

59448

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

İNTRAVENÖZ ve EPİDURAL PREEMPTİF
ANALJEZİ YÖNTEMLERİNİN
STRES YANITA ve POSTOPERATİF AĞRIYA
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ


Dr. SİBEL BARIŞ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SAMSUN - 1997

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	35
SONUÇ	43
ÖZET	44
KAYNAKLAR	46



GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku hasarına bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmiş deneyimleri ile de ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyum olarak tanımlanmaktadır ¹.

Fizyolojik koşullarda vücudun savunma ve korunma mekanizmalarını ortaya çıkaran ağrı, bir çok hastalıkta ve hastalık dışındaki durumlarda kişinin belli başlı tek yakınma nedeni olabilir, kişinin konforunu ve vital fonksiyonlarını patolojik boyutlarda değiştirebilir.

Bir akut ağrı tipi olan postoperatif ağrı da, kaynağı ve nedeni bilinmesine karşın, tedavi edilmemesi halinde patofizyolojik ve psikolojik değişiklikler oluşturabilir.

Son yıllarda, postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ileri sürülmesi, "preemptif analjezi" kavramını gündeme getirmiştir. Noksiyöz (doku hasarına yol açan veya açma kapasitesinde olan) bir uyarı medulla spinalise ulaştığında progressif değişikliklere neden olmaktadır. Santral duyarılılaşma olarak nitelenen bu olayda; reseptif alan genişliğinde artış, ağrı eşiğinde düşüş ve stimülüse uzamış cevabın söz konusu olduğu ileri sürülmektedir². Yapılan deneysel çalışma sonuçlarına göre; preemptif analjezi uygulamasıyla, ağrılı bir uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının geriletilebildiği veya önlenemediği gösterilmiştir³. Bununla beraber; klinik çalışmaların sonuçları hala tartışılmaktadır^{2,4,5}.

Bu çalışmada; cerrahi insizyondan önce uygulanan lumbal epidural ve intravenöz analjezi yöntemlerinin, insizyondan sonra uygulanan analjezi yöntemlerine göre stres yanıt ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI MEKANİZMASI

Ağrı sınıflaması kaynağına, nedenine ve süresine göre yapılmaktadır. En yaygın olarak kullanılanı,başlama süresine göre yapılan akut ve kronik ağrı sınıflamasıdır^{1,6}.

Akut ağrı, nosiseptif sistemin bir parçası ve vücudu zararlı uyaranlara karşı koruyan bir defans sistemi olarak düşünülebilir. Genelde, bir hastalık veya hasar söz konusudur, ağrıya yol açan olayın tedavisi ile sınırlı olan bir period boyunca devam eder ve doku iyileşmesi ile giderek azalır^{1,6}. Ağrının, neden olan hastalık veya hasarın iyileşme sürecinden daha uzun sürmesi durumunda kronik ağrı sorunu ile karşı karşıya kalınmaktadır. Kronik ağrı nedenleri arasında; dejeneratif, otoimmün, neoplastik, metabolik, enfeksiyöz ve psikojenik nedenlerle, travmanın geç sonucu olarak oluşan, nedbe dokusu ve sinir hasarı yer almaktadır^{6,7}. Akut ve kronik ağrının tedavi yaklaşımları birbirlerinden tamamen farklıdır.

Postoperatif ağrı, klinikte en çok karşılaşılan, cerrahi travma ile başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir^{6,7}. Çok farklı şiddetlerde olabilir. Ancak geçici olduğunun hasta tarafından bilinmesi kronik ağrıya göre çok daha iyi tolere edilmesini sağlar.

Postoperatif ağrı akut nosiseptif ağrının bir çeşididir, ağrı doku hasarına ve cerrahi işleme bağlıdır ve insizyon bölgesine yakın kaslarda spazma yol açar, bu da var olan ağrının artmasına neden olur⁷. Bazı olgularda ise rastlantı sonucu veya komplikasyon olarak gelişen nöral, vasküler veya diğer dokuların hasarları söz konusudur. Organizma, cerrahi travmaya hormon sekresyonunda ve metabolik fonksiyonlarda çeşitli değişikliklerle yanıt verir⁸.

Postoperatif analjezinin amacı, ağrıya karşı oluşacak olan otomatik ve refleks cevabı kesmek için travmaya bağlı olarak oluşan nosiseptif uyarıların inhibisyonunu sağlamaktır¹⁰. Cerrahi sonrası iyi analjezi her hasta için çok

önemlidir. Etkin analjezi, komplikasyonları azaltırken hızlı iyileşme ve erken taburcu olma imkanı da sağlar⁹.

Postoperatif ağrının diagnostik açıdan da önemi vardır. Eğer ağrı önlenebilirse, klinisyen diğer semptomlara yönelecektir; sinir hasarı, iskemi, enfarktüs, bası nekrozu, kompartman sendromu veya viseral gerilme gibi durumların varlığı tespit edilebilecektir.

Ağrının emosyonel durum üzerinde ve kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal ve endokrin sistemde olumsuz etkileri vardır^{6,9,7}. Ağrıya bağlı olarak gelişen bu değişikliklerin büyük kısmı oluşan strese bağlıdır ve sonucunda katekolamin salınımı olmaktadır. Artan katekolamin kardiyovasküler sistemde kalbin iş yükünü ve miyokardial O₂ tüketimini artırmakta, anjinal ağrılar, aritmi, hatta enfarktüse dahi neden olabilmektedir. Ağrıya bağlı olarak gelişen stres, glükoz homeostazını bozmakta, katabolizma artışı ve negatif nitrojen dengesi ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistemde ise sempatik aktivite artışına bağlı olarak intestinal motilitede azalma ve staz meydana gelmektedir. Solunum sisteminde, ağrının lokal etkilerine bağlı olarak, derin inspiryum ve öksürük kısıtlanmakta, bunun sonucunda hipoksi ve akciğer sekresyonunda birikim olmakta, bu da atelektazi ve akciğer enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Bu problemler özellikle toraks ve batin operasyonlarından sonra görülmektedir. Ağrıya bağlı olarak gelişen immobilizasyon sonucu ise tromboembolik komplikasyon oranı artmaktadır.

Cerrahi işlem sonrası, stres yanıt adı altında toplanan ve doku travmasının derecesiyle orantılı olan, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler oluşmaktadır¹¹ (Tablo 1). Stres yanıtının oluşumunda ağrının, heyecanın, aç bırakılmanın ve enfeksiyonun önemli rolü vardır ve laboratuvar olarak, plazma kortizol ve katekolamin artışı gibi hormonal cevaplar ile kendini gösterir. Bu yanıtları en aza indiren yöntemler ise en iyi analjezi yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Spinal veya epidural blokla adrenal kortekse ve medullaya giden afferent lifleri bloke etmenin en başarılı yöntemler olduğu ileri sürülmektedir^{11,12}.

Tablo 1: Stres hormonları.

<i>Hipofizer hormonlar</i> Prolaktin GH ACTH ADH	<i>Pankreatik hormonlar</i> İnsülin Glukagon
<i>Adrenal ve renal hormonlar</i> Kortizol Epinefrin Norepinefrin Renin-aldosteron	<i>Tiroid hormonları</i> Tiroksin Triiodotironin

Ağrının algılanması psikososyal, etnokültürel, genetik ve biokimyasal faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Hastanın ağrı konusundaki geçmişteki deneyimlerinin de ağrıya katkıda bulunmaları kaçınılmazdır. Yapılan çalışma sonuçları doku hasarının şiddeti ile ağrının algılanma şiddeti arasında direkt bir ilişki olmadığını göstermektedir^{6,12}.

Akut nosiseptif ağrı⁶

Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara "noksiyöz uyarılar" adı verilir. Sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştıracak ve cevap verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Bu sistem noksiyöz uyarıyı algılamaya uygun reseptörler, bilgiyi merkeze ulaştıracak yollar, santral algı mekanizması ve cevap sisteminden oluşmaktadır.

Nosisepsiyon^{3,6,7}

Periferik reseptörlerden SSS'e gelen, organik bir patolojiye dayalı olarak ağrının algılanmasıdır.

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için 4 işlemden geçmesi gereklidir:

1. Noksiyöz uyarının sinir uçlarında elektriksel sinyallere dönüşmesi: *Transdüksiyon*.
2. Santral sinir sistemine uyarıların iletilmesi: *Transmisyon*.
3. Nosiseptif transmisyonun değerlendirilmesi: *Modülasyon*.
4. Merkeze gelen bilginin idrak edilmesi: *Persepsiyon*

Periferik nosiseptörler^{6,13,14}

Cilt ve diğer organlar yalnızca noksiyöz uyarılara cevap veren özelleşmiş reseptörlere sahiptirler. Bu nosiseptörler yüksek yoğunluktaki mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren serbest sinir uçlarında yer almaktadırlar. Reseptörler genelde uyarı tipine spesifik olmakla birlikte bir kısmı birden fazla noksiyöz uyarıyı algılamaktadırlar. En yaygın reseptörler ciltte bulunan mekanik ve termal nosiseptörlerdir.

Nosiseptörler tarafından alınan mekanik, termal veya kimyasal uyarı, primer afferentler aracılığıyla medulla spinalise iletdikten sonra elektriksel sinyallere çevrilir. Cerrahi uyarı sonucunda oluşan lokal doku hasarı ve direkt sinir travması sonucu, potasyum iyonları, bradikinin, substans P, prostaglandinler, seratonin gibi ağrı oluşturan veya algılanmasını kolaylaştıran kimyasallar salınır.

Ağrılı uyanlar arka boynuza ulaştıklarında değişikliğe uğrarlar. Bir kısmı aynı segmentte ya da komşu segmentlerin anterior ya da anterolateral bölgesine geçerek refleks cevaplara yol açar. Diğer kısmı ise, bir veya iki segment içinde karşı tarafa geçerek anterolateral segmentte üst merkezlere ulaşır.

Ağrının patogenezi açıklayan dört değişiklik mevcuttur^{6,12-14}:

1. Primer afferentlerin periferik sensitizasyonu,
2. Arka boynuz nöronlarının santral sensitizasyonu,
3. Santral dolaşımda anormallik,
4. Sinir sisteminde kalıcı değişiklik.

Hiperaleji ve sensitizasyon

Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak tanımlanan hiperaleji, yetersiz ağrı kontrolünün en erken ve en hassas bulgusudur^{2,5,7,15}. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde (primer) hem de sağlam çevre dokuda (sekonder) hiperaleji meydana gelir^{16,17}. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşiküstü uyarılara cevap artar ve spontan aktivite ortaya çıkar^{13,18,19}. Tekrarlayan nosiseptif uyarılar, daha sonraki uyarılara karşı oluşacak cevabın

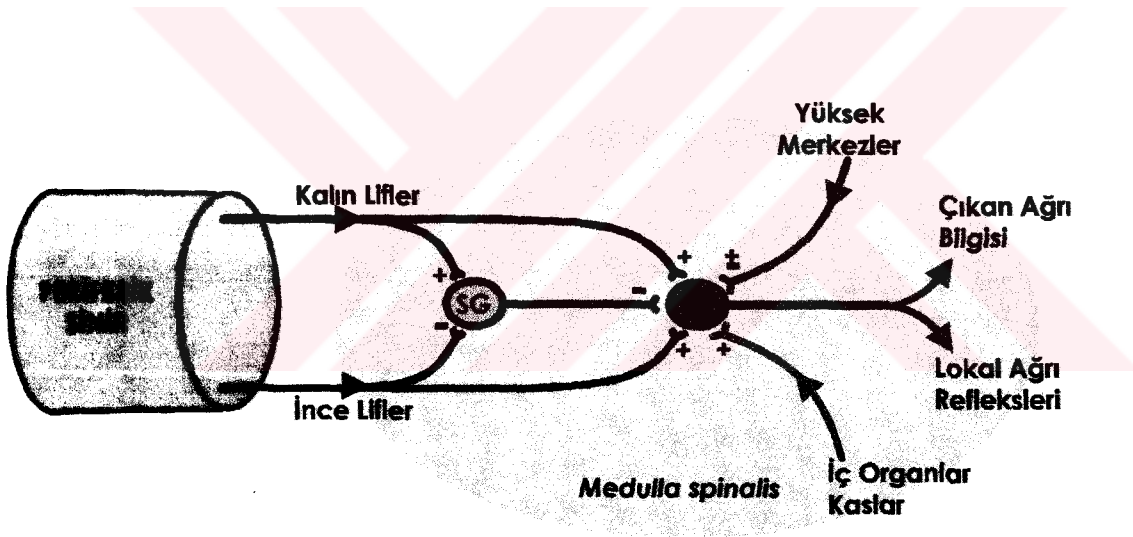
giderek artmasına neden olmaktadır. Bunu, afferent nöronların uyarılabilirliğinde artışa yol açarak sağlamaktadır. Bu durum nöronların uyarılabilirliğinde uzun süreli değişikliğe yol açan, N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri aracılığıyla etki gösteren bir miktar glutamatın lokal salınımı ile olduğu ileri sürülmektedir²⁰. NMDA antagonistlerinin medulla spinaliste wind-up (duyarlılıkta artış ve artmış nosiseptif alan) gelişimini önlediği veya azalttığını gösteren çalışmalar bunu desteklemektedir^{21,22}. Sensitizasyon ve hiperaljezinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak oluşumlarında hem periferik hem de santral mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir³.

Viseral nosisepsiyon⁶

Nosiseptörler santral sinir sistemi hariç tüm doku ve organlarda tespit edilmiştir. Viseral ve kutanöz nosisepsiyon arasında önemli klinik farklılıklar vardır. Cilde nazaran iç organlarda daha farklı şekilde aktive olan nisbeten daha az nosiseptör vardır. Gastrointestinal sistem, serviks ve diğer organların kesilmesi veya yanması her zaman ağrı oluşturmaz, fakat traksiyon, distansiyon veya iskemi ağrıya yol açmaktadır. Nosiseptif bilgiyi götüren viseral afferentler otonomik, özellikle de sempatik liflerle spinal korda giderler ve arka boynuzdaki somatik afferentlerle aynı bölgeye ulaşırlar. Medulla spinaliste, ağrı duyusunu algılayan, viseral nosiseptörlere ait reseptif alanlar oldukça geniştir. Bu durum, viseral duyunun doğru lokalize edilmesini güçleştirir ve yansıyan ağrı fenomenine neden olmaktadır. Torasik ve lumbar dorsal boynuz nöronlarının % 75'i hem viseral hem de somatik afferentlerden gelen çok sayıda uyarı almaktadır. Viseral afferent impuls arka boynuzda bir kez ulaştığında somatik bilgi ile aynı işlem ve transmisyona uğramaktadır.

İnici inhibitör yollar^{6,7}

Çalışmalar medulla spinalisin afferent ve efferent aktivitesinin supraspinal kontrolünün önemli olduğunu göstermektedir. Bu gözlemler ağrının kapı-kontrol teorisinde formüllendirilmiştir. İlk kez 1965'de Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen bu teoriye göre; ağırlı uyarılar ağrı şeklinde algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedirler. Buna göre; arka boynuzda yer alan *substantia gelatinosa* (SG) hücreleri, transmisyon (T) hücreleri üzerinde frenleyici rol oynamakta ve SG hücrelerini uyaran kalın lifler (A beta) bu frenleyici etkiyi arttırmakta, yani spinal kapıyı kapatmaktadır. Tersine ağırlı uyarıları taşıyan ince lifler (A delta ve C) SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta, yani kapıyı açmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Kapı-kontrol teorisi; SG: *substantia gelatinosa*,

T: Transmisyon hücresi.

Dorsal boynuzla ulaşan noziseptif bilginin merkezi kontrolü, somatosensoryal korteks, diensefalon (periventriküler gri maddeyi içeren), mezensefalon (periakvaduktal gri maddeyi içeren), *nucleus raphe dorsalis*, mezensefalik retiküler formasyon ve *nucleus raphe magnus*'da olmaktadır. Bu yollarda nörotransmitter olarak noradrenalin, serotonin ve enkefalin bulunmaktadır.

Ağrının algılanmasını (nozisepsiyonu) önlemek için uygulanan yöntemler şunlardır⁶:

1. Antienflamatuar tedavi,
2. Noziseptörlerin topikal bloğu,
3. Lokal anesteziklerle periferik sinir bloğu,
4. Lokal anesteziklerle spinal blok,
5. Narkotik ve narkotik olmayan ajanlarla spinal anti-noziseptif blok,
6. Santral antinosisepsiyon,
7. Yukardakilerin kombinasyonu.

1. **Antienflamatuar tedavi** : Non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİ), araziidonik asitten eikosanoitlerin üretimini inhibe ederek noziseptörlerin sensitizasyonunu önlemekte ve ağrı eşliğini yükseltmektedirler, yani antinosiseptif etki göstermektedirler. Bu konuda yakın zamanda ileri sürülen bir düşünce, bu ilaçların santral yolla da etki gösterdikleri şeklindedir. Santral sensitizasyonu başlatan ve sürdüren mekanizmalarla medulla spinalisi direkt olarak etkiledikleri ileri sürülmektedir²³. Diğer ileri sürülen ilginç bir fikir, opioidlerin analjezik etkilerinin bir kısmının periferik olarak ortaya çıkabileceğidir²⁴. *Indomethazin*, *meclofenamate* ve *diclofenac* gibi NSAİ'lar çeşitli cerrahi müdahalelerde preoperatif uygulanmaktadırlar⁹. Ancak bu ilaçların geleneksel dozlarının, oral yoldan, cerrahiden önce ve sonra verilmesi kıyaslandığında antinosisepsiyon açısından klinik yararı olduğu gösterilememiştir^{25,26}. Bu gruptaki ilaçların en önemli yan etkileri platelet fonksiyonunda inhibisyon ve gastrointestinal sistem irritasyonudur⁹. NSAİ'lar

analjezik tavan etkilerinin oluşu nedeni ile sadece hafif ve orta dereceli ağrılarda kullanılırlar²⁷.

2. Nosisseptörlerin topikal bloğu: Özellikle herpes zoster tedavisinde, nosisseptörlerin topikal olarak bloke edilmelerinin yararı olduğu belirtilmektedir. Lokal anestezipler (LA), kapsaisin ve asetil salisilik asit bu amaçla kullanılabilen ilaçlardır²⁸.

3. Lokal anesteziplerle periferik sinir bloğu: Her periferik sinir (brakial pleksus, siyatik sinir, femoral sinir v.s.) bupivakain gibi uzun etkili lokal anesteziplerle yaklaşık 12 saat süre ile bloke edilebilirler. El bileği, ayak bileği ve dirsekte işlem oldukça kolaydır. Herniografi için ilioinguinal ve iliohipogastrik bloklar, üst batin ve toraks cerrahisi için interkostal blok uygulaması kolay ve etkin yöntemlerdir. Ayrıca kateter yerleştirilerek, uzun süreli periferik sinir blokları da yapılabilir⁶. İnhalasyon anestezisi altında cerrahi işlem uygulanan hastalarda lokal doku infiltrasyonu veya periferik sinir bloğu ile daha az postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir³.

4. Lokal anesteziplerle spinal blok: Lokal anestezipler subaraknoid alanda 3 bölgede etki gösterir:

- a) Medulla spinalisde sinir kökleri üzerinde: Primer etki.
- b) Dorsal kök ganglionunda ve posterior ve anterior boynuzlar arasındaki sinapslarda: Sekonder etki.
- c) Asendan ve desendan yollar üzerinde: Sınırlı ve inkomplet etki.

Bupivakain lokal veya sistemik olarak uygulandığında lidokain kadar antinosisseptif ve antiwind-up (hipereksitabiliteyi önleyici) etki göstermez²⁹. Ekstradural uygulamada gereken doz önemli plazma konsantrasyonuna ulaşılmasına yol açar. Kolon cerrahisi için bupivakain + morfin kullanılan bir çalışmada³⁰, bu kombinasyonun po analjezi üzerine antinosisseptif etki göstermediği sonucuna varılmıştır. Yine bupivakainin tek başına abdominal histerektomi için kullanımı sonucunda antinosisseptif etki gösterilememiştir³¹.

5. Narkotik ve narkotik olmayan ajanlarla spinal anti-nosisseptif blok: Narkotik analjezikler, sistemik olarak uygulandıklarında kortekste, beyin dokusunda ve medulla spinaliste özel opioid reseptörlerine bağlanırlar. Analjezik

etkilerinin büyük kısmını inisi kontrol sistemi aracılığıyla göstermektedirler. Beyin dokusu opioid reseptörlerinden zengin bir dokudur. Dorsolateral funikulus aracılığıyla spinal kordla ilişkidir ve dorsal boynuzda serotonerjik yolu aktive eder. Bu bölgelerin zedelenmesi opioidlerin analjezik etkilerini önemli oranda azaltır. Bir opioid reseptörü işgal edildiğinde fizikokimyasal yapısı değişir, böylece herhangi bir agoniste karşı daha az duyarlı hale gelir. Tolerans olarak adlandırılan bu durum, hem sistemik hem de spinal opioid analjezisi sonucu kaçınılmaz bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Sistemik veya spinal opioid uygulayarak, tolerans gelişmeden ağrı tedavisi pek mümkün değildir. Bu durum terminal dönemdeki hasta açısından sorun oluşturmaya da diğer ağrı hastaları açısından problemlere neden olmaktadır. Bir reseptör ancak iki hafta opioidle karşı karşıya kalmazsa klinik olarak tolerans ortadan kalkar. Bu periodda analjezi nonopioid ajanlarla sürdürülürse, narkotik analjezisine tekrar orijinal dozlarda, tolerans öncesi dozda başlanabilir. Narkotik analjeziklerin intravenöz (iv) uygulanmaları intramüsküler (im) uygulamaya göre daha avantajlıdır. Optimum analjezi sağlayacak analjezik miktarı kontrol edilebilir.

6. Santral antinosisepsiyon: Epidural veya subaraknoid bölgeye narkotiklerin uygulanması, motor veya otonom blok oluşturmadan selektif analjezi sağlar. Bu spinal opioid analjezisi, dorsal boynuz seviyesinde nosiseptif bilginin iletiminin pre- ve/veya postsinaptik inhibisyonu sonucu olmaktadır. Ekstradural morfin nosiseptif geçişi inhibe eder ve afferent uyarıda azalmaya neden olur^{13,32}. Morfin ekstradural yoldan uygulandığında^{32,33} yavaş etki gösterir, spinal yolla uygulanmasıyla ise eksitatuvar ve antianaljezik (direkt veya 3-glukronid metaboliti aracılığı ile) etki görülebilir. Morfinden Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) yönteminde sık olarak yararlanılmaktadır. Orta etki süreli olması nedeni ile kolay kontrol edilebilme imkanı vardır³⁴. Ayrıca morfin, hareket sırasında ve derin solunumda iyi analjezi sağlamaktadır³⁵.

Postoperatif analjezi amacıyla epidural opioid kullanımı güvenli ve etkin bir yöntemdir³⁶⁻³⁸. Epidural opioid kullanımında kaşıntı, bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin şiddeti, opioid seçimi ve ilacın sürekli ya da bolus olarak verilmesi ile yakından ilgilidir^{27,36}.

Spinal fentanil inhalasyon ajanlarının minimum alveoler konsantrasyonlarını (MAC) düşürürken³⁹, spinal morfinin böyle bir etkisi yoktur⁴⁰. Yüksek lipid

çözünürlüğü olan fentanil epidural yoldan kullanılmaktadır. Fentanil ile solunum depresyonu, idrar retansiyonu ve ciddi kaşıntı riski düşüktür^{32,36}. Fentanilin HKA ile kullanımı bolus dozlarının etkisi kısa sürdüğü için uygun olmadığı belirtilmektedir³⁴. Ancak epidural yolla uygulandığında yoğun analjezi sağlar ve morfine göre daha az yan etkiye sahiptir⁴¹.

Buprenorfinin epidural yoldan uygulanması oldukça iyi postoperatif analjezi sağlar ve bu konuda fentanile daha üstün bir ajan olduğu söylenebilir^{42,43}. Buprenorfinin medulla spinaliste dokulara ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) uygun olup olmadığı yönündeki çalışmaların sonucunda, epidural yoldan güvenle kullanılabilen bir ajan olduğu belirtilmektedir⁴⁴.

Nosiseptif uyarının klinik olarak ölçümü mümkün değildir. Ancak nosisepsiyon sonucu gelişen refleks otonom cevap (hipertansiyon, taşikardi, stres hormon üretimi) ölçülebilir. Bu ölçümler cerrahi anestezinin derinliğini ölçmek ve yeterliliğini tespit etmek için kullanılmaktadır⁶.

PREEMPTİF ANALJEZİ

Periferik dokuda hasar meydana geldiğinde 2 çeşit değişiklik olur: Birincisi, doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddelerin nosiseptörleri duyarlılaştırarak, ağrı eşiğinde düşüşe ve bu sinyallerin iletiminde artışa yol açan periferik sensitizasyon; diğeri ise medulla spinalisteki nöronların uyarılabilirliğini arttıran santral sensitizasyondur. Ağrı oluşmadan önce analjezi uygulanarak sensitizasyonun önlenmesinin, ağrı oluşuktan sonra analjezi uygulamasına göre daha iyi ağrı kontrolü sağlaması preemtif (PE) analjezi kavramının temel dayanağıdır^{14,45,46}. Nosiseptif uyarı SSS'e ulaşmadan periferde veya MS düzeyinde önlenirse, akut ağrının önlenmesinin mümkün olacağı veya azalacağı ileri sürülmüştür^{3,4,6,12,45-48}.

Preemtif analjezi kavramı bu yüzyılın başında Crile⁴⁹ tarafından ileri sürülmüş ve 1983'de Woolfun⁵⁰, 1988'de de Wall'ın¹⁴ çalışmaları sonucunda geliştirilmiştir. Yine 1988'de McQuay ve ark⁵¹ opioid premedikasyonunun ve/veya bölgesel anestezinin postoperatif dönemde ağrısız periodu uzattığını bulmuşlardır.

Preemtif analjezinin yararı; sadece cerrahi sırasında hastayı ağrıdan ve ağrının getireceği olumsuzluklardan korumak değil, aynı zamanda periferden gelen sinyallerin artışına yol açan ve postoperatif dönemde de ağrının uzun süre devam etmesine neden olan santral değişikliklerin gelişmesini önlemektir^{5,16,52,53}.

Santral sensitizasyon hem inflamasyon ve doku hasarı ile, hem de ince afferent liflerin elektriksel uyarımı ile veya noksiyöz bir uyarıya cevap olarak nosiseptörlerin aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Eksitabilededeki artış reseptif alanların büyüklüğünde genişlemeye neden olur. Eşiküstü bir uyarıya verilen cevabın büyüklüğü artar, eşik düşer^{2-5,30,45,47,51,54,55}.

Santral sensitizasyonun başlaması için ne miktarda ve ne türde uyarının gerektiği, oluşan değişikliklerin ne olduğu ve daha fazla uyarının daha uzun süreli etki oluşturup oluşturmayacağı tam olarak bilinmemektedir^{3,4,45,47,52,56}.

Ağrı duyusunu taşıyan A delta ve C liflerinin uyarılması sadece cerrahi işlem sırasında olmaz. Postoperatif dönemde yara bölgesinde oluşan inflamasyon ve hiperaljezi sonucu da bu lifler uyarılırlar. Bu durum santral

sensitizasyonun gelişimine yol açar^{14,21}. Bu yüzden tedavi yalnızca preoperatif ve intraoperatif dönemde yapılırsa, analjezi yetersiz olur.

Hasarlı dokudan veya hasara uğramamış çevre dokulardan gelen afferent impulsların önlenebileceği 3 bölge vardır^{3,7}:

1. Periferik dokular,
2. Periferik sinir,
3. SSS'deki hücreler.

Preemptif tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal anestezi ve opioidler tek başlarına veya kombinasyon şeklinde, sürekli veya aralıklı olarak medulla spinalis seviyesinde veya periferik sinirler boyunca uygulanabilirler³.

Sistemik opioidler hem presinaptik bölgede nörotransmitter salınımını azaltır, hem de postsinaptik alanda dorsal boynuz nöronlarının membranlarını hiperpolarize ederler. Sonuç olarak, bu ilaçların dorsal boynuz nöronlarında primer afferentlerin oluşturduğu depolarizasyonu önleyerek santral sensitizasyonun gelişimini engelledikleri düşünülmektedir^{3,4}. Ratların dorsal boynuz nöronlarında oluşturulan deneysel inflamasyonda ortaya çıkan eksitabiliteyi azaltmada opioidlerle önceden tedavinin, sonradan tedaviye oranla daha etkili olduğu nörofizyolojik olarak ortaya konulmuştur^{14,50}.

İnjuri sonrası ağrı hipersensitivitesinin patofizyolojisi³

Klinik ağrı inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak 2'ye ayrılabilir: İnflamatuvar ağrı periferik doku hasarı ile beraber olan ağrıdır. Nöropatik ağrı ise sinir sistemi patolojisini gösterir. Her ikisi de sensitivitede değişikliğe yol açmaktadır. Bu hipersensitivite sonucu, normalde ağrı oluşturmayan bir uyarı tekrarlayan uyarılar sonucunda ağrıya yol açacaktır, ki buna allodini adı verilmektedir.

Preemptif analjezi modelleri

Preemptif analjezi metodları sistemik nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları, sistemik opioidleri ve lokal veya bölgesel lokal anestezi uygulamalarını, epidural opioid analjezisi veya bunların kombinasyonlarını içermektedir. PE analjezi oluşturmada opiatların etkin olduğunu, hasardan önce uygulanmasının santral sensitizasyonu önlediğini gösteren deneysel

çalışmalar mevcuttur^{46,51,57}. Ancak, en uygun ilacın, dozun, yolun ve zamanın belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Opioid premedikasyonunun preemtif etkisinin gösterilmesi oldukça güçtür. Çünkü doz gereksinimi hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Ayrıca, opioidlerle uygulanan PE analjeziye karşı akut tolerans gelişmektedir³⁸. Bu durum opioidlerin PE analjezik etkisini sınırlandırabilir. NSAİİ ile premedikasyon çalışmalarının analjezik etkilerini ve PE etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır⁵⁸⁻⁶². NSAİİ'lerin araziidonik asitten eikosanoidlerin üretimini inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir, böylece periferik sensitizasyon ve nosiseptör aktivitesi azalmaktadır. Diğer taraftan bu ilaçların analjezik etkilerinin santral yolla da meydana geldiği gösterilmiştir²³. NSAİİ'lar santral sensitizasyonu başlatan ve sürdüren mekanizmalarla medulla spinalisi direkt olarak etkileyebilmektedirler³.

PE tedavilerin etkinliklerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler³:

- Görsel ağrı skalası (VAS)
- İlk analjezik istek zamanı.
- Postoperatif toplam analjezik miktarı.

Ağrı yoğunluğu ve opioid tüketimi rutin ölçümlerdir. Opioid tüketiminin PE etkiyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir^{45,63}.

Tedavi protokolleri aynı olsa bile, cerrahinin süresi ve genişliği, cerrahi işlemler arasındaki farklılıklar, kullanılan standart anestezi yöntem ve kullanılan analjeziğin tipi gibi etkenler karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Hastanın ağrı şiddetinin objektif ölçümü aslında pek mümkün değildir.

Preemtif analjezi uygulamalarında riskleri azaltan, istenen derecede analjezi sağlayan 3 yöntem mevcuttur⁴⁵:

1. Dengeli analjezi sağlamak için lokal anestezi, opioidler ve NSAİİ'lerle farklı yollardan, farklı analjezi rejimlerinin uygulanması.
2. İlaçlar arasındaki pozitif sinerjistik etkileşimden yararlanılacak kombinasyonların kullanımı.

3. Uygun preoperatif ve intraoperatif analjezi yöntemleri kullanarak santral sensitizasyonun önlenmesidir.

Sürekli analjezi uygulaması santral sensitizasyonu başlatan periferik uyarıları önleyerek opioidlerin ve diğer analjeziklerin dozlarının azaltılmasını sağlar.

Preemptif analjezi konusunda tartışma konusu olan 5 problem vardır⁴⁷:

1. **Terminoloji.** PE analjezinin tanımında yalnızca tedavinin cerrahi öncesi uygulanması kastedilmemektedir. Amaç santral sensitizasyonu önlemektir. Şiddetli noksiyöz uyarı yalnızca cerrahi işlem sırasında olmaz, cerrahi müdahale tamamlandıktan sonra, doku hasarına bağlı olarak salınan kimyasal maddelere bağlı olarak da santral sensitizasyon gelişmektedir.

2. **Yetersiz afferent blok.** Uyarının SSS'e iletimi etkin bir şekilde önlenemezse santral sensitizasyonun gelişimi kaçınılmazdır.

3. **Kontrol gruplarındaki kısmi PE etki.** Rutin anestezi uygulamaları sırasında kullanılan ajanların da (N₂O gibi) PE etkileri mevcuttur.

4. **Noksiyöz uyarının yoğunluğu.** Düşük yoğunluktaki uyarılar PE ve kontrol grupları arasında önemli farklılık oluşturmaz. Ayrıca düşük şiddetteki uyarılara karşı santral sensitizasyon gelişmez.

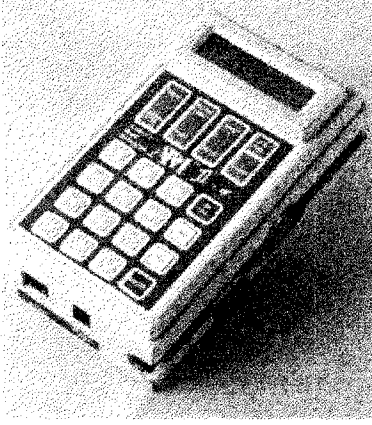
5. **Sonucun değerlendirilmesindeki problemler.** Ağrı şiddeti ve total analjezik miktarı rutin kullanılan ölçümlerdir. Ancak postoperatif ağrının şiddeti ile opioid tüketimi arasında birebir orantı yoktur. Bu nedenle PE etkiyi değerlendirmede güvenilir bir yöntem değildir.

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Postoperatif analjezi için im veya infüzyon şeklinde opioid uygulanmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunda önemli değişiklikler olmakta, narkotik kullanımına bağlı yan etkilerden çekinilmektedir. Tedavi sırasında zaman zaman fazla ilaç uygulanmasına bağlı olarak sedasyon görülmekte, zaman zaman da ağrı kontrolünün yetersizliği ile karşılaşılmaktadır⁹. Bu durum ağrı kontrolünün istenen şekilde yapılamamasına neden olmaktadır.

Opioidlerin geleneksel uygulama yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen küçük dozlarda ve sık aralıkla analjezik uygulanması prensibine dayalı olarak geliştirilen pompa sistemleri "Hasta Kontrollü Analjezi" tedavisine imkan sağlamıştır.

Hasta kontrollü analjezi (HKA) kavramı yaklaşık 20 yıl önce Sechzer⁶⁴ tarafından ortaya atılmıştır. Bu yöntem, hastanın gerekli analjezik dozunu kendisinin titre etmesine imkan sağlamak ve opioidlerin geleneksel uygulama yöntemleri sonucu ortaya çıkan yan etki insidansını azaltmaktadır. Bu aletlerle maksimum doz doktor tarafından belirlenmekte ve infüzyon hızı programlanabilmektedir. HKA'de, başlangıçta büyük bir yükleme dozu uygulanmadığı takdirde, istenen ağrı kontrolü sağlanamamaktadır ve kullanılan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunda küçük iniş ve çıkışlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, uyuyan ve aleti kullanamayan hastalarda plazma konsantrasyonları çok düşerek ağrı duyulmasına neden olmaktadır. Bunu önlemek için düşük dozlarda, devamlı infüzyon yapabilen aletler geliştirilmiştir. Bu uygulamanın bilinen tek dezavantajı aşırı doz nedeniyle solunum depresyonuna yol açabilmesidir. Bunu önlemek için, bir stetograf aracılığı ile solunum sayısını takip edebilen ve solunum sayısı belli bir değerin altına düştüğünde infüzyon hızını azaltabilen araçlar geliştirilmiştir. Daha sonra geliştirilen bir başka HKA cihazında, bir hasta kontrollü analjezi modülü, yardımcı infüzyon modülü ve sabit infüzyon modülü olarak üç ayrı modül vardır ve biri çalışırken diğerleri devre dışında kalmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: HKA cihazı

Hasta kontrollü analjezi yöntemi ile yapılan analjezi uygulamalarının, hasta tarafından kolay kabul edilen ve diğer uygulama şekillerine göre daha stabil ve yeterli plazma opioid konsantrasyonu sağlayan, parenteral yola göre doz gereksiniminin, kişisel farklılıklar göstermesine karşın genellikle daha az olduğu görülmüştür^{27,65}.

Hastaların kendi ağrularına HKA kullanarak aktif olarak katılmalarının opioid ihtiyacını azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir, çünkü anksiyetenin akut ağrının karakteristiği olduğu iyi bilinmektedir.

Anksiyetenin azaltılması plasebo etkiyi artırarak, terapötik etkinin artışına katkıda bulunabilir. HKA ile ilacın kendi kendine, küçük dozlar halinde, istek olunca kullanımının, geleneksel intramüsküler uygulamaya göre ağrıyı daha iyi kontrol ettiği kabul edilmektedir^{66,67}.

Genellikle operasyon sırasında ve sonrasında opioid kullanan hastalarda yükleme dozu gerekmemekte, herhangi bir opioid medikasyonu almayanlarda ise yükleme dozuna gerek duyulmaktadır. Aletin kilitli kalma süresi çok uzun tutulduğunda, ilacın plazma konsantrasyonu düşmekte, bu da ağrılı periodların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kilitli kalma süresinin çok uzun tutulmaması gerektiği ileri sürülmektedir. Günümüzde HKA yalnızca opioidlerin uygulanması amacıyla değil, NSAİİ ve LA'in kullanımını için de rahatlıkla kullanılmaktadır. Özellikle opioid + lokal anestezi kombinasyonlarının sürekli infüzyon şeklinde epidural yoldan HKA cihazı aracılığıyla kullanılmaları oldukça popüler hale gelmiştir^{18,68-75}. 1988'de Gambling ve ark.⁷⁶ epidural HKA ile bupivakain uyguladıkları çalışmalarında, sürekli uygulamaya göre daha az ilaca gerek duyulduğunu tespit etmişlerdir. Cohen ve ark.⁷⁵ ise, epidural fentanil + bupivakain kombinasyonunun etkin ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ancak opioidlere LA eklenmesinin avantajı olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur^{77,78}.

Hasta kontrollü analjezi yalnızca erişkin hastalarda değil³⁴, pediatrik olgularda da güvenle kullanılmıştır^{79,80}. Ancak bu uygulamayı yaparken hasta seçimi dikkatlice yapılmalı ve aile bilgilendirilmelidir.

Hasta kontrollü analjezi yönteminin riskleri hem insan faktöründen hem de aletten kaynaklanabilir. İnsan kaynaklı nedenlerin başında programlama hataları, makinaya bağlı problemler arasında ise yanlış alarm, kilitleme fonksiyonunda bozukluk gibi nedenler gelmektedir.

Hasta kontrollü analjezi sırasında kullanılan opioidlere bağlı olarak bulantı, kusma, idrar retansiyonu, sedasyon ve solunum depresyonu, kaşıntı ve barsak motilitesinde azalma gibi yan etkilerle karşılaşmaktadır. Ancak geleneksel yöntemlere göre daha az opioid kullanıldığı için, bu etkilerin görülme oranı daha düşüktür³⁴.

Hasta kontrollü analjezi klinik olarak uygulanması basit, ve non-invaziv bir teknolojiye sahip olması nedeniyle postoperatif analjeziyi değerlendirmede de kullanılmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisinde önemli gelişmelerden biri epidural opioid uygulaması ve HKA'dir^{36,78,81,82}. Alışılmış epidural opioid tedavisi ek dozlar gerektirmekte, bu da yan etki insidansında artışa yol açmaktadır^{18,69}. Bu yüzden HKA kullanımı ile doz azaltılması komplikasyon riskini azaltması açısından büyük avantaj sağlamaktadır¹⁷.

Epidural HKA, epidural yolla uygulanan opioidlerin intrinsik analjezik etkinliği ile beraber HKA'nın rahatlığını ve esnekliğini kombine eden bir tekniktir^{18,69-71,74,83}. Bu şekilde düzelme daha hızlı olmakta ve hastanede kalış süresi kısalmaktadır. Gambling ve ark.⁷⁶ 1988'de doğum sırasında sürekli infüzyon ile epidural yoldan bupivakain uygulanmasının etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların sürekli infüzyon şeklinde kullanmaya göre, kendi ilaçlarını kendi kontrollerinde kullanmalarıyla daha az analjeziğe ihtiyaç duyduklarını tespit etmişlerdir. Postoperatif analjezi için epidural infüzyonla epidural HKA karşılaştırıldığında daha az opioid ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir^{74,76}.

Epidural yoldan HKA analjezi uygulamalarında yüksek lipid erirliği olan opioidler güvenle kullanılmaktadır. Cohen ve ark fentanil ve sufentanil kullandıkları çalışmalarında iki ajanın bu amaçla rahatça kullanılabileceğini

ve her iki ajanın birbirlerine herhangi bir üstünlüğü olmadığını tespit etmişlerdir⁷⁷. Bir başka çalışmada fentanilin ve sufentanilin, epidural yoldan uygulanması ile iv uygulamaya göre kullanılan dozu azaltıcı etki görülmemesi nedeni ile uygun ajanlar olmadıkları tespit edilmiştir⁷⁸. Epidural hidromorfon kullanıldığında ise iv uygulamaya göre dozu azaltmak mümkün olmuştur⁷².

Preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan toplam analjezik ihtiyacını belirlemede en doğru yöntemin HKA olduğu bildirilmektedir^{3,16,84}. Ayrıca, epidural analjezinin maliyetinin de intravenöz HKA'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁸⁵.



GEREÇ ve YÖNTEM

Alt ekstremitte kemik cerrahisi uygulanacak 40 hasta (ASA I-II) çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı, atrioventriküler kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, pulmoner, hepatik (biluribin>20 µmol/l) ve renal (kreatinin>106 µmol/l) problemi olan, ayrıca ciddi hipertansiyon, koagülasyon bozukluğu, epilepsi, hipovolemi, ilaç veya alkol bağımlılığı olan, epidural anestezi uygulanmasına engel bir patolojisi olan ve yaşı 18'den küçük, 75'den büyük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 10'ar kişilik 4 gruba ayrıldı. I. gruba İntravenöz preemptif analjezi, II. gruba İntravenöz analjezi, III. gruba Epidural preemptif analjezi ve IV. gruba Epidural analjezi uygulandı.

Bütün hastalar operasyondan 1 saat önce oral yoldan 40 mg famotidin ve 10 mg diazepam ile premedike edildiler. EKG monitörizasyonu yapıldıktan sonra, indüksiyonda hastalar 5-7 mg/kg tiopental ile uyutulurken, 0.1 mg/kg veküronyum ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi % 33 O₂, % 66 nitroz oksit ve % 0.8-1 izofloran ile sağlandı.

III ve IV. gruptaki hastalara entübasyondan sonra, L3-4 aralığından 16 numaralı Tuohy iğnesi kullanılarak epidural kateter yerleştirildi. Kateterin ucu sefale doğru 3-4 cm ilerletildi.

I. gruptaki hastalara, entübasyondan hemen sonra 2 µg/kg fentanil verilirken, II. gruptaki hastalara cerrahi başladıktan 15 dk sonra 2 µg/kg fentanil verildi. III. gruptaki hastalara entübasyondan sonra L3-4 aralığından epidural kateter yerleştirdikten hemen sonra kateterden toplam volüm 0.15 ml/kg olacak şekilde 2 µg/kg fentanil + serum fizyolojik verilirken, IV. gruptaki hastalar aynı karışımı cerrahi işlem başladıktan 15 dk sonra aldılar. Konsantre tuz solüsyonlarının epidural aralığa verildiklerinde analjezik etki göstermeleri, bu nedenle çalışmanın standardizasyonu açısından, bu volümlere eş miktarda serum fizyolojik III. gruptaki hastalara cerrahi başladıktan 15 dk sonra, IV. gruptaki hastalara kateter yerleştirildikten hemen sonra verildi. Tüm olgulara kan basıncı ve nabız hızı başlangıç değerinin % 25'inden fazla yükseldiğinde 1 µg/kg fentanil aynı yollardan tekrar uygulandı.

Bütün gruplarda sistolik / diastolik ve ortalama kan basıncı, nabız hızı ve oksijen saturasyonu indüksiyondan önce, entübasyondan sonra ilk 30 dk boyunca 5 dk da bir, daha sonra her 15 dk da bir kaydedildi. Postoperatif dönemde ise sistolik / diastolik ve ortalama kan basıncı, nabız sayısı, oksijen saturasyonu ve solunum sayısı ilk 2 saat süresince 15 dk da bir, daha sonra 6., 12., 24. ve 48. saatlerde kaydedildi. Kan basıncı ve nabız hızı başlangıç değerinin % 25'inden fazla yükseldiğinde 1 µg/kg fentanil I ve II. grupta intravenöz (iv), III ve IV. grupta epidural yoldan uygulandı. Plazma glukoz, kortizol ve noradrenalin seviyelerini tespit etmek amacı ile preoperatif, cerrahi insizyondan sonra 15. dk, 60. dk, 4. saat, 8. saat, 24. saat ve 48. saatlerde kan örnekleri alındı. Glukoz seviyesi glukoz oksidaz metodu ile, kortizol düzeyleri kemilüminesan yöntemi ile (Hitachi 747), noradrenalin düzeyleri ise spektrofotometrik olarak (SPF-500C) değerlendirildi.

Postoperatif analjezi amacıyla, I ve II. gruptaki hastalar ilk kez ağrı duyduklarında iv 5 mg yükleme dozunu takiben, 0.3 mg/saat bazal infüzyon, 1 mg bolus doz, 30 dk kilitli kalma süresi, 10 mg 4 saatlik limit ve toplam günlük 60 mg morfin olacak şekilde programlanmış HKA aletine (Abbott - Pain Management Provider) bağlandılar. III. ve IV. gruptaki hastalara bu amaçla, epidural kateterden 2 mg yükleme dozu, 0.2 mg/saat bazal infüzyon, 0.5 mg bolus doz, 45 dk kilitli kalma süresi, 3 mg 4 saatlik limit ve günlük toplam doz 15 mg olacak şekilde programlanarak HKA uygulandı.

Postoperatif ağrı değerlendirmesi, 10 cm'lik görsel ağrı skalası (VAS) (0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) ile postoperatif 4, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde yapıldı. İlk analjezik istek zamanı (IAZ) ve 48 saatin sonunda kullanılan toplam analjezik miktarları kaydedildi.

Hastalar, postoperatif dönemde 48 saat süre ile bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon açısından 4 kategoride (1=yok, 2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli) değerlendirildiler. Solunum depresyonu açısından hastalar postoperatif dönemde 2 saat süre ile puls oksimetre ile takip edildiler ve solunum sayıları kaydedildi. SaO₂'nin % 92'nin ve solunum sayısının 12'in altında olması solunum depresyonu olarak kabul edildi. Ayrıca anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Tüm sayısal değerler ortalama±SEM (standart error of mean) olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Bağımsız değişkenlere ait nümerik veriler, önce ikiden fazla grupta Kruskal-Wallis testi ile araştırıldı, istatistik anlam bulunduğunda ikili gruplar halinde Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımlı değişkenlere ait nümerik veriler, önce ikiden fazla grupta Friedman testi ile araştırıldı, istatistik anlam bulunduğunda ikili gruplar halinde Wilcoxon testi ile değerlendirildi Nominal ve ordinal değerlere ait veriler ki kare testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ 'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

I. Grup (Genel Anestezi + IV Preempif Analjezi), II. Grup (Genel Anestezi + IV Analjezi) , III. Grup (Genel Anestezi + Epidural Preemptif Analjezi) ve IV. Grup'taki (Genel Anestezi + Epidural Analjezi) hastalar demografik özellikler, hemodinami (ortalama arter basıncı, nabız sayısı), stres yanıt (glükoz, kortizol, noradrenalin), postoperatif analjezi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildiler ve karşılaştırıldılar.

I. Grupların demografik özellikleri.

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, anestezi ve cerrahi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo-2: Grupların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, anestezi ve cerrahi süreleri (ortalama±SEM).

	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Yaş (yıl)	47.50±6.76	34.20±3.71	48.43±4.36	52.00±3.83
Vücut ağırlığı (kg)	70.10±3.28	69.40±4.03	73.00±3.92	76.33±1.83
Cinsiyet (E/K)	4/6	6/4	4/6	3/7
Anestezi süresi (dk)	172.50±21.61	147.00±11.19	160.71±19.83	158.89±16.47
Cerrahi süresi (dk)	140.00±22.09	123.50±11.11	130.00±19.94	128.89±14.78

Hastalara uygulanan cerrahi girişim şekilleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Uygulanan cerrahi girişim şekilleri.

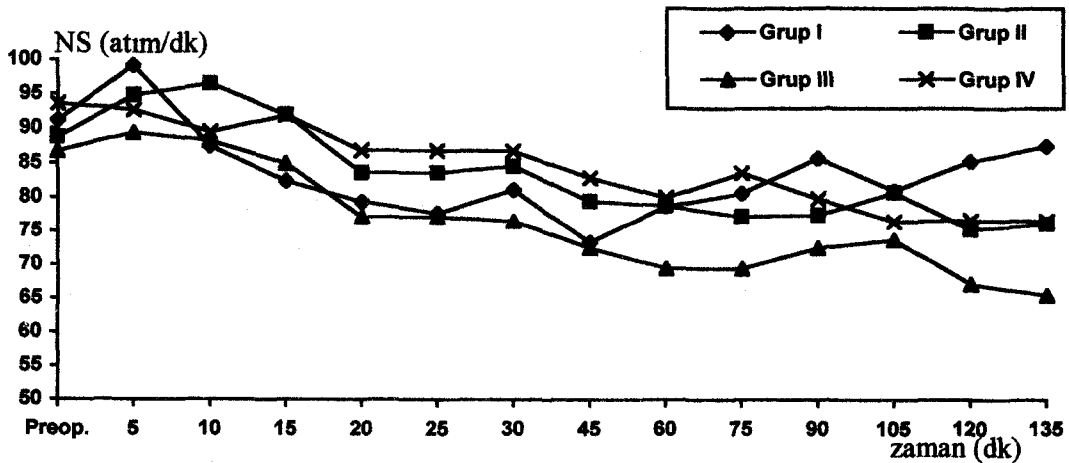
	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
İnternal fiksasyon + açık redüksiyon	4	8	4	3
Diz protezi	-	-	2	3
Total kalça protezi	6	2	4	4

II. Hemodinamik ölçümler

Preoperatif ve intraoperatif 5., 10., 15., 20., 25., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120. ve 135. dakikalarda ölçülen ortalama arter basıncı (OAB) ve nabız sayısı (NS) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4 ve 5, Şekil 3 ve 4).

Tablo-4: Grupların preoperatif ve intraoperatif nabız sayıları (NS) (ortalama \pm SEM).

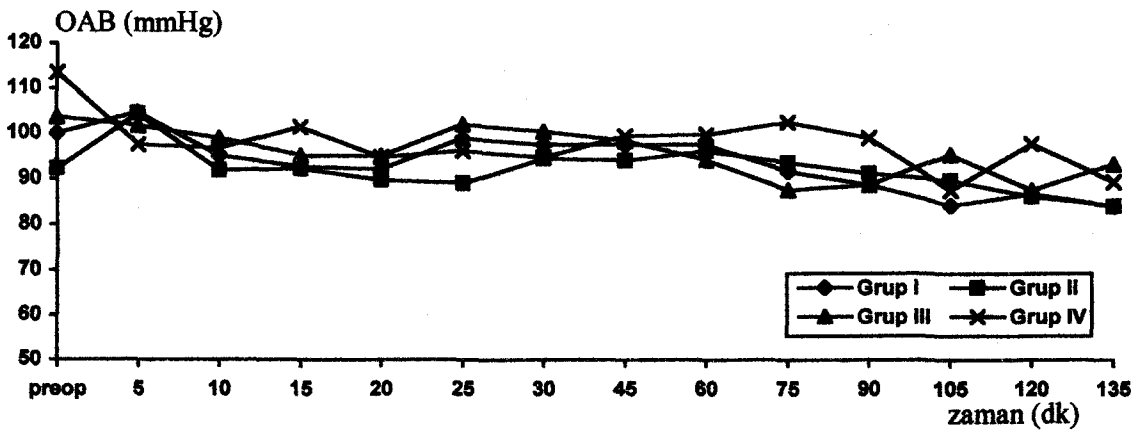
NS (atım/dk)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Preoperatif	91.20 \pm 6.72	88.70 \pm 5.76	86.71 \pm 3.89	93.67 \pm 4.85
Intraop. 5. dk	99.20 \pm 5.20	94.80 \pm 6.25	89.43 \pm 3.18	92.78 \pm 5.01
Intraop. 10. dk	87.50 \pm 4.66	96.50 \pm 6.71	88.29 \pm 3.10	89.56 \pm 4.84
Intraop. 15. dk	82.40 \pm 4.70	92.10 \pm 5.46	85.00 \pm 3.51	92.00 \pm 2.89
Intraop. 20. dk	79.30 \pm 4.78	89.00 \pm 6.11	81.57 \pm 3.12	87.22 \pm 4.27
Intraop. 25. dk	77.70 \pm 4.10	83.60 \pm 6.61	77.14 \pm 3.24	86.89 \pm 5.10
Intraop. 30. dk	81.10 \pm 5.75	84.50 \pm 6.68	76.57 \pm 4.06	86.78 \pm 5.60
Intraop. 45. dk	73.30 \pm 5.25	79.40 \pm 5.38	72.57 \pm 6.24	82.89 \pm 5.02
Intraop. 60. dk	78.70 \pm 6.20	78.80 \pm 4.37	69.57 \pm 4.56	80.00 \pm 3.08
Intraop. 75. dk	80.60 \pm 6.71	77.20 \pm 3.77	69.57 \pm 3.30	83.67 \pm 4.35
Intraop. 90. dk	85.78 \pm 6.04	77.40 \pm 4.31	72.57 \pm 3.58	79.89 \pm 4.63
Intraop. 105. dk	81.00 \pm 6.21	80.78 \pm 6.43	73.71 \pm 3.35	76.57 \pm 5.10
Intraop. 120. dk	85.25 \pm 6.14	75.38 \pm 6.15	67.20 \pm 1.62	76.71 \pm 5.11
Intraop. 135. dk	87.57 \pm 6.95	76.13 \pm 5.67	65.50 \pm 1.85	76.67 \pm 5.25



Şekil 3: Grupların preoperatif ve intraoperatif nabız sayıları (NS) (ortalama).

Tablo-5: Grupların preoperatif ve intraoperatif ortalama arter basınçları (OAB) (ortalama±SEM).

OAB (mmHg)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Preoperatif	100.10±5.17	92.30±3.63	103.71±6.52	113.56±6.84
Intraop. 5. dk	104.60±6.28	104.40±6.79	101.71±7.18	97.67±5.19
Intraop. 10. dk	95.10±6.09	91.80±6.28	99.00±8.23	96.78±4.29
Intraop. 15. dk	92.60±6.31	92.20±5.12	95.29±7.73	101.44±5.52
Intraop. 20. dk	92.10±6.03	89.70±5.85	95.00±5.55	94.78±5.14
Intraop. 25. dk	99.00±8.23	89.00±6.23	102.00±6.90	96.11±5.44
Intraop. 30. dk	97.60±7.28	94.50±5.58	100.57±5.00	94.78±5.98
Intraop. 45. dk	97.50±4.53	94.00±4.20	98.43±4.41	99.56±5.81
Intraop. 60. dk	97.50±4.56	96.20±4.75	94.29±3.91	99.89±5.52
Intraop. 75. dk	91.70±3.50	93.70±3.99	87.71±2.29	102.67±6.13
Intraop. 90. dk	88.78±3.42	91.30±5.06	88.86±2.67	99.11±5.12
Intraop. 105. dk	84.33±4.78	89.89±5.64	95.57±3.84	87.71±4.37
Intraop. 120. dk	86.88±4.03	86.25±4.89	87.67±3.12	97.86±5.99
Intraop. 135. dk	84.14±2.69	84.14±4.65	93.40±4.95	89.50±2.95

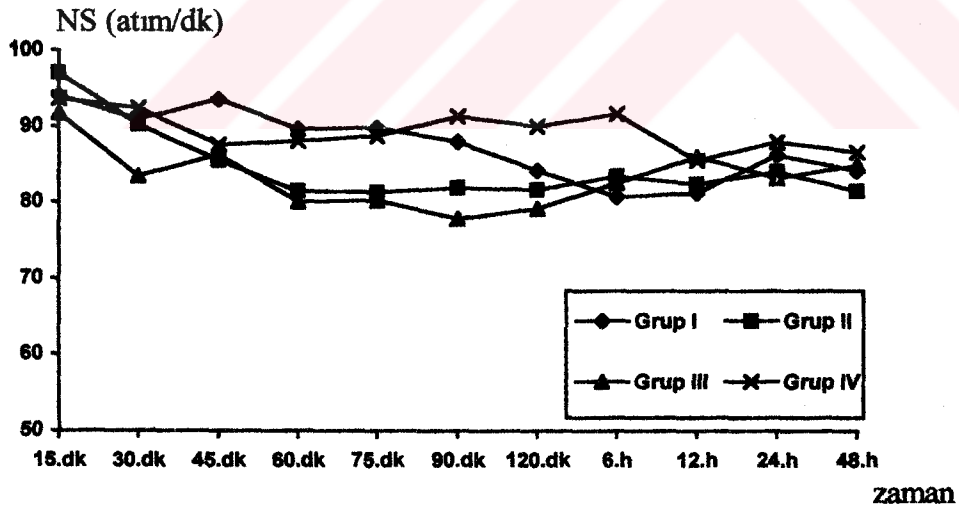


Şekil 4: Grupların preoperatif ve intraoperatif ortalama arter basınçları (OAB) (ortalama).

Gruplar postoperatif nabız sayıları açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6, Şekil 5).

Tablo-6: Grupların postoperatif nabız sayıları (NS) (ortalama±SEM).

NS (atım/dk)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
15. dk	94.00±5.01	97.40±6.98	91.70±10.73	93.67±5.45
30. dk	90.90±6.24	90.20±4.65	83.43±6.19	92.44±5.90
45. dk	93.50±6.37	85.50±4.95	86.29±7.62	87.67±4.94
60. dk	89.60±6.37	81.40±6.35	80.00±5.71	88.11±5.80
75. dk	89.80±6.27	81.30±5.15	80.29±5.21	88.78±6.25
90. dk	88.00±6.62	81.80±5.61	77.86±4.98	91.33±5.88
120. dk	84.20±5.86	81.60±5.38	79.14±3.37	90.00±6.05
6. saat	80.70±4.47	83.40±4.68	82.57±3.72	91.67±5.57
12. saat	81.20±3.17	82.30±4.90	86.00±4.96	85.44±4.70
24. saat	86.20±2.20	84.00±5.40	83.29±4.54	88.00±3.33
48. saat	84.10±3.77	81.40±3.40	84.86±4.78	86.67±3.40

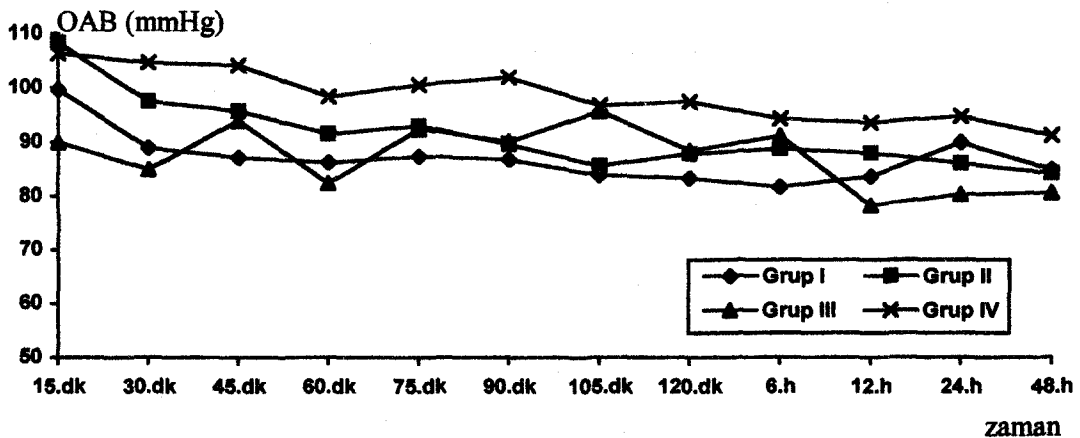


Şekil 5: Grupların postoperatif nabız sayıları (NS) (ortalama).

Gruplar postoperatif ortalama arter basıncı (OAB) açısından karşılaştırıldıklarında, 30. ve 45. dakikalarda I. grupta (88.90 ± 2.77 ve 87.20 ± 3.36) ve III. grupta (85.00 ± 5.92 ve 94.00 ± 1.62) IV. gruba (104.78 ± 4.16 ve 104.22 ± 4.05) göre anlamlı oranda düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$). Postoperatif 12. saatte I. grupta (83.70 ± 2.56) ve III. grupta (78.29 ± 1.54) IV. gruba (93.67 ± 4.02) göre ($p < 0.05$), III. grupta (78.29 ± 1.54) II. gruba (88.00 ± 3.53) göre ($p < 0.05$) anlamlı oranda düşük bulundu. Postoperatif 24. saatte değerler karşılaştırıldığında III. grupta (80.43 ± 1.85) I. gruba (90.00 ± 2.86) göre anlamlı oranda düşüktü ($p < 0.01$). Diğer saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7, Şekil 6).

Tablo-7: Grupların postoperatif ortalama arter basınçları (OAB) (ortalama \pm SEM).

OAB (mmHg)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
15. dk	99.60 \pm 4.63	108.40 \pm 6.32	90.00 \pm 3.31	106.44 \pm 6.18
30. dk	88.90 \pm 2.77	97.40 \pm 4.88	85.00 \pm 5.92	104.78 \pm 4.16
45. dk	87.20 \pm 3.36	95.70 \pm 5.14	94.00 \pm 1.62	104.22 \pm 4.05
60. dk	86.30 \pm 3.35	91.50 \pm 4.82	82.57 \pm 5.40	98.44 \pm 4.99
75. dk	87.50 \pm 3.81	93.00 \pm 3.81	92.57 \pm 2.84	100.67 \pm 5.48
90. dk	86.90 \pm 2.35	89.70 \pm 3.45	90.14 \pm 2.24	102.00 \pm 5.83
105. dk	84.00 \pm 2.53	85.70 \pm 3.02	95.75 \pm 5.07	96.89 \pm 5.61
120. dk	83.40 \pm 2.85	87.90 \pm 3.76	88.57 \pm 3.26	97.56 \pm 4.34
6. saat	81.80 \pm 2.64	88.80 \pm 3.16	91.29 \pm 4.44	94.33 \pm 5.77
12. saat	83.70 \pm 2.56	88.00 \pm 3.53	78.29 \pm 1.54	93.67 \pm 4.02
24. saat	90.00 \pm 2.86	86.20 \pm 3.86	80.43 \pm 1.85	94.89 \pm 3.68
48. saat	85.00 \pm 2.59	84.33 \pm 1.83	80.71 \pm 2.43	91.33 \pm 3.71

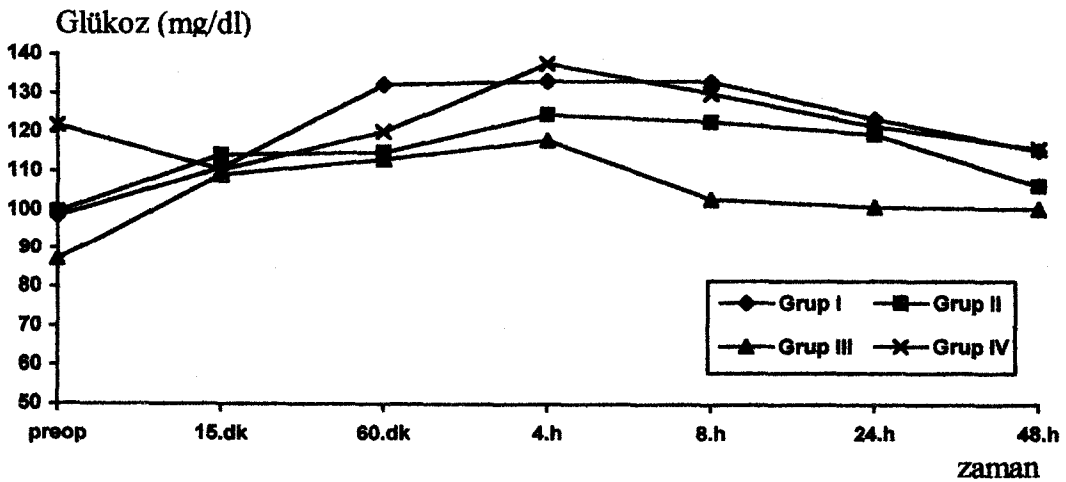


Şekil 6: Grupların postoperatif ortalama arter basınçları (OAB) (ortalama).

Preoperatif glüköz değerleri karşılaştırıldığında III. grupta (87.29 ± 4.52) II. gruba (99.60 ± 2.79) ve IV. gruba (121.89 ± 10.45) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$), perioperatif ve postoperatif dönemlerde gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Grup içi karşılaştırmada 15. dakikada I. ve IV. grupta preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). 15. dakikada II. grupta (114.10 ± 7.95) ve III. grupta (109.00 ± 4.09), preoperatif döneme göre (sırasıyla 114.10 ± 7.95 ve 109.00 ± 4.09) anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 7).

Tablo-8: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif glüköz değerleri (ortalama \pm SEM).

Glüköz (mg/dl)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Preoperatif	98.50 ± 3.15	99.60 ± 2.79	87.29 ± 4.52	121.89 ± 10.45
15. dk	110.80 ± 5.49	114.10 ± 7.95	109.00 ± 4.09	110.22 ± 5.26
60. dk	132.30 ± 8.58	114.80 ± 7.23	113.00 ± 4.61	120.22 ± 9.93
4. saat	133.20 ± 5.60	124.60 ± 7.60	118.00 ± 6.96	137.89 ± 8.41
8. saat	133.20 ± 8.46	122.80 ± 8.19	103.00 ± 4.61	130.22 ± 14.86
24. saat	123.60 ± 5.81	119.60 ± 9.04	104.14 ± 5.88	121.78 ± 7.98
48. saat	115.50 ± 6.32	106.40 ± 4.85	100.57 ± 4.91	116.00 ± 6.65



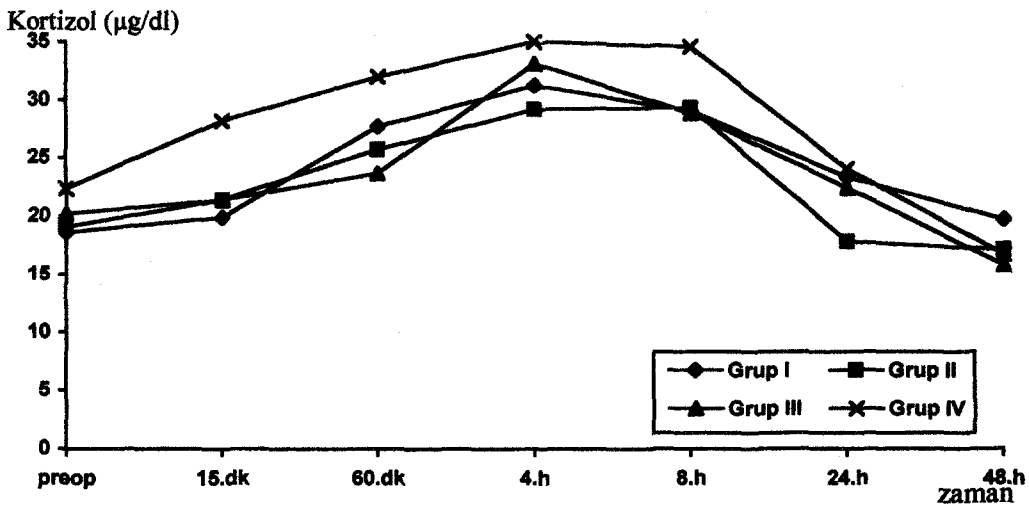
Şekil 7: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif glüköz değerleri (ortalama).

Preoperatif kortizol değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p>0.05$). Cerrahi başladıktan sonra 15. dakikada kortizol değerleri I. grupta (19.91 ± 2.04) ve II. grupta (21.48 ± 2.52) IV. gruba (28.21 ± 1.79) göre anlamlı oranda düşük bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). Diğer saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmada, hiçbir grupta preoperatif ve 15. dakika kortizol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 60. dk'da I. grupta (27.75 ± 3.47) ve IV. grupta (32.00 ± 3.29) preoperatif değerlere göre (sırasıyla 18.69 ± 1.83 ve 22.41 ± 2.34) kortizol değeri anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). II. ve III. grupta preoperatif değerler ile 60. dk kortizol değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo-9: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kortizol değerleri (ortalama \pm SEM).

Kortizol (μ g/dl)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Preoperatif	18.69 \pm 1.83	19.11 \pm 3.44	20.26 \pm 2.93	22.41 \pm 2.34
15. dk	19.91 \pm 2.04	21.48 \pm 2.52	21.41 \pm 4.10	28.21 \pm 1.79
60. dk	27.75 \pm 3.47	25.77 \pm 2.54	23.73 \pm 4.60	32.00 \pm 3.29
4. saat	31.25 \pm 3.64	29.29 \pm 1.87	33.11 \pm 4.22	35.01 \pm 2.08
8. saat	29.06 \pm 4.36	29.32 \pm 2.70	28.87 \pm 4.49	34.53 \pm 2.29
24. saat	23.31 \pm 2.57	17.80 \pm 1.61	22.40 \pm 3.56	24.09 \pm 1.79
48. saat	19.78 \pm 2.18	17.17 \pm 1.29	15.84 \pm 1.72	16.73 \pm 2.40

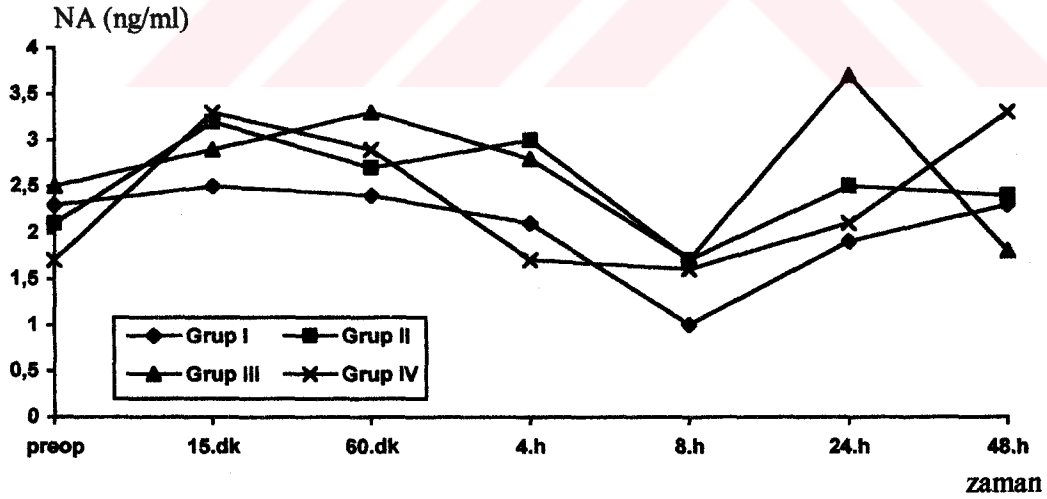


Şekil 8: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kortizol değerleri (ortalama).

Noradrenalin (NA) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında, tüm zamanlarda, grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) Yine grup içi karşılaştırmada 15. ve 60. dk.'larda bazale göre grupların hiçbirinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 10, Şekil 9).

Tablo-10: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif noradrenalin (NA) değerleri (ortalama±SEM).

NA (ng/ml)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Preoperatif	2.39±1.0	2.10±0.7	2.55±0.9	1.77±0.5
15. dakika	2.54±0.5	3.29±0.7	2.95±0.6	3.34±0.6
60. dakika	2.45±0.7	2.70±0.7	3.36±1.3	2.99±0.7
4. saat	2.18±0.4	3.04±0.6	2.83±1.4	1.79±0.7
8. saat	1.01±0.2	1.79±0.5	1.78±1.0	1.61±0.6
24. saat	1.91±0.5	2.50±0.8	3.72±0.6	2.10±0.5
48. saat	2.38±0.8	2.45±0.5	1.87±0.4	3.38±1.5



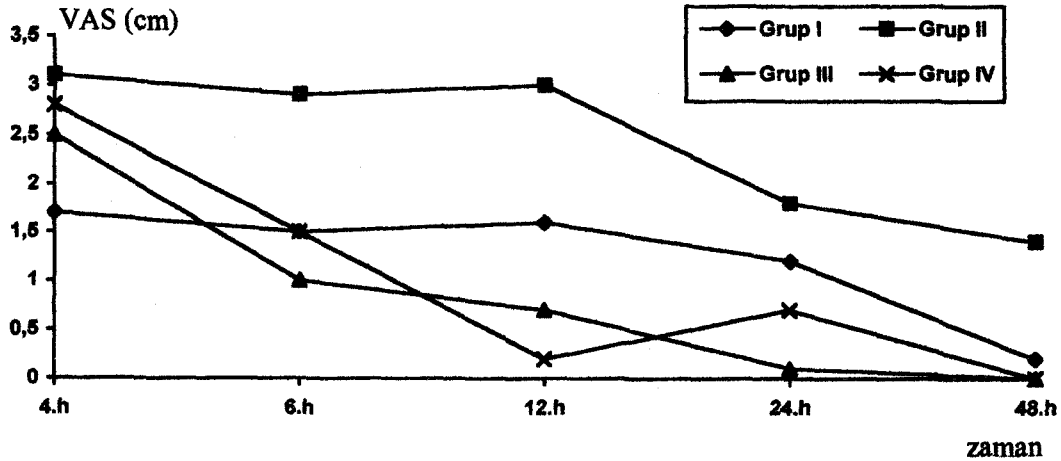
Şekil 9: Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif noradrenalin (NA) değerleri (ortalama).

IV. Postoperatif Ağrı Değerlendirmesi.

Grupların görsel ağrı skalası değerleri (VAS) karşılaştırıldığında 4. ve 6. saatlerde gruplar arasında hiçbir dönemde farklılık yoktu ($p>0.05$). 12. saatte I. grupta (1.60 ± 0.40) IV. gruba (0.22 ± 0.22) göre, II. grupta (3.00 ± 0.89) III. gruba (0.71 ± 0.47) ve IV. gruba (0.22 ± 0.22) göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). 24. saatte II. grupta (1.80 ± 0.53) III. gruba (0.14 ± 0.14) göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). 48. saatte II. grupta (1.40 ± 0.60) III. gruba (0.00 ± 0.00) ve IV. gruba (0.00 ± 0.00) göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 11, Şekil 10).

Tablo-11: Grupların görsel ağrı skalası (VAS) değerleri (ortalama \pm SEM).

VAS (cm)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
4. saat	1.70 \pm 0.50	3.10 \pm 0.64	2.57 \pm 0.61	2.89 \pm 0.59
6. saat	1.50 \pm 0.52	2.90 \pm 0.59	1.00 \pm 0.49	1.56 \pm 0.50
12. saat	1.60 \pm 0.40	3.00 \pm 0.89	0.71 \pm 0.47	0.22 \pm 0.22
24. saat	1.20 \pm 0.44	1.80 \pm 0.53	0.14 \pm 0.14	0.78 \pm 0.32
48. saat	0.20 \pm 0.13	1.40 \pm 0.60	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00

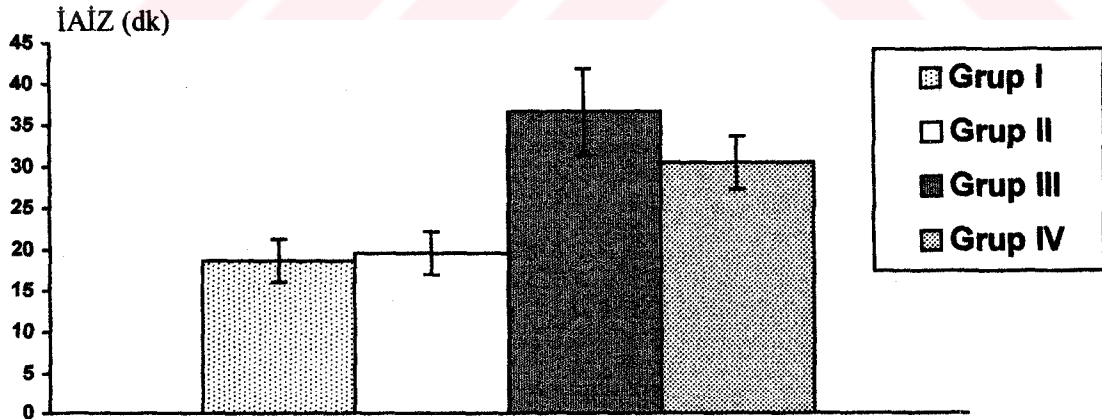


Şekil 10: Grupların görsel ağrı skalası (VAS) değerleri (ortalama).

Gruplar ilk analjezik istek zamanı (İAİZ) açısından karşılaştırıldıklarında I. grupta (18.70 ± 2.60) III. gruba (36.71 ± 5.26) ve IV. gruba (30.56 ± 3.17) göre istatistiki açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$). II. grupta (19.60 ± 2.61) da III. gruba (36.71 ± 5.26) ve IV. gruba (30.56 ± 3.17) göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo 12, Şekil 11).

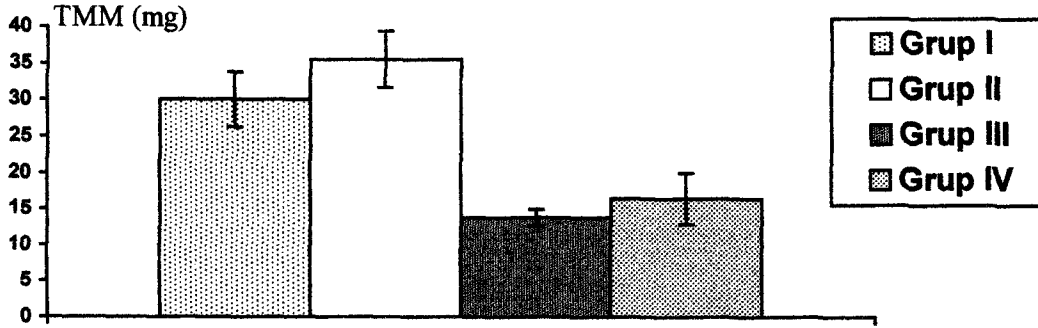
Tablo-12: Grupların ilk analjezik istek zamanları (İAİZ) ve postoperatif toplam morfin miktarları (TMM) (ortalama \pm SEM).

	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
İAİZ (dk)	18.70 ± 2.60	19.60 ± 2.61	36.71 ± 5.26	30.56 ± 3.17
TMM (mg)	30.08 ± 3.77	35.52 ± 3.85	13.80 ± 1.13	16.46 ± 3.60



Şekil 11: Grupların ilk analjezik istek zamanları (İAİZ) (ortalama \pm SEM).

Postoperatif toplam morfin miktarları karşılaştırıldığında I. grupta (30.08 ± 3.77) ve II. grupta (35.52 ± 3.85) III. gruba (13.80 ± 1.13) göre anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p < 0.001$), IV. gruba (16.46 ± 3.60) göre de anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$) (Tablo 12, Şekil 12).



Şekil 12: Grupların toplam morfin miktarları (TMM) (ortalama \pm SEM).

V. Komplikasyonlar.

I. grupta 10 hastanın 3'ünde bulantı görülürken, bunların ikisi hafif, biri şiddetli idi. III. grupta 4 hastada bulantı şikayeti oldu. Bunların ikisi orta derecede, diğer ikisi hafif derecede idi. IV. grupta 2 hastada bulantı görüldü ve ikisi de şiddetli idi. Bulantı insidansı epidural gruplarda daha yüksek oranda idi.

I. grupta 3 hastada kusma görülürken, bunların biri hafif, biri orta, diğeri şiddetliydi. III. grupta bir hastada kusma görüldü, hafif şiddette idi. IV. grupta 2 hastada orta derecede kusma görüldü.

I. grupta 1 hastada hafif şiddette kaşıntı görülürken, IV. grupta 1 hastada şiddetli kaşıntı tespit edildi.

I. grupta biri orta şiddette diğerleri hafif şiddette olmak üzere toplam 4 hastada sedasyon izlenirken, II. ve IV. grupta 1'er hastada hafif şiddette sedasyon tespit edildi.

Grupların hiçbirinde hiçbir dönemde solunum depresyonu gözlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13: Gruplarda gözlenen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Bulantı	3 (%30)	-	4 (%40)	2 (%20)
Kusma	3 (%30)	-	1 (%10)	2 (%20)
Kaşıntı	1 (%10)	-	-	1 (%10)
Sedasyon	4 (%40)	1 (%10)	-	1 (%10)
Solunum depresyonu	-	-	-	-

TARTIŞMA

Preemptif analjezi terimi, ağrılı uyarıdan önce analjezik kullanarak ağrının şiddetini hafifletmek ve böylece ağrılı uyarıların neden olduğu stres yanıtı ve postoperatif analjezik ihtiyacının en aza indirilmesini ifade etmektedir.

Preemptif analjezinin yararının deneysel çalışmalarda gösterilmesine karşın klinik pratikte bunu göstermek her zaman mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni deneysel çalışmalarla klinik çalışmalar arasındaki farklılıklardır. En önemli sorun Preemptif analjezi uygulamak için kullanılacak yöntemin belirlenmesidir. Ayrıca en uygun ajan ve doz konusunda da yeterli deneyim yoktur. PE analjezinin klinik pratikte etkisini ve hangi yöntemin daha etkili olduğunu görmek için planladığımız çalışmamızda hem iv hem de epidural PE analjezi yöntemlerini uyguladık.

Doku travması sonucunda ortaya çıkan nöroendokrin ve metabolik değişiklikler stres yanıtın göstergeleridir. Klinik pratikte serum glukoz, kortizol ve NA düzeylerindeki değişiklikler stres yanıtı değerlendirmede kullanılan parametrelerdir.

Katz ve ark.⁵² alt abdominal cerrahi uygulanan 42 hastada yaptıkları çalışmalarında, genel anesteziye ek olarak, insizyondan 30 dk önce ve 30 dk sonra epidural yoldan % 0.5'lik 15 ml bupivakain uygulamışlar ve glukoz seviyesinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemesine rağmen, kortizol düzeyinin insizyondan önce analjezik uygulanan grupta, sonra uygulanan gruba göre belirgin şekilde düşük olduğunu, ancak 6. saatteki değerlerin iki grup arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Pither ve ark.⁸⁶ kolesistektomi uygulanacak 20 hastanın 10'una genel anestezi ile birlikte 250 µg adrenalini % 0.5'lik bupivakainle 6.-12. interkostal sinir bloğu uygulamışlar, kalan 10 hastaya ise interkostal alana 250 µg adrenalin vermişlerdir. Bu çalışmada interkostal sinir bloğu uygulanan grupta bazal glukoz konsantrasyonu kontrol grubundan yüksek olmasına karşın, cerrahi insizyondan 1 saat sonra düşmeye başlamış ve çalışma boyunca (400 dk) kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük seyretmiştir. Dahl ve ark.⁸⁷ ise kolorektal cerrahi uyguladıkları 14 hastada yaptıkları ve genel anesteziden

(GA) önce ekstrapural bupivakain (10 mg/saat) ve 2 mg/saat morfin + sistemik piroksikam (20 mg/24 saat) uyguladıkları kontrol grubu olmayan çalışmalarında, plazma glukoz konsantrasyonunun anestezi indüksiyonu ile arttığını ve cerrahi süresince yüksek kaldığını, plazma kortizol konsantrasyonlarında ise değişiklik olmadığını, yani PE analjezi uygulaması ile baskılandığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 2 µg/kg fentanille PE analjezi uygulanan I. ve III. grupta plazma glukoz, kortizol ve noradrenalin (NA) değerleri açısından gruplar arasında, ayrıca grup içinde bazale göre 15. ve 60. dakikalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımız, sadece Katz ve ark.'nın⁵² 6. saatteki sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Literatürde PE analjezinin stres yanıtı etkisinin araştırıldığı ve stres hormonlarının değerlendirildiği tüm çalışmalarda PE analjezi uygulamalarında lokal anestezikler kullanılmış ve etkileri karşılaştırılmıştır, oysa biz, bu amaçla narkotik analjezik kullandık. Kullandığımız analjezik ajanın dozunun stres yanıtı baskılaması için daha yüksek dozlarda uygulamamız da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Kehlet¹¹, stres cevapta belirgin bir azalma sağlamak için çok yüksek dozlarda sistemik opioid uygulamak gerektiğini ileri sürmüştür. Yine aynı araştırmacı, ekstrapural veya intratekal opioid uygulamasının iyi analjezi sağlmasına karşın cerrahi işleme bağlı stres yanıtı üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını, zaman zaman bazı stres parametrelerinde inhibisyon görüldüğünü ifade etmiştir. Diğer bir çalışmada, stres yanıtının oluşmasını engellemek için en iyi yöntemlerin spinal ve epidural blok olduğu ileri sürülmüştür¹². Literatürde preemtif analjezinin plazma noradrenalin düzeyine etkisi ile ilgili ve ayrıca fentanille preemtif analjezi uygulanarak stres yanıtı değerlendirmek için glukoz, kortizol ve NA değerlerini araştıran başka bir çalışma bulunamadı.

Ekstrapural morfin, nosiseptif geçişi inhibe ederek afferent uyarıda inhibisyon sağladığı halde, fentanille bu etki henüz gösterilmemiştir, fentanilin de aynı yolla etki göstermesi beklenmektedir⁸⁸. Genel anesteziye ek olarak, % 1'lik 40 ml lidokainin lokal infiltrasyonun cerrahi insizyondan önce ve sonra uygulanmasının karşılaştırıldığı inguinal herni onarımı planlanan toplam 37 hastada yapılan çalışma¹⁵ ve yine inguinal herni onarımı için genel anestezi

ile beraber % 1'lik 15 ml lidokain ve % 0.5'lik 40 ml lidokainin lokal infiltrasyonlarının cerrahi insizyondan 15 dk önce ve hemen sonra verilmesinin karşılaştırıldığı 32 hastada yapılan çalışmada⁵⁴ postoperatif görsel ağrı skalası (VAS) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. İkinci çalışmada anestezi idamesinde 20 µg/kg/saat alfentanil infüzyonu uygulanmış olması gruplar arasında preemptif analjezi açısından farkları azaltacağı için çalışma yöntemsel olarak tartışmaya açıktır. Alt abdominal cerrahi uygulanacak 32 hastada gerçekleştirilen ve N₂O/enfluran ve 0.1-0.2 mg fentanille genel anestezi uygulamasına ek olarak verilen 7.5 mg/ml bupivakain ve 0.05 mg/ml morfinin epidural yoldan insizyondan önce ve sonra verilmesinin karşılaştırıldığı çalışma³⁰ ile yine abdominal histerektomi planlanan 36 hastada 7.5-10 mg morfin premedikasyonundan sonra N₂O/enfluran ile genel anestezi uygulandıktan sonra 15 ml % 0.5'lik bupivakainin insizyondan önce ve sonra epidural yoldan verilmesinin karşılaştırıldığı çalışmanın³¹ sonuçlarına göre VAS değerlerinde, önce uygulama ile sonra uygulamalar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Rice ve ark.'nın⁸⁹ herniotomi uygulanacak 40 hastada, genel anesteziye ek olarak % 0.25'lik bupivakainin 0.5 mg/kg olacak şekilde spinal yoldan verilmesinin karşılaştırıldığı çalışma ile 42 hasta üzerinde yapılan ve genel anesteziden önce epidural yoldan % 0.5'lik 15 ml bupivakainin cerrahi insizyondan önce ve sonra uygulanmalarının karşılaştırıldığı çalışmanın⁵² sonuçlarına göre VAS değerleri açısından aralarında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ancak, torakotomi planlanan 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada genel anestezi uygulamasına ek olarak 4 µg/kg epidural fentanilin insizyondan önce verilmesinin, sonra verilmesiyle karşılaştırıldığında sadece 6. saatteki VAS değerleri çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur⁹⁰. Çalışmamızda, I. grup (GA + iv preemptif analjezi) ile II. grup (GA + iv analjezi) ve III. grup (GA + epidural preemptif analjezi) ile IV. grup (GA + epidural analjezi) VAS skorları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamasına karşın, tüm zamanlarda iv analjezi gruplarının görsel ağrı skorları epidural analjezi grubundan daha yüksekti. Bu fark 12. saatte anlamlı, 24. saatte ise sadece II. ve III. gruplar arasında anlamlı idi. Bizim çalışmamızın sonuçları, literatürdeki birçok çalışmanın^{15,31,52,54,89} sonuçlarına

benzerlik göstermesine karşın, Katz ve ark.'ninkine⁹⁰ benzememesinin nedeni, kullanılan fentanil dozları arasındaki belirgin farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Çünkü, biz 2 µg/kg fentanil kullanırken, onlar 4 µg/kg fentanil uygulamışlardır.

Opioidlerin anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılmasının santral sensitizasyonu ve sonrasında analjezik ihtiyacını ve postoperatif ağrıyı azalttığı ileri sürülmektedir^{16,90,91}. Klinik pratikte PE analjezinin etkisini göstermek için ilk analjezik istek zamanı (IAZ) önemli olmakla birlikte asıl önemli olan parametrenin postoperatif toplam analjezik miktarı olduğu belirtilmektedir⁴⁵. Ivan⁵¹, genel anesteziden önce, hemilaminektomi için opioid premedikasyonu ile benzodiazepin premedikasyonunu karşılaştırdıkları 98 hastada yaptıkları çalışmada IAZ'nın çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha uzun sürdüğünü tespit etmiştir. Ancak bu çalışmada PE etkiyi göstermek için gruplara aynı analjezik prosedür uygulanmamıştır. Ortopedik cerrahi girişim uygulanan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada²¹, opioid premedikasyonu ve insizyon öncesi lokal anestezi ile blok uygulamasının IAZ'ında gecikmeye neden olduğu saptanmıştır. 25 çocuk hastada yapılan diğer bir çalışmada ise, genel anesteziye ek olarak uygulanan % 1'lik 0.5 ml/kg lidokain ile preoperatif kaudal bloğun postoperatif uygulamaya göre IAZ ve postoperatif toplam analjezik miktarı açısından herhangi bir üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir⁵⁵. Kiss ve Kilion'un⁵¹ 2 mg oral flunitrazepam, 20 mg im triflupromazin ve 50 mg im petidin ile opioid premedikasyonunun preemptif analjezi üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, IAZ'ında PE grupta uzama olduğunu ve toplam analjezik ihtiyacının da daha düşük olduğunu, ancak bu farkların istatistik düzeyde anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Çene cerrahisi için preoperatif 1 µg/kg fentanil kullanılmasının postoperatif ağrı ve IAZ üzerine olan etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada, IAZ'nın kontrol grubuna göre farklı olmadığı ve bunun nedeninin fentanil dozunun düşük olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir⁵³. Bizim çalışmamızda IAZ incelendiğinde, preemptif analjezi uygulanan gruplarla (I ve III) uygulanmayan gruplar (II ve IV) arasında fark görülmedi. Bu bulgularımız Kiss ve Kilion'un⁵¹ ve Campbell ve Kendrick'in⁵³ sonuçlarına benzer şekildedir.

Ancak epidural analjezi uygulanan gruplarda (III ve IV) iv analjezi uygulanan gruplara göre (I ve II) İAİZ daha uzun bulundu. Bu etki epidural yoldan uygulanan opioidlerin iv yola göre etki sürelerinin daha uzun olmasına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada⁹² epidural fentanilin etki süresinin 5.7 ± 3.7 saat olduğu ileri sürülürken, diğer bir çalışmada⁹³ bu sürenin 2.6-4 saat arasında olduğu belirtilmiştir.

Abdominal histerektomi uygulanan 60 hastada genel anesteziye ek olarak preoperatif yüksek doz (0.3 mg/kg) opioidle, preoperatif düşük doz (0.15 mg/kg) opioidin morfin tüketimi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, preoperatif yüksek doz opioid grubunda postoperatif morfin tüketiminde, aradaki fark anlamlı olmasa da, azalma tespit edilmiştir⁹⁴. Yine Richmond ve ark.¹⁶ abdominal histerektomi uygulanan 60 hastada yaptıkları çalışmalarında iv preoperatif 10 mg morfini iv postoperatif 10 mg morfin ile karşılaştırmışlar, preoperatif uygulanan grupta morfin kullanımında anlamlı olmamakla birlikte azalma tespit etmişlerdir. Benzer şekilde 42 hastada, abdominal cerrahi için 75 mg im diklofenak, 1000 mg iv metamizol, 5.3 mg epidural morfin ve 15-20 ml % 1'lik mepivakainin cerrahi insizyondan önce ve sonra uygulanması ile sağlanan dengeli analjezinin⁹⁵ ve anestezi indüksiyonundan 60-90 dk önce 50 hastaya oral 2 mg flunitrazepam ve 48 hastaya 20 mg im triflupromazin + 50 mg im pethidin ile uygulanan opioid premedikasyonunun⁵¹ preemptif etkisinin olup olmadığını araştıran çalışmaların sonuçları preemptif analjezinin postoperatif morfin tüketimini azalttığını göstermiştir. Katz ve ark.⁵² da epidural bupivakain ile (% 0.5'lik 15 ml) preemptif analjezi uygulayarak yaptıkları çalışmalarında postoperatif morfin tüketimi açısından preemptif grupta diğer gruba göre anlamlı oranda düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık abdominal histerektomi uygulanacak 40 hastada, 40 µg/kg alfentanilin indüksiyondan önce uygulanmasının insizyondan sonra uygulanması ile⁴⁶, genel anestezi den sonra, operasyondan 15 dk önce lidokainle inguinal bloğun, operasyondan hemen sonra verilmesiyle⁵⁴ ve yine abdominal histerektomi uygulanan hastalarda cerrahi insizyondan önce verilen 15 µg/kg alfentanilin insizyondan sonra verilenle karşılaştırdıkları çalışmaların¹⁰ sonuçlarına göre postoperatif morfin tüketiminde fark olmadığı tespit

edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları, iv ve epidural PE analjezi uygulamaları sonucu analjezik yöntemin cerrahi insizyondan 15 dk sonraki uygulamaya göre postoperatif analjezik tüketiminde azalma sağlamasına karşın, aradaki farkın anlamlı olmadığını göstermektedir. Ayrıca epidural analjezi uygulanan III. ve IV. gruplarda, iv analjezi uygulanan I. ve II. gruplara göre morfin tüketiminin beklendiği gibi anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Bu bulgularımız yukarıda bahsedilen çalışmaların^{16,54,97,98} sonuçları ile benzer şekildedir ve PE analjeziyi destekleyici olarak görülmektedir.

Opioidlerin postoperatif ağrı tedavisi amacıyla epidural veya spinal yoldan kullanılmaları sırasında bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkilerle karşılaşılmaktadır^{32,96}. Sistemik uygulamaları sırasında ise solunum depresyonu, sedasyon gibi postoperatif problemlerle karşılaşılmaktadır^{90,96}. Gustafsson ve ark.⁹⁷ epidural morfin kullandıkları 6000 vakada yaptıkları değerlendirme sonucunda, naloksona ihtiyaç duyacak oranda bulantı insidansının yaklaşık % 0.33 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. Bromage ve ark.⁹⁶ epidural morfinden 6 saat sonra vakaların % 30'unda bulantı - kusma, iv morfinden sonra ise 10 vakanın 1'inde bulantı gözlediklerini ifade etmişlerdir. IV PCA ile morfin uygulanmasının epidural fentanil uygulanması ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bulantı ve kusma eşit oranda görülmüştür³⁷. Bizim bulgularımız Bromage ve ark'nın⁹⁶ bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bir diğer çalışmada bulantı insidansının morfin ile %12, fentanille %16 ve meperidinle %36 olduğu saptanmıştır⁹⁸. Bizim çalışmamızda da, bulantı-kusma insidansı epidural gruplarda daha yüksekti. Sedasyon ise iv analjezi uygulanan gruplarda daha yüksek oranda izlendi. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada kaşıntı insidansının % 100 olduğu belirlenmiştir⁹⁹. Diğer bir çalışmada ise 10 mg epidural morfin uygulanan hastaların % 28'inde kaşıntı görülmüştür¹⁰⁰. 2 ve 5 mg morfin uygulamasında ise % 1 oranında olduğu görülmüştür¹⁰¹. Bir başka çalışmada ise kaşıntı insidansı ile doz arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir¹⁰². 50 mg meperidin uygulamasında kaşıntı insidansının % 50 olduğu belirlenmiştir¹⁰³. İntravenöz HKA ile morfin uygulanmasının epidural fentanil uygulanması ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kaşıntı insidansı epidural fentanil ile daha

yüksek oranda bulunmuştur³⁷. Başka bir çalışmada, sezaryen sonrası epidural sufentanilin bupivakain ve epinefrinle kombinasyonunu, sufentanil yerine fentanil uygulanması ile karşılaştırmışlar ve gruplar arasında fark olmamasına karşın yüksek oranda kaşıntı tespit etmişlerdir⁷⁷. Spinal opioid uygulaması sonucu idrar retansiyonunun oldukça sık olarak görüldüğü bildirilmektedir³². Bir çalışmada 8 mg epidural morfin uygulanmasından sonra hastaların % 39'unda idrar kateterizasyonuna gerek duyulduğu belirlenmiştir¹⁰⁰. Rawal ve ark.¹⁰⁴ 90 hastada yaptıkları çalışmalarında idrar retansiyonu insidansının % 22 olduğunu belirtirken, Martin ve ark.¹⁰² ise idrar retansiyonu insidansının 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, ve 8.0 mg olarak uygulanan epidural morfenden sonra aynı oranda olduğunu tespit etmişlerdir³². Bizim çalışmamızda hiçbir olguda solunum depresyonu olmamıştır, hastaların tümüne perioperatuar dönemde foley sonda takıldığı için idrar retansiyonu insidansı değerlendirilememiştir. Hognat ve ark.⁷⁰ epidural alfentanil ve iv HKA ile alfentanil kullanılmasını karşılaştırmışlar ve epidural HKA uygulanan 13 hastanın 10'unda, iv HKA alanların ise sadece 4'ünde O₂ satürasyonunun % 85'in altına düştüğünü gözlemişlerdir. Epidural kateter uygulamalarında kateterin yer değiştirmesi ve yanlış yerleştirilmesi gibi önemli problemler de mevcut olup, kateter kullanımı sonucu subaraknoid enfeksiyon da bildirilmiştir¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Bizim çalışmamızda böyle bir komplikasyonla karşılaşılması.

Çalışmamızda preemptif ve kontrol grupları arasında çeşitli parametreler açısından belirgin farkların bulunamamış olmasının çeşitli nedenleri olabilir. Bunlar arasında yöntemsel nedenlerin öncelikle tartışılması gereklidir. Epidural fentanil analjezinin etkisi enjeksiyondan en erken 4 dk sonra ortaya çıkmakta, maksimum analjezik etki 15-20 dk sonra görülmektedir^{32,109}. Çalışmamızda epidural fentanili cerrahi insizyondan 15 dk önce uygulamamıza karşın, preemptif analjeziyi destekleyici bir bulguya rastlayamamış olmamızın nedeni, bu sürenin analjezi için yeterli olması, fakat PE analjezinin tam olarak yerleşmesi için yeterli bir süre olmaması ve fentanil dozunun düşük olması olabilir. Literatürde PE amaçla analjezik uygulama zamanı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu nedenle bizim çalışmamızda da

literatürdeki çoğunluğa uyularak epidural yoldan analjezik uygulandıktan sonra 15 dk beklenmiştir.

Preemptif analjezi ile ilgili yazılan derlemelerde, santral sensitizasyon gelişiminin sadece cerrahi insizyondan önce önlenmesinin yeterli olmadığı, cerrahi işlem süresince yara bölgesinde devam eden enflamasyonun ve hiperalejinin de santral sensitizasyon gelişimine katkısı olduğu ve bu yüzden analjezik uygulamasının cerrahi insizyondan önce, operasyon süresince ve postoperatif dönemde de devam etmesi gerektiği belirtilmektedir^{3,4}.

Preemptif analjezinin klinik uygulamadaki yerinin belirlenebilmesi için öncelikle bahsedilen yöntemsel sorunların giderilmesi, yeterli sayıda denek içeren geniş doz ve etki süresi aralıklarını kapsayan ve olası başka santral sensitizasyon mekanizmalarını da öngören çalışmalar yapılmasına gerek vardır.

SONUÇ

Preemptif analjezi (PE) amacıyla 2 µg/kg fentanilin iv ve epidural yoldan kullanımının postoperatif stres yanıt ve ağrı üzerine olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda, stres yanıt ve postoperatif ağrı üzerine PE analjezi destekleyici bulunmadı. PE gruplarda ilk analjezik istek zamanı (IAİZ) daha uzun ve toplam postoperatif morfin miktarı (TMM) daha düşük bulundu.

Tedavi protokolleri aynı olsa bile, cerrahinin süresi ve genişliği, tipindeki farklılıkların kombinasyonu, kullanılan standart analjezik prosedür ve istek halinde verilen analjeziğin tipi tek tek çalışmalarla kıyaslamayı güçleştirmektedir. Hastanın operasyon sonrasındaki ağrı şiddetinin objektif ölçümü esasen pek mümkün değildir.

Preemptif analjezinin etkisinin varlığını söyleyebilmek için aynı analjezik prosedürlerin cerrahi işlemde önce ve sonra uygulandığı daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışmalar gereklidir. Ayrıca yara bölgesindeki inflamasyon devam ettiği için, PE analjezi uygulaması sadece cerrahi insizyondan önce değil, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde de uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, PE analjezi uygun doz ve zamanlama ile postoperatif stres yanıtı ve ağrıyı azaltmak için iyi bir yol olabilir, ancak kanımızca opioidlerin preemptif amaçla kullanılmaları ile ilgili olarak, uygun süre, ilaç, doz ve uygulama yolunun iyi belirlenmesi için daha kapsamlı ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Bu çalışma, preemptif analjezi uygulamasının (ağrı oluşmadan önce analjezi uygulanarak uyarılmanın önlenmesi) stres yanıtı ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmak için, intravenöz ve epidural preemptif analjezi yöntemlerinin uygulandığı hasta gruplarını birbirleriyle ve preemptif analjezi uygulanmayan gruplarla karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

Toplam 40 hasta 10'ar kişilik 4 gruba ayrıldı. 5-7 mg/kg tiopental + 0.1 mg/kg vekuronyum ile anestezi indüksiyonu sağlandı ve idamede % 66 N₂O + % 33 O₂ + % 0.8-1 izofluran ile de genel anestezi uygulandı. I. gruptaki hastalara, entübasyondan hemen sonra 2 µg/kg fentanil (Intravenöz preemptif analjezi grubu) verilirken, II. gruptaki hastalara cerrahi işlem başladıktan 15 dk sonra 2 µg/kg fentanil (Intravenöz analjezi grubu) verildi. III. gruptaki (Epidural preemptif analjezi grubu) hastalara entübasyondan sonra L3-4 aralığından epidural kateter yerleştirdikten hemen sonra kateterden toplam volüm 0.15 ml/kg olacak şekilde 2 µg/kg fentanil + serum fizyolojik verilirken, IV. gruptaki (Epidural analjezi grubu) hastalara aynı uygulama cerrahi işlem başladıktan 15 dk sonra verildi. Standardizasyonu sağlamak için bu volümlere eş miktarda serum fizyolojik III. gruptaki hastalara cerrahi başladıktan 15 dk sonra, IV. gruptaki hastalara kateter yerleştirildikten hemen sonra verildi.

Postoperatif analjezi amacıyla, I ve II. gruptaki hastalar ilk kez ağrı duyduklarında intravenöz 5 mg yükleme dozunu takiben, 0.3 mg/saat bazal infüzyon, 1 mg bolus doz, 30 dk kilitli kalma süresi, 10 mg 4 saatlik limit ve toplam günlük 60 mg morfin olacak şekilde programlanmış Hasta Kontrollü Analjezi aletine bağlandılar. III. ve IV. gruptaki hastalara da aynı amaçla, epidural kateterden 2 mg yükleme dozu, 0.2 mg/saat bazal infüzyon, 0.5 mg bolus doz, 45 dk kilitli kalma süresi, 3 mg 4 saatlik limit ve günlük toplam doz 15 mg olacak şekilde programlanarak Hasta Kontrollü Analjezi aleti bağlandı.

Preoperatif, cerrahi insizyondan sonra 15. dk, 60. dk, 4. saat, 8. saat, 24. saat ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinde stres yanıt değerlendirilmesi

için bakılan glüköz, kortizol ve noradrenalin düzeylerinde, gruplar arasında ve 15., 60. dk'larda grup içinde bazal değerlere göre farklılık saptanmadı.

Postoperatif ağrı değerlendirmesi için kullanılan görsel ağrı skalası (VAS) sonuçlarında epidural analjezi uygulanan III. ve IV. gruplarda daha iyi analjezi sağlandığı görüldü, ancak preemptif analjeziyi destekleyici istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmadı. Postoperatif ilk analjezik istek zamanı (IAZ) ve toplam morfin miktarı (TMM) açısından değerlendirildiğinde, IAZ'ında preemptif analjezi uygulanan gruplarla uygulanmayan gruplar arasında farklılık görülmemesine karşın, TMM preemptif analjezi uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın daha düşüktü.

Sonuç olarak; preemptif analjezinin postoperatif stres yanıtı ve ağrıyı azaltmak için iyi bir yol olabileceği, ancak uygun ilacın, dozun ve zamanın belirlenmesi için daha kapsamlı ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. International Association for the Study of Pain. Core curriculum for professional education in pain. IASP Publications, Seattle, 1989.
2. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, et al. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 72-76.
3. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
4. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-439.
5. Espinet A, Henderson DJ, Faccenda KA, Morrison LMM. Does pre-incisional thoracic extradural block combined with diclofenac reduce postoperative pain after abdominal hysterectomy? *Br J Anaesth* 1996; 76: 209-213.
6. Wilson PR, Lamer TJ. Pain mechanisms: Anatomy and physiology. In: Practical management of pain, Raj PP (ed), Mosby Year Book, St Louis, pp 65-77, 1992.
7. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, sayfa 647-677, 1991.
8. Önal A. Postoperatif analjezide epidural morfin veya lokal anestezi ile tramadol HCl verilmesinin stres cevap üzerine etkileri. *Ağrı* 1993; 5:23-28.
9. Rawal N. Postoperative pain and its management. In practical management of pain. Raj PP (ed), 1992, pp 366-390.
10. Mansfield M, Meikle R, Miller C. A trial of pre-emptive analgesia: Influence of timing of peroperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia* 1994; 49: 1091-1093.
11. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-195.
12. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63:139-146.
13. Raja S, Meyer JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68:571-590.
14. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33:289-290.
15. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, et al. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-498.
16. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empted postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-75.
17. Lamotte RL, Thalhammer JG, Torebjork HE, et al. Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *Journal of Neuroscience* 1982; 2:765-781.
18. Boudreault D, Brasseur L, Samii K, et al. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural infusion or patient-controlled epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1991; 73: 132-137.
19. Bush DJ. Pre-emptive analgesia. Local anaesthesia given before general anaesthesia may reduce the severity of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70:322-323.
20. Abram SE, Yaksh TL. Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. *Anesthesiology* 1993; 78:713-721.
21. McQuay HJ, Dickenson AH. Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia* 1990; 45:101-102.
22. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26:1235-1238.
23. Malmgren AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257:1276-1279.

24. Stein C, Comisel K, Haimer IE, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325:1123-1169.
25. Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, et al. Ibuprofen given pre and postoperatively for the relief of pain *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1987; 16:420-424.
26. Sisk AL, Graver BJ. A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1990; 48:674-678.
27. Carr DB, Jacox AK, Chapmen CR, et al. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline. Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1992.
28. Raj PP. Pain due to herpes zoster. In: *Practical management of pain*. Mosby Year Book, St Louis, Raj PP (ed), pp 517-545, 1992.
29. Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH. Spinal local anesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain* 1992; 49:33-41.
30. Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC, et al. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
31. Pryl BJ, Vanner RG, Enriquez N, et al. Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce post-operative pain following lower abdominal surgery? *Anaesthesia* 1993; 48:120-123.
32. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61:276-310.
33. Gong QL, Hedner J, Björkman R, et al. Morphine 3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992; 48:294-295.
34. White PF. Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. *JAMA* 1988; 259:243-247.
35. Bahar M, Rosen M, Vickers MD. Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine. Comparison by intravenous route, following cholecystectomy. *Anaesthesia* 1985; 40:529-532.
36. Naulty JS, Datta S, Ostheimer GW, et al. Epidural fentanyl for post-cesarean delivery pain management. *Anesthesiology* 1985; 63:694-698.
37. Benzon HT, Wong HK, Belavic AM, et al. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993;76:316-322.
38. Simpson KH, Madej TH, McDowell Jm, et al. Comparison of extradural morphine after caesarean section. *Br J Anaesth* 1988; 60:627-631.
39. Inagaki Y, Mashimoto T, Yoshia I. Segmental analgesic effect and reduction of halothane MAC from epidural fentanyl in humans. *Anesth Analg* 1992; 74:856-864.
40. Licina MG, Schubert A, Tobin JE, et al. Intrathecal morphine does not reduce minimum alveolar concentration of halothane in humans: results of a double-blind study. *Anesthesiology* 1991; 74:660-663.
41. Fisher RL, Lubenow TR, Liceaga A, et al. Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67:559-563.
42. Chrubasik J, Vogel W, Trotschler H, et al. Continuous-plus-on-demand epidural infusion of buprenorphine versus morphine in postoperative treatment of pain. *Arzneimittelforschung* 1987; 37:361-363.
43. Wolff J, Carol P, Crawford ME. Epidural buprenorphine for postoperative analgesia. A controlled comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1986; 46:77-79.

44. Borner U, Muller H, Stoyanov M, et al. Epidurale opiatanalgesie. Gewebe und liquorverträglichkeit der opiate. *Anaesthetist* 1980; 29:570-571.
45. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 1-3.
46. Wilson RJT, Leith S, Jackson IJB, Hunter D. Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-593.
47. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-1019.
48. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN, Nierenberg H, Roger S, Boylan Jf, Laws AK. Multimodal analgesia before thoracic surgery does not reduce postoperative pain. *Br J Anaesth* 1994; 73: 184-189.
49. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet* 1913; 185:7-16.
50. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308:686-688.
51. Kiss IE, Kilian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. *Pain* 1992; 48: 157-158.
52. Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP, Roger S, Nierenberg H, Redahan C, Sandler AN. Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain* 1994; 59: 395-403.
53. Campbell WI, Kendrick R. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain?. *Anaesthesia* 1990; 45: 763-766.
54. Dierking WG, Dahl JB, Kanstrup J, Dahl A, Kehlet H. Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992; 68: 344-348.
55. Houlthusen H, Eichwede F, Stevens M, Willnow U, Lipfert P. Pre-emptive analgesia: comparison of preoperative with postoperative caudal block on postoperative pain in children. *Br J Anaesth* 1994; 73: 440-442.
56. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, et al. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature (London)* 1987; 325:151-153.
57. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33:291-295.
58. Serpell MG, Thomson MF. Comparison of piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1989; 63:354-356.
59. Engel C, Lund B, Kristensen S, et al. Indomethacin as an analgesic after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:489-501.
60. Lokken P, Olsen I, Norman-Pedersen K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:209-216.
61. Ejnell H, Björkman R, Wahlander P, et al. Treatment of postoperative pain with diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. *Br J Anaesth* 1992; 68:76-80.
62. Owen J, Glavin RJ, Shaw NA. Ibuprofen in the management of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1986; 58:1371-1375.
63. Austin KI, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentration and analgesic response: A preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53:460-466.
64. Sechzer PH. Patient-controlled analgesia (PCA): A retrospective. *Anesthesiology* 1990; 72:735-736.
65. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988;68:444-448.
66. Sechzer PH. Studies in pain with analgesic demand system. *Anesth Analg* 1971; 50:1-10.

67. Keeri-Szanto M, Heaman S. Postoperative demand analgesia. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134:647-651.
68. Sjöström S, Hartvig D, Tamsen A. Patient-controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. *Br J Anaesth* 1988; 60:358-366.
69. Marlowe S, Engstrom R, White PF. Epidural patient-controlled analgesia (PCA): an alternative to continuous epidural infusions. *Pain* 1989; 37:97-101.
70. Hongnat JM, Bellenfant F, Levy R, et al. Epidural versus intravenous alfentanil by PCA in postoperative patients (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75:A754.
71. Grass JA, Zuckerman RL, Tsao H, et al. Patient-controlled epidural analgesia results in shorter hospital stay after cesarean section (abstract). *Reg Anesth* 1991; 16:26.
72. Parker RK, White PF. Epidural patient-controlled analgesia: an alternative to intravenous patient-controlled analgesia for pain relief after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1992; 75: 245-251.
73. Lysak SZ, Eisenach JC, Dobson CE. Patient-controlled epidural analgesia during labor: a comparison of three solutions with a continuous infusion control. *Anesthesiology* 1990; 72:44-49.
74. Ferrante FM, Lu L, Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: A preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53:460-466.
75. Cohen S, Amar D, Pantuck CB. Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. *Anesth Analg* 1992; 74:226-230.
76. Gambling DR, Yu P, Cole C. A comparative study of patient-controlled epidural analgesia (CIEA) during labor. *Can J Anaesth* 1988; 35:249-254.
77. Cohen S, Amar D, Pantuck CB. Postcesarean delivery epidural patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1993; 78:486-491.
78. Parker RK, Sawaki Y, White PF, et al. Epidural patient-controlled analgesia: Influence of bupivacaine and hydromorphone basal infusion on pain control after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1992; 75:740-746.
79. Till H, Lochbühler H, Lochbühler HA, et al. Patient controlled analgesia (PCA) in paediatric surgery: a prospective study following laparoscopic and open appendectomy. *Paediatric Anaesthesia* 1996; 6:29-32.
80. Teiria H, Meretoja OA. PCA in paediatric orthopaedic patients: influence of a NSAID on morphine requirement. *Paediatric Anaesthesia* 1994; 4:87-91.
81. Chakravaty K, Tucker W, Rosen M, et al. Comparison of buprenorphine and pethidine given intravenously on demand to relieve postoperative pain. *Br Med J* 1979; 2:895-897.
82. Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, et al. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988; 68:454-457.
83. Chrubasik J, Geller E, Graf R, et al. A double-blind comparison of epidural fentanyl and sufentanil with intravenous sufentanil for abdominal surgery pain management (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75:A752.
84. Owen H, Mather LE, Rowley K. The development and clinical use of patient-controlled analgesia. *Anaesthesia and Intensive Care* 1988; 16:437-447.
85. Joshi GP. Epidural analgesia versus iv-PCA: a cost-benefit analysis (abstract). *Anesth Analg* 1996; 82:S1-S15.
86. Pither CE, Bridenbaugh LD, Reynolds F. Preoperative intercostal nerve block: effect on the endocrine metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1988; 60: 730-732.
87. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, et al. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-520.

88. Hjortso NC, Lund C, Mogensen T, et al. Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65:1033-1036.
89. Rice LJ, Pudimat MA, Hannallah RS. Timing of caudal block placement in relation to surgery dose not affect duration of postoperative analgesia in pediatric ambulatory patients. *Can J Anesth* 1990; 37:429-431.
90. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77:439-446.
91. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Effect of preoperative opioid administration on postoperative pain. *Br J Anaesth* 1982; 69:424-425.
92. Torda TA, Pybus DA. A comparison of four opiates for epidural analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 54:291-295.
93. Wolf MJ, Davies GK. Analgesic action extradural fentanyl. *Br J Anaesth* 1980; 52:357.
94. Mansfield MD, James KS, Kinsella J. Influence of dose and timing of administration of morphine on postoperative pain and analgesic requirements. *Br J Anaesth* 1996; 76: 358-361.
95. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C, Steffen P, Georgieff M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 1027-1034.
96. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, et al. Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth Analg* 1982; 61:490-5.
97. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen KJ. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54:479-486.
98. Canatay H, Toker K, Algan H ve ark. Postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi: Morfin ve fentanilin etkilerinin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi* 1997; 9:2835.
99. Bromage PR, Camporesi EM, Chesnut D. Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1980; 59:475-480.
100. Lanz E, Theiss D, Riess W, et al. Epidural morphine for postoperative analgesia: A double-blind study. *Anesth Analg* 1982; 61:236-240.
101. Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeld B, et al. Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25:111-114.
102. Martin R, Salbeing J, Blaise G, et al. Epidural morphine for postoperative pain relief. A dose response curve. *Anesthesiology* 1982; 56:423-426.
103. Brownridge PR. Epidural and intrathecal opiates for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1983; 38:74-75.
104. Rawal N, Sjostrand UH, Dahlstrom B. Postoperative pain relief by epidural morphine. *Anesth Analg* 1981; 60:726-731.
105. Robson JA, Brodsky JB. Latent dural puncture after lumbar epidural block. *Anesth Analg* 1977; 56:725-735.
106. Ravidran R, Albrecht W, McKay M. Apparent intravascular migration of epidural catheter. *Anesth Analg* 1979;58:252-3.
107. Hatrick CT, Pither CE, Pai U. Subdural migration of an epidural catheter. *Anesth Analg* 1985; 64:175-178.
108. Ready LB, Helfer D. Bacterial meningitis in parturients after epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71:988-990.
109. Birnbach DJ, Johnson MD, Arcario T, et al. Effect of diluent volume on analgesia produced by epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1989; 68:808-810.