de visseral ağrı görülmektedir. Spinal cerrahilerde ağrı harekette ya da istirahatte fazla değişikliğe neden olmaz ancak abdominal cerrahilerde daha da şiddetlenebilir. Yine postoperatif istirahatte ve harekette ağrının mekanizmalarının farklı olduğu ve hareketle ağrının santral sensitizasyonla arttığı belirtilmiştir.⁽⁸⁷⁾ Çalışmamızda bu sebepleri göz önünde tutarak hem harekette hem de istirahatteki ağrıyı değerlendirdik. Postoperatif 48. saatte Grup SF’deki istirahat VAS değerini Grup K ve G’ye göre, postoperatif 72. ve 96. saatte Grup SF’deki öksürükle VAS değerlerini de Grup G ve K’ya göre anlamlı olarak düşük bulduk ($p<0.05$). Ancak bu bulgular istatistiki olarak anlam ifade etse de tüm

değerlendirdiğimiz zamanlarda gösterilemediği için klinik olarak anlamlı değildi. Preemptif analjezinin etkinliği, postoperatif ilk 24-48 saatteki VAS, VRS gibi çeşitli ağrı skorları ile ağrının değerlendirilmesinin yanı sıra ilk analjezik alım zamanını ne kadar geciktirdiği ve total analjezik ihtiyacını ne kadar azalttığıyla orantılıdır. NMDA antagonistlerinin sistemik preinsizyonel ve postinsizyonel karşılaştırıldıkları çalışmalar, ilk analjezik gereksinimi yönünden değerlendirildiğinde; Helmy ve ark. ile Wu ve ark. preinsizyonel uygulanan gruplarda istatistiksel farklılık saptamışlarken, Adam ve ark. ile Menigaux ve ark. fark bulamamışlardı.^(88,89,90,91) Literatürde gabapentinle ilgili ilk analjezik istek zamanından bahseden yalnızca 5 çalışma bulunmaktadır ve bunlardan sadece ikisinde gabapentinin kontrol grubuna göre ilk analjezik istek zamanında anlamlı fark bulunmuştu.^(92,93) Çalışmamızda ketamini hem insizyon öncesi hem de cilt kapanmasında uyguladık. İlk butona basma zamanlarını ilk analjezik istek zamanı olarak kaydettik. Grup K'da ilk butona basma zamanının Grup SF'e göre anlamlı olarak geç, Grup G ile benzer olduğunu gördük ($p < 0.01$). Bu sonucun ketaminin anestezik etkisiyle ilgili olduğunu söyleyebiliriz ancak insizyon öncesi ya da cilt kapanmasındaki uygulamalardan hangisinin bu sonucu meydana getirdiği sorusunu cevaplayamayız. Toplam butona basma sayısı bakımından ise gruplar arasında anlamlı fark bulamadık ($p > 0.05$). Gabapentin grubunda elde edilen değerler istatistiki olarak anlam ifade etmese bile ketamin grubuyla benzer olması klinik açıdan anlamlıdır.

Preemptif analjezik etkinliğin göstergelerinden biri olan analjezik tüketimi yönünden daha önce yapılan 5 çalışmada NMDA reseptör antagonistlerinin preinsizyonel uygulandığı gruplarda istatistiksel farklılık saptadılar.^(80,84,88,89,94) Diğer çalışmalarda preinsizyonel gruplarda fark olmadığı ya da postinsizyonel gruplarda istatistiksel farklılık gösterdiği saptanmıştı.^(78,83,90,91,95) Fu ve ark. ise preemptif 0.5 mg/kg bolus ve cerrahi süresince 10 µg/kg/dk devamlı infüzyonla ketamin verilen olgularla, postoperatif tek doz 0.5 mg/kg ketamin uygulanan olgulardaki postoperatif analjezik ihtiyacını karşılaştırmış ve ketaminin preemptif olarak kullanıldığı grupta postoperatif 48 saatlik süreçte morfin ihtiyacının azalmış olduğunu saptamışlardı.⁽⁹⁶⁾ İnsizyon öncesi ve sonrası total ketamin dozları farklı verildiğinden dolayı bu çalışmanın preemptif etkisi tartışmalıdır. Dahl ve arkadaşları bu çalışma ile ilgili eleştirilerinde preemptif gruplarında ketaminin postoperatif dönemde opioid tüketimini azaltıcı etkisinin operasyon süresince ilacın yüksek dozlarda uygulanmasına ve

preemptif grupta anestezi derinliğinin daha fazla olmasıyla wind-up fenomenin daha efektif bloke edilmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdi.⁽⁷⁸⁾

Pandey ve ark. laparoskopik kolesistektomilerde preemtif 300 mg gabapentinle tramadolün etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada; gabapentin grubunda postoperatif fentanil tüketimini anlamlı oranda düşük bulmuşlardı.⁽³⁷⁾ Radhakrishnan ve ark. 800 mg gabapentinin preemptif etkinliğini lumbar laminektomi ve diskektomilerde kontrol grubuyla karşılaştırmış ve gabapentin grubunda postoperatif morfin tüketimlerini anlamlı oranda düşük bulmuşlardı.⁽⁸¹⁾ Takmaz ve ark. açık kolesistektomide 900 ve 1200 mg gabapentinin postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkilerini incelemiş; 1200 mg gabapentinin, postoperatif tramadol tüketimini azalttığını, ek analjezik ihtiyaç duyulmadığını buna karşılık gabapentinin 900 mg dozunda sonuçların kontrol grubu ile benzer olduğunu bulmuşlardı.⁽³⁶⁾

Çalışmamızdaysa; tüm zamanlarda bakılan fentanil kullanımı ve toplam fentanil tüketimi, ek analjezik isteği ve toplam ek analjezik tüketimi açısından gruplar arasında fark bulamadık. Kullandığımız ketamin dozu daha önceki çalışmalarda preemptif etki oluşturan doza göre daha yüksekti. Ayrıca cerrahi insizyon öncesi ve cilt kapanması dönemlerinde de ketamin vererek preinsizyonel-postinsizyonel çalışmaların sonucundaki olumsuz neticelerden kaçındık. Daha önceki etkin gabapentin dozunun 600 mg olduğunu belirten Pandey ve ark.'nın çalışmasını dikkate alarak çalışmamızda bu dozu kullanmayı uygun bulduk.⁽⁷⁵⁾ Ancak sonuç olarak postoperatif analjezik tüketiminde, ek analjezik ihtiyaçta fark bulamadık. Bu sonuçta çalışmalarda bakılan cerrahi tiplerinin farklı olmasının ve farklı cerrahi tiplerinde oluşacak ağrı ve analjezik tüketimlerinin de farklı olması gerektiğinin etkili olduğunu düşünüyoruz.

Ketaminin yüksek dozlarda (>2 mg/kg) kullanımı psikometik etkiler, sersemlik, korkulu rüyalar, depersonalizasyon ve hallüsinasyon gibi yan etkilere yol açtığından postoperatif analjezide klinik olarak kullanımı kısıtlanmaktadır. Preemtif olarak ketamin kullanılan çalışmalar, ketamini subanestezik dozlarda (0.15-0.5 mg/kg) kullanmışlardır. Ancak ketaminin 0.15-0.5 mg/kg dozlarında bile yan etkilere neden olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^(96,97) Fu ve ark., Dahl ve ark., Kwok ve ark. ve Karaman ve ark. çalışmalarında kontrol grubuna göre yan etkiler açısından fark bulamamışlardı.^(78,83,84,98) Pirim ve ark. çalışmalarında kontrol grubunda bulantı-kusma yan etkisinin anlamlı

olarak daha fazla görüldüğünü söylemişlerdi.⁽⁸⁰⁾ Bu durumu kontrol grubunda daha fazla opioid kullanmalarına bağlamışlardı.

Gabapentin yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir.⁽⁹⁹⁾ Bu çalışmaların çoğu gabapentinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir.^(70,100) Takmaz ve ark. çalışmalarında; baş dönmesi, somnolans ve sedasyon sıklığı açısından kontrol grubu ile gabapentin verilen gruplar arasında fark bulamamış, bu durumun postoperatif tramadol tüketimindeki azalmadan kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdi. Bununla birlikte 1200 mg gabapentin verilen grupta bulantı ve kusma sıklığında belirgin bir azalma saptamış ve daha önceki bir çalışmada gösterilen gabapentinin direkt antiemetik etkisiyle bu durumu açıklamışlardır.^(36,101)

Çalışmamızda bulantı-kusma ve baş dönmesi dışında yan etkiye rastlamadık. Gruplar arasında bu yan etkiler açısından anlamlı fark bulamadık. Ketamin ve gabapentin dozunu düşük tutmamızın bu sonuçlarda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Kronik postoperatif ağrı bir biyo-fiziko-sosyal fenomendir. Preemptif yaklaşım bu durumun önlenmesine yönelik bir stratejidir. NMDA antagonistleri, antiinflamatuvar ilaçlar, antidepressanlar ve antikonvülsanlar gibi antihiperalezik, antiallodinik ajanlar santral sensitizasyonu ve dolayısıyla postoperatif kronik ağrı gelişimini önleyebilir.

Postoperatif kronik ağrı gelişimi için birçok risk faktörü mevcuttur: Cerrahinin tipi, reoperasyon, sinir hasarı, orta-ağır preoperatif ve akut postoperatif ağrı, nörotoksik radyo-kemoterapi, yaş, cinsiyet, vücut-kitle oranı, madde bağımlılığı, genetik duyarlılık ve psikososyal (depresyon, nörotik kişilik, anksiyete gibi) faktörler. En iyi belirlenmiş risk faktörü cerrahinin tipidir. En yüksek insidanslar doku ve sinir hasarının fazla olduğu amputasyon, torakotomi, meme, inguinal herni, ekstremitte cerrahisi ve koroner by-pass prosedürlerinde görülmektedir. Bunun dışında; kolesistektomi, vazektomi, radikal prostatektomi, kraniotomi, sezaryen, histerektomi, jinekolojik laparotomi gibi cerrahi tiplerinde de postoperatif kronik ağrı görülebilmektedir.⁽¹⁴⁾

Ne var ki risk faktörlerinin tüm cerrahi tipleri için evrensel uygulanabilirliği bulunmamaktadır ve bireysel bazda hasta için kronik postoperatif ağrı riskini öngörme kabul edilmiştir. Örneğin; psikolojik yatkınlık sadece kolesistektomi sonrası kronik ağrı

için, kompanzasyon bozukluğu ise herni tamiri sonrası kronik ağrı gelişimi için risk faktörü olabilir. Kemoterapi ekstremitte amputasyonu sonrası, radyoterapiye mastektomi sonrası kronik ağrı gelişimi için risk faktörü olarak öngörülmektedir.⁽¹⁰²⁾

Preoperatif var olan ağrının şiddeti; amputasyon, kolesistektomi ve mastektomi sonrası gelişen kronik ağrı için risk faktörü olarak öngörülmektedir. Postoperatif orta-ağır akut ağrı sadece torakotomi, herni tamiri veya mastektomilerde kronik ağrı gelişimi için risk faktörü olarak öngörülmüştür ve postoperatif kronik ağrı gelişme riski %20'nin altında hesaplanmıştır.^(102,103)

Sinir hasarı cerrahi süresince kaçınılmazdır ve kronik nöropatik ağrı oluşumuna yol açabilir. Ancak cerrahi sinir hasarına maruz kalan tüm hastalarda nöralji gelişmemektedir. Hipoestezi oluşumu, meme cerrahisi veya herni tamirinden sonra 2-4 kat daha sık görülmektedir.^(104,105)

Perkins ve ark. postoperatif kronik ağrı ile ilgili çalışmaların ideal olarak şunları içermesini öngördüler: Yeterli preoperatif veri (ağrının yeri, kronik ağrı için fizyolojik ve psikolojik risk faktörleri), kullanılan cerrahi yaklaşımla ilgili ayrıntılı tanımlamalar (insizyonun yeri, uzunluğu, sinir ve kasların ellenmiş olması), akut postoperatif ağrının yoğunluğu, karakteri ve tedavi yöntemi), ağrıyı etkileyebilecek postoperatif müdahalelerle ilgili bilgi (kemoterapi-radyoterapi), bir yıl veya daha fazla aralıklarla izlem ve standardize edilmiş bir algoritmayla uzun dönem değerlendirme (tanımlayıcı ve kantitatif ağrı değerlendirmesi).⁽¹⁰²⁾ Kronik ağrıyla ilgili faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda hasta sayıları oldukça fazla olmasına rağmen çalışmamızda sadece 90 hasta bulunması sonuçlarımızın netliğini sorgulatabilir.

De Kock ve ark. rektum kanseri cerrahisinde intraoperatif iv ketamin uygulamışlar, postoperatif 72 saatlik sürede yara hiperaljezisi alanının azaldığını, postoperatif 6 aylık gözlem sonunda kronik postoperatif ağrının azaldığını bildirmişlerdi.⁽⁹⁷⁾ Hayes ve ark. alt ekstremitte amputasyonu geçiren hastalara perioperatif ketamin infüzyonu uygulamış, kronik fantom ağrısı insidansında azalma (%71'den %47'ye) olduğunu belirtmişlerdi ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı çalışmada kronik güdük ağrısı için azalma görülmemiştir.⁽¹⁰⁶⁾ Dertwinkel ve ark. aynı cerrahide perioperatif ketamin infüzyonuyla kronik fantom ağrısında azalma olduğunu göstermişlerdi.⁽¹⁰⁷⁾ Nishimoto ve ark. perioperatif ketamin infüzyonunun mastektomi sonrası kronik ağrı insidansını azalttığını belirtmişlerdi.⁽¹⁰⁸⁾

Yine Chow ve ark. perioperatif ketamin infüzyonunun torakotomi sonrası kronik ağrı insidansını azalttığını göstermişlerdi.⁽¹⁰⁹⁾

Nikolajsen ve ark. periferik vasküler hastalık nedeniyle bacak amputasyonu vakalarına gabapentin vermişlerdi. Preoperatif 300 mg ile tedaviye başlanıp postoperatif 30. güne kadar dozu kademeli olarak 2400 mg'a çıkarmışlardı. 6 aylık çalışma sonrasında gabapentinin postoperatif güdük ve fantom ağrısında azalma yapmadığını bulmuşlardı.⁽¹¹⁰⁾ Fassoulaki ve ark. topikal EMLA krem, periferik sinir blokajı ve gabapentinden (preoperatif 400 mg ile başlayıp 8 gün devam edilen) oluşan bir kombinasyonun meme cerrahisinden üç ay sonraki kronik ağrı insidansını azalttığını söylemişlerdi.⁽¹¹¹⁾ Ancak Turan ve ark. abdominal histerektomilerde 1200 mg'lık preoperatif gabapentin dozunda postoperatif üç ay sonra kronik ağrı gelişiminde anlamlı fark bulamamışlardı.⁽¹¹²⁾

Çalışmamızda postoperatif kronik ağrı için şu parametrelere baktık: Yaş, vücut-kitle oranı, daha önceki operasyon öyküsü, eğer opere olmuşsa operasyon sonrasında hissedilen ağrı şiddeti ve süresi, herhangi bir kronik ağrısı olup olmadığı, analjezik tüketim sıklığı, ailede kronik ağrı öyküsü olup olmadığı, tanısı, operasyon öncesinde ağrısının şiddeti ve yeri, postoperatif istirahat ve harekette ağrısı, anestezi ve cerrahi süresi.

Aasvang ve ark. ile Poobalan ve ark. yaşlı hastalarda herni tamiri sonrası kronik ağrı gelişimi riskinin genç hastalara göre daha az olduğunu tespit etmişlerdi.^(113,114) Mastektomi, koroner by-pass (safenektomi ile) veya inguinal herni gibi operasyonlarda, vücut kitle oranı yüksek olan hastalarda postoperatif kronik ağrı insidansının artmış olduğu tespit edildi.⁽¹⁴⁾ Çalışmamızdaysa gruplar arasında yaş ve vücut-kitle oranları benzer bulundu ve 12. haftadaki kronik ağrıyla ilişkilerinde anlamlı fark yoktu.

Cerrahinin tipi postoperatif kronik ağrı gelişimi için en iyi belirlenmiş risk faktörlerindedir. Jinekolojik laparatomiler, amputasyon veya torakotomi kadar olmasa da kronik ağrı gelişimi için risk oluşturmaktadır. Çalışmamıza myomektomi, kistektomi, histerektomi cerrahilerini dahil ettik. Gruplar arasında cerrahi tipleri açısından anlamlı fark yoktu ve 12. haftadaki kronik ağrıyla cerrahi tipi arasında ilişki bulamadık.

Kronik ağrı varlığı ve genetik faktörler operasyon sonrası kronik ağrı gelişimi için bir risk faktörüdür. Biz hem hasta hem de ailede kronik ağrı varlığını araştırdık. Grup

G'de diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla hasta ve ailesinde kronik ağrı öyküsü saptadık ($p<0.001$). Gabapentin grubundaki hastaların diğer gruplara göre daha fazla kronik ağrı riski olmasına rağmen 12. haftadaki kronik ağrı değerlerinin benzer olması gabapentinin bu dozda yine de kronik ağrıya etkili olduğunu düşündürmektedir. Biz hasta ve ailedeki kronik ağrıyla 12. haftadaki kronik ağrı arasında ilişki bulamadık.

Anestezi süresi kronik ağrı gelişimi için risk faktörü olmamakla birlikte uzun cerrahi süresinde cerrahi sinir hasarı riski daha yüksektir. Bu ise postoperatif kronik ağrı gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Çalışmamızda gruplar arasında anestezi ve cerrahi süreleri benzer olmakla birlikte anestezi süresiyle 12. haftadaki kronik ağrının ilişkili olduğunu bulduk ancak cerrahi süresiyle herhangi bir korelasyon bulamadık.

Daha önce geçirilen operasyon sonrası ağrı şiddeti ve preoperatif ağrı varlığı hastanın operasyon öncesi anksiyetesini arttırmakta ve bu durum postoperatif ağrı düzeyini olumsuz olarak etkilemektedir. Postoperatif ağrı düzeyi de kronik ağrı gelişimiyle koreledir.⁽¹¹⁾ Analjezik ihtiyacı hastanın ağrı hissiyle ilişkilidir. Kronik ağrısı olan, preoperatif ağrısı yüksek olan hastalar ağrısı olmayanlara göre daha çok analjezik tüketir. Kronik ağrısı ve preoperatif ağrısının olması postoperatif kronik ağrı için risk faktörü olduğuna göre analjezik tüketim sıklığının da postoperatif kronik ağrı ile ilgili bir risk faktörü olması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda; daha önce geçirilen operasyon sonrası ve preoperatif dönemdeki ağrı düzeyleri ile analjezik tüketim miktarlarını gruplar arasında benzer bulduk. 12. haftadaki kronik ağrıyla ilişkilerinde anlamlı fark yoktu. Postoperatif istirahat ve öksürükle VAS değerlerine bakıldığında; gruplar arasında klinik olarak anlamlı fark olmamasına rağmen postoperatif 8. saat öksürükle VAS, 48. saat istirahat ve öksürükle VAS ile 96. saat öksürükle VAS değerlerini 12. haftadaki kronik ağrı değerleriyle ilişkili bulduk. Ancak birkaç parametrenin 12. haftadaki kronik ağrı gelişimi üzerinde etkili olduğunu bulmamıza rağmen gruplar arasında 12. haftadaki kronik ağrı değerleri arasında anlamlı fark bulamadık.

Sonuç olarak; preemtif uyguladığımız ketamin ve gabapentinin intraoperatif volatil ajan tüketimini, postoperatif analjezik ihtiyacı azaltmadığını ve kronik ağrı gelişiminde etkisi olmadığını saptadık. Ancak, gabapentin grubunun postoperatif kronik ağrı riski daha yüksek olmasına rağmen 12. haftadaki kronik ağrı değerinin diğer gruplarla benzer olması gabapentinin ketamine göre postoperatif kronik ağrıda daha

etkili olduğuna işaret edebilir. Daha net sonuçlar elde edebilmek için; farklı dozlarda, doz zamanlaması ayarlanarak, daha fazla hasta ve daha uzun vadede hasta takipleriyle yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 20-57.
2. Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve rehabilitasyonu. Ağrı 2005; 17:2; 10-16.
3. Grubb BD; Peripheral and Central Mechanisms of Pain. Br J Anaesth 1998; 81:8-11.
4. Güzeldemir ME. Postoperatif Ağrı Tedavisi. GATA Bülteni, 1996; 38: 273-277.
5. Morgan M, Taylor TH, Major E. Hazards of Postoperative Pain and its Management, Hazards and complications of Anesthesia. Churchill Livingstone. 1993; 225-238.
6. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 150-167.
7. Batislam Y, Cuhruc H. Postoperatif Ağrı Tedavisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anıtip A.Ş. Yayınları, 1999; 477-87.
8. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al. Postoperative Myocardial Ischemia: Therapeutic Trials Using Intensive Analgesia Following Surgery. Anesthesiology 1992; 76: 342-353.
9. Yegül İ. Postoperatif Analjezi İlkeleri, Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II. IV. Ulusal Ağrı Kongresi Kitabı. İstanbul, 1993; 19.
10. Aydınlı İ. Postoperatif Analjezi Sonucu Etkiler mi? XXXI. TARK Bildiri ve Panel Kitabı. 1997; 17.
11. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006; 367: 1618-1625.
12. Özyuvacı E, Altan A, Karahan A, Cerrahi ve travma sonrası gelişen kronik ağrı. Ağrı 2004; 16(3): 8-50.
13. Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve rehabilitasyonu. Ağrı 2005; 17(2): 10-16.
14. Visser JE. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. Pain 2006; 8: 73-81.
15. Lutz LJ, Lamer TJ. Management Of Postoperative Pain: Review of Current Techniques and Methods. Mayo Clin. Proc. 1990; 65: 584-96.
16. Boylan I, Vosu H, Klinck J, et al. A Comparison Of Patient Controlled Analgesia and Epidural Analgesia in Aortic Surgery. Anesthesiology 1994; 81: 1052.
17. Tulunay M. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Opioid ve Nonopioid Analjezikler. Ağrı 1992; 4(2): 12-26.

18. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 188-197.
19. Yucel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 151-157.
20. Yucel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 229-232.
21. Yucel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 39-54.
22. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 581-604.
23. Kayaalp SO. Opioid Analjezikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 1998; 981-1003.
24. Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR. The inhibition of epidural morphine-induced pruritis by epidural droperidol. *Anesth Analg* 2000; 90: 638-641.
25. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 133-134.
26. Kayhan Z. Klinik Anestezi.3. Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 851-852.
27. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci association. *Lancet* 1913; 185: 7-16.
28. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-688.
29. Grape S, Tramer M. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperatif pain? *Elsevier* 2007; 21: 51-63.
30. Yucel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 19-27
31. Neville MW. Gabapentin in the management of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* 2000; 10: 6-12.
32. Magnus L. Nonpileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 66-72.
33. Backonja RLG. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials; *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.
34. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of the gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 38: 261-264.
35. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359-371.
36. Takmaz S, Kaymak Ç, Pehlivan B, Dikmen B. Açık kolesistektomi cerrahisinde preoperatif tek doz oral 900 ve 1200 mg gabapentinin postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerine etkisi. *Ağrı* 2007; 19(3): 32-38.

37. Pandey CK, Priye S, Singh S, et al. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2004; 51: 358-363.
38. Neurontin [package insert]. New York: Pfizer Inc; 2002.
39. Kong V, Irvin M. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth* 2007; 99: 775-786.
40. Clivatti J, Sakata R, Issy A. Review of the use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59(1): 87-98.
41. Vranken JH, Troost D, Wegener JT et al. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005; 117: 231-235.
42. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 614-615.
43. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Issue 2. The Cochrane Library, 2009; 1-47.
44. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 115-119.
45. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 37-70.
46. Duke J. *Anesthesia Secrets*, Colorado, Hanley- Belfus inc , 2006; 165-168.
47. Kelly SJ, Myles PS, Bain D, et al. Intraoperative bispectral index monitoring and early extubation after cardiac surgery in patients with a history of awareness under anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 726-730.
48. ASA, Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring (Approved by the house of delegates on October 25, 2005); A report by the American Society of Anesthesiologists taskforce on intraoperative awareness, page 3.
49. Mahla EM, Black S, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed). Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 1511-1525.
50. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte EJ. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 1026-1034.
51. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. A comparison of the clinical usefulness of three electroencephalogram monitors: Bispectral index, processed electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 2004; 98: 1341-345.

- 52.** Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E. Automated EEG processing for intraoperative monitoring: A comparison of techniques. *Anesthesiology* 1980; 53: 223-236.
- 53.** Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 81-99.
- 54.** Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19: 947- 966.
- 55.** Olson MD, Chioffi MS, Macy GE, et al. Potential benefits of BIS monitoring in critical care: A case study. *Crit Care Nurse* 2003; 23-24.
- 56.** Stuss DT, Meiran N, Guzman DA, et al. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of 5 neuropsychological tests. *Arch Neurol* 1996; 53: 1033-1039.
- 57.** Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-1457.
- 58.** Stanski DR, Shafer SL. Measuring Depth of Anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 1249-1257.
- 59.** Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B- Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763.
- 60.** Bannister CF, Brosius KK, Sigl JG, et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 881-887.
- 61.** Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, et al. Pain clinic patients in Northern Britain. *Clin J Pain* 1992; 5: 129-135.
- 62.** VanDenKerkhof EG, Goldstein DH. The prevalence of chronic post surgical pain in Canada. *Can J Anaesth* 2004; 51: A20.
- 63.** Özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı* 1995; 7: 5-10.
- 64.** Aida S, Baba H, Yamakura T, et al. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-716.

65. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Am J Anesthesiol* 2004; 70: 727-738.
66. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
67. Clements JA, Nimmo WS: Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30.
68. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentine pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-249.
69. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the (alpha)2(delta) subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-5776.
70. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102-107.
71. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868-1875.
72. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-414.
73. Rose MS, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451-462.
74. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw pressure and tail flick tests. *Anesthesiology* 2003; 98: 1288-1292.
75. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-68.
76. Ketalar; Prescribing Information as of, April 2004 and World Health Organ Tech Rep Ser 2006; (942): i, 1-21, 23-24.
77. Wiese AJ, Muir WW. Anaesthetic and cardiopulmonary effects of intramuscular morphine, medetomidine and ketamine administered to telemetered cats. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 150-156.

- 78.** Dahl V, Ernoe PE, Steen T. Dose Ketamine Have Preemptive Effects in Women Undergoing Abdominal Hysterectomy Procedures? *Anesth Analg* 2000; 90:1419-1422.
- 79.** Ögün C, Duman A, Ökesli S. Mastektomi operasyonlarında preemtif uygulanan ketamin ve fentanilin postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2001; 13: 2-3.
- 80.** Pirim A, Karaman S, Uyar M. Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezide intravenöz hasta kontrollü analjezi ile morfin uygulamasına ketamin infüzyonunun eklenmesi. *Ağrı* 2006; 18(1): 52-58.
- 81.** Radhakrishnan M, Parmod K, Chaturvedi A. Effect of Preemptive Gabapentin on Postoperative Pain Relief and Morphine Consumption Follawing Lumbar Laminectomy and Discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17(3): 125-128.
- 82.** Dinçer G, Ünver S, Çetintaş Y, et al. Multimodal preemtif analjezinin intraoperatif sevofluran tüketimi ve postoperatif analjezik gereksinime etkisi. *Anestezi* 2003; 11(1): 40-45.
- 83.** Karaman S, Kocabaş S, Zincirlioğlu Ç, Fırat V. Abdominal histerektomi operasyonlarında ketaminin preemtif analjezik etkisi var mı? *Ağrı* 2006; 18(3): 36-44.
- 84.** Kwok R, Lim J, Chan M, et al. Preoperative Ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1044-1049.
- 85.** Gregg AK, Francis S, Sharpe P, Rowbotham DJ. Analgesic effect of gabapentin premedication in laparoscopic cholecystectomy:a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2001; 87: 174.
- 86.** Pandey CK, Sahay S, Gupta D, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar disceidectomy. *Can J Anaesth* 2004a; 51: 986-989.
- 87.** Brennan TJ. Frontiers in translational research: the etiology of incisional and postoperative pain. *Anesthesiology* 2002; 97: 535-537.
- 88.** Wu CT, Yu JC, Yeh CC, et al. Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1999; 88: 1331-1334.
- 89.** Helmy AK, Ayham B. The effect of the preemptive use of NMDA receptor antagonist dextromethorphan on postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 2001; 92: 739-744.

- 90.** Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-135.
- 91.** Adam F, Libier M, Oszustowicz T, et al. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 444-447.
- 92.** Menigaux C, Adam F, Guignard B, et al. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:1394-1399.
- 93.** Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, et al. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96:242-246.
- 94.** Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY. Preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 1999; 89: 748-752.
- 95.** Mathisen LC, Aasq V, Raeder J. Lack of pre-emptive analgesic effect of (R) ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 220-224.
- 96.** Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-125.
- 97.** De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-380.
- 98.** Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84(5): 1086-1090.
- 99.** Rose MS, Kam PC: Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451-462.
- 100.** Fassoulaki A, Patrik K, Sarantopoulos C, Hogan O: The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95(4): 985-991.
- 101.** Guttuso Jr Th, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 361: 1703-1705.

- 102.** Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133.
- 103.** Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: Who, how and when? *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 1-3.
- 104.** Abdullah TI, Iddon J, Barr L, et al. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1443-1445.
- 105.** Mikkelsen T, Werner MU, Lassen B, Kehlet H. Pain and sensory dysfunction 6-12 months after inguinal herniotomy. *Anesth Analg* 2004; 99: 146-151.
- 106.** Hayes C, Armstrong A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: A randomised, controlled trial. *Anesth Intens Care* 2004; 32: 330-338.
- 107.** Dertwinkel R, Heinrich C, Senne I, et al. Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine-an observational study. *Acute Pain* 2001; 4: 12-16.
- 108.** Nishimoto C, Yamaguchi H, Sato S, Toyooka H. Preoperative ketamine, prevented chronic pain after breast surgery in female patients. *Anesthesiology* 1998; 89 (3A): A 1156.
- 109.** Chow TKF, Goodchild CS, Shanahan EA, et al. Adding ketamine to morphine reduces acute and chronic post-toracotomy pain. *Anesth Intens Care* 2002; 30: 692-693.
- 110.** Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, et al. A randomised study of the effect of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006; 105: 1008-1015.
- 111.** Fassoulaki A, Trigia A, Melemenis A, et al. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101: 1427-1432.
- 112.** Turan A, White PF, Karamanlioğlu B, et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 175-181.
- 113.** Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: The case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anesth* 2005; 95:69-76.
- 114.** Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, et al. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48-54.