

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**%5 PRİLOKAIN-LİDOKAIN KREMİN (EMLA) SPİNAL İĞNE AĞRISINI  
ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİNİN İNTRAVENÖZ FENTANİL İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mesut KARACA**

**TRABZON - 2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**%5 PRİLOKAIN-LİDOKAIN KREMİN (EMLA) SPİNAL İĞNE AĞRISINI  
ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİNİN İNTRAVENÖZ FENTANİL İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE EFFICACY OF PRILOCAINE-LIDOCAINE CREAM %5 (EMLA) IN  
ALLEVIATING THE PAIN OF SPINAL NEEDLE AS COMPARED WITH  
INTRAVENOUS FENTANYL**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mesut KARACA**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Erdem Nail DUMAN**

**TRABZON - 2011**

## ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen, Anabilim dalındaki tüm değerli hocalarıma, bilgi ve deneyimlerini aktararak tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan, tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Erdem Nail DUMAN'a; tez çalışmama olgu sağlama konusundaki desteklerinden dolayı Üroloji Bölümündeki tüm hocalarıma, kızım Bilge ve oğlum Onat'a, beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Rabia Meltem KARACA'ya ve tabii ki bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan aileme, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mesut KARACA

Trabzon, 2011

## İÇİNDEKİLER

|  | Sayfa No |
|--|----------|
| ÖNSÖZ.....   | ii       |
| İÇİNDEKİLER.....   | iii      |
| TABLolar DİZİNİ.....   | v        |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....   | vi       |
| KISALTMALAR.....   | vii      |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER.....   | 4        |
| 2.1. Ağrı.....   | 4        |
| 2.1.1. Ağrının Tanımı.....   | 4        |
| 2.1.2. Ağrı Sınıflaması.....                                       | 4        |
| 2.1.2.1. Akut Ağrı.....  | 5        |
| 2.1.3. Ağrı Fizyolojisi ve Anatomisi.....                          | 6        |
| 2.1.4. Nosisepsiyon Fizyolojisi.....                               | 6        |
| 2.1.5. Ağrıya Sistemik Yanıt.....                                  | 7        |
| 2.1.6. Ağrı Ölçüm Yöntemleri.....                                  | 8        |
| 2.1.7. Ağrı Tedavisi Yöntemleri.....                               | 8        |
| 2.2. Spinal Anestezi.....  | 9        |
| 2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....                                       | 9        |
| 2.2.2. Spinal Anatomi.....   | 9        |
| 2.2.3. Teknik.....   | 13       |
| 2.2.3.1. Spinal Anestezi Uygulama Pozisyonları.....                | 13       |
| 2.2.3.2. Spinal İğne Uygulamaları İçin Geliştirilen Teknikler..... | 14       |
| 2.2.4. Spinal İğne.....  | 15       |
| 2.3. Topikal Anestezi.....   | 16       |
| 2.3.1. Cildin Topikal Anestezisi.....                              | 17       |
| 2.4. Lokal Anestezikler.....                                       | 17       |
| 2.4.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı.....                            | 17       |
| 2.4.2. Lokal Anesteziklerin Tarihçesi.....                         | 17       |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.3. Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması .....            | 18 |
| 2.4.4. Etki Mekanizmaları .....                                | 19 |
| 2.4.5. Lokal Anesteziklerin Etkinliğinin Belirleyicileri ..... | 19 |
| 2.4.6. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi .....                | 20 |
| 2.4.7. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetikleri .....           | 21 |
| 2.4.8. Lokal Anesteziklerin Yan Etkileri .....                 | 21 |
| 2.4.9. Lokal Anestezik İlaçlar .....                           | 23 |
| 2.4.9.1. Lidokain (Xylocaine®) .....                           | 23 |
| 2.4.9.2. Prilokain (Citanest®) .....                           | 24 |
| 2.4.9.3. %2,5 Lidokain + %2,5 Prilokain (EMLA®) .....          | 24 |
| 2.5. Opioidler .....   | 25 |
| 2.5.1. Yapı-Aktivite İlişkileri .....                          | 25 |
| 2.5.2. Opioidlerin Sınıflandırılması .....                     | 25 |
| 2.5.3. Opioidlerin Etki Mekanizması .....                      | 26 |
| 2.5.4. Opioid Reseptörleri .....                               | 26 |
| 2.5.5. Endorfinler .....                                       | 27 |
| 2.5.6. Opioidlerin Organ Sistemlerine Etkileri .....           | 28 |
| 2.5.7. Opioid Agonistleri .....                                | 29 |
| 2.5.7.1. Fentanil .....  | 29 |
| 3. MATERYAL VE METOD .....                                     | 31 |
| 4. BULGULAR .....  | 36 |
| 5. TARTIŞMA .....  | 45 |
| 6. SONUÇLAR .....  | 53 |
| 7. ÖZET .....  | 54 |
| 8. SUMMARY .....   | 55 |
| 9. KAYNAKLAR .....   | 56 |

**TABLULAR DİZİNİ**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Opioid Reseptörleri ve Etkileri .....  | 27              |
| Tablo 2. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale-A (APAIS-A).....        | 32              |
| Tablo 3. Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) .....  | 32              |
| Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri.....  | 36              |
| Tablo 5. Gruplara Ait OAB, KAH, SpO <sub>2</sub> Değerlerinin Karşılaştırılması ..... | 37              |
| Tablo 6. Gruplara Ait VRS Değerlerinin Karşılaştırılması .....                        | 37              |
| Tablo 7. Gruplara Ait VRS Değerlerinin İkili Karşılaştırılması .....                  | 38              |
| Tablo 8. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin Karşılaştırılması.....            | 39              |
| Tablo 9. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin İkili Karşılaştırılması .....     | 39              |
| Tablo 10. Gruplara Ait İrkilme Hareketi Verilerinin Karşılaştırılması .....           | 41              |
| Tablo 11. Gruplara Ait İşlem Kalitesi Verilerinin Karşılaştırılması .....             | 42              |
| Tablo 12. Gruplara Ait APAIS–A Verilerinin Karşılaştırılması .....                    | 43              |
| Tablo 13. Gruplara Ait Ramsay Sedasyon Skoru (RSS) Karşılaştırılması.....             | 44              |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Vertebral Kolon.....   | 10              |
| Şekil 2. Spinal Kordun Ligamentleri.....                                    | 11              |
| Şekil 3. Meninksler.....  | 12              |
| Şekil 4. Lateral Dekübit Pozisyonu.....                                     | 13              |
| Şekil 5. Oturur Pozisyon.....   | 14              |
| Şekil 6. Yüzükoyun Pozisyon.....  | 14              |
| Şekil 7. Spinal İğneler.....  | 15              |
| Şekil 8. Lidokainin Kimyasal Yapısı.....                                    | 23              |
| Şekil 9. Tuffier Çizgisi.....   | 34              |
| Şekil 10. VRS Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....          | 38              |
| Şekil 11. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin Karşılaştırılması..... | 40              |
| Şekil 12. Gruplara Ait İrkilme Hareketi Verilerinin Karşılaştırılması.....  | 41              |
| Şekil 13. Gruplara Ait İşlem Kalitesi Verilerinin Karşılaştırılması.....    | 42              |
| Şekil 14. Gruplara ait APAIS–A Verilerinin Karşılaştırılması.....           | 43              |

**KISALTMALAR**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b><math>\alpha</math></b>  | : Alfa   |
| <b>APAIS-A</b>              | : Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale-A |
| <b>ark.</b>                 | : Arkadaşları  |
| <b>ASA</b>                  | : American Society of Anesthesiologists                  |
| <b>BOS</b>                  | : Beyin Omurilik Sıvısı                                  |
| <b><math>\beta</math></b>   | : Beta   |
| <b>Ca</b>                   | : Kalsiyum   |
| <b>cm</b>                   | : Santimetre   |
| <b>dk</b>                   | : Dakika   |
| <b>EKG</b>                  | : Elektrokardiyografi                                    |
| <b>EMLA</b>                 | : Eutectic Mixture of Lokal Anaesthetic                  |
| <b>G</b>                    | : Gauge  |
| <b>GABA</b>                 | : Gama Amino Bütirik Asit                                |
| <b>gr</b>                   | : Gram   |
| <b>im</b>                   | : İntramüsküler  |
| <b>iv</b>                   | : İntravenöz   |
| <b>KAH</b>                  | : Kalp Atım Hızı   |
| <b>kg</b>                   | : Kilogram   |
| <b>mA</b>                   | : Miliamper  |
| <b>mg</b>                   | : Miligram   |
| <b>mg/kg</b>                | : Miligram/Kilogram                                      |
| <b>ml</b>                   | : Mililitre  |
| <b>mmHg</b>                 | : Milimetre civa   |
| <b><math>\mu</math>g/kg</b> | : Mikrogram/Kilogram                                     |
| <b>n</b>                    | : Denek sayısı   |
| <b>Na</b>                   | : Sodyum   |
| <b>NMDA</b>                 | : N-Metil-D-Aspartat                                     |
| <b>OAB</b>                  | : Ortalama Arter Basıncı                                 |



|                        |                                 |
|------------------------|---------------------------------|
| <b>ort</b>             | : Ortalama                      |
| <b>PABA</b>            | : Para Amino Benzoik Asit       |
| <b>RSS</b>             | : Ramsay Sedasyon Skalası       |
| <b>SpO<sub>2</sub></b> | : Periferik Oksijen Satürasyonu |
| <b>SS</b>              | : Standart Sapma                |
| <b>SSS</b>             | : Santral Sinir Sistemi         |
| <b>VRS</b>             | : Verbal Rating Score           |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde giderek yaygınlaşan rejyonel anestezi uygulamaları, cerrahinin hemen her dalında sıklıkla ve başarıyla uygulanmaktadır. Hastanın spontan solunumunun devam etmesi, yutma, öksürme gibi reflekslerinin korunması, postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi, uygulama maliyetinin düşük olması ve hastanede kalma süresinin kısa olması rejyonel anestezinin en önemli avantajlarıdır. Bu nedenle uygun olgularda genel anesteziye göre avantajlı olmaktadır (1, 2).

Rejyonel anestezi yöntemlerinden biri olan spinal anestezi; subaraknoid aralığa uygulanan lokal anestezi ilacının meydana getirdiği sempatik blok, motor blok ve duyu analjezi ile oluşturulan bölgesel bir anestezi tekniğidir. Spinal anestezi sahip olduğu bazı avantajlardan dolayı özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremitelerde operasyonlarında başarıyla ve yaygın olarak uygulanmaktadır. Spinal anestezi genel anestezi ile eş zamanlı olarak veya sonrasında postoperatif analjezi, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir.

Spinal iğneler; deri delinerek derialtı dokularından subaraknoid aralığa ulaşmak, beyin omurilik sıvısı (BOS) elde etmek veya subaraknoid bölgeye çeşitli ilaçların enjeksiyonu için kullanılan özel olarak üretilmiş iğnelerdir (3). Spinal anestezi, vücudun alt kısmında gerçekleştirilen girişimler için hızlı ve güvenilir bir metod olmasına karşın, pek çok hasta, iğne korkusu nedeniyle bu uygulamadan çekinmektedir (4). Girişim sırasında oluşan ağrının giderilmesi, cerrahi ve anesteziye ait çeşitli stres faktörlerinden önemli birisini ortadan kaldıracaktır (5). Ayrıca hasta memnuniyeti ve konforunda artış sağlanacaktır.

Spinal anestezi girişimlerinde, cilt cilt-altı kaynaklı yüzeysel ağrının giderilmesi için çeşitli yöntemler uygulanırken bazı kliniklerde hiçbir uygulama yapılmadan girişim gerçekleştirilmektedir (5). Spinal iğnenin cilt cilt-altı seviyesinde oluşturacağı ağrıyı azaltmak için EMLA (Eutectic Mixture of Lokal Anaesthetic) krem, lokal anestezi

infiltrasyonu veya infiltrasyon öncesi EMLA krem uygulaması gibi yöntemler önerilmektedir (3, 5, 6).

Lokal anestezi infiltrasyonu, rejyonel anestezi girişimlerinde iğne ağrısını önlemek için sık tercih edilen bir analjezi yöntemidir. Rejyonel anesteziye uygulanan lokal anestezi infiltrasyonunun enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabileceği, bazen yeterli analjezi sağlayamadığı ve anatomik işaretlerin kaybolmasına yol açabileceği bildirilmektedir (7, 8). Bu nedenle son zamanlarda topikal anesteziye olan ilgi yeniden canlanmıştır (9).

EMLA krem pediatrik ve yetişkin hastalarda venöz ve intraarteriyel kanülasyon yerleştirilmesi gibi tekrarlayan girişimsel işlemler, intramüsküler (im) enjeksiyon ağrısını giderme, kütanöz lezyonların eksizyonu ve küçük cerrahi işlemler ve son zamanlarda da lomber ponksiyona bağlı ağrının önlenmesinde kullanılan etkili bir topikal anestezi karışımıdır (10). Prilokain-lidokain krem %5 (EMLA krem® %5, Astra Zeneca, İstanbul) 1 gramında (gr) eşit miktarda 25 miligram (mg) prilokain ve lidokain içermektedir (11, 12). Ciltte yeterli anestezi sağlamak için, girişimden en az 45-60 dakika (dk) önce cilde kalın tabaka halinde sürülerek üzerinin geçirgen olmayan bir bant ile kapatılması önerilmektedir (7, 13). EMLA kremin cilt üzerine uygulanması ile spinal iğnenin ilerlediği dokularda analjezik etki görülebilmektedir (14). Ancak girişimden belli bir süre önce sürülüp bekleme zorunluluğunun olması nedeniyle acil vakalarda kullanılamaması, elektif vakalarda ise hasta sirkülasyonunun çok hızlı ve fazla olduğu ameliyathanelerde uygulanma zamanının ayarlanmasında zorluk yaşanması ve maliyetinin yüksek olması EMLA krem kullanımının başlıca dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Ameliyathane ve ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında, acil servislerdeki tanı ve tedavi amaçlı ağırlı her türlü girişimlerde, analjezi için en sık fentanil tercih edilmektedir. Güçlü analjezik ve sedatif özelliğinin olması, sistemik ve kolay uygulanabilir olması, etkisinin kısa sürmesi, antagonistinin olması ve uygun dozlarda kullanıldığında yan etkilerinin az olması fentanili en çok tercih edilen opioid yapmaktadır. Fentanil, morfinden 100 kat daha etkili, sentetik bir opioiddir. Etkisi 30 saniyede (sn) başlar ve 30-40 dk sürer.

EMLA krem ve fentanil uzun süredir klinik pratikte kullanılmasına rağmen, literatürde spinal iğne ağrısını önlemedeki analjezik etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmanın amacı, spinal anestezi altında operasyon geçirmesi planlanan olgularda, spinal iğne uygulamasına bağlı ağrının önlenmesinde, topikal olarak uygulanan 2,5 gr %5 lidokain-prilokain krem (EMLA; %5 krem-eutectic mixture of local

anesthetics, lidocaine and prilocaine; Astra Zeneca İstanbul) ile sistemik olarak uygulanan narkotik analjeziğin [intravenöz (iv) 1 mikrogram/kilogram ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) fentanil] etkinliklerini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

#### 2.1.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (International Association for the Study of Pain-IASP) taksonomi komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; “Vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleri ile de ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensorial bir duyudur” (15).

Ağrı her zaman subjektiftir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır. İnsanın dili, dini, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. Objektif uyaranların yanı sıra subjektif özellikleri onun ağrı eşiği adını verdiğimiz, ağrıyı karşı yanıtında önemli rol oynar. Bugün eldeki tanı yöntemleriyle bir çok ağrıda objektif bir bulgu elde edilmeyebilir. Bu tip ağrıları hemen psikojenik kökenli ağrılar olarak tanımlamak doğru değildir (16). Birçok hasta, doku harabiyeti veya fizyopatoloji değişiklikler olmadan da ağrı duyabilir. Bu duyuyu doku harabiyeti ile ortaya çıkan duyudan ayırt etmek mümkün değildir. Ağrının önemli bir özelliği duyusal, yani sinir lifleriyle taşınan objektif bir duyu olması, diğer bir özelliği ise emosyonel, yukarıda sözü edilen tüm öğelerden etkilenmesidir (16,17).

#### 2.1.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür. Ağrının sınıflanması ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisidir (16). Ağrıyı;

##### A. Süresine göre

1. Akut ağrı
2. Kronik ağrı

### **B. Kaynaklandığı bölgeye göre**

1. Somatik ağrı
2. Visseral ağrı
3. Sempatik ağrı

### **C. Mekanizmalarına göre**

1. Nosisseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deaferantasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı

şeklinde sınıflandırabiliriz.

#### **2.1.2.1. Akut Ağrı**

Akut ya da iveden ağrı, ani başlayan ve kısa süren ağrıdır (18). Akut ağrı daima nosisseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren mekanik, termal veya kimyasal bir olayın varlığını gösterir ve değerli bir bilgidir (18). Genel olarak travma hastasında görülen ağrı bu grupta kabul edilmektedir. Akut ağrının bazı durumlarda kronik ağrıya dönüştüğü bilinmektedir (18). Akut ağrı ani başlar ve hastanın hekime başvurması için bir uyarı işlevi görür. Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında, yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil bir semptomdur (16).

Akut ağrının nedenleri arasında, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve inflamasyon sayılabilir. Postoperatif ağrı, akut ağrıya en iyi örnektir. Akut ağrının tanı ve tedavisi daha kolaydır. Ağrının kısa sürmesi ve/veya kısa sürede geçeceği beklentisi ve tedaviye iyi cevap vermesi nedeniyle psikolojik ve çevresel etkenlerin gerek klinik tablo üzerinde gerekse tedavinin etkinliğinde rolü azdır (18).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinden nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır.

Sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilerle, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olur.

Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine neden olur. (19). Akut ağrı aslında basit nosiseptif algılamının ötesinde karmaşık bir duyumdur. Santral süreçler korku, endişe, depresyon ve daha önceki ağrı duyuları gibi duygusal verilerle şiddetlenir.

### 2.1.3. Ağrı Fizyolojisi ve Anatomisi

Ağrı periferden serebral kortekse üç nöron yoluyla iletilir. Primer afferent nöronlar, arka kök ganglionlarında bulunur. Her nöronun bifurkasyon yapan bir aksonu vardır. Bu aksonun sonucu (nosiseptör) periferik dokuyu inerve eder, diğer ucu ise spinal kord arka boynuzuna girer. Arka boynuzda primer afferent nöron, ikinci nöron ile sinaps yapar. Sinaps yaptıktan sonra orta hatta geçerek kontralateral spinotalamik traktusla talamusa ulaşır. İkinci nöron talamik nükleusta üçüncü nöron ile sinaps yapar, bu da internal kapsül ve korona radiata ile serebral korteksin postsantral girusuna ulaşır. Böylece ağrı algılanmış olur (15).

### 2.1.4. Nosisepsiyon Fizyolojisi

Nosisepsiyon terimi, *nosi* (Latince zarar veya yaralanma)'den gelir, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur. Fakat tüm ağrılar nosisepsiyon kaynaklı değildir. Bu nedenle ağrıyı klinik olarak iki kategoride sınıflamak uygun olur: 1) Esas olarak nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve 2) Nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de rol oynadığı kronik ağrı. Nosiseptif ağrı; noksius ağrıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonu kaynaklıdır. Nosiseptörler, hem somatik hem de visseral dokularda bulunurlar. Somatik nosiseptörler, ciltte ve derin dokularda (kas, tendonlar, fasya, kemik) bulunurken, visseral nosiseptörler iç organlarda bulunur (17).

Nosiseptör, noksius uyarıları algılayan reseptörlere denir. Nosiseptörlerin çoğu ısı, mekanik ve kimyasal doku hasarı algılayan çoğu serbest sinir sonlarıdır (15).

Nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlayan ağrı süreci çeşitli aşamalardan geçerek merkezi sinir sistemine iletilir. Bu aşamalar şöyle sıralanabilir:

**1. Transdüksiyon (Dönüşüm):** Bir enerjinin başka bir enerjiye çevrilmesidir.

**2. Transmisyon (İletim):** Ağrılı uyarının omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir (A-Delta ve C-lifleri).

**3. Modülasyon (Değişim):** Ağrılı uyarının spinal kortta değişime uğraması ve bunun sonrasında üst merkezlere iletilmesidir.

**4. Persepsiyon (Algılama):** Omurilikten geçen uyarının çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere iletilip, ağrının algılanmasıdır.

### 2.1.5. Ağrıya Sistemik Yanıt

**A. Kardiyovasküler Etkiler:** Hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artıştır. Kardiyak debi, normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz hastalarda azalır. Miyokardın oksijen tüketimi artar ve iskemi olasılığı artar.

**B. Respiratuar Etkiler:** Vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Eğer hastada akciğer hastalığı varsa tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel volüm azalır. Atelektaziler, intrapulmuner şantlar, hipoksi ortaya çıkar.

**C. Gastrointestinal ve Üriner Etkiler:** Artan sistemik tonüs, sfinkter tonüsünde artmaya ve intestinal ve üriner motilitede azalmaya neden olur. İleus ve idrar retansiyonu oluşma riski artar. Gastrik sekresyonun artması ülserlere ve ciddi aspirasyon pnömonilerine yol açar. Bulantı, kusma ve konstipasyon sıktır. Abdominal distansiyon, akciğer volümlerinin ve pulmoner disfonksiyonların daha da artmasına neden olur.

**D. Diğer Etkiler:** Katabolik hormonların salınımı artar, anabolik hormonların salınımı ise azalır. Sodyum (Na) ve su tutulur. Trombosit agregasyonu artar, fibrinolizis azalır. Stres yanıt lökositoz ve retiküloendotelyal sistemin baskılanmasına neden olur (15).



### 2.1.6. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

**A. Sözlü Oranlama Skoru (Verbal Rating Score-VRS):** Ağrının şiddeti sözel şekilde tanımlanır.

0 = Ağrı yok

1 = Hafif Ağrı

2 = Orta Şiddette Ağrı

3 = Şiddetli Ağrı

4 = Dayanılmaz Ağrı

**B. Sayısal Skala ( Numerical Rating Scale–NRS):** Hastalara ağrılarını 0 ile 10 arasında değerlendirmeleri söylenir. 10 = Dayanılmaz ağrıyı, 0 = Ağrısızlık ifade eder.

**C. Görsel Ağrı Skalası (Visual Analogue Scale–VAS):** Sayısal skalaya benzer. Hastalar 10 cm'lik bir cetvel üzerinde ağrılarını işaretlerler. 10 = Dayanılmaz ağrıyı, 0 = Ağrısızlığı ifade eder.

### 2.1.7. Ağrı Tedavisi Yöntemleri

#### A. Farmakolojik Yöntemler:

##### 1. Non-opioid analjezikler:

a) Non Stereoid Antiinflatuar İlaçlar (NSAID): Naproksen, ibuprofen, diklofenak, etodolak, asetilsalisilikasit gibi ilaçlar.

b) Analjezik- Antipiretikler: Parasetamol, metamizol.

##### 2. Opioid analjezikler:

a) Zayıf Etkili Opioid Analjezikler: Kodein, tramadol gibi.

b) Güçlü Etkili Opioid Analjezikler: Morfin, fentanil gibi.

**3. Adjuvan (Sekonder) analjezikler:** Primer olarak analjezik değildirler. Analjeziklerin etkilerini arttırmak amacıyla onlarla birlikte ya da bazı ağrı sendromlarında tek başlarına analjezik olarak kullanılan ilaçlardır. Destek analjezik etkileri vardır. Analjezik etkiyi artırır veya ağrıya eşlik eden başka durumları düzelterek ağrı kontrolünde rol alırlar. Ağrı dışındaki semptomların tedavisinde ve analjezik ilacın yan etkilerini engellemek için gereklidirler. Antidepressanlar, antikonvülsanlar, kortikostereoidler, kas gevşeticiler, benzodiazepinler, alfa-2 adrenerjik agonistler, nöroleptikler, Gama Amino

Bütirik Asit (GABA) agonistleri, oral lokal anestezipler, topikal anestezipler, sempatotolitikler, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör blokerleri, kalsitonin gibi ilaçlar adjuvan analjeziklere örnektir.

**B. Ağrının Afferent Yollarının Bloke Edilmesi:** Lokal anestezi ajanları periferik sinirlere, majör sinir gövdelerine ve köklerine uygulayarak afferent uyarıların iletiminin bloke edilmesidir. Spinal, epidural, kaudal, periferik sinir blokları gibi (15).

## 2.2. Spinal Anestezi

### 2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Spinal anestezi, lokal anestezi ajanların subaraknoid aralıktaki serebrospinal sıvı içine verilmesi ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır (20, 21). İlk spinal anestezi, August Bier tarafından 1898'de 3 mililitre (ml) kokainin intratekal verilmesiyle yapıldı (20, 22). Çeşitli iğnelerin ve lokal anesteziplerin kullanılmasıyla 1940'lı yıllara kadar yaygın olarak uygulanmış ama bu dönemde birçok nörolojik komplikasyon bildirilmesiyle spinal anestezi güvenilirliğini kaybetmiştir.

Sonraki yıllarda yeni lokal anesteziplerin kullanıma girmesi, spinal anatomisinin daha iyi anlaşılması ve postoperatif analjezinin önem kazanmasıyla spinal anestezi uygulamaları yeniden yaygınlık kazanmıştır (22). Spinal anestezinin özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremiteleri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamalarına göre üstün olduğu durumlar mevcuttur (21).

### 2.2.2. Spinal Anatomi

**A. Kemik Yapı ve Spinal Kanal:** Spinal kanal, kemik vertebra cisimleri ile arkusları tarafından oluşturulur. Spinal kordu ve sinir köklerini, bunları besleyen damarları, spinal kordu saran zarları, yağ ve destek dokusunu içerir. Bu kanal yanlarda intervertebral arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır.

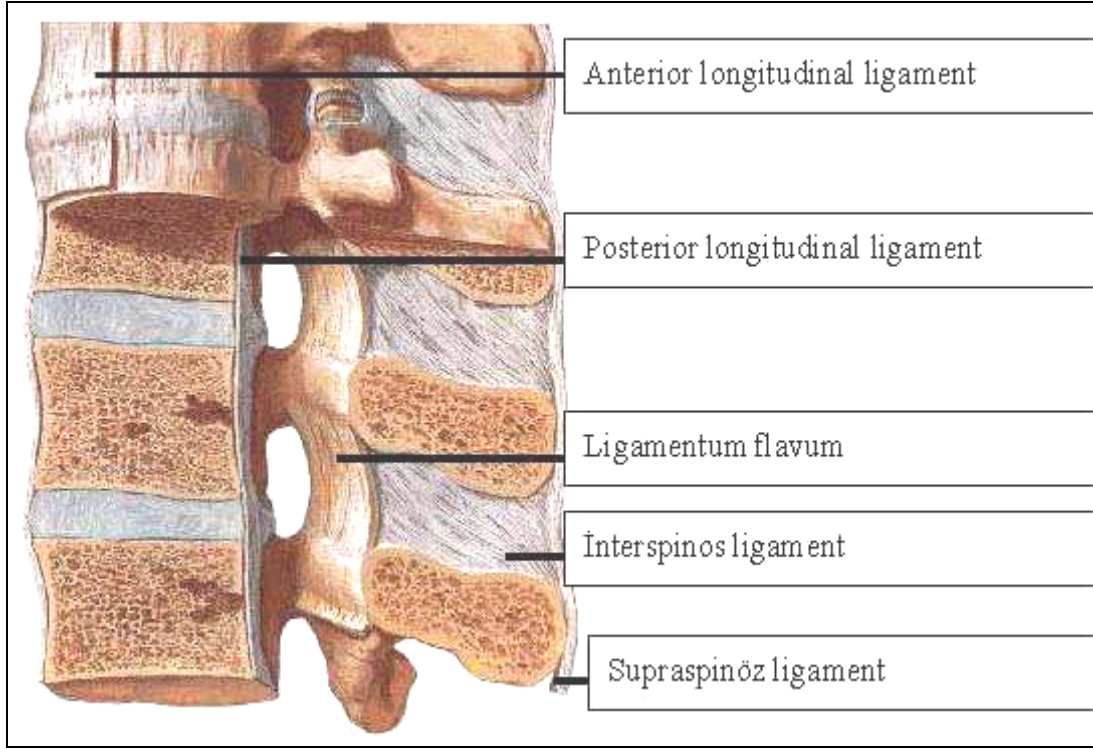
**B. Vertebral Kolon:** Vertebral kolon: Vertebralar 33 adettir ve bunlar yapısal benzerlikleri ile beş bölgeye bölünürler; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal (Şekil 1)



**Şekil 1. Vertebral Kolon**

Yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelen intervertebral foramenler, spinal sinirlerin vertebral kanalı terk etmesine olanak verirken, arkada laminalar arasında oluşan ve üçgen biçiminde olup, gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alan interlaminal foramenler iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Üstteki vertebranın spinoz çıkıntısının ucu, bir alttaki vertebranın cismi hizasında bulunur. Bu durum lokalizasyon ve iğneye verilmesi gereken eğim bakımından önemlidir (22). C<sub>7</sub> vertebra çıkıntısı kolayca palpe edilebilir. T<sub>7</sub> vertebral çıkıntısı skapula köşesinin karşısındadır. L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> intervertebral aralığı ise iliak kristanın üst kenarına düşen düzlemedir (23).

**C. Ligamentler:** Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler, blok sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluştururlar (22). Bu ligamentlerin arkadan öne doğru sıralaması (Şekil 2);



**Şekil 2. Spinal Kordun Ligamentleri**

**1. Supraspinöz Ligament:** C<sub>7</sub>-sakrum arasında spinöz çıkıntıların uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz bağıdır. Yaşlılarda kalsifiye olabilir ve orta hattan girişi zorlaştırabilir.

**2. İnterspinöz Ligament:** Spinöz çıkıntılar arasında yer alır; İğneye, enjekte edilen hava veya solüsyona belirli bir direnç oluşturması ile lokalizasyonda önemlidir.

**3. Ligamentum Flavum:** Vertebraların arkusunu birleştiren, sağlam, kalın, sarı fibröz bantlardan oluşur. Servikal bölgede en ince lomber bölgede en kalındır. İğneye gösterdiği direnç kaybı lokalizasyon bakımından önemlidir.

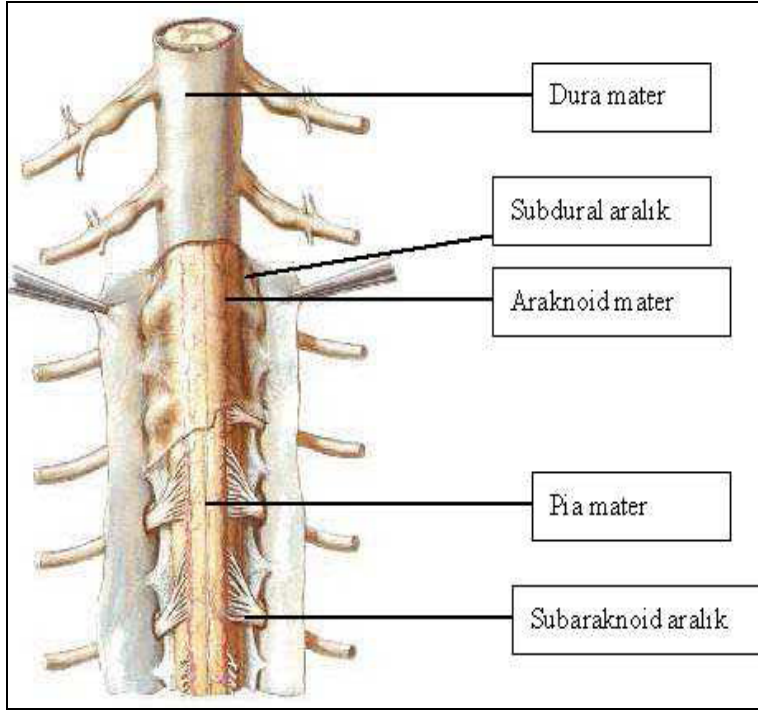
**4. Longitudinal Ligament:**

**i. Posterior Longitudinal Ligament:** Vertebra cisimlerini arkadan birleştirir. İğnenin çok ileri itilmesi ile bu ligament ve intervertebral disk zedelenebilir.

**ii. Anterior Longitudinal Ligament:** Vertebra cisimlerini önden birleştirir.

Böylece blok işlemi sırasında iğne; cilt, cilt-altı, supraspinöz ve interspinöz ligamentler ve ligamentum flavumu geçerek epidural alana, durayı delerek de intratekal aralığa ulaşmaktadır (22).

**D. Spinal Kordun Zarları:** Spinal kord, doğrudan beyni saran katların devamı olan dura, araknoid ve pia mater olmak üzere üç zarla çevrilidir (Şekil 3).



**Şekil 3. Meninksler**

**1. Spinal Dura:** Vertebral kanalı döşeyen periostal tabaka, diğeri de spinal kordu koruyucu bir kılıf şeklinde saran tabaka olmak üzere iki katlıdır. Bu iki tabaka, foramen magnum hizasında birleşir ve kemiğe sıkıca yapışır. Böylece spinal ve epidural aralık burada sonlanır. Duranın alt sınırı ise S<sub>2</sub> vertebra hizasındadır. Yanlarda spinal sinirlerce delinen dura bir manşet şeklinde spinal sinire doğru uzanır ve iki kökün birleşme yerine kadar incelerek devam eder. Bu bölgede epidural aralığa verilmiş lokal anestezi kolaylıkla BOS içine difüze olur.

**2. Araknoid:** Duranın iç tabakasıyla sıkıca temasta olup onun gibi S<sub>2</sub> vertebra hizasında sonlanan ince ve damarsız bir membrandır. İkisinin arasında ince bir lenf tabakası içeren potansiyel bir subdural aralık mevcuttur.

**3. Pia Mater:** Spinal korda sıkıca yapışıktır. İnce vasküler bir yapıdır. Araknoid ile pia mater arasındaki aralık subaraknoid mesafe olup, içinde bu iki tabakayı birleştiren trabeküller, spinal sinirler ve BOS bulunur. S<sub>2</sub> vertebra hizasında sonlanır (22, 24).

### 2.2.3. Teknik

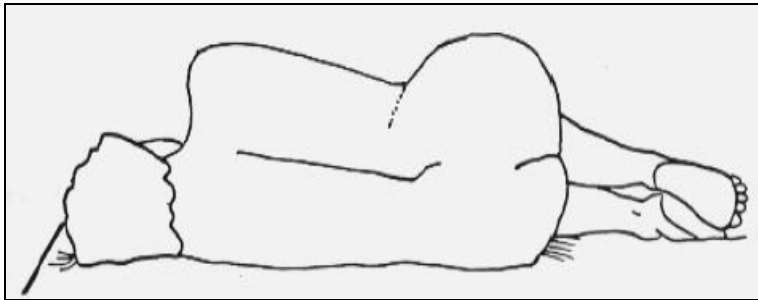
Kan basıncı, kalp atım hızı ve puls oksimetre monitörizasyonu yapılmalı, intravenöz yol açık olmalı, havayolu açıklığı sağlanmalı ve oksijen verilmesi için gerekli hazırlık yapılmalıdır (24). Hastaya pozisyon verildikten sonra enjeksiyon bölgesi antiseptik solüsyonlarla silinerek steril delikli kompres ile örtülür. Spinal anestezi uygulanacak düzeyin saptanması için iliak kristalardan geçen hat (*Tuffier hattı*) kullanılır. Bu hat ya L<sub>4</sub>'ün spinöz çıkıntısına ya da L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> arasına denk gelir.

#### 2.2.3.1. Spinal Anestezi Uygulama Pozisyonları

Spinal anestezi üç pozisyonda gerçekleştirilebilir:

- A. Lateral dekubit pozisyonu
- B. Oturur pozisyon
- C. Yüzükoyun pozisyon

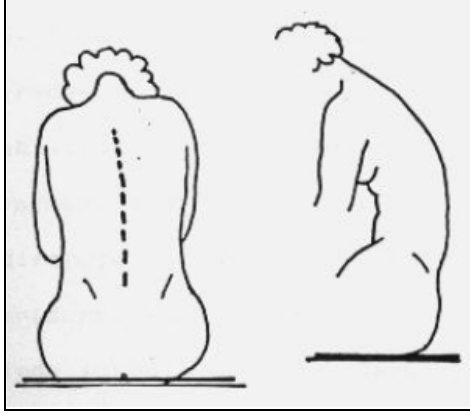
**A. Lateral Dekubit Pozisyonu:** En sık tercih edilen pozisyonudur. Hasta masanın kenarına yakın olarak yatırılır. Dizlerini karnına ve çenesini göğsüne yaslar. Böylelikle vertebraların arasının mümkün olduğunca açılması sağlanır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta vertebral kolonun masaya paralel olması, iliak krista ve omuzun dik olmasıdır (Şekil 4) (25). Eğer hipobarik solüsyon kullanılmışsa ya da tek taraflı bir blok isteniyorsa, ameliyat tarafının aşağıda kalması gerekir.



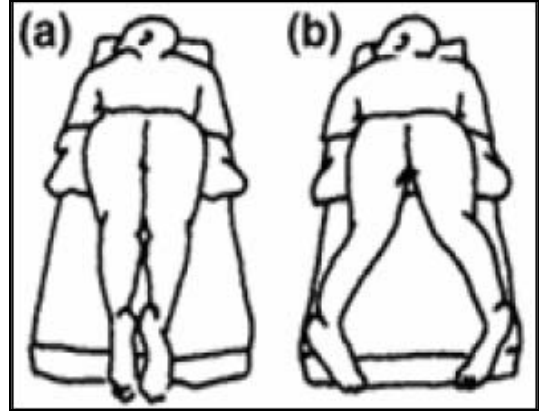
**Şekil 4. Lateral Dekübit Pozisyonu**

**B. Oturur Pozisyon:** İşaret noktalarının belirlenmesi daha kolay olduğundan, uygulayıcı için daha rahat bir pozisyonudur. *Saddle blok* yapılacağı veya yatar durumda işaret noktalarının belirlenmesinin güç olduğu durumlarda tercih edilir (22). Hasta

ayaklarını masanın kenarından sarkıtır ve ayakları bir taburenin üzerine koyulur. Başını göğsüne doğru fleksiyona getirir, öne doğru eğilmesi istenir (Şekil 5). Spinal fleksiyon aralıklar arasındaki açıklığın maksimum olmasını sağlar.



Şekil 5. Oturur Pozisyon



Şekil 6. Yüzükoyun Pozisyon

**C. Yüzükoyun (Prone) Pozisyon:** Rektum, sakrum ve vertebral kolonun alt bölümü ile ilgili ameliyatlarda tercih edilen bir pozisyonudur. Hastanın batın bölgesine bir yastık konarak ve ameliyat masası fleksiyona getirilerek pozisyon sağlanır (Şekil 6). Bu teknikte BOS damlamaz. Subaraknoid aralığa girilince aspire edilmesi gerekir.

### 2.2.3.2. Spinal İğne Uygulamaları İçin Geliştirilen Teknikler

Spinal anestezi üç pozisyonda gerçekleştirilebilir:

- A. Orta hattın yaklaşım
- B. Paramedian (lateral) yaklaşım
- C. Lumbosakral yaklaşım (*Taylor Tekniği*)

**A. Orta Hattın Yaklaşım:** En sık kullanılan yaklaşımdır. İnterlaminer foramen bir kemik halka ile çevrili olup, ligamentum flavum ile kaplıdır. İğne ligamentum flavumu geçerken dirençte artış olur. Epidural aralıkta direnç kaybolur bir miktar daha ilerletince dura delinir ve subaraknoid aralığa geçilir, bu da BOS'un serbest olarak iğneden akması ile anlaşılır.

**B. Paramedian (Lateral) Yaklaşım:** Yaşlı hastalarda olduğu gibi interspinoz yapılarında dejeneratif değişiklikler meydana geldiğinde, hastada fraktür, dislokasyon gibi

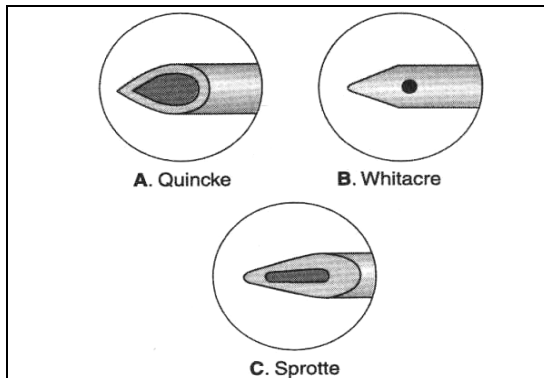
nedenlerle yeterince pozisyon verilemeyen, şiddetli artriti, kifoskolyozu veya eski lomber spinal cerrahisi olanlarda paramedian teknik seçilebilir. Paramedian yaklaşımda omuz ve kollar düz tutulur, enjeksiyon orta hattın bir parmak dışından ve intervertebral aralığın kaudal kenarından yapılır. İğne hafifçe başa doğru ve ucu 4 cm derinlikte orta hatta doğru eğim verilir.

**C. Lumbosakral Yaklaşım (*Taylor Tekniği*):** En geniş interlamener aralık olan L<sub>5</sub> düzeyinde spinal anestezi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Hasta lateral dekubitus pozisyonunda fleksiyona getirildikten sonra, posterior superior iliak spinanın en alt noktasından 1 santimetre (cm) medial ve 1 cm kaudalden girilir. İğne 55° açı ile medial ve sefale doğru ilerletilir (26).

#### 2.2.4. Spinal İğne

Spinal iğneler uçlarına göre; dura materi kesenler ve dural lifleri ayıranlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Dura materi kesenler geleneksel spinal iğnelerdir ve *Quincke-Babcock* iğnesi bu gruptandır. Dura liflerini ayıranlar ise *Greene*, *Whitacre* ve *Sprotte* iğnelerdir (Şekil 7).

Dura liflerini ayırarak ilerleyen iğneler durada daha az hasar oluştururlar. Bunun sonucu olarak da post-spinal baş ağrısı görülme sıklığını azaltırlar. Genel olarak, iğnenin kalınlığı azaldıkça, post-spinal baş ağrısı sıklığı azalır (20, 22). Son yıllarda kullanıma sunulan *Atraucan* tipi spinal iğne ile daha az dura hasarı olduğu bildirilmiştir.



Şekil 7. Spinal İğneler



İğnelerin kalınlıklarının da post-spinal baş ağrısına sebep olduğu bilindiğinden, iğne kalınlığı da oldukça düşük ölçülere indirilebilmiştir. Günümüzde 27 Gauge (G) spinal iğneler tecrübeli kullanımda oldukça tutunmuş, daha ince çaplı spinal iğneler kullanıma girmiştir. Piyasaya sunulan iğne kalınlıkları 22 G ile 29 G arasında değişmektedir. İğne incelidikçe cilt, cilt-altı ilerletmek zor olacağından bu amaçla kullanılmak üzere içinden spinal iğnenin rahatlıkla geçebileceği kılavuzlar geliştirilmiştir. Ayrıca epitelyal hücrelerin subaraknoid boşluğa itilmesini önleyen, iğnenin lümenini tamamen tıkayan ve iğneye sıkıca oturan stileleri vardır. Böylece, derinin epidermis parçacıklarının subaraknoid aralığa taşınması ile olası epidermoid spinal kord tümörü oluşumunu engeller (24).

### 2.3. Topikal Anestezi

Deri ve müköz membranlara lokal anesteziklerin uygulanması ile oluşturulan anestezi şekline topikal anestezi denir. Uygulanan ilacın deri veya müköz membrandan iç tabakalara doğru penetre olmasıyla uygulanan bölgede ağrı ve dokunma duyuları bloke edilir.

Ağız, burun, boğaz, deri, trakeobronşiyal ağaç, özofagus, genitoüriner mukoza, dış kulak, konjunktiva kesesi ve açık yarada uygulanabilirse de topikal anestezi en sık olarak endoskopik girişimlerde kullanılmaktadır (27). Doğrudan sahaya püskürtme, jel şeklinde uygulama, krem şeklinde sürme, aerosol şeklinde kullanılarak topikal anestezi uygulanabilir.

Lokal anesteziklerin hepsi topikal kullanım için elverişli değildir. Topikal kullanıma en uygun lokal anestezikler tetrakain, lidokain, benzokain, kokain ve dibukaindir. Uygulama yapılacak yere göre her ilacın farmasötik formu değişir. Anestezinin oluşumu ve etki süresi kullanılan lokal anesteziğe, uygulama biçimi ve uygulama yerine bağlıdır. İlaç dozu ve konsantrasyonunun yüksek tutulması ile etki başlangıç süresi kısaltılıp anestezi süresi uzatılabilir.

Topikal anesteziden sonra ilaç hızla absorbe olduğundan ve dozaj diğer uygulamalardaki gibi hassas bir şekilde kontrol edilemediğinden kolaylıkla toksik reaksiyon gelişebilir. Bu olasılık trakeobronşial ağaç ve inflamasyonlu mukozalara uygulamada daha da artmaktadır (27).

### 2.3.1. Cildin Topikal Anestezisi

Cilt grefti alınması, enjeksiyonlar ve kateterizasyonlardan önce cildin topikal olarak anestezize edilmesi, özellikle çocuklarda arzu edilen bir yöntemdir. Ancak lokal anestezi normal cilde iyi penetre olamaz. Yanık, sıyrık ve yara hallerinde lokal anestezi pomad etkili olabilir. Cilde uygulanabilecek preparatlar arasında EMLA, ELA-Max ve ametokain emdirilmiş flasterler sayılabilir (27).

Sistemik toksisite bakımından, ilacın miktarı ve preparatın cilt üzerinde kalma süresine dikkat edilmesi gerekir. Özellikle küçük çocuklarda EMLA ile methemoglobinemi yönünden dikkatli olunmalıdır (27).

## 2.4. Lokal Anestezikler

### 2.4.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı

Lokal anestezikler; elektriksel uyarılabilen dokularda aksiyon potansiyeli ve aksonal transportu geçici olarak bloke eden sentetik maddelerdir. Uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke ederler. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar. Sinir lifi ve hücresinde herhangi bir hasar oluşturmadan geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybı meydana getirirler. Sadece sinir dokusunda değil; miyokard, beyin, çizgili ve düz kaslar gibi uyarılabilen diğer dokularda da iletiyi bloke edebilirler. İyi bir membran stabilizatörü olan lokal anestezikler bu temel özellikleri nedeni ile bölgesel anestezi dışında antiaritmik olarak da kullanılırlar. Ayrıca kinidin benzeri antiaritmikler, antihistaminikler ve beta ( $\beta$ )-blokerlerin de lokal anestezik etkisi vardır (28).

### 2.4.2. Lokal Anesteziklerin Tarihçesi

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri *Erythroxylon Coca* yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Bu etkileri oluşturan ana alkaloid yapraktaki kokaindir. Ağız mukozasındaki uyuşma da yan etki olarak kabul edilmiştir. Bitki 19 yüzyıl sonunda Avrupa'ya getirilmiş ve 1860 yılında *Neimann* kokain

alkoloidini izole etmiştir. Göz doktoru *Carl Koller* 1884 yılında, kokaini göz damlası olarak kullanmış ve böylece lokal anestezi oluşturmuştur. Kokainin bağımlılık yapıcı ve toksik etkilerinin fark edilmesiyle farklı lokal anestezi ilaçları sentezlenmiştir. Prokain, 1904 yılında Alman kimyager *Einhorn* tarafından kullanılan ilk sentetik lokal anesteziiktir. 1948 yılında lidokain, 1960 yılında bupivakain kullanılmaya başlanmıştır (28). Bupivakain uzun yıllardır klinik kullanımda sıklıkla tercih edilmekle birlikte, kardiyotoksik etkilerinin olması, yeni ilaç arayışlarına yol açmıştır. Bu çabaların en son ürünü uzun etkili, kardiyak toksisite riski daha az olan bupivakainin S (-) izomeri levobupivakaindir.

### 2.4.3. Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması

Lokal anestezikler bir ara zincir ile birbirine bağlanmış bir aromatik grup, bir de amin grubu içeren moleküllerdir. Aromatik grup ile amin grubunu birbirine bağlayan ara zincir ester veya amid yapısındadır. Bu ara zincirin yapısal özelliğine göre lokal anestezikler iki gruba ayrılır. İki grup arasında; kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyel farklılıkları vardır.

#### A. Ester Tipi Lokal Anestezikler:

1. Kokain (Benzoil Metil Ekgonin®, 1884)
2. Prokain (Novocain®, 1905)
3. Ametokain (Pantocaine®, Tetracaine®, 1928)
4. Klorprokain (Nesacain®, 1952)

#### B. Amid Tipi Lokal Anestezikler:

1. Dibukain (Nupercaine®, Cinchocain®, 1930)
2. Lidokain (Xylocaine®, Lignocaine®, 1948)
3. Mepivakain (Carbocaine®, Scandicaine®, 1956)
4. Prilokain (Citanest®, Distanest®, Propitocaine®, 1959)
5. Bupivakain (Marcaine®, Carbostesin®, Sensorcaine®, 1963)
6. Etidokain (Duranest®, 1972)
7. Ropivakain (Naropin®, 1988)
8. Levobupivakain (Chirocaine®, 1999)

#### 2.4.4. Etki Mekanizmaları

Lokal anestezipler sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olur. Lokal anestezipler akson membranına geldiğinde önce lipid membranı difüzyonla geçer, aksoplazmaya girer ve membrandaki sodyum (Na) iyon kanalına intraselüler taraftan ulaşarak bağlanır. Na kanalları içine giren lokal anestezipler molekülü hem Na kanallarını tıkayarak hem de Na kanalları içindeki özel reseptörlere bağlanarak Na kanal blokajı oluşturur. Böylece akson potansiyelinin oluşumunda tetik görevi olan ekstraselüler Na iyonunun, iyon kanalından geçip aksoplazmaya girmesi önlenmiş olur. Başka bir deyişle lokal anestezipler akson membranının Na permeabilitesini düşürür, membran depolarize olamaz, aksiyon potansiyeli oluşmaz ve membran stabilize kalır. Her bir lokal anestezipler molekülü bir sodyum kanalını bloke eder (29). Lokal anesteziğin membranı geçebilmesi için baz formunda, kanala bağlanabilmesi içinde katyon formunda olması gerekir. Lokal anesteziplerin dinlenme potansiyeline, eşik değere etkileri yoktur. Ancak refrakter periyot ve repolarizasyon süresini uzatabilirler. Aktive ya da inaktive durumundaki kanala, dinlenme durumundakinden daha fazla afiniteleri vardır. Lokal anesteziplerin etkisi voltaj ve zaman bağımlıdır, etkileri sinir liflerindeki ileti hızlandıkça artar.

Lokal anestezipler kalsiyum (Ca), potasyum kanalları ve NMDA reseptörlerini de değişik derecelerde bloke edebilir. Tüm sinir lifleri lokal anesteziplerden eşit olarak etkilenmez. Blokaja hassasiyet akson çapı, miyelinizasyonun derecesi ve çeşitli anatomik ve fizyolojik faktörlere bağlıdır.

#### 2.4.5. Lokal Anesteziplerin Etkinliğinin Belirleyicileri (29)

Klinik kullanımda etki gücü, etkinin başlama süresi, etki süresi, motor ve duyuşal liflerin rölatif blokajı gibi özellikleri önemlidir. Bu klinik özellikler lipid çözünürlükleri, proteine bağlanma oranları ve pKa değerleri gibi biyokimyasal özelliklerine bağlıdır

**A). Etki gücü:** Yağda çözünürlük lokal anestezipler ajanının etki gücünü belirleyen en önemli özelliktir. Lipofilik özelliğın artması, lokal anestezipler molekülünün sinir hücresi çevresindeki yapıları kolayca geçerek hücre içine ulaşmasını sağlar.

İletim bloğunun süresi: Bloğun süresini belirleyen en önemli etken molekülün plazma proteinlerine bağlanma kapasitesidir. Genel olarak proteine bağlanma kapasitesi

fazla olan lokal anesteziik moleküllelerinin reseptöre afinitesi de yüksektir. Böylece molekül Na kanallarına daha uzun süre bağı kalır ve etki süresi uzar.

**B). Blokun başlangıç süresi:** En önemli etken ajanın pKa'sıdır. pKa, ajanın iyonik ve non-iyonik formlarının eşit olduğı pH'dır. Etkinin başlaması ajanın non-iyonik formuna bağıdır. Çünkü Na kanallarına ulaşması için lokal anesteziik molekülün non-iyonik formda olması gerekir.

**C). Lokal anesteziiklerin damarlar üzerine etkisi:** Kokain dışındaki lokal anesteziikler vazodilatasyon yaparlar. Vazodilatasyon ajanın etki süresinin kısalmasına yol açar.

**D). pH'nın etkisi:** Asidoz ve hiperkarbi kan pH'sının düşmesine ve iyonize formun artmasına neden olur. Düşük pH ayrıca ajanların toksisitesinin de artmasına neden olur.

#### 2.4.6. Lokal Anesteziiklerin Farmakolojisi

Lokal anesteziikler, ester ya da amid bağıyla birbirinden ayrılan bir lipofilik grup ve bir hidrofilik grup içeren moleküllelerdir. Genellikle lipofilik grup bir benzen halkası, hidrofilik grup ise tersiyer amin içerir (30).

**A. Ester Grubu Lokal Anesteziikler:** Ester grubu benzoik asit veya aminobenzoik asit türevleridir. Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidroliz ile vücutta ise psödokolinesterazla hızla hidrolize olurlar (31). Prokain ve benzokainin metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu gruba ait lokal anesteziik preparatlar hızla tüketilmeli ve sterilizasyondan kaçınılmalıdır. Ayrıca ester bağıının kısa etki süresi toksisitesinin azalmasını sağlamaktadır. Bu grubun içinde kokain, piperokain, benzokain, prokain, tetrakain, klorprokain sayılabilir (31).

**B. Amid Grubu Lokal Anesteziikler:** Amid bağı ester bağına göre daha stabil olup sterilizasyon ve pH değışikliklerinden etkilenmemektedir. Amid grubu lokal anesteziikler karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından yıkılır. Klinikte başlıca kullanılan amid grubu lokal anesteziik ajanlar; lidokain, prilokain, dibukain, bupivakaindir (31).

Bütün lokal anesteziikler zayıf bazdır. Ayrıca lokal anesteziikler solüsyon halinde iken (+) yüklü kation ve yüksüz serbest baz şeklinde erir. Bu iki form dinamik bir denge oluşturur.

### 2.4.7. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetikleri

**A). Absorbsiyon:** Lokal anestezikler müköz membranlara, cilt, cilt-altına uygulanır veya dokulara enjekte edilir. Müköz membranların çoğunun (oküler konjuktiva, trakea mukozası gibi) lokal anestezik penetrasyonu zayıf bir bariyer olması hızlı bir etki başlama süresine yol açar. Diğer yandan, sağlam deriden geçebilmeleri için yüksek bir su çözünürlüğü ve analjezi oluşturabilmeleri için ise yüksek lipid çözünürlüğü olan bir lokal anestezik bazın varlığı gereklidir. Enjekte edilen lokal anesteziklerin sistemik Emilimi kan akımı ile orantılıdır. Kan akımı da şu faktörlerden etkilenir:

**1. Enjeksiyon yeri:** Sistemik Emilimin hızı enjeksiyonun yapıldığı bölgenin damarlanması ile orantılıdır.

**2. Vazokonstriktör kullanımı:** Adrenalin eklenmesi vazokonstriksiyon yaparak absorpsiyonu yavaşlatır, Emilimin azalması ile nöronlara geçiş artar, etki süresi uzar, toksik etkiler azalır (32, 33).

**B). Dağılım:** Lokal anesteziklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Proteine bağlanma uzun etkili amid tipi ilaçlarda daha fazladır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler alfa ( $\alpha$ ) 1-asit glikoprotein ve albümindir. Lokal anestezikler kan-beyin ve plasenta bariyerini kolaylıkla aşar, mideden absorbe olmazlar (28).

**C). Metabolizma ve Atılım:** Ester tipi olanlar, plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır; yıkım ürünleri böbreklerle atılır (28).

### 2.4.8. Lokal Anesteziklerin Yan Etkileri

Kaza ile intravasküler veya intratekal enjeksiyon yapılması; aşırı doz ilaç uygulanması ile lokal veya sistemik toksik reaksiyonlar görülebilir. Bazı lokal anestezikler ile spesifik toksik reaksiyonlar da görülebilir. Örnek olarak aminoester grubunda görülen alerjik reaksiyonlar veya prilokainle ortaya çıkan methemoglobinemi verilebilir. Lokal anesteziklere bağlı toksik reaksiyonlar 4 ana gruba ayrılabilir: Sistemik toksisite, allerji, lokal toksisite, methemoglobinemi.

**A). Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesi:** Yüksek plazma düzeyleri, hızlı absorpsiyon veya hatalı intravasküler enjeksiyon ile gelişebilmektedir (28). Lokal anestezik ilaçların korteks üzerindeki inhibitör etkinliği kaldırmaları sonucunda kortikal eksitabilite artar ve eksitasyon bulguları olan huzursuzluk, tremor, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozukluğu, bulantı, kusma ve eğer eksitasyon dönemi şiddetli ise tonik-klonik kasılmalar görülebilir. Lokal anestezikler direkt etkileri ile miyokarda kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızında azalma oluşturabilirler (28, 32). Yüksek kan konsantrasyonunda direkt etki ile medullar solunum merkezinin depresyonuna yol açabilirler ve yüksek spinal anestezide frenik ve interkostal sinir paralizisine bağlı olarak apne oluşturabilirler (32). Lokal anesteziklerin aşırı yüksek dozları santral sinir sistemini (konvülsiyonlar ve şuur kaybı) kardiyovasküler sistemi (hipotansiyon, aritmiler ve kollaps) etkiler. Spinal anestezi için kullanılan ajanların dozları nispeten düşük olduğu için bu komplikasyon esas olarak epidural ve kaudal bloklarla görülür. Enjeksiyon öncesinde iğneden dikkatli aspirasyon, test dozu uygulaması ve aralıklı doz uygulanarak intravasküler enjeksiyonun erken belirtilerinin (kulak çınlaması, dilde farklı his) gözlenmesi ile en aza indirilebilir. Kloroprokain en az toksiktir, lidokain, mepivakain ve ropivakain orta, bupivakain en toksik ajandır (32).

**B). Alerji:** Ester yapılı lokal anestezikler ile görülür. Aslında reaksiyona yol açan paraaminobenzoik asittir (PABA) (29). Bu durumda lokal anestezikle ilgisi olmasa da allerji gelişebilir. Oluşan reaksiyon, cilt reaksiyonundan anaflaksiye kadar değişebilir.

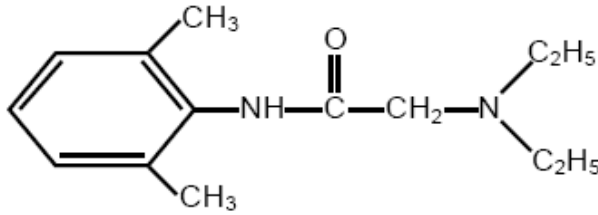
**C). Lokal Doku Toksisitesi:** Lokal doku toksisitesi son derece nadir görülür. Nöronlara doğrudan ilaç enjeksiyonundan kaçınmak için periferik sinir bloklarında sinir stimülatörü kullanımında 0.1 miliamperde (mA) stimülasyona cevap alınmıyorsa ilaç enjekte edilmemelidir (31, 32).

**D). Methemoglobinemi:** Prilokain metabolitleri (o-toluidin deriveleri) 10 mg/kg yüksek dozların kullanılması ile birikir ve hemoglobin methemoglobine dönüşmeye başlar. Lokal anestezik spreylerde kullanılan benzokain de methemoglobinemiye neden olabilir. Ciddi methemoglobinemi tedavisi %1'lik metilen mavisinin 1-2 mg/kg verilmesi veya askorbik asit ile yapılır. Metilen mavisi  $Fe^{+3}$  olan methemoglobini  $Fe^{+2}$  olan hemoglobine indirger (33, 34).

## 2.4.9. Lokal Anestezik İlaçlar

### 2.4.9.1. Lidokain (Xylocaine®)

Lidokain aminoamid grubu lokal anesteziklerden klinik uygulamaya ilk giren ilaçtır. Kimyasal ismi N-diasetilaminoasetil-2,6 ksilidin hidroklorürdür (Şekil 8).



**Şekil 8. Lidokainin Kimyasal Yapısı**

Lidokain en sık kullanılan ve çok yönlü bir lokal anesteziktir. Suda serbestçe çözünebilir. Stabilitesi yüksek bir ajandır. Klinik özellikleri açısından orta potens ve etki süresine sahip lokal anesteziklerdendir.

Kullanım alanları lokal, topikal ve rejyonel intravenöz uygulamalar, periferik sinir blokları, spinal ve epidural anestezidir (35). Potansiyel nörotoksik özelliği vardır. Spinal anestezide kullanıldığında, uygulama sonrası “geçici nörolojik semptom” olarak tanımlanan nörolojik bulgular ve ağrı görülebilir. Ayrıca antiaritmik olarak kardiyak aritmilerin giderilmesinde de kullanılır. Plazma yarı ömrü erişkin için 1,6 saattir. Perinöral veya infiltrasyon şeklinde uygulandığında 1-1,5 saat, mukozaya uygulandığında 30-45 dk anestezisi sağlanabilir. Lidokain karaciğerde mikrozomal enzimlerce ksilidin ve monoetilaminoasetikaside dönüştürülür. %10’u da idrarla değişmeden atılır. Lokal irritasyon etkisi yoktur. Alerjik reaksiyonlar oldukça seyrek görülür. Bazen sistemik toksisite yaratmadan sersemlik, yorgunluk ve amnezi gibi bulgulara neden olabilmektedir (31). Akut lidokain toksikasyonunda başlangıçta eksitasyondan çok santral sinir sistemi (SSS) depresyonuna ait belirtiler görülür. Zehirlenmenin ileri döneminde konvulsiyonlar belirir (36). Lidokain malign hipertermi riski olan hastalarda kullanılmamalıdır (22).



### 2.4.9.2. Prilokain (Citanest®)

Prilokain, hızlı metabolizması ve düşük akut toksisitesi nedeni ile yararlı bir ilaç olarak klinik pratikte yer bulmuştur. Yüksek dozların uygulanması (>600 mg) klinik olarak ortotoluidin isimli metabolitin anlamlı birikimiyle sonuçlanır. Bu metabolit, hemoglobinin methemeglobine dönüşümünün mümkün olduğu, okside edici bir bileşiktir. Methemoglobinemi spontan olarak geriler ve metilen mavisinin uygulanmasıyla tersine dönebilir (1-2 mg/kg iv 5 dk üzerinde) (35). Daha az etkili olmak üzere askorbik asit (2 mg/kg) de tedavisinde kullanılabilir. Her türlü blokta kullanılabilir. Hızla karaciğer, akciğer ve böbreklerde metabolize olduğundan toksisitesi daha azdır.

### 2.4.9.3. %2,5 Lidokain + %2,5 Prilokain (EMLA®)

EMLA krem; lidokain ve prilokainin 1:1 oranındaki ötektik (kolay eriyen) bir karışımı olup, sağlam deriden emilerek sinirsel iletiyi bloke edebilen bir maddedir. EMLA krem oda sıcaklığında suda emülsiyon halindedir. Bir gram EMLA krem içinde 25 mg lidokain, 25 mg prilokain, 19 mg karboksipolimetilen (kıvam arttırıcı), pH'yı 9 yapacak şekilde sodyum hidroksit ve 1gr'a tamamlayacak kadar saf su bulunmaktadır (6). EMLA krem pediatrik ve yetişkin hastalarda venöz ve intraarteriyel kanülasyon yerleştirilmesi gibi tekrarlayan girişimsel işlemler, intramüsküler enjeksiyon ağrısını giderme, kütanöz lezyonların eksizyonu ve küçük cerrahi işlemler ve son zamanlarda da lumbar ponksiyona bağlı ağrının önlenmesinde kullanılan etkili bir topikal anestetik karışımdır (10). Ciltte yeterli anestezi sağlamak için, girişimden en az 45-60 dk önce cilde kalın bir tabaka halinde sürülerek üzerinin geçirgen olmayan bir bant ile kapatılması önerilmektedir (7, 13). Penetrasyonun derinliği (genellikle 3-5 mm), etkinin süresi ve emilen ilaç miktarı uygulama zamanı, deri kan akımı, keratin kalınlığı ve uygulanan toplam doza bağlıdır. Uygulama sonrasında ciltte solukluk, kızarıklık, ödem görülebilir.

EMLA krem kullanımı sonrası içindeki prilokaine bağlı gelişen methemoglobinemi vakaları tespit edilmiştir (34). EMLA krem; mukozaya, sağlamlığını kaybetmiş deriye uygulanmamalıdır. Ayrıca yenidoğanlarda ve methemoglobinemiye yatkınlığı olanlarda kontrendikedir.

## 2.5. Opioidler

Opium alkaloidlerinden elde edilen ajanlardır. Opioidler, opioid reseptörlerinden bir veya daha fazlasına bağlanıp reseptörün aktivasyonuna yol açan maddelerdir. Bu ajanlar spesifik reseptörlerine bağlanarak dokunma, propriyoseptif duyu kaybı ve bilinç kaybı oluşturmaksızın analjezi oluştururlar (37, 38).

### 2.5.1. Yapı-Aktivite İlişkileri

Opioidlerin potensi molekülün sterokimyasal yapısıyla yakından ilişkilidir. Buna göre levoizomerler en aktiftir. Morfinin doğal olarak elde edilen formu levoizomeridir (L-morfin). Semisentetik opioidler morfin molekülünün minör modifikasyonlarından elde edilir. Sentetik opioidler morfinin fenantren çekirdeğini içerirler. Ancak morfinin kimyasal modifikasyonundan ziyade sentez yoluyla üretilirler. Opioidler arasındaki farmakodinamik temel farklılık; potentslik ve plazma ile ilacın etki edeceği yer arasındaki dengeye ulaşma hızıdır (39).

### 2.5.2. Opioidlerin Sınıflandırılması

Morfin gibi, reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opioidlere agonist denir. Nalokson gibi ajanlar, düşük düzeyde veya sıfır intrinsek aktiviteye sahiptirler ve agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize ederler. Bu tip ilaçlara opioid antagonistleri denir. Opioidler doğal, yarı sentetik ve sentetik olmak üzere üç grupta toplanır (40, 41).

#### A). Doğal opioidler:

1. Fenantren türevleri: Morfin, Kodein, Tebain
2. Benzilzokinolin türevleri: Papaverin

**B). Yarı sentetik opioidler:** Eroin, Dihidromorphone/ morphinone, Tebain türevleri (etorfin)

#### C). Sentetik Opioidler:

1. Morfinan türevleri (levorphanol)
2. Difetilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)

3. Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
4. Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

### **2.5.3. Opioidlerin Etki Mekanizması**

Opioidlerin etki mekanizması yapıları, etki yerleri ve endojen SSS peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opioidlerin prototipi morfindir. Morfin opioidlerin çoğunun ana karakteristik yapılarını içerir.

Opioidler, SSS (özellikle beyin sapı ve spinal kord) ve diğer dokulardaki presinaptik ve postsinaptik stereospesifik opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Normalde aynı reseptörler endorfinler tarafından uyarılır. Opioidler, endorfinlerin reseptörlere bağlanmasını azaltarak, ağrının modülasyonundan sorumlu sistemleri aktive ederler. Bu reseptörlerin uyarılması analjeziden başka etkilere de yol açar. Opioidlerin reseptöre aktivitesi ve bağlanması arttıkça analjezik etkisi de artar. Ekzojen opioid reseptör agonistlerin veya endojen opioidlerin reseptöre bağlanması adenilat siklazı inhibe ederek, nöronda hiperpolarizasyona yol açarak uyarılmış yanıtlarda ve spontan elektriksel aktivitede baskılanmayla sonuçlanır. Bu etkilere ek olarak opioidler, Ca iyonunun membrandan geçişini ve asetilkolin, dopamin, epinefrin, norepinefrin ve P maddesinin salınımını etkilerler (38). Opioid reseptör aktivasyonunun etkisi, hücrel membranların hiperpolarizasyonuna neden olan artmış potasyum iletkenliğidir (39). Opioidler, santral sinir sisteminde sinir sonundan asetilkolinin salınımını inhibe ederler (38). Bu da opioidlerin belirgin analjezik ve diğer yan etkilerini (solunum depresyonu) ortaya çıkarır (38). Opioidler, ağrılı uyarılara afferent sinir yanıtını etkilemezler ve periferik sinir iletimine etkileri yoktur (38).

### **2.5.4. Opioid Reseptörleri**

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bir çok opioid reseptörü olduğu varsayılmaktadır. Günümüzde mü, kappa, sigma, delta ve epsilon olmak üzere beş majör grup gösterilmiştir (38) (Tablo 1).

**Tablo 1. Opioid Reseptörleri ve Etkileri (38)**

| <b>Reseptör</b> | <b>Etki</b>  | <b>Agonist</b>                              | <b>Antagonist</b>      |
|-----------------|--|---|------------------------|
| Mü-1            | Supraspinal analjezi   | Beta endorfin<br>Morfin                     | Naloksan<br>Pentazosin |
| Mü-2            | Hipoventilasyon<br>Bradikardi<br>Fiziksel bağımlılık<br>Öfori<br>İleus               | Meperidin Fentanil<br>Sufentanil Alfentanil | Nalbufin               |
| Delta           | Mü reseptör aktivitesini düzenler  | Löenkefalin                                 | Naloksan               |
| Kappa           | Analjezi<br>Sedasyon<br>Miyozis  | Dinorfin<br>Pentazosin<br>Butarfonol        | Naloksan               |
| Sigma           | Hipoventilasyon (?)<br>Disfori<br>Hipertoni (?)<br>Taşikardi<br>Takipne<br>Midriazis | Ketamin Pentazosin                          | Naloksan               |

En fazla ağrı ile ilgili yapılar ve yollarda bulunurlar. Opioid reseptörleri SSS'nde gri maddede daha fazla bulunur. Serebral korteks, hipotalamus, orta beyin, talamus, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerde bulunurlar.

### 2.5.5. Endorfinler

Endojen opioidlerdir. Alfa, beta, gamma, delta endorfinler, löenkefalin ve metenkefalinlerdir. Opioid reseptörlerine bağlanarak, agonist etki gösterirler. Anterior pitüiterden salgılanan dinorfin ve beta lipotropin endorfin düzeylerinin yükselmesine neden olur (38). Endojen opioidler, opioid reseptörlerini etkileyerek ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar. Enkefalinler ve endorfinlerin çoğu morfin kadar aktif etkilidir.  $\beta$  endorfin morfinden 5-10 kez daha potanttir. Endorfinler 15-60 dk süren bir analjezi oluştururlar. Enkefalinler substantia gelatinosa ve omurilik arka boynuzunda yüksek dansitede bulunur.

### 2.5.6. Opioidlerin Organ Sistemlerine Etkileri

**A) Kardiyovasküler:** Opioidler genelde kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin, kalp hızını arttırma eğilimi yaratır (yapısal olarak atropine benzer), oysa yüksek dozlarda morfin, fentanil, sufentanil, remifentanil ve alfentanil vagus aracılıklı bradikardiye neden olur. Meperidin dışındaki opioidler, kardiyak kontraktileti deprese etmezler. Bununla beraber arteriyal kan basıncında, bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik reflekslere bağlı olarak, bazen vazopresör desteği gerektiren düşüşler olur. Üstelik meperidin ve morfin bazı kişilerde arteriyal kan basıncında ve sistemik vasküler dirençte önemli düşmelere yol açabilen histamin salınımına yol açabilirler. Opioidlerin, diğer anestezi ilaçlarıyla kombinasyonu belirgin miyokard depresyonuna yol açabilir (39).

**B) Respiratuar:** Opioidler solunumu, özellikle solunum hızını deprese ederler. Apne eşiği yükselir ve hipoksik güdü azalır. Duyarlı hastalarda, morfin ve meperidin histaminin oluşturduğu bronkospazma yol açabilirler. Opioidler (özellikle fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilirler. Santral aracılıklı bu kas kontraksiyonu yüksek ilaç boluslarından sonra sıktır ve kas gevşeticilerle etkin şekilde tedavi edilir. Opioidler, entübasyon sırasında olduğu gibi, hava yolu uyarısına bronkokonstrüktif yanıtı etkin şekilde köreltebilirler (39).

**C) Serebral:** Genel olarak, opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı, barbitüratlar veya benzodiyazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin stimülasyonu, yüksek bulantı ve kusma insidansından sorumludur. Tekrarlanan opioid uygulamalarıyla ilişkili olan fiziksel bağımlılık önemli bir sorundur. Bilinç kaybı gelişmesi için yüksek dozlarda opioidlerin uygulanması gerekir. Bununla birlikte, uygulanan doz ne olursa olsun, opioidler güvenilir şekilde amnezi oluşturmazlar. Opioidler içinde sadece meperidin ve aynı yapıya sahip olan sameridin, düşük dozlarda subaraknoid aralığa uygulandıklarında lokal anestezi özellik gösterir. İntravenöz meperidin (25 mg), titremenin azaltılmasında en etkili opioid olduğu bulunmuştur (39).

**D) Gastrointestinal:** Opioidler, peristaltizmi azaltarak mide boşalmasını yavaşlatırlar. Oddi sfinkterinin opioidlere bağlı kontraksiyonu sonucu biliyer kolik oluşabilir. Konstipasyon dışındaki yan etkilerin çoğuna tolerans gelişir (39).

**E) Endokrin:** Cerrahi uyarıya stres yanıtı katekolaminler, antidiüretik hormon ve kortizolü de içeren spesifik hormonların salınımlarına dayanarak ölçülür. Opioidler, bu hormonların salıverilmesini volatil anesteziyelere oranla, daha fazla bloke ederler. Özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalar stres yanıtının hafifletilmesinden yarar görürler (39).

### **2.5.7. Opioid Agonistleri**

Opioid agonistleri morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil ve remifentanili içerir; ancak bunlarla sınırlı değildir. Opioidlerin klinik kullanımındaki en dikkate değer nokta analjezi elde etmek için doz ihtiyaçlarındaki olağan dışı değişkenliklerdir. Bireyler arası değişkenlik, opioidlerin genel dozlarının yetersiz etkiden aşırı opioid etkilerine kadar değişebilen klinik yanıtlar oluşturabileceğini vurgulamaktadır (38).

#### **2.5.7.1. Fentanil**

Klinikte en sık kullanılan opioid olan fentanil, sentetik fenilpiperidin türevi opioid analjezik ajandır. Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipöz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 l/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar. Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve %40 kadar önemli bir miktarı kırmızı kan hücreleri tarafından alınır. Fentanilin pKa değeri fizyolojik pH'da 8.4 gibi yüksek olduğu için çoğunlukla iyonize formdadır. Fentanil, vücutta geniş olarak dağıldığı için kana tekrar döner ve karaciğerde metabolize edilir. Karaciğerde primer olarak N-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olur. Fentanil, yüksek hepatik klirens ve yüksek atılım hızına sahiptir. Metabolitleri fentanilin enjeksiyonundan 1.5 dakika sonra plazmada tespit edilebilir. Norfentanil primer metabolitidir ve insanlarda intravenöz enjeksiyondan sonra 48 saate kadar idrarda tespit edilmiştir. Metabolitlerinin etkileri tam anlaşılamamıştır; ancak minimal etkilerinin olduğu

düşünülür. Az miktarda fentanil idrarda değişmeden atılır. Dağılım volümünün yüksek olması nedeniyle uzun etki sürelidir (37).

Karaciğer kan akımını azaltan durumlar (karaciğer hastalığı, şok vb) fentanilin plazma konsantrasyonundaki azalmayı geciktirebilir (39). İleri yaş opioidlerin farmakokinetik değişikliklerinde minör rol oynarken, farmakodinamik değişikliklerinden dolayı yaşlılarda doz azaltmak gereklidir. Yaşlılarda fentanil, intravenöz bolus uygulamasından sonra daha hızlı pik plazma seviyesine ulaşır. Bu da dağılım volümünün azalmasıyla ilgilidir. Opioidlerin kilo ile uygun dozda verilmesinde ideal olan, yağsız vücut ağırlığına göre verilmesidir. Ancak bunun klinik uygulaması zor olduğu için ideal vücut ağırlığına göre ilaç uygulanmalıdır (37). Asidoz durumunda iyonize fentanilin artması; ilaç etkisinin artmasına, etki süresinin uzamasına neden olur ve sonuçta bu mekanizmayla solunum depresyonu riski artar. Alkaloz durumunda ise fentanilin lipiddeki çözünürlüğü artar. Beyin fentanil seviyesi alkaloz ile yükselir. Fentanil, 1-2 ng/ml plazma konsantrasyonlarında analjezi sağlar. Cerrahi girişim için ise 2-3 ng/ml plazma konsantrasyonu gerekmektedir (37). Analjezik etkisi morfinin yüz katı olan fentanil büyük dozlarda verildiğinde (0.05-0.1 mg/kg), derin analjezi ve bilinç kaybı meydana getirir. Etkisi bir dolaşım zamanında (30–60 sn) ortaya çıkar ve maksimum analjezik etki düzeyi 3–6 dk içinde sağlanır. Etkileri 30 dk sürer. Morfinden daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır. Tekrarlanan dozları, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Solunum depresyonu en fazla 5–15 dk arasında görülür. Solunum depresyonu morfine göre daha kısa sürer. Bu nedenle ve hemodinamik yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi amacıyla fentanil daha çok kullanılmaktadır (42). Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

Fentanilin histamin salıcı etkisi azdır, bu nedenle astımlı hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir. Bulantı - kusma yapıcı etkisi, morfinden daha azdır. Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı azaltarak intrakranial basıncı düşürür. İntrakranial basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için tercih edilecek uygun bir ajandır. Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, nadiren hipotansiyona neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokardı deprese etmez. Fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında tüm hemodinamik parametreler değişmeden kalır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Trabzon'da, Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 29.06.2009 tarih ve 20 karar numaralı onayı alındıktan sonra, üroloji ameliyathanesinde spinal anestezi altında elektif ürolojik cerrahi girişim uygulanması planlanan, American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II risk grubundan, 20-65 yaş aralığındaki toplam 75 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar operasyondan önce değerlendirilerek, hemogram, biyokimya değerleri, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi (EKG) tetkikleri incelendi, fizik muayeneleri yapıldı. Spinal anestezi açısından kontrendikasyon olup olmadığı değerlendirildi. Herhangi bir patoloji saptanmayan, spinal anestezi için kontrendikasyonu olmayan, opioid ve lokal anestezik allerjisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya; ASA III risk grubu ve üzeri olanlar, bel ağrısı olanlar, amid tipi lokal anesteziklere ve opioidlere karşı allerjisi olanlar, iletişim kurulamayan, bölgesel cilt enfeksiyonu, enjeksiyon yapılacak bölgede dermatolojik bozukluğu olanlar, septisemi veya bakteriyemisi olanlar, şok veya hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, koagülopatisi olanlar, işlemi kabul etmeyenler veya psikolojik açıdan hazır olmayanlar, vertebral kolonda anatomik bozukluğu olanlar, nörolojik defisiti olanlar, organ (kardiyak, renal, hepatik) yetmezliği olanlar dahil edilmedi.

Operasyondan bir gün önceki preoperatif vizitte, çalışmaya alınan tüm hastalara, operasyon için uygulanacak anestezik yöntem olan spinal anestezi hakkında bilgi verildikten sonra spinal iğnesinin cilde girişinde hissettikleri ağrıyı Verbal Rating Score (VRS) (0=ağrı yok, 1=hafif ağrı, 2=orta derecede ağrı, 3=şiddetli ağrı, 4=dayanılmayacak ağrı) olarak ifade etmeleri konusunda bilgilendirildiler. Hastaların yazılı ve sözlü onayları alındıktan sonra, rastgele örnekleme sistemine göre; EMLA (Grup E, n=25), Fentanil



(Grup F, n=25) ve Kontrol (Grup K, n=25), olarak 25'er kişilik 3 eşit gruba ayrıldı.

Bütün hastaların yaş ve ASA skorları kaydedildi. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına neden olabileceğinden tüm hastalara standart olarak ameliyattan 45 dakika (dk) önce 0,07 mg/kg midazolam ile im premedikasyon uygulandı. Ağrı skorları, anksiyete ve sedasyon düzeyinden etkilenebileceği için spinal anestezi öncesi gruplardaki bütün hastaların standart anksiyete ve sedasyon düzeyleri ölçülerek kaydedildi.

Anestezi ve cerrahiye bağlı anksiyeteyi ölçmek için basit ve uygulaması az zaman alan, Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale-A (APAIS-A) testi kullanıldı. APAIS-A formunda anksiyeteyi ölçen 4 ifade yer alır (Tablo 2). Hasta anksiyete ölçmeye yönelik 4 ifadeye 1 ile 5 arasında değer verir. Anksiyeteyi ölçen ifadelere verilen değerlerin toplamı APAIS-A anksiyete skorunu oluşturur. Anksiyete değerlendirilmesi girişimden 5 dk önce yapıldı.

**Tablo 2. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale-A (APAIS-A)**

| Puan | Anksiyete Düzeyi                               |
|------|--|
| 1    | Anestezi nedeniyle endişeliyim                 |
| 2    | Sürekli anesteziyi düşünüyorum                 |
| 3    | Cerrahi işlem nedeniyle endişeliyim            |
| 4    | Sürekli uygulanacak cerrahi işlemi düşünüyorum |

Sedasyon düzeyini belirlemek için Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) kullanıldı (Tablo 3). Sedasyon durumu; girişimden 45 dk önce, girişimden 15 dk önce, girişimden hemen önce ve girişimden hemen sonra olmak üzere toplam 4 sefer bakılıp kaydedildi.

**Tablo 3. Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)**

| Puan | Sedasyon Düzeyi                       |
|------|---------------------------------------|
| 1    | Gergin, sinirli hasta                 |
| 2    | Sakin, uyumlu hasta                   |
| 3    | Sesli uyaranlara cevap veren hasta    |
| 4    | Fiziksel uyaranlara cevap veren hasta |
| 5    | Ağrılı uyaranlara cevap veren hasta   |
| 6    | Ağrılı uyaranlara cevapsız hasta      |

Grup E'deki olgulara uygulamadan 45 dk önce spinal iğne ile girişim yapılacak bölgedeki (L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> intervertebral aralık) 3x3 cm'lik alana 2,5 gr %2,5 Lidokain + %2,5 Prilokain krem (EMLA® %5 Astra Zeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul-Türkiye) uygulanıp tegaderm ile kapatıldı. Bu sürenin sonunda sürülen kremin üzerindeki tegaderm kaldırılıp kuru gazlı bez ile silindi. EMLA krem uygulanan bölgede herhangi bir yan etki (eritem, solukluk ve ödem) olup olmadığı; 2 puanlı skala (0=yok, 1=var) ile değerlendirilerek takip formuna kaydedildi.

Grup F'deki olgulara spinal anestezi uygulanmadan 10 dk önce, iv bolus tarzında fentanil 1µg/kg uygulandı. Bu gruptaki olgularda, opioidlerin neden olduğu yan etkiler (oksijen saturasyonu %90'nın ve solunun sayısı 6/dk'ın altına indiğinde veya 20 saniyeden daha uzun süren apnelere) ortaya çıktığında hemen müdahale edilmesi planlandı. Fentanile ait yan etkiler (apne, hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, göğüs rijiditesi); 2 puanlı skala (0=yok, 1=var) ile değerlendirilerek kaydedildi.

Grup K olgulara hiçbir analjezik ve lokal anestezi uygulaması yapılmadı.

Hastalara EMLA krem veya iv bolus fentanil uygulaması veri toplamada görevi olmayan bir anestezi asistanı tarafından yapıldı. Spinal anesteziyi uygulayan kişi ise uygulanan analjezi yöntemini bilmeyen farklı bir anestezi asistanı idi. Tüm spinal anestezi uygulamalarını aynı anestezi asistanı yaptı.

Çalışma grubuna alınan bütün hastalara bekleme odasında, ön kol venlerinden 20 G intraket ile iv yol açılarak, 15 ml/kg %0.9 NaCl prehidrasyon amacıyla verildi. Daha sonra operasyon odasına alınan bütün hastalara kardiyak monitörizasyon uygulandı. Noninvaziv ortalama arter basıncı (OAB), D II derivasyonda EKG, kalp atım hızı (KAH), tansiyon manşonu takılmayan diğer kolda işaret parmağına takılan saturasyon probu ile periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörize edildi. Hemodinamik parametrelerde anesteziye ve spinal iğne ağrısına bağlı olarak ortaya çıkabilecek değişiklikleri saptamak amacıyla girişimden hemen önce ile girişimden hemen sonra OAB, KAH, SpO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Operasyon boyunca bütün hastalara şeffaf yüz maskesi ile 5 l/dk O<sub>2</sub> ve 5 ml/kg/saat idame kristaloid sıvı verildi.

Daha sonra hasta lateral dekubitus (yan) pozisyonuna getirildi. Hastadan dizlerini karnına çekip, çenesini göğsüne yaklaştırarak sırtını kamburlaştırması istendi. Spinal iğnenin batırılacağı aralığın saptanması için iliak kristalardan geçen hat (*Tuffier hattı*) kullanıldı (Şekil 9). Bu hat dördüncü lomber vertebranın (L<sub>4</sub>) transvers çıkıntısından veya

L4-L5 arasındaki intervertebral aralıktan geçer. L4-L5 spinal aralıkları palpe edilerek tespit edildi. Spinal iğnesinin cilde girdiği anda duyacağı ağrıyı 0-4 arası VRS ile değerlendirmesi gerektiği hastaya hatırlatıldı. Lomber bölgesindeki L4-L5 aralığına denk gelen cilt, povidon iyodür ile usulüne uygun olarak temizlenip, antisepsi sağlandıktan sonra, 22 G Quincke spinal iğnesi kullanılarak spinal anestezi uygulaması gerçekleştirildi.



**Şekil 9. Tuffier Çizgisi**

Girişimden hemen sonra spinal anestezi uygulaması sırasındaki spinal iğnenin cilde girdiği anda hissettiği ağrının derecesi VRS ile hasta memnuniyeti ise 2 puanlı skala (0=kötü, 1=iyi) ile hasta tarafından değerlendirilerek takip formuna kaydedildi. İşlem kalitesi 4 puanlı skala (0=kötü, 1=orta, 2=iyi, 3=mükemmel) ile, spinal iğnenin girişi sırasındaki irkilme hareketi ise 2 puanlı skala (0=var, 1=yok) ile spinal iğneyi yerleştiren asistan tarafından değerlendirilerek takip formuna kaydedildi.

Bazal ortalama arter basıncında %25 ve daha fazla düşme hipotansiyon olarak kabul edildi ve bu durumda 0,0125 mg adrenalin iv yapılarak ek kristaloid sıvı verilmesi planlandı. KAH 50 atım/dk'nın altına inmesi bradikardi olarak değerlendirildi ve 0,50 mg atropin iv verilerek tedavi edilmesi planlandı.

Postoperatif 24 saatlik dönemde gelişebilecek bulantı-kusma, hipotansiyon, post-spinal baş ağrısı, idrar retansiyonu, iğne yerinde ağrı, girişimden kaynaklanabilecek hipoestezi, parestezi, geçici nörolojik semptomlar gibi yan etkiler ve komplikasyonlar takip edilerek değerlendirilmeye alındı ve gerektiğinde uygun şekilde tedavi edildi.

Elde ettiğimiz veriler SPSS 13 programına yüklenerek, gruplar arasındaki ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra, normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Anova (Post Hoc Bonferroni) testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis (Post Hoc Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney) testi kullanıldı. Her bir grubun kendi içindeki ölçümsel verilerin zamansal değişiminin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan veriler için tekrarlayan ölçümlerde Varyans Analizi (Post Hoc Paired t testi), normal dağılıma uymayan veriler için Friedman (Post Hoc Wilcoxon Signed Ranks) testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama (Ort)  $\pm$  standart sapma (SS), denek sayısı (n) ve yüzdesi (%) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak, çoklu karşılaştırmalarda (Post Hoc) ise anlamlılık düzeyi  $p < 0,05 / \text{karşılaştırma sayısı}$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### Demografik Veriler

Gruplara ait demografik veriler Tablo 4.'de gösterildi. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 75 hasta, randomize olarak üç eşit gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş ve ASA sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri**

|           | Grup E (n=25) | Grup F (n=25) | Grup K (n=25) | p     |
|-----------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Yaş (yıl) | 46,72±12,84   | 48,36±13,21   | 47,52±13,49   | 0,908 |
| ASA       | I             | 15 (%60)      | 14 (%56)      | 0,846 |
|           | II            | 9 (36)        | 10 (%40)      |       |

( $P<0,05$  anlamlılık sınırı)

### Hemodinamik Veriler

**a) Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değişimleri:** Gruplara ait OAB değişimleri Tablo 5.'de gösterildi. Spinal girişim öncesi ve spinal girişim sonrası elde edilen OAB değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**b) Kalp Atım Hızı (KAH) Değişimleri:** Gruplara ait KAH değişimleri Tablo 5.'de gösterildi. Spinal girişim öncesi ve spinal girişim sonrası elde edilen KAH değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**c) Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) Değişimleri:** Gruplara ait SpO<sub>2</sub> değişimleri Tablo 5.'de gösterildi. Spinal girişim öncesi ve spinal girişim sonrası elde

edilen SpO<sub>2</sub> değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5. Gruplara Ait OAB, KAH, SpO<sub>2</sub> Değerlerinin Karşılaştırılması**

|                  | Ölçüm<br>Zamanı | Grup E       |       | Grup F       |       | Grup K       |       |
|------------------|-----------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
|                  |                 | Ort±SS       | p     | Ort±SS       | p     | Ort±SS       | p     |
| OAB              | Önce            | 103,40±15,00 | 0,439 | 100,00±13,72 | 0,474 | 112,92±19,98 | 0,103 |
|                  | Sonra           | 104,92±12,07 |       | 99,6±12,32   |       | 103,32±26,90 |       |
| KAH              | Önce            | 73,16±14,69  | 0,924 | 81,12±18,70  | 0,884 | 81,76±15,50  | 0,156 |
|                  | Sonra           | 73,28±12,47  |       | 81,36±20,01  |       | 79,80±14,56  |       |
| SpO <sub>2</sub> | Önce            | 99,04±0,978  | 0,228 | 97,84±1,46   | 0,158 | 98,68±1,03   | 0,294 |
|                  | Sonra           | 98,88±1,054  |       | 98,12±1,36   |       | 98,84±1,06   |       |

( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

### Verbal Rating Score (VRS)

Grupların VRS değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 6.'da ve Şekil 10.'da gösterildi. Her üç gruptaki hastaların takip alınan dönemde elde edilen VRS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Gruplar ikili değerlendirildiklerinde, bu farkın Grup E'den kaynaklandığı görüldü. Grup E'deki VRS değerleri hem Grup F'ye ( $p=0,005$ ), hem de Grup K'ya ( $p=0,005$ ) göre daha düşüktü (Tablo 8). Grup F ile Grup K arasında VRS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 6. Gruplara Ait VRS Değerlerinin Karşılaştırılması**

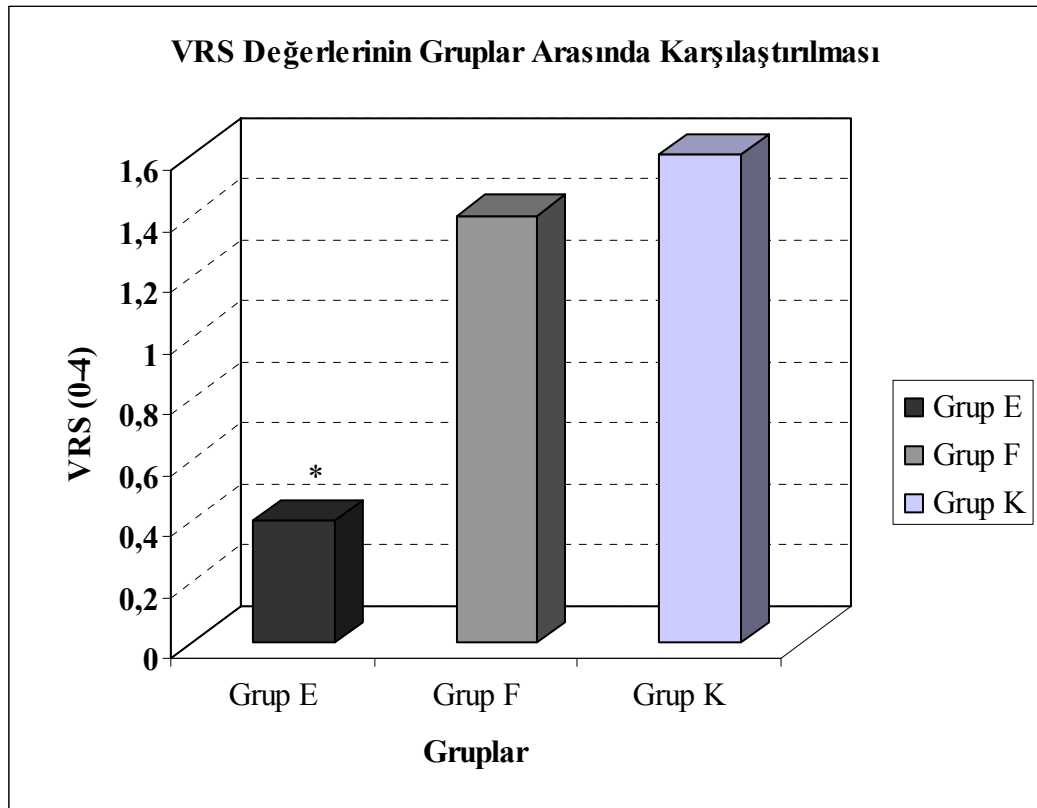
|                 | Grup E    | Grup F    | Grup K    | p            |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| <b>Minimum</b>  | 0         | 1         | 1         | <b>0,005</b> |
| <b>Maksimum</b> | 1         | 4         | 3         |              |
| <b>Median</b>   | 0,00      | 1,00      | 2,00      |              |
| <b>Ort±SS</b>   | 0,4±0,500 | 1,4±1,000 | 1,6±0,577 |              |

( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

Tablo 7. Gruplara Ait VRS Değerlerinin İkili Karşılaştırılması

| Gruplar<br>(n=25) | VRS Değerleri |          |        |           | p            |
|-------------------|---------------|----------|--------|-----------|--------------|
|                   | Minimum       | Maksimum | Median | Ort±SS    |              |
| Grup E            | 0             | 1        | 0,00   | 0,4±0,500 | <b>0,005</b> |
| Grup F            | 1             | 4        | 1,00   | 1,4±1,000 |              |
| Grup E            | 0             | 1        | 0,00   | 0,4±0,500 | <b>0,005</b> |
| Grup K            | 1             | 3        | 2,00   | 1,6±0,577 |              |
| Grup F            | 1             | 4        | 1,00   | 1,4±1,000 | 0,243        |
| Grup K            | 1             | 3        | 2,00   | 1,6±0,577 |              |

( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)



Şekil 10. VRS Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

\*: Grup E'nin Grup F ve Grup K ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ )

### Hasta Memnuniyeti

Grupların hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması Tablo 8.'de ve Şekil 11'de gösterildi. Grup E'de ki hastaların tamamı hasta memnuniyetini iyi olarak değerlendirdi. Grup F'de ki hastaların %76'ı iyi (19), %24'ü (6) kötü olarak değerlendirirken, Grup K'da ki hastaların %64'ü (16) iyi, %36'sı (9) kötü olarak değerlendirdi.

Her üç gruptaki olgular, hasta memnuniyeti verileri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Gruplar ikili değerlendirildiklerinde, bu farkın Grup E'den kaynaklandığı görüldü. Grup E'deki hasta memnuniyeti hem Grup F'ye ( $p=0,022$ ), hem de Grup K'ya ( $p=0,002$ ) göre daha yüksekti (Tablo 9). Grup F ile Grup K arasında hasta memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,538$ ) (Tablo 9).

**Tablo 8. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin Karşılaştırılması**

| Hasta Memnuniyeti | Grup E (n=25) |     | Grup F (n=25) |    | Grup K (n=25) |    | p            |
|-------------------|---------------|-----|---------------|----|---------------|----|--------------|
|                   | n             | %   | n             | %  | n             | %  |              |
| Kötü              | 0             | 0   | 6             | 24 | 9             | 36 | <b>0,005</b> |
| İyi               | 25            | 100 | 19            | 76 | 16            | 64 |              |

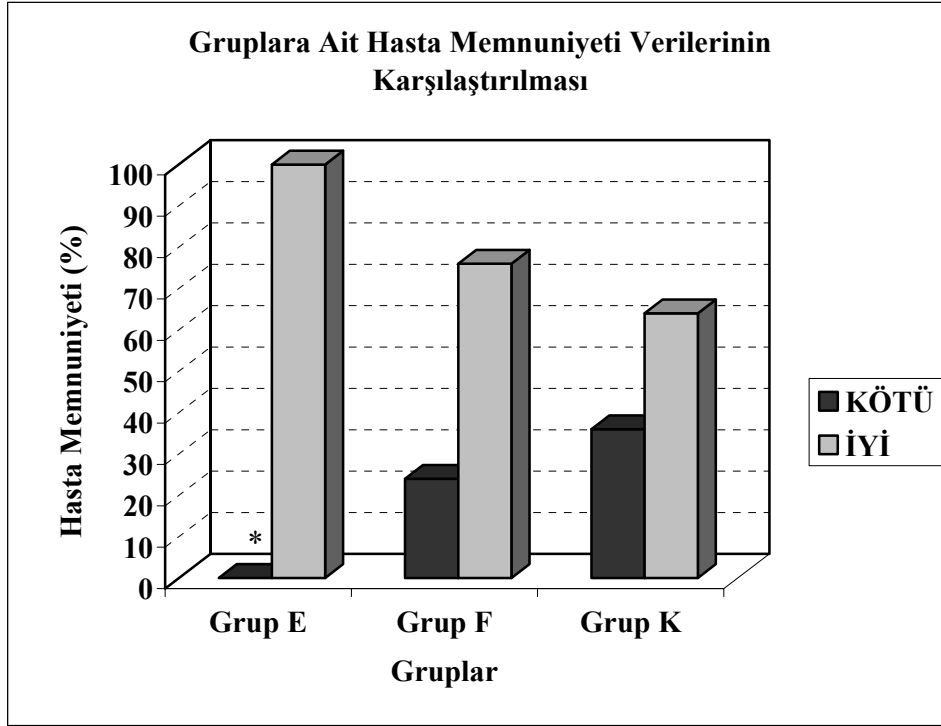
( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

**Tablo 9. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin İkili Karşılaştırılması**

| Gruplar (n=25) | Hasta Memnuniyeti |    |     |     | p            |
|----------------|-------------------|----|-----|-----|--------------|
|                | Kötü              |    | İyi |     |              |
|                | n                 | %  | n   | %   |              |
| Grup E         | 0                 | 0  | 25  | 100 | <b>0,022</b> |
| Grup F         | 6                 | 24 | 19  | 76  |              |
| Grup E         | 0                 | 0  | 25  | 100 | <b>0,002</b> |
| Grup K         | 9                 | 36 | 16  | 64  |              |
| Grup F         | 6                 | 24 | 19  | 76  | 0,538        |
| Grup K         | 9                 | 36 | 16  | 64  |              |

( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)





**Şekil 11. Gruplara Ait Hasta Memnuniyeti Verilerinin Karşılaştırılması**

\*: Grup E'nin Grup F ve Grup K ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ )

### İrkilme Hareketi

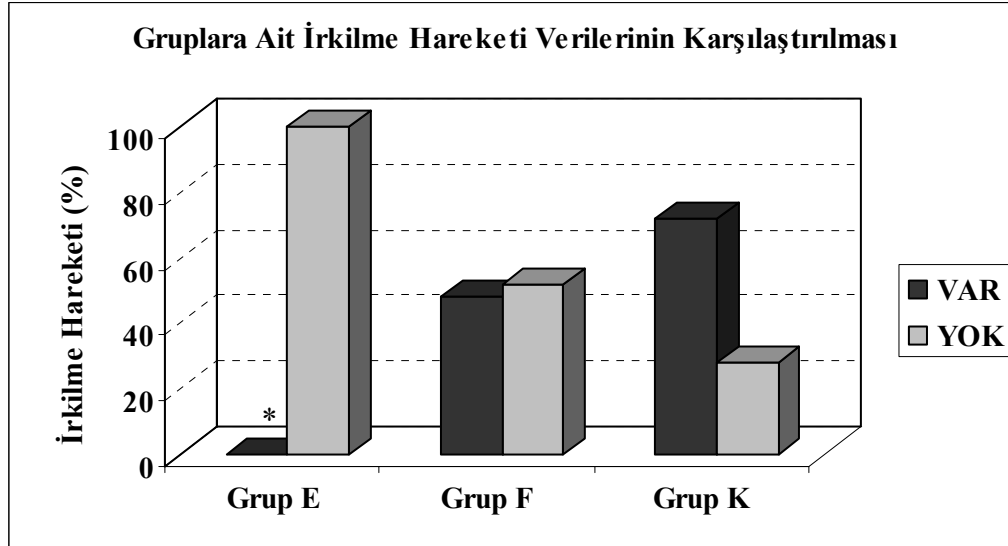
Grupların irkilme hareketi açısından karşılaştırılması Tablo 10.'da ve Şekil 12'de gösterildi. Grup E'deki hastaların tamamında irkilme hareketi görülmedi. Grup F'deki hastaların 13'ünde (%52) irkilme hareketi görülmezken, 12'inde (%48) görüldü. Grup K'daki hastaların ise 7'inde (%28) görülmezken, 18'inde (%72) görüldü.

Her üç gruptaki hastalar, irkilme hareketi verileri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Gruplar ikili değerlendirildiklerinde, bu farkın Grup E'den kaynaklandığı görüldü. Grup E ile Grup F irkilme hareketi verileri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Grup E ile Grup K arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Grup F ile Grup K arasında irkilme hareketi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0,148$ ) (Tablo 6).

Tablo 10. Gruplara Ait İrkilme Hareketi Verilerinin Karşılaştırılması

| İrkilme Hareketi | Grup E (n=25) |     | Grup F (n=25) |    | Grup K (n=25) |    | P     |
|------------------|---------------|-----|---------------|----|---------------|----|-------|
|                  | n             | %   | n             | %  | n             | %  |       |
| Var              | 0             | 0   | 12            | 48 | 18            | 72 | 0,005 |
| Yok              | 25            | 100 | 13            | 52 | 7             | 28 |       |

( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)



Şekil 12. Gruplara Ait İrkilme Hareketi Verilerinin Karşılaştırılması

\*: Grup E'nin Grup F ve Grup K ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ )

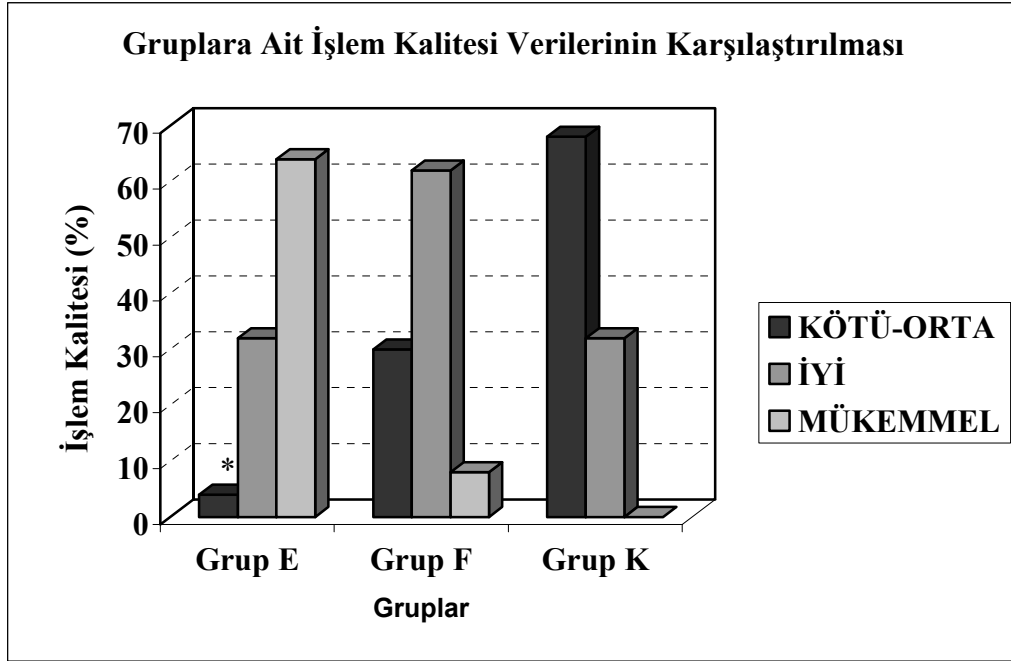
### İşlem Kalitesi

Grupların işlem kalitesi açısından karşılaştırılması Tablo 11.'de ve Şekil 13'de gösterildi. İşlem kalitesi açısından üç grup karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). İşlem kalitesi; Girişimi gerçekleştiren anestezi uzmanı tarafından, Grup E'deki hastaların 16'ında (%64) mükemmel, 8'inde (%32) iyi, 1'inde (%4) kötü-orta olarak değerlendirildi. Grup F'deki hastaların 2'inde (%8) mükemmel, 15'inde (%60) iyi, 8'inde (32) kötü-orta şeklinde değerlendirilirken, Grup K'daki hastaların ise 8'inde (32) iyi, 17'inde (%68) kötü-orta olarak değerlendirildi.

Tablo 11. Gruplara Ait İşlem Kalitesi Verilerinin Karşılaştırılması

| İşlem Kalitesi | Grup E (n=25) |    | Grup F (n=25) |    | Grup K (n=25) |    | p            |
|----------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----|--------------|
|                | n             | %  | n             | %  | n             | %  |              |
| Kötü-Orta      | 1             | 4  | 8             | 32 | 17            | 68 | <b>0,005</b> |
| İyi            | 8             | 32 | 15            | 60 | 8             | 32 |              |
| Mükemmel       | 16            | 64 | 2             | 8  | 0             | 0  |              |

( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)



Şekil 13. Gruplara Ait İşlem Kalitesi Verilerinin Karşılaştırılması

\*: Grup E'nin Grup F ve Grup K ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ )

### Lokal Deri Reaksiyonları

Grup E'de EMLA kremin uygulandığı bölgede hastaların hiçbirinde lokal deri reaksiyonları (eritem, solukluk, ödem) gözlemlenmedi. Ayrıca Grup F'deki hastaların hiçbirinde fentanile ait yan etkiler (apne, hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, göğüs rijiditesi) gözlemlenmedi.

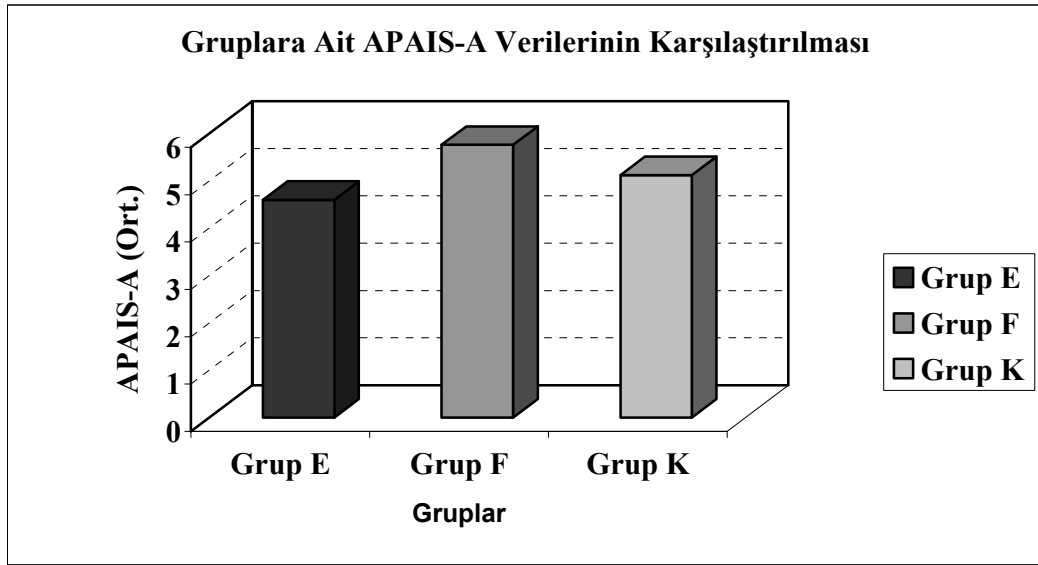
### Hastaların APAIS–A Anksiyete Skoru Değerlendirmesi

Grupların APAIS–A anksiyete skoru açısından karşılaştırılması Tablo 12.'de ve Şekil 14'de gösterildi. Girişimden 5 dk önce bakılan APAIS–A anksiyete skoru açısından üç grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12. Gruplara Ait APAIS–A Verilerinin Karşılaştırılması**

|                 | Grup E    | Grup F    | Grup K    | p     |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| <b>Minimum</b>  | 4         | 4         | 4         |       |
| <b>Maksimum</b> | 10        | 14        | 13        | 0,119 |
| <b>Ort±SS</b>   | 4,60±1,52 | 5,76±2,94 | 5,12±1,30 |       |

( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)



**Şekil 14. Gruplara ait APAIS–A Verilerinin Karşılaştırılması**

### Hastaların Ramsay Sedasyon Skoru (RSS) Değerlendirmesi

Grupların RSS açısından karşılaştırılması Tablo 13'de gösterildi. Hastaların sırasıyla girişimden 45 dk önce, girişimden 15 dk önce, girişimden hemen önce ve girişimden hemen sonra olmak üzere dört farklı takip döneminde bakılan RSS açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla

$p=0.228$ ,  $p=0.228$ ,  $p=0.368$ ,  $p=0.368$ ). Her üç grupta da sedasyon skoru ortalama 2 olarak gerçekleşti.

RSS grup içindeki zamana göre değişim değerlerinin karşılaştırılmasında; Grup E'deki olguların tamamında skorun aynı olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamazken, Grup F'de ve Grup K'da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (sırasıyla  $p=0,194$ ,  $p=0,392$ ).

**Tablo 13. Gruplara Ait Ramsay Sedasyon Skoru (RSS) Karşılaştırılması**

| <b>Değerlendirme Zamanı</b>   | <b>Grup E</b> | <b>Grup F</b> | <b>Grup K</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Girişimden 45 dk. önce</b> | 2,00±0,000    | 2,04±0,200    | 1,96±0,200    | 0,228    |
| <b>Girişimden 15 dk. önce</b> | 2,00±0,000    | 2,04±0,200    | 1,96±0,200    | 0,228    |
| <b>Girişimden hemen önce</b>  | 2,00±0,000    | 2,00±0,000    | 1,96±0,200    | 0,368    |
| <b>Girişimden hemen sonra</b> | 2,00±0,000    | 1,96±0,200    | 2,00±0,000    | 0,368    |

*( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)*

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde rejyonel anestezi, cerrahinin hemen her dalında sıklıkla ve başarıyla uygulanmaktadır. Hastanın spontan solunumunun devam etmesi, yutma, öksürme gibi reflekslerinin korunması, postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi, maliyetinin düşük olması ve hastanede kalma süresinin kısa olması rejyonel anestezinin en önemli avantajlarıdır (1,2). Ancak rejyonel anestezi uygulamalarında kullanılan iğneler hastalarda değişik derecede ağrı ve anksiyeteye neden olmaktadır. Bu ağrı ve anksiyete hastalarda anormal motor ve psikolojik tepkilere yol açarak; girişimi zorlaştırmakta veya hastanın rejyonel anestezi yöntemini reddetmesine neden olmaktadır.

Cilt; venöz ve arteriyal kanülasyon, lomber ponksiyon, perkütan venöz kateter yerleştirilmesini içeren pek çok ağrılı işlemin uygulandığı bir alandır (10). Sağlam cilde iğne yerleştirilmesi; basınca duyarlı ruffini uçlarının aktivasyonu, dermiste bulunan harekete duyarlı saç folikül reseptörlerinin (Pacini korpüskülleri) aktivasyonu, iğnenin direkt basıncı ile mekanoreseptörlerin direkt aktivasyonu ve dermal-epidermal bileşkede yerleşen polimodal nosiseptörlerin aktivasyonu ile 4 farklı yolla nöral aktiviteye neden olur (43, 44). Aljezik peptidler ve prostoglandinler gibi ağrıdan sorumlu faktörler; iğnenin neden olduğu hücre hasarını takiben salınır (43). Nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlayan ağrı süreci çeşitli aşamalardan geçerek merkezi sinir sistemine iletilir ve ağrı beyinde algılanır. Ağrı algılaması kognitif, emosyonel ve sosyal faktörlerden etkilenir (45). Hastaların ağrılı işlemlerde yaşadıkları deneyim daha sonra yapılacak işlemlerde anksiyete duymasına ve duyacağı ağrının derecesinin artmasına neden olabilmektedir.

Ağrılı girişimlerden önce sedasyon uygulaması; hastaların korku ve huzursuzluğunu gidermekte, istenmeyen motor ve psikolojik tepkilerini en aza indirmekte, ağrı eşliğini arttırmakta, amnezi sağlamakta, pozisyondan duyduğu rahatsızlığı azaltmakta ve otonomik aktivasyona bağlı hemodinamik değişiklikleri minimize etmektedir (46). Rejyonel anestezide gerek blok yapılırken, gerekse idamesi sırasında sedasyon uygulanması, hasta

konforunu arttıran, memnuniyeti olumlu olarak etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle rejyonel anestezi girişimlerinden önce sedasyon amacıyla güvenli ve etkin bir sedatif olan midazolam kullanımı önerilmektedir. Midazolam etkisinin çabuk başlaması ve etki süresinin kısa olması, intravenöz uygulamadan 4 saat sonra mental fonksiyonların tamamen normale dönmesi, kardiyovasküler stabiliteyi koruması nedeniyle gününbirlik cerrahi işlemlerde sedasyon için kullanılan popüler bir ajandır (47). Literatürdeki rejyonel anesteziye ilişkin çalışmaların bir kısmında sedasyon amaçlı farklı sedatif ajanlar kullanılırken (5, 14, 48), bir kısmında da sedasyon yapılmadan (3, 9, 10, 49) girişimin gerçekleştirildiğini saptadık. Çalışmamızda anksiyete, hareket kontrolü ve amnezi sağlamak amacıyla girişimden 45 dk önce tüm hastalara 0,07 mg/kg dozda midazolam uyguladık. Sedasyon uygulanan çalışmalarda hastaların anksiyete ve sedasyon düzeylerine ait bir veriye rastlamadık (5, 14, 48). Çalışmamızda, tüm hastaların girişimden önce anksiyete ve sedasyon düzeylerine baktık. Çalışmamızda, spinal anestezi planlanan hastalardaki anestezi ve cerrahiye bağlı anksiyeteyi ölçmek için basit ve uygulaması az zaman alan, Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale-A (APAIS-A) testini kullanmayı tercih ettik. Girişimden 5 dk önce bakılan APAIS-A anksiyete skorları incelendiğinde her üç gruptaki hastaların tamamında anksiyete skorlarını düşük ve kabul edilebilir seviyelerde olduğunu saptadık. Üç grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında anksiyete skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını saptadık. Hastaların sedasyon düzeylerini saptamak için de Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) kullandık. Sedasyon düzeylerini incelediğimizde ise; hastaların tamamında sedasyon skorlarının 2 düzeyinde olduğunu gözlemledik. Ayrıca hastaların sırasıyla girişimden 45 dk önce, girişimden 15 dk önce, girişimden hemen önce ve girişimden hemen sonra olmak üzere dört farklı takip döneminde bakılan sedasyon skorları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında ve grup içindeki zamana göre değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını saptadık. Sonuç olarak; spinal anestezi girişiminden 45 dk önce 0,07 mg/kg dozda uyguladığımız midazolamın, yeterli düzeyde sedasyon sağladığı kanaatindeyiz.

Serour ve ark. (50) ile Gürsoy ve ark.'nın (51) yürüttüğü çalışmalarda kadın hastalardaki ağrı skorlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiş, kadın ve erkeklerin deneysel ağrıya yanıtının farklı olduğu vurgulanmıştır. Biz de bu nedenle çalışmamıza sadece erkek cinsiyetteki hastaları dahil ettik.

Rejyonel anestezi tekniklerinden biri olan spinal anestezi, özellikle ileri yaş hasta grubuna uygulanan ürolojik girişimlerde sıkça kullanılmaktadır (3). Spinal anestezi uygulanacak olgular, iğne uygulamasının ağrılı olacağından endişe duyarak olumsuz davranışlar içine girebilirler. Bu olumsuz davranışlar spinal girişimi zorlaştırmakta ve/veya engellemekte, hemodinamik parametrelerin bozulmasına neden olarak cerrahi ve anestezi konforunu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca hastaların yaşadıkları bu ağrı tecrübesi sonraki operasyonlardaki rejyonel anestezi tercihini olumsuz etkilemektedir. Spinal iğnelerin giderek daha incilmesi ve bu iğnelerin ağrısını azaltmak veya yok etmek için önce lokal anestezi enjeksiyonları yapılmakla birlikte, bazı hastalar için iğne korkusu spinal anesteziyi reddetme nedeni olabilmektedir (4). İğne korkusu ve ağrı nedeniyle spinal anestezi gibi rejyonel anestezi uygulanacak olguların yaklaşık %24'ünün bölgesel anestezi yöntemini kabul etmediği bildirilmektedir (14). Girişim sırasında oluşan ağrının giderilmesi, cerrahi ve anesteziye ait çeşitli stres faktörlerinden önemli birisini ortadan kaldıracaktır (5).

Spinal anestezi girişimlerinde, cilt, cilt-altı kaynaklı yüzeysel ağrının giderilmesi için çeşitli yöntemler uygulanırken, bazı kliniklerde girişimin nispeten kısa süreli olması, uygulayıcının bu ağrıyı önemsiz kabul etmesi ve kullanılagelen ajanların toksisitesinden endişe duyulmasından dolayı hiçbir lokal uygulama ve analjezik kullanılmadan gerçekleştirilmektedir (5, 52). Spinal iğnenin cilt cilt-altı seviyesinde oluşturacağı ağrıyı azaltmak için EMLA krem, lokal anestezi infiltrasyonu veya infiltrasyon öncesi EMLA krem uygulaması gibi yöntemler önerilmektedir (6).

Lokal anestezi infiltrasyonunun da ağrıya neden olduğu bilinmektedir (53). Ayrıca, spinal anestezi uygulanacak bölgeye yapılan lokal anestezi infiltrasyonu da normalde palpe edilebilecek anatomik işaret noktalarının kaybına yol açarak spinal anestezi girişimini zorlaştırabilmektedir (3). Dolayısıyla hastalar spinal anestezi uygulaması sırasında iğne nedeniyle yaşayacakları anksiyete, ağrı ve diğer olumsuzlukları lokal anestezi infiltrasyonu sayesinde girişimden önce yaşayabilmektedirler. Bu durum da sadece zaman kaybına neden olmakta ve maliyetleri arttırmaktadır.

Lokal anestezi infiltrasyonunun bu dezavantajlarından dolayı son zamanlarda topikal anestezi yönteminin kullanımı daha ön plana çıkmaktadır (54). Topikal anesteziye lokal anestezi yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, yan etki profilinin düşük olması ve etkinliğinin kabul görmesi nedeniyle EMLA krem (% 2.5 lidokain ve % 2.5



prilokainin 1:1 oranındaki karışımı) çocuklarda ve yetişkinlerde damar yolu açılması, spinal ve epidural anestezi, arteriyal kateterizasyon ve bazı periferik sinir blokları gibi girişimsel işlemler öncesinde analjezi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (9). EMLA kremin cilt üzerine uygulanması ile spinal iğnenin ilerlediği dokularda analjezik etki görülebilmektedir (6). Spinal anesteziden 30 dk. önce topikal amaçla uygulanan EMLA kremin; spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde basit, etkin, noninvaziv bir yöntem olduğu bildirilmiştir (10). Ancak girişimden belli bir süre önce sürülüp bekleme zorunluluğunun olması nedeniyle acil vakalarda kullanılamaması, elektif vakalarda ise hasta sirkülasyonunun çok hızlı ve fazla olduğu ameliyathanelerde uygulanma zamanının ayarlanmasında zorluk yaşanması ve maliyetinin yüksek olması EMLA krem kullanımının başlıca dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Ameliyathane ve ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında, acil servislerdeki tanı ve tedavi amaçlı ağrılı her türlü girişimlerde, potent bir opioid ajan olan fentanil sıklıkla tercih edilmektedir. Fentanil yüksek dozlarda kullanılmadığı ve doz titrasyonu yapılarak verildiğinde, yan etkilerinin çok nadir görülmesi ve antagonistlerinin varlığı nedeniyle uygun hastalardaki ağrılı girişimlerde gerekli monitörizasyon yapıldıktan sonra güvenle kullanılabilir. Ancak buna rağmen klinisyenler, yan etkilerinden ve bağımlılık yapmasından korktukları için opioidleri kullanmaktan kaçınmaktadırlar.

Literatürde spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde EMLA kremin ve infiltratif lokal anesteziklerin etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, fentanil veya başka bir opioid ajanla ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. EMLA krem ve lokal anestezi infiltrasyonu uygulamasının dezavantajları düşünüldüğünde, uygun dozlarda kullanıldığında son derece güvenli, güçlü ve kısa etkili bir analjezik olan fentanilin spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde alternatif bir analjezik ajan olabileceğini düşündük. Biz bu çalışmamızda, spinal anestezide 2,5 mg EMLA kremin topikal anestezi olarak kullanımını; ağrı skoru, hasta memnuniyeti, işlem kalitesi ve irkilme hareketi açısından intravenöz uygulanan 1 µg/kg fentanil ile karşılaştırmayı amaçladık.

Literatürde EMLA kremi; farklı zaman aralıklarında, farklı ilaçlarla (infiltratif lokal anestezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, nitroz oksit, alfentanil), farklı rejyonel anestezi yöntemlerinde [spinal (3, 5, 10, 14, 49) ve epidural anestezide (48, 55), arter ve periferik venöz kanülasyonda (56, 57, 58), santral ven kateterizasyonunda (59), interskalen

brakiyal pleksus bloğunda (60) ve farklı birçok dermal girişimde (11, 52, 61, 62, 63, 64)] karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde EMLA krem ile infiltratif lokal anesteziklerin karşılaştırıldığı farklı çalışmalar bulunmaktadır. Koscielniak-Nielsen ve ark., EMLA krem, 2 ml %2 adrenalini lidokain infiltrasyonu ve plasebonun spinal anestezi uygularken oluşan yüzeysel ağrının önlenmesindeki etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, EMLA krem grubundaki ağrı skorlarının, lidokain infiltrasyonu ve plasebo grubuna göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (14). Benzer şekilde, Zencirci ve ark., spinal anesteziden 30 dakika önce uygulanan EMLA kremin spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde noninvaziv bir yöntem olduğunu ve lidokaine alternatif olabileceğini rapor etmişlerdir (10). Sharma ve ark., ise yaşları 17-28 arasında olan kadın olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 3 ml %1 lidokain ile EMLA kremi karşılaştırmışlar ve işlemden 30 dakika önce EMLA uygulanan grupta ağrı skorunun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (49). Kelsaka ve ark., spinal girişim sırasında oluşan yüzeysel ağrının önlenmesinde lidokain veya EMLA uygulamalarının eşit analjezi sağladığını, ancak sodyum bikarbonat eklenmiş lidokain kullanımının en etkin yöntem olduğunu rapor etmişlerdir (5). Özyurt ve ark., spinal anestezi girişiminden önce iki farklı zamanda EMLA krem uygulamasının etkinliğinin aynı olduğu kanısına varmışlardır (3).

Literatürde spinal anestezideye bağlı iğne ağrısının giderilmesinde EMLA krem ile ilgili yapılan çalışmaların bulunmasına karşın, epidural anestezide de iğne ağrısının giderilmesinde EMLA kremin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Kaya ve ark., epidural analjeziden bir saat önce girişim yerine sürülen EMLA kremin analjezik etkinlik, hasta konforu ve uygulama kolaylığı açısından intradermal ve subdermal lidokain infiltrasyonuna alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (10). Elson ve ark., elektif sezaryen olgularında epidural girişimden 90 dk önce EMLA kremin girişim yerine sürülmesi ve epidural girişimden hemen önce aynı bölgeye %1 lidokain infiltrasyonu ile analjezisinin desteklenmesinin hastanın konforu açısından daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir (65). Yine Ralston SJ ve ark., gebelere epidural girişim öncesinde bir gruba EMLA krem, bir gruba cilt ve cilt altına 1 ml %2 lidokain, diğer gruba interspinöz ligamente 2 ml %2 lidokain infiltrasyonu yaptıkları çalışmalarında, lidokain infiltrasyonu yaptıkları gruplar arasında ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamazken, EMLA grubu ile karşılaştırdıklarında ise EMLA grubunda ağrı skorlarının 2

ml lidokain infiltrasyonu yapılan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (55).

Çalışmamız ağrı skorları açısından değerlendirildiğinde; üç grubun takip alınan dönemde elde edilen VRS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. EMLA grubundaki ağrı skorları fentanil ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Ancak fentanil ile kontrol grubu arasında VRS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu açıdan spinal iğne ağrısını önlenmede topikal uygulanan 2,5 gr EMLA kremin yeterli analjezi sağladığı kanaatine vardık.

Zencirci ve ark., (10) spinal anesteziden 30 dk önce, Özyurt ve ark. (3) ise girişimden 15-45 dk önce topikal amaçla uygulanan EMLA kremin spinal iğneye bağlı ağrının önlenmesinde yeterli analjezik etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da EMLA kremi girişimden 45 dk önce sürdük ve yeterli analjezik etkinlik gösterdiğini saptadık. Spinal iğnenin yerleştirilmesi için gerekli dermal analjezinin; 45 dk'lık EMLA krem uygulaması ile sağlanabileceği görüşündeyiz

Literatürde fentanil'in spinal veya başka bir rejyonel anestezideki iğne ağrısını önlemede etkinliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, takip alınan dönemde ağrı skorlarının fentanil grubunda, EMLA krem grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, kontrol grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşük olduğunu gözlemledik. Spinal iğne ağrısını önlemede intravenöz 1 µg/kg dozunda uygulanan fentanilin iğne ağrısını önlemede yeterli olmadığı sonucuna vardık.

Literatürde spinal iğne ağrısını önlemede EMLA krem ile yapılan çalışmalardan sadece Koscielniak-Nielsen ve ark.'ın (14) yaptığı çalışmada hasta memnuniyetine bakılmıştır. Koscielniak-Nielsen ve ark., EMLA krem, 2 ml %2 adrenalinli lidokain infiltrasyonu ve plasebonun spinal anestezi uygularken oluşan yüzeysel ağrının önlenmesindeki etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında EMLA krem grubunda hasta memnuniyetini daha yüksek bulmuşlar ve bu uygulamanın gelecekteki muhtemel diğer bir spinal girişim açısından, hastaların spinal iğne ağrısı anksiyetesini düşürdüğünü rapor etmişlerdir (14). Çalışmamızda; EMLA krem grubunda hasta memnuniyetinin hem fentanil hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak fentanil grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını gözlemledik. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, Koscielniak-Nielsen ve

ark.'nın (14) elde ettiği sonuçlar ile uyumludur. Hasta memnuniyeti sonuçları ile ağrı skorları arasındaki benzerlikten dolayı; analjezik etkinlik ile hasta memnuniyeti arasında paralellik olduğu ve EMLA kremin spinal anestezide yeterli analjezik etkinlik sağlayarak hasta memnuniyetini arttırdığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir başka parametre de işlem kalitesinin anesteziist tarafından değerlendirilmesi idi. Yaptığımız literatür taramasında spinal iğne ağrısını önlemeye yönelik çalışmalarda işlem kalitesinin değerlendirildiği bir kaynağa rastlamadık. Biz ise işlem kalitesinin EMLA grubunda fentanil ve kontrol grubuna göre, fentanil grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulduk.

EMLA krem uygulanmasını takiben uygulama yerinde ödem, solukluk, eritem ve kaşıntı gibi birtakım lokal deri reaksiyonları görülebilmektedir. Özyurt ve ark., spinal anestezi öncesi EMLA krem uygulanmasını takiben hastaların hiçbirinde lokal deri reaksiyonu görülmediğini bildirmiştir (3). Köroğlu ve ark., internal juguler ven kanülasyonu öncesi EMLA krem uygulanmasını takiben hastaların hiç birinde herhangi bir cilt reaksiyonuna rastlanmadığını bildirmişlerdir (59). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda da EMLA grubundaki hastaların tamamında, herhangi bir lokal deri reaksiyonu görülmedi. Ayrıca fentanil grubunda da bir yan etkiye rastlamadık.

Spinal anestezide intratekal kullanılan lokal anestezikler, sempatik blokaj yaparak hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilmektedirler. Ayrıca spinal iğne ağrısı ve anksiyetesi nedeniyle de OAB ve KAH değerlerinde ani ve tehlikeli yükselişler olabilmektedir. Bu nedenle spinal anestezide, peroperatif dönemdeki hemodinamik parametrelerin stabil seyretmesi ve takibi önemlidir. Çalışmamızda, spinal anestezi girişiminden hemen önce ve hemen sonra bakılan OAB, KAH, SpO<sub>2</sub> değerleri açısından, üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Yaptığımız literatür taramasında spinal iğne ağrısını önlemeye yönelik çalışmalardan sadece Zencirci ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hemodinamik parametrelerin değerlendirildiğini gördük. Zencirci ve ark., yaptıkları çalışmada spinal girişim öncesi KAH, OAB ve SpO<sub>2</sub> değerleri ile girişim sonrası değerler arasında EMLA grubunda anlamlı bir değişiklik gözlemediklerini açıklamışlardır (10). Bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları uyumludur.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz son parametre olan irkilme hareketi ile ilgili yaptığımız literatür taramasında herhangi bir veriye rastlamadık. Çalışmamızda EMLA

grubundaki olguların tamamında irkilme hareketi görülmezken, fentanil grubundaki hastaların %48'nde, kontrol grubundaki hastaların ise %72'nde irkilme hareketi gözlemledik.

## 6. SONUÇLAR

- Spinal iğne ağrısını önlemede; girişimden 45 dk önce topikal uygulanan 2,5 gr EMLA kremin, girişimden 10 dk önce iv uygulanan 1 µg/kg fentanilden daha etkili olduğu ve yeterli analjezi sağladığı sonucuna varıldı.
- EMLA kremin spinal iğne ağrısını önlemede yeterli analjezik etkinlik sağlayarak, fentanile göre daha yüksek hasta memnuniyeti sağladığı görüldü.
- EMLA kremin ciltte yeterli anesteziik etkinlik sağlayarak, iğnenin cilde temas ettiği esnada görülen irkilme hareketini ortadan kaldırdığı, böylelikle uygulama sırasında daha stabil bir hasta pozisyonu sağlayarak, fentanile göre daha yüksek işlem kalitesi oluşturduğu saptandı.

## 7. ÖZET

### **%5 PRİLOKAIN-LİDOKAIN KREMİN (EMLA) SPİNAL İĞNE AĞRISINI ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİNİN İNTRAVENÖZ FENTANİL İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Vücudun alt kısmında gerçekleştirilen girişimlerde hızlı ve güvenilir bir metod olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen spinal anestezinin önemli dezavantajlarından biri, spinal iğnesinin cilde batırılması sırasında hastaların anksiyete ve ağrı duymalarıdır. Çalışmamızda spinal anestezi girişimi öncesinde % 5 Prilokain-lidokain (EMLA) krem ile intravenöz 1 µgr/kg fentanilin analjezik etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza spinal anestezi altında elektif ürolojik cerrahi girişim uygulanması planlanan, ASA I-II grubundan, yaşları 20-65 arasında değişen 75 erkek hasta alındı. Etik kurul onayı ve hastaların izni alındıktan sonra rastgele olarak 25'şer kişiden oluşan üç grup oluşturuldu (Grup EMLA, Grup Fentanil, Grup Kontrol). Her üç gruba standart premedikasyon uygulandı. EMLA grubundaki hastalara spinal anestezi girişiminden 45 dk önce girişim yapılacak alana 2,5 gr EMLA krem, Fentanil grubundaki hastalara girişimden 10 dk önce 1 µgr/kg fentanil iv bolus uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara ise hiçbir analjezik ve lokal anestezi uygulaması yapılmadı. Ağrı düzeyi, sedasyon durumu ile anksiyeteden etkilenebileceği için spinal anestezi girişiminden 5 dk öncesi standart anksiyete düzeyi APAIS-A anksiyete skoru ile, sedasyon düzeyi ise 4 farklı zamanda Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) ile ölçülerek kaydedildi. 22-Gauge spinal iğne ile L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> aralığından spinal anestezi gerçekleştirildi. Spinal iğnesinin cilde girdiği anda hissedilen ağrı 0-4 arası Verbal Rating Scale (VRS) ile değerlendirildi. Lokal doku reaksiyonları (eritem, solukluk, ödem) ve diğer yan etkiler değerlendirildi. OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri spinal anestezi girişimin hemen öncesinde ve girişimin hemen sonrasında kaydedildi. Ayrıca hasta memnuniyeti, işlem kalitesi ve irkilme hareketi değerlendirildi.

EMLA grubundaki VRS değerleri diğer gruplara göre daha düşüktü. Fentanil ile Kontrol grubu arasında VRS değerleri açısından anlamlı fark yoktu. EMLA grubundaki hasta memnuniyeti Fentanil ve Kontrol grubuna göre daha yüksekti. Fentanil ile Kontrol grubu arasında hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark yoktu. EMLA grubundaki irkilme hareketi görülme sayısı Fentanil ile Kontrol grubuna göre daha azdı. Fentanil ile Kontrol grubu arasında irkilme hareketi görülme sayıları açısından anlamlı fark yoktu. EMLA grubundaki işlem kalitesi yüzdesi Fentanil ile Kontrol grubuna göre daha yüksekti. Fentanil grubunda da Kontrol grubuna göre daha yüksekti. EMLA grubunda lokal deri reaksiyonu, Fentanil grubunda solunumsal ve kardiyak yan etkiler görülmedi. OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri bakımından üç grup arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak, çalışmamızda spinal iğne ağrısını önlemede; girişimden 45 dk önce uygulanan EMLA kremin analjezik etkinlik, hasta memnuniyeti ve işlem kalitesi açısından hem intravenöz 1 µgr/kg uygulanan fentanilden, hem de kontrol grubundan daha üstün olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal Anestezi, EMLA, Fentanil, Akut Ağrı

## 8. SUMMARY

### THE EFFICACY OF PRILOCAINE-LIDOCAINE CREAM %5 (EMLA) IN ALLEVIATING THE PAIN OF SPINAL NEEDLE AS COMPARED WITH INTRAVENOUS FENTANYL

The anxiety and pain that patients feel on their skin is one of the disadvantages of the spinal anesthesia, which is a frequently preferred method since it is a fast and reliable way of inferior body injections. In this study, we aimed to compare the analgesic activities of 5% Prilocaine-lidocaine (EMLA) with 1 µg/kg intravenous fentanyl prior to spinal anesthesia injection.

The sample of the study was 75 male patients of ASA I-II groups with the age range from 20 to 65, who were planned to be subjected to elective urological surgery under the influence of spinal anesthesia. After obtaining ethics committee approval and written informed consents of each patient, the sample was randomly divided into three groups (EMLA Group, Fentanyl Group, Control Group) each of which with 25 patients. All the groups were subjected to standard premedication. For EMLA group, 2,5g of EMLA cream was applied on the injection area, 45 minutes prior to the spinal anesthesia injection. For Fentanyl group, 1 µg/kg Fentanyl iv Bolus was applied 10 minutes prior to the injection. On the other hand, no analgesic or local anesthetic was applied on the injection area of the patients in the control group. Since the pain level can be affected from sedation state and anxiety, standard anxiety level was measured and recorded with APAIS-A Anxiety Score, 5 minutes prior to the spinal anesthesia injection and the sedation level was determined with Ramsay Sedation Scale (RSS) at 4 different times. Spinal anesthesia was performed at L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> disc interspace with 22-Gauge Spinal Needle. The pain felt on the skin caused by the penetration of the needle was evaluated with Verbal Rating Scale (VRS) ranging from 0-4. Local tissue reactions (erythema, paleness, edema) and other side effects were monitored. Average Arterial Pressure (AAP), heart beat rate (HBR) and SpO<sub>2</sub> values were recorded before and after the injection. In addition, patient satisfaction, the quality of the procedure and irritation responses were also evaluated.

VRS scores of EMLA group were significantly lower than the rest. However there was no significant difference between VRS scores of Fentanyl and control groups. Patient satisfaction level of the EMLA group was higher comparing to Fentanyl and control groups while there was no significant difference between Fentanyl and control groups. Frequency of irritation reactions were less in the EMLA group than Fentanyl and control groups. Concerning irritation frequency there was no significant difference between Fentanyl and control groups. The process quality percentile of the EMLA group was higher than Fentanyl and control groups. It was higher in Fentanyl group than the control group. Concerning side effects, no local skin reactions in EMLA group and no respiratory and cardiac side effects in Fentanyl group were observed. There were no significant differences among AAP, HBR and SpO<sub>2</sub> values of the three groups.

As a result, it was concluded that; in the alleviation of spinal needle pain, EMLA cream applied 45 minutes prior to injection is superior to both application of 1 µg/kg intravenous Fentanyl and the control group in terms of analgesic activity, patient satisfaction and process quality.

**Keywords:** Spinal Anesthesia, EMLA, Fentanyl, Acute Pain



## 9. KAYNAKLAR

1. Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, Hejgaard N, Kreinier S. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? A prospective study of mortality in 578 patients, Br J Anaesth. 1986; 58: 284-291.
2. Atkinson RS, Rushman GB, Lee AJ. Anesthesiology. 11th edition. Butterworth Heinemann, Oxford 1993; p: 613-745.
3. Özyurt G, Başağa-Moğol E, Kerimoğlu B. Spinal anestezi öncesinde EMLA krem uygulanması. SSK Göztepe Tıp Dergisi 2004; 19: 167-169.
4. Gajraj NM, Sharma SK, Souter AJ, Pole Y, Sidawi JE. A survey of obstetric patients who refuse regional anaesthesia. Anesth. Analg. 1995; 50: 740-741.
5. Kelsaka E, GÜldoğmuş F, Sarihasan B, Tepe Ş. Spinal iğne yerleştirme ağrısının önlenmesinde EMLA ile lidokain ve lidokain+sodyum bikarbonat uygulamalarının karşılaştırılması. Anestezi Dergisi. 2006; 14 (2): 76-79.
6. Gajraj NM, PennantJH, Watcha MF. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. Anesth. Analg. 1994; 78: 574-583.
7. Smith M, Gray BM, Ingram S, Jewkes DA. Double-blind comparison of topical lignocaine-prilocaine cream (EMLA) and lignocaine infiltration for arterial cannulation in adults. Br J Anaesth. 1990;65: 240-242.
8. Nott MR. Relief of injection pain in adults EMLA cream for 5 minutes before venepuncture. Anaesthesia 1990; 45: 772-774.
9. Şengül F. İnterskalen brakiyal pleksus bloğu yapılan hastalarda EMLA krem ile %2' lik Lidokain infiltrasyonunun analjezik etkinliğinin karşılaştırılması (uzmanlık tezi). S.Demirel Ün. Tıp Fakültesi, 2009.
10. Zencirci B, Öksüz H, Ezberci M. EMLA kremin spinal iğne ağrısını önlemedeki etkinliğinin lidokain infiltrasyonu ile ve plasebo ile karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2006; 4: 106-109.

11. Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). *Drugs*. 1993; 126-151.
12. Wahlgren CF, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 584-548.
13. McCafferty DF, Woolfson AD. New patch delivery system for percutaneous local anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 370-374.
14. Koscielniak-Nielsen Z, Hesselbjerg L, Brushoj J, Jensen MB, Pedersen HS. EMLA patch for spinal puncture: a comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*. 1998; 53: 1218-1222.
15. Özcengiz D, Özbek H: Ağrı: Anestezi El Kitabı: Nobel Tıp Kitabevleri, Adana, 1998; s: 441-459.
16. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2 ed. İstanbul: Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., 2003; s:1-6.
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Ağrı Tedavisi. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 309-358.
18. Edirne S. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000, 3-162.
19. Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. In: Kayhan Z, ed. *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004, 922-935.
20. Collins VJ: Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Volume I-II Lea & Febiger Philadelphia.1993; p: 1445-1497.
21. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2001; 94: 888-906.
22. Kayhan Z. Santral Bloklar (Spinal ve epidural anestezi): Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; s:552-589.
23. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd Ed. Lippincott-Raven. Philadelphia, New York. 1998; p: 55-320.
24. Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; s:159-184.
25. Kirby RR, Gravanstein N. Clinical anesthesia practice, WB. Saunders company. Philadelphia. 1994; p: 514-544.

26. Wylie WD, Churchill HC. Anestezi Uygulaması. Çeviri: Gültekin Akgün. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı yayınları. Ankara, 1981; s:1464-1472.
27. Kayhan Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri (Çeşitli Bloklar): Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; s: 524-526.
28. Kayhan Z: Lokal Anestezikler: Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; s: 503-523.
29. Özcengiz D, Özbek H: Lokal Anestezikler: Anestezi El Kitabı: Nobel Tıp Kitabevleri, Adana, 1998; s: 99-107.
30. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed). Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology. 3rd edition Appleton&Lange Los Angeles, 2002; p: 233-41.
31. Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner, J, Aldemir T ve ark. Rejyonel Anestezi. İstanbul, Nobel tıp kitabevi, 2005; s: 23-44.
32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ve Larson CP. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2008; s: 264-275.
33. Liu SS, Hodgson PS. Local anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; s: 449-489.
34. Brisman M, Ljung BM, Otterbom I. Methaemoglobin formation after the use of EMLAcream in term neonates. Acta Paediatr. 1998; 87:1191- 1194.
35. Stoelting RK, Miller RD: Lokal Anestezikler: Temel Anestezi. Beşinci baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2009; s:123-133.
36. Kayaalp O. Lokal anestezikler. Tıbbi Farmakoloji. 5. baskı, 1990; s:1691-714.
37. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p: 273-376.
38. Özcengiz D, Özbek H: Ağrı: Anestezi El Kitabı: Nobel Tıp Kitabevleri, Adana. 1998; s: 135-139.
39. Morgan GE, Mikhail MS, Murrey MJ, Larson CP. Opioidler. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2008; s: 192-197.
40. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık. 1992; 1778-1780, 2010-2018.

41. Etches RC. Respiratory depression associated with patient controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anesth.* 1994; 41; 125-132.
42. Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. In: Kayhan Z, ed. *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004; s: 104-108.
43. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br J Anaesth* 1990; 64: 173-177.
44. Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hess J. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibres in human skin nerves. *J Neurophysiol.* 1983; 49: 111-122.
45. Emir S, Cin Ş. Tanı ve tedavi girişimlerine bağlı ağrı ve yaklaşım. *Ankara Ün. Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; 3: 153-160.
46. Avşaroğulları L. Acil serviste analjezi ve sedasyonda son gelişmeler. *Acil tıp dergisi.* 3.Acil tıp sempozyumu özel sayısı. Ekim 2000: 1-20.
47. Habib NE, Mandour NM, Balmer HG. Effects of midazolam on anxiety level and pain perception in cataract surgery with topical anesthesia. *J Cataract Refract Surgery* 2004; 30: 437-443.
48. Kaya G, Turan A, Memiş D ve ark. Epidural anesteziye EMLA krem uygulaması. *Türk Anest Rean Dergisi.* 2004; 32: 54-58.
49. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE, Lowe K. EMLA cream effectively reduces the pain of spinal needle insertion. *Reg Anesth.* 1996; 21 (6): 561-564.
50. Serour F, Ben-Yehuda Y, Boaz M. EMLA cream prior to digital nerve block for ingrown nail surgery does not reduce pain at injection of anesthetic solution. *Acta Anaesth Scand.* 2002; 46: 203-206.
51. Gürsoy A, Ertuğrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. The analgesic efficacy of lidocaine/prilocaine (EMLA) cream during fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol.* 2007; 66 (5): 691-694.
52. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A Systematic Review of Lidocaine-Prilocaine Cream (EMLA) in the Treatment of Acute Pain in Neonates. *Pediatrics* 1998; 101:109.
53. Fitton AR, Ragbir M, Milling MAP. The use pH adjusted lignocaine in controlling operative pain in the day surgery unit: a prospective, randomised trial. *Br J Plastic Surgery* 1996; 49: 404-408.
54. Browne J, Awad I, Plant R, McAdoo J, Shorten G. Topical amethocaine (Ametop™) is superior to EMLA for intravenous cannulation. *Can J Anesth.* 1999; 46: 1014-1019.

55. Ralston SJ, Head-Rabson AG. Use of EMLA for skin anaesthesia prior to epidural insertion in labour. *Anaesthesia* 1993; 48: 65-67.
56. Paut O, Calm ejane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J. EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg.* 2001; 93 (3): 590-593.
57. Dutta A, Puri GD, Wig J. Piroxicam gel, compared to EMLA cream is associated with less pain after venous cannulation in volunteers. *Can J Anaesth.* 2003; 50 (8): 775-778.
58. Joly LM, Spaulding C, Monchi M, Ali OS, Weber S, Benhamou D. Topical lidocaineprilocaine cream (EMLA) versus local infiltration anesthesia for radial artery cannulation. *Anesth Analg.* 1998; 87 (2): 403-406.
59. K orođlu A,  i ek M, But AK, Toprak Hİ, Ersoy M . İnternal juguler ven kanülasyonunda prilokain- lidokain uygulamasının prilokain HCl infiltrasyonu ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 2005; 13 (3): 194-198.
60. Şengül F, Karaaslan D, Tunçer Peker T, Kırdemir P.interskalen brakial pleksus bloğu yapılan hastalarda EMLA krem ile %2'lik lidokain infiltrasyonunun analjezik etkinliğini karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2009; 7 (3): 148-55.
61. Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS, et al. Pain and distress from bone marrow aspirations and lumbar punctures. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 17-22.
62. Akınturk S, Erođlu A. A clinical comparison of topical piroxicam and EMLA cream for pain relief and inflammation in laser hair removal. *Lasers Med Sci.* 2009; 24 (4): 535-8. Epub 2008 Aug 21.
63. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, Annequin D, Gold F, Fauroux B. EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics.* 2008; 121 (6):1591-1598.
64. Garry DJ, Swoboda E, Elimian A, Figueroa R. A video study of pain relief during newborn male circumcision. *J Perinatol.* 2006; 26 (2): 106-110.
65. Elson JA, Paech MJ. EMLA cream prior to insertion of elective of epidurals. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 339-341.