

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

**LİDOKAİN-PRİLOKAİN İLE YAPILAN REJYONEL İNTRAVENÖZ
ANESTEZİYE PARASETAMOL EKLENMESİNİN ANESTEZİ VE
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**A COMPARISON OF THE EFFECTS THE ADDITION OF PARACETAMOL TO
INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA TO BE APPLIED WITH
LIDOCAINE-PRILOCAINE ON ANESTHESIA AND ANALGESIA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ali ÖZER

TRABZON - 2010

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

**LİDOKAİN-PRİLOKAIN İLE YAPILAN REJYONEL İNTRAVENÖZ
ANESTEZİYE PARASETAMOL EKLENMESİNİN ANESTEZİ VE
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**A COMPARISON OF THE EFFECTS THE ADDITION OF PARACETAMOL TO
INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA TO BE APPLIED WITH
LIDOCAINE-PRILOCAINE ON ANESTHESIA AND ANALGESIA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ali ÖZER

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ahmet EROĞLU**

TRABZON - 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım K.T.Ü. Rektörü ve K.T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Başkanı **Prof. Dr. İbrahim ÖZEN**'e, **Prof. Dr. Nesrin ERCİYES**'e, **Doç. Dr. Hülya ULUSOY**'a, **Doç. Dr. Ahmet Can ŞENEL**'e, **Doç. Dr. Erdem Nail DUMAN**'a, **Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih ÇOLAK**'a, **Yrd. Doç. Dr. Davut DOHMAN**'a, **Yrd. Doç. Dr. Engin ERTÜRK**'e, **Yrd. Doç. Dr. Müge KOŞUCU**'ya, **Yrd. Doç. Dr. Bahanur ÇEKİÇ**'e ve **Yrd. Doç. Dr. Şükran GEZE**'ye;

Ayrıca tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoş görüyle, bilgi ve becerisini benimle paylaşan **Doç. Dr. Ahmet EROĞLU**'na;

Yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Zor günlerimde hep yanımda olan sevgili eşim **Emine** ve nöbetlerde beni özleyen çocuklarım; **Kemal, Mustafa ve Gül Neva**'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali ÖZER

Trabzon - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METOD.....	13
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	34
7. ÖZET.....	35
8. SUMMARY.....	36
9. KAYNAKLAR.....	37

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Demografik Veriler (p>0.05)	17
Tablo 2. Operasyon Süreleri ve Turnike Süreleri (p>0.05).....	17
Tablo 3. Duyusal Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan Sonra Geri Dönüş Zamanları (P>0.05).....	18
Tablo 4. Grupların Modifiye Bromage Skalası (MBS) Değerleri (P>0.05).....	18
Tablo 5. Motor Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan sonra Geri Dönüş Zamanları (P>0.05).....	19
Tablo 6. İlk Analjezik Gereksinim Zamanları ve Toplam Analjezik Tüketim Maliyeti (P>0.05)	19
Tablo 7. Grupların Sistolik Arter Basınç Değerleri (mmHg) (P>0.05).....	20
Tablo 8. Grupların Ortalama Arter Basınç Değerleri (mmHg) (P>0.05)	21
Tablo 9. Grupların Diastolik Arter Basınç Değerleri (mmHg) (P>0.05)	22
Tablo 10. Grupların Kalp Atım Hız Değerleri (atım/dakika) (P>0.05).....	23
Tablo 11. Grupların Periferik Oksijen Saturasyonları Değerleri (%) (P>0.05)	24
Tablo 12. Grupların Visual Analog Skala Değerleri (0-10) (P>0.05).....	25
Tablo 13. Grupların Ramsey Sedasyon Skoru Değerleri (P>0.05)	26
Tablo 14. Grupların Hasta memnuniyeti Değerleri (0-10) (P<0.05)*	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Grupların Sistolik Arter Basınç Değerleri (mmHg).....	20
Şekil 2. Grupların Ortalama Arter Basınç Değerleri (mmHg)	21
Şekil 3. Grupların Diastolik Arter Basınç Değerleri (mmHg).....	22
Şekil 4. Grupların Kalp Atım Hız Değerleri (atım/dakika).....	23
Şekil 5. Grupların Periferik Oksijen Saturasyonları Değerleri (%).....	24
Şekil 6. Grupların Visual Analog Skala Değerleri (0-10)	25
Şekil 7. Grupların Ramsey Sedasyon Skoru (RSS) Değerleri.....	26
Şekil 8. Grupların Hasta memnuniyeti Değerleri	27

KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
COX	: Siklooksijenaz
DAB	: Diastolik Arteryal Basıncı
FDA	: Food and Drug Administration
KAH	: Kalp Atım Hızı
MBS	: Modifiye Bromage Scalası
NMDA	: N-Metil D-Aspartat.
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
RİVA	: Rejyonel İntravenöz Anestezi
RSS	: Ramsey Sedasyon Scalası
SAB	: Sistolik Arteryal Basıncı
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Scienses
TARD	: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişen teknoloji ve yeni lokal anesteziikler sayesinde rejyonel anestezi uygulamaları artış göstermektedir. Rejyonel anestezi özellikle postoperatif dönemde olmak üzere peroperatif analjezi sağlanması, hastanede kalış süresini azaltması ve maliyetleri düşürmesi bakımından da uygun hastalarda genel anesteziye tercih edilmektedir (1). Rejyonel anestezi yöntemlerinden biri olan 'Rejyonel İntravenöz Anestezi' (RİVA), ilk kez 1908 yılında, Alman cerrah August K.G. Bier tarafından uygulanmış ve "Bier Blok" adıyla tanımlanmıştır. Dolaşımı turnike ile engellenen ekstremitede ven içine lokal anesteziik solüsyon enjeksiyonu ile oluşturulan rejyonel blok tipidir. Ameliyat sonrası komplikasyonların az olması, maliyetinin düşük olması, kolay uygulanabilmesi nedeniyle sık tercih edilen bir yöntemdir. Başta üst ekstremitede olmak üzere ekstremitte cerrahisinde gerek güvenilirliği, gerekse tekniğin kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (1-4).

RİVA'da kullanılan lokal anesteziik hacminin yüksek olması, turnike açıldıktan sonra analjezinin kısa sürmesi gibi dezavantajları nedeniyle bu tekniği geliştirmek, RİVA'nın etkinliğini artırmak, turnike ağrısını ve yetersiz postoperatif analjeziyi ortadan kaldırmak için lokal anesteziiklere çeşitli adjuvan ilaçların (opioidler, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, nöromusküler blokerler, neostiğmin, magnezyum, sodyum bikarbonat ve klonidin) eklendiği bilinmektedir (5,6,7,8,9,10,11).

Bu çalışmada, RİVA uygulanarak günübirlik el ve/veya önkol cerrahisi planlanan hastalarda, lidokain-prilokain karışımı ile lidokain-prilokain+parasetamol kombinasyonunun anestezi başlaması, anestezi ve analjezi süresi ile ameliyat boyunca ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Rejyonel İntravenöz Anestezi

Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA); sistemik arteriyel basınç üzerinde bir basınçla turnike uygulanarak, sistemik dolaşımdan izole edilmiş bir ekstremitede el sırtına yerleştirilmiş ince bir intravenöz kanülden epinefrin içermeyen ve duyuşal blok oluşturacak kadar lokal anesteziğin damar içine verilmesiyle oluşturulan bir bölgesel anestezi tekniğidir (12,13,14).

Bu teknik ilk olarak 1908'de Berlin Tıp Fakültesinde bir genel cerrahi profesörü olan Karl August Gustav BIER tarafından üst ekstremitte cerrahisi için kullanılmış ve yayımlanmıştır. Bu yöntemin bugünkü haline gelmesinde, Adams ve Holmesin katkıları büyüktür. Adams, çift turnike kullanarak turnike ağrısının kaldırılmasını sağlarken Holmes, pnömatik turnike ve Esmarch bandajı kullanarak uygulamaya büyük kolaylık sağlamıştır (4,15,16,17).

Rejyonel İntravenöz Anestezinin Etki Mekanizması

Periferik sinirlerde afferent ve efferent lifler karışık olarak bulunurlar. Her bir sinir lifi endoneuriumla çevrilidir. Bir kaç yüz adet lifin oluşturduğu demet ise perineuriumla kaplıdır. Bunlar da kendi aralarında kümeleşerek epineuriumla sarılı olarak yer alırlar (15).

Bu sinirler, içinde yer alan endoneuriuma ait damarlar ve perineuriumdan geçen ve içteki dolaşımla anastomozlar yapan epineural damar pleksuslarıyla beslenirler.

Periferik sinirlerdeki yüzeye yakın lifler proksimal bölgeleri, merkezde olan lifler ise distal bölgeleri inerve etmektedir. Dolayısıyla blok amacıyla periferik sinire enjekte edilen lokal anestetik ajan önce dışa yakın daha sonrada merkezi lifleri konsantrasyon gradientine bağlı olarak bloke eder. Bloğun gelişmesi de, ekstremitenin proksimalinden başlayıp

distale doğru olacaktır. Bloğun çözülmesi ise proksimalden başlar. RİVA'da ise, bloğun başlaması distalden proksimale doğru olmaktadır (14,15,18).

Rosenberg (19) RİVA'nın birçok tamamlayıcı mekanizma ile etkili olduğunu göstermiştir;

- Periferik sinir sonlarının blokajı (başlangıç etki),
- Proksimal kısımdaki sinir gövdelerinin blokajı (esas anesteziik komponent),
- İskemi (sinir iletimi ve motor son plak fonksiyonunu bloke eder),
- Sinir gövdelerine kompresyon (yavaş komponent).

Rejyonel İntravenöz Anesteziinin Endikasyonları

Genellikle üst ekstremitte ameliyatları (insizyon, drenaj, tümör eksizyonu, yabancı cisim çıkarılması, laserasyonların onarımı, tenolizis, tenorafî, sinoviektomi, De Quervain tendiniti, trigger finger, kistik higroma, minör amputasyonlar, tendon yaralanmaları v.b.) ve önkol kırıklarında (colles kırığı gibi) başarılı sonuçlar elde edilir. Teorik olarak alt ekstremitte ameliyatlarında da yeri olmakla birlikte epidural ve spinal blok uygulanması daha kolay olduğundan pratikte alt ekstremitte cerrahisinde RİVA pek kullanışlı değildir (4,16,17).

Rejyonel İntravenöz Anesteziinin Kontrendikasyonları

Lokal anesteziik ilaçlara karşı alerji varlığı, hastanın kabul etmemesi, tromboflebit ve arteriosklerotik damar hastalıkları, raynoud hastalığı, arterio-venöz fistül, skleroderma, orak hücreli anemi, operasyon bölgesinde geniş yanık, laserasyon ve enfeksiyon, lokal anesteziik ajanlar bir miktar nöromüsküler blok yaptıkları için Myasthenia gravis, kanama bozukluğu, lokal anesteziik ajanlar kalpte kinidin benzeri etki yaptıklarından dekompanse kalp yetmezliği olanlarda ve digitalize hastalarda, epilepsi öyküsü olan hastalarda, koopere olmayan hastalarda, lokal anesteziik toksistesisi artacağından düşkün ve malnütrüsyonlu hastalarda, karaciğer fonksiyon bozukluğunda uygulanmamalıdır (14,15,16,17).

Rejyonel İntravenöz Anestezinin Uygulanması

Lokal anesteziğin ekstremiteye uygulanması 5 temel basamağı içerir (4,15,16);

1. İntravenöz kateter ya da kanül, genellikle elin dorsal yüzünde operasyon alanının distalindeki bir vene yerleştirilir. Eğer elin dorsal yüzünde ven bulunamazsa önkol hatta antekübital bölgeden bir ven seçilebilir. Proksimal ven kullanıldığında başarısızlık ve toksik reaksiyon riski daha fazladır. Mümkün olduğunca küçük çaplı bir kanül seçilmelidir. Büyük kanül hem gereksiz şekilde işlemin ağırlı olmasına yol açar hem de kanülün çıkarılması sonrasında anesteziik solüsyonun ekstremitelere ekstremitelere neden olabilir (9,20,21).
2. İskemik bir ekstremitede elde edilebilmesi için; ekstremitede 2-3 dakika süreyle elevasyonda tutulur. Esmarch veya Martin bandajıyla distalden proksimale doğru sarılarak ekstremitede kanı boşaltılır.
3. Ekstremitede proksimaline, cerrahi alandan mümkün olduğunca uzağı turnike yerleştirilir. Turnike sistolik arter basıncının 100-150 mmHg üzerine kadar şişirilerek kanın geri akışı engellenir. Çift kaf tekniğinde ikinci bir turnike birinci kafın distaline yerleştirilir.
4. Daha önce yerleştirilmiş olan kanül veya kateterden dilüe edilmiş lokal anesteziik solüsyon enjekte edilir. Genellikle 3-5 dakikalık bir bekleme periyodu vardır. Ancak tam analjezi için 10 dakika beklemek gerekebilir. Bu arada kolun duyarlılığı radial, median ve ulnar sinirlerin inerve ettiği duyuusal dermatomlarda pin-prick testi ile test edilir. Tam analjezi geliştiğinde kateter yerinden çıkarılır ve lokal anesteziik ajanın damar dışına çıkmasını önlemek için sıkıca tespit edilir.
5. Anestezinin başlamasından sonra ve turnike rahatsızlığının başlamasından önce distal turnike şişirilip proksimal turnike indirilir.

Rejyonel İntravenöz Anesteziide Önemli Teknik Detaylar

A. Ekstremitede kanının boşaltılması;

RİVA tekniğinin etkinliğini anlayabilmek için ekstremitelerdeki volümü tahmini olarak bilmek önemlidir. Bu, aynı zamanda ekstremitenin kansızlaştırılması ve turnike

koyulmasını takiben santral dolaşıma olan yüklenmeyi ve turnike açıldıktan sonra olası hipotansiyon gelişimini belirleyebilmek için de önemlidir.

Anestezik solusyonun enjeksiyonu öncesinde ekstremitte kanının boşaltılması zorunludur. Bu işlemin tam olarak yapılması, anestezinin kalitesi ve başlama hızını artırır. Bu iki basamaklı olarak sağlanır;

- a) Ekstremitenin yükseltilmesi ile yer çekimi,
- b) Esmarch bandajı.

Yerçekimi tekniğinde, ekstremitenin en az 2 dakikalık süreyle yükseltilmesi gerekir. Venöz sistem iyi direne olur ancak tamamen boşalmaz. Bu nedenle sonrasında, Esmarch bandajı tekniği kullanılır. Bu teknik ekstremitenin distalden proksimale doğru sıkıca sarılmasını gerektirir. Esmarch bandajı 5-7.5 cm kalınlığında ve sıkı uygulanması gereken lastik bir bandajdır. Bu iki basamaklı teknik, venöz sistemi etkin biçimde boşaltır (4).

Genellikle turnike basıncının erişkinlerde, üst ekstremitte için yaş, ağırlık ve sistolik arteriyel basınç (SAB) dikkate alınarak 250-300 mmHg veya ölçülen SAB'nın 100-150 mmHg kadar üzerinde şişirilmesi önerilmektedir (14,15,16,17). Alt ekstremitte için SAB değerinin 250 mmHg üzerinde olması veya bir başka ifadeyle 350-400 mmHg olması tavsiye edilmektedir. Çocuklarda ise turnike basıncının SAB'dan 50 mmHg daha fazla olması önerilmektedir.

B. Enjeksiyon öncesi ekstremitte iskemisi;

Bir ekstremitenin venöz boşaltımı sırasında ve lokal anestezik ajanın enjeksiyonu öncesinde 15-20 dakikalık iskemi sağlanması, bir miktar anestezi oluşturur ayrıca rejyonel tekniğin etkinliğini ve hızını artırır (19). Harris ve arkadaşları (22), bu iskemik dönemin, gereken lokal anestezik miktarını azalttığını belirtmiştir. Benzer şekilde Bell ve arkadaşları (23), enjeksiyon öncesi arteriyel oklüzyon önermiştir. Yöntemin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır, ancak doku hipoksisi veya arteriyel karbondioksit yükselmesi, pH değişiklikleri veya artmış laktik asit birikimi ile oluşan lokal metabolik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ekstremitenin iskemisi tek başına bir miktar anestezi sağlamakta, ancak bu yavaş oluşmaktadır. Bu durumda total iskemik anestezi için 20 dakika veya daha fazla zamana ihtiyaç vardır.

C. Enjeksiyon yeri;

Anestezi solusyonunun enjeksiyon yeri ne kadar periferde olursa, anestezi o kadar hızlı ve başarılı olur. Bu amaçla distal yüzeysel bir ven seçilir. Bir çalışmada el üstüne yerleştirilen kanüller ile blok başarı yüzdesinin, ön kol veya antekübital vene yerleştirilmesinden oldukça fazla olduğunu göstermiştir (21).

D. Oklüzyon basıncı ve kolda konjesyon oluşumu;

RİVA sırasında koldaki venöz basınçların artması, lokal anestezi ajanının turnikeden sızarak sistemik dolaşıma kaçmasına yol açabilir. Bu durum, turnike basıncının yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. RİVA sırasında konjesyon oluşması, büyük miktarda lokal anesteziğin sistemik dolaşıma kaçtığını göstermektedir. Venöz basınçtaki artış, aynı zamanda büyük volümlerde lokal anestezi ajanının hızla enjeksiyonuyla da ortaya çıkabilmektedir. SAB turnike basıncını aştığı anda kolda konjesyon oluşmaya başlar. Kolun konjesyonu önem taşır çünkü hem yetersiz analjeziyle sonuçlanmakta hem de toksik reaksiyon riskini artırmaktadır. Kolda konjesyon oluştuğunda lokal anestezi ajanı enjekte edilmemeli ve eğer enjeksiyon sırasında fark edilirse işlem sonlandırılmalıdır (24).

RİVA'da turnike basıncının başlangıç sistolik kan basıncının 100-150 mmHg üzerinde olması önerilmektedir (25,26). Ancak bu basınç oklüzyon basıncından (radial arterin nabzının palpe edilemediği basınçtır) düşük olabilmektedir.

Bu nedenle tekniğin uygulanmasından önce oklüzyon basınçlarının mutlaka ölçülmesi önerilmektedir. Oklüzyon basıncı+100 mmHg'lık basınç, kolun konjesyonunu önlemede yeterli olmaktadır (24,26).

E. Turnike süresi;

Lidokain veya prilokain kullanıldığında, 20-30 dakikadan önce kesinlikle turnike açılmamalıdır (16). Bupivakain kullanıldığında 20-30 dakikadan daha uzun bir süre gerekmektedir (27).

Hiçbir turnike 2 saatten fazla aynı bölgede kalmamalıdır. Cerrahi sürenin uzadığı durumlarda, sürekli veya aralıklı teknik uygulanabilmektedir (27).

F. Turnike kaçağı;

RİVA sırasında, lokal anestezi solusyonunun sistemik dolaşıma sızması söz konusudur (24,28). Bu da zaman zaman lokal anestezi solusyonunun plazma seviyesinin yükselmesine, belirgin morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilmesine yol açmaktadır. Tekniğin güvenilirliği, etkili bir turnike basıncı sağlayarak anestezi solusyonunun genel dolaşıma karışmasının önlenmesine bağlıdır (15). Sızıntının önlenmesinde venöz basınç önemli bir yer tutar. Venöz basıncı etkileyen faktörler şunlardır;

- Enjeksiyon yeri; Proksimal venlere enjeksiyonla, daha yüksek venöz basınç gelişir. Dirsekteki enjeksiyonlar derin venöz sisteme lokal anestezi solusyonunun geçişine yol açar. Proksimal bölgede, venöz basınç turnike basıncını aşar ve lokal anestezi sızıntısına yol açar. Bu da enjeksiyonların bilek veya eldeki distal bir venden yapılmasını gerektirir (15,16,17).
- Ekstremitelerin boşaltılması; Ekstremiteler tam boşaltılmamışsa, lokal anesteziğin boşalma basıncı da bu rezidüel venöz kan volümüne eklenir ve daha büyük bir venöz basınç meydana gelir. Bu nedenle ekstremitenin mutlaka Esmarch bandajıyla boşaltılması önerilmektedir.
- Enjeksiyon hızı; Hızlı enjeksiyon, daha yüksek basınca yol açar. Ortalama 90 sn sürecek 0.5 ml/sn'yi aşmayacak bir enjeksiyon hızı gereklidir (26,29).

G. Turnike rahatsızlığı;

En sık görülen komplikasyonlardan biridir ve 15-20 dakika içinde gelişebilir. Rahatsızlık ağrı veya parestezi şeklinde hissedilebilir, ancak hastaların şikâyetlerinin başlangıç zamanı ve şiddetleri farklılık göstermektedir (16,26). İlk olarak 1963'te Holmes turnike ağrısını gidermek için çift turnike tekniğini geliştirmiştir. Bu teknikte iki turnike cerrahi alandan mümkün olduğunca uzağa yan yana yerleştirilir. Opere edilecek ekstremitenin iskemisi sağlandıktan sonra proksimal turnike sıkılır bu esnada distal turnike gevşektir. Turnike ağrısı başlayınca distal turnike hemen sıkılır ardından da proksimal turnike gevşetilir.

Distal turnike anestetize alanda olduğu için çok az veya hiç turnike ağrısı olmazken bunun yanı sıra ek olarak en az bir saatten daha uzun bir süre iyi anestezi sağlanır (18). Turnike ağrısını gidermenin bir diğer yolu ise turnike sıkılmadan önce turnikenin sıkılacağı bölgede cilt altına lokal anestezi infiltrasyonudur.

H. Lokal anesteziğin dağılımı;

Venöz sistem valflere bağlı olarak tek yönlü bir akım sistemi olduğu için, periferik yüzeysel bir venden enjekte edilen lokal anesteziğin solüsyonu, enjeksiyon yerinden proksimale, turnikeye doğru ilerler (Holmes tekniği). Lokal anesteziğin solüsyonunun %30'u enjeksiyondan sonra ilk 30 dakika vasküler kompartmanda kalır, daha sonra doku metabolizmasından bağımsız olarak kademeli bir düşüş görülür. Eğer turnike, lokal anesteziğin enjeksiyonundan sonraki 30-40 dakika içinde hızla indirilirse, lokal anesteziğin ajanının bolus enjeksiyonu gibi toksik reaksiyonlar görülebilir (15,16,17,24,28,30,31).

Turnike açıldıktan sonra sistemik dolaşıma katılan ilaç miktarı esas olarak üç etkene bağlıdır;

1. Lokal anesteziğin solüsyonunun konsantrasyonu,
2. Enjekte edilen lokal anesteziğin solüsyonunun volümü,
3. Turnikenin açılma süresi.

İ. Turnikenin açılması;

Operasyonun bitiminde lokal anesteziğin ajanının yüksek sistemik düzeylerinden kaçınmak için turnike basıncı bir plan doğrultusunda indirilmelidir. Bier, prokainin toksik sistemik düzeylerinden kaçınmak için turnikenin aralıklı açılmasını önermiştir. Günümüzde "siklik deflasyon tekniği" önerilmektedir. Bu tekniğe göre;

Turnike basıncı sıfıra kadar indirilir ve hemen tekrar şişirilir,

- 1 dakika sonra tekrar turnike basıncı sıfıra indirilir ve 10 saniye sonra tekrar şişirilir,
- 2 dakika sonra tekrar turnike basıncı sıfıra indirilir ve 30 saniye sonra tekrar şişirilir,
- 3 dakika sonra turnike basıncı tamamen sıfıra indirilir.

Deflasyon fazlarında lokal anesteziğe bağlı olarak ortaya çıkabilecek istenmeyen sistemik yan etkiler gözlenmemelidir (baş dönmesi, fenalık hissi, ağızda metalik tat, kulak çınlaması, çift görme v.b.). Bu tip semptomların varlığı lokal anesteziğin ciddi kan düzeyinin oluştuğunu gösterir, bu durumdan kaçınmak için deflasyon süresi kısa tutulmalıdır.

Lokal anesteziğin enjeksiyonundan sonra turnikenin en az 20 dakika süre ile kesinlikle indirilmemesi gerektiği, eğer operasyon süresi 20-40 dakika ise siklik deflasyon tekniğinin kullanılması, 40 dakikadan daha uzun süren operasyon sürelerinde ise turnikenin tek seferde indirilebileceği söylenmektedir.

Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler sinir membranında sodyum ve potasyum iyon kanallarını bloke ederek, sinir iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır (32). Lokal anesteziklerin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır, sonuçta, iletim tam olarak bloke edilir (31).

Lokal anesteziklerin birçoğu sinir hücreleri üzerindeki sodyum kanallarına bağlanırlar. Sinir hücresine gelen uyarıların aksiyon potansiyeli oluşturup sinir iletimine neden olmasını engellerler. Bazı lokal anestezikler ise sinir hücrelerine penetre olarak hücrenin şişmesine neden olurlar. Bu şişme ile yüzeyde bulunan iyon kanalları şekil değiştirir ve sinir hücresinin uyarılması engellenir (33).

Lokal anestezikler lipofilik ve hidrofilik gruplardan oluşan moleküllerdir. Lipofilik grup genelde benzen halkasından oluşur. Hidrofilik grup ise tersiyer amindir. Bu iki yapı arasında lokal anestezinin grubunu belirleyen amid veya ester bağı bulunmaktadır. Lokal anestezinin etki gücü lipit ortamda çözünübilirliği ile doğru orantılıdır. Hidrofobik olma özelliği ise yapısındaki karbon atomlarının sayısı ile doğru orantılıdır (33,34).

İki grup (amid-ester) lokal anestezik arasındaki temel farklar; kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerindeki farklılıklardır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize olurken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu lokal anestezikler ester grubu lokal anesteziklere göre daha stabildirler. Ester tipi lokal anesteziklerin metabolizması sonucu ortaya çıkan para amino benzoik asit, nadiren de olsa alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Amid tipi lokal anestezik ilaçlarla alerjik reaksiyon daha nadir gözlenir (16).

Sinir lifleri A, B, C olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. A ve B grubu lifler myelinli, C grubu lifler myelinsizdir. İnce myelinsiz lifler lokal anestezik ilaçlara, kalın myelinli liflerden daha duyarlıdır (34).

Ester grubu lokal anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain.

Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, prilokain, dibukain, mepivakain, etidokain, bupivakain, artikain ve ropivakain.

Lidokain

Lidokain; amid grubu lokal anestezi ajan olup, orta etkili, ısı, asit ve alkalilerden etkilenmeyen stabil bir ilaçtır. İnfiltrasyon anesteziinde, ekstremitte bloklarında, kaudal, epidural, spinal bloklarda, topikal anestezi ve RİVA'da tercih edilen bir ajandır (1). % 0.5, % 1, % 1.5, % 2'lik solüsyonları mevcuttur. Etki süresi 1-3 saattir. Epinefrin ilavesi ile beraber etki süresi uzamaktadır. Ayrıca epinefrin lidokainin absorpsiyonunu yavaşlatarak kan seviyesini azaltır ve sistemik toksik reaksiyon meydana gelme potansiyelini minimize eder.

Farmakodinamik

Lidokain lokal anestezi etkisini sinir hücresi membranının sodyum ve potasyum iyon geçirgenliğini değiştirerek gösterir. İlacın anestezi etkisi 2-5 dakika içinde ortaya çıkar ve en az 15 dakika sürer (33).

Farmakokinetik

Absorpsiyon hızı ve derecesi ilacın dozuna, uygulanan bölgeye ve uygulama süresine göre değişiklik gösterir. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması ilacın ve α 1-asit-glikoprotein konsantrasyonuna bağlıdır. Deri ve mukozadan absorbe olan lidokain belli başlı olarak karaciğerde metabolize olur. İlacın yaklaşık % 90'ı metabolitleri şeklinde, %10'u değişmeden idrarla atılır. Doz aralığı 4 - 7 mg/kg (33).

Kesin Kontrendikasyonları:

1. Bilinen alerji öyküsü olanlar,
2. Malign hipertermi hikâyesi olanlar,
3. Siddetli sinoatriyal, atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar (33).

Relatif Kontrendikasyonları

Lidokain HCl ağır kalp yetersizliği, hipovolemi, sok ve karaciğer ile böbrek yetersizliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda doz yarıya indirilmelidir.

Yan Etki

Başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizatri, nistagmus, dezoryantasyon gibi nispeten hafif SSS belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer hastalığı ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmalıdır (33,35).

Prilokain

İlk defa 1959 yılında Löfgren ve Tegner tarafından sentez edilen prilokain, lidokainin sekonder amin analogudur. Lidokain kadar potenttir, fakat aminoamid lokal anestetikler içinde en az toksik olanıdır. Prilokain etkinliği hızlı başlar, orta uzunlukta devam eder ve ileti blokajını derin bir şekilde sağlar. Akciğer, karaciğer ve böbreklerde hızla metabolize olan prilokain, metabolizması sırasında aminofenol son ürününe biyotransforme olur. Bu bileşik ise hemoglobini methemoglobine okside ederek siyanoza neden olur, bu nedenle total doz 600 mg aşmamalıdır zaten bu doz RİVA için gerekenin çok üzerinde bir dozdur. RİVA için önerilen prilokain dozu 3-4 mg/kg'dır (32,34).

Parasetamol

Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Analjezik ve antipiretik olarak aspirine alternatiftir, ancak aspirinin anti-inflamatuvar etkinliğine sahip değildir. Bu nedenle inflamatuvar durumların tedavisinde etkin değildir. Aspirinin yan etkilerinden çoğuna sahip olmaması nedeniyle pek çok alanda kullanılmaktadır.

Parasetamol, ayrıca MSS üzerinde santral COX-3 inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (36). Parasetamolun etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol NSAİ'de tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz. Sonuç olarak parasetamolun olasılıkla COX-3 yoluyla

ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (37).

Parasetamolun farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. Doruk plazma konsantrasyonu 15 dakikalık 1 gram iv parasetamol infüzyonu sonucunda yaklaşık 30 µg/ml'dir. Oral alımı takiben 30-60 dakika içerisinde plazma tepe değeri elde edilir ve plazma yarı ömrü terapötik dozdan sonra 2 saattir. Tüm vücut sıvılarına eşit dağılır. İlk günün sonunda verilen dozun % 90-100'ü hepatik konjugasyona uğramış biçimde idrarla atılmış olur. En sık karşılaşılan yan etkisi deri döküntüleri ve alerjik reaksiyonlardır. En tehlikeli yan etkisi ise doza bağımlı olarak gelişen toksik hepatittir (38).

Parasetamolun etki mekanizmaları için öne sürülen bir teori de santral opioid yolları üzerinden etkili olabileceği yönündedir (39). Önerilen dozlarda parasetamol artmış bulantı, kusma ve solunum baskılanması gibi yan etki riskine sahip değildir. Parasetamol vücut sıvılarının çoğuna yayılır ve plazma proteinlerine % 25 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilip, glukuronid ve sülfat konjugatları şeklinde idrarla atılır. Farklı etki mekanizması nedeniyle böbrek fonksiyonlarını da etkilemez (40).

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi kliniğine başvurmuş el ve ön kol cerrahisi yapılacak olan erişkin hastalar değerlendirmeye alındı. Çalışma protokolü II. Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğu Karadeniz Teknik Üniversitesi etik kurulunca (29.06.2009 tarihinde ve 2009/102 kayıt nolu) onaylandıktan sonra hastalar seçilerek çalışmaya alındı. Hastalar uygulanacak anestezi yöntemi ve sonuçlarıyla ilgili bilgilendirilip yazılı onamları alındı. Anamnez ve fizik muayene ile rutin değerlendirme yapıldıktan sonra, Amerikan Anestezistler Cemiyetinin önerdiği preoperatif fiziksel durum sınıflamasına (ASA) göre sınıflandırılarak ASA I ve II olan erişkin hastalar çalışmaya dâhil edildi. Yaşları 18-60 arasında değişen toplam 46 hastaya rejyonal intravenöz anestezi (RİVA) uygulandı.

ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması: (41)

ASA I: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında sorunu olmayan sağlıklı bir kişi.

ASA II: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.

ASA III: Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi.

ASA IV: Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi.

ASA V: Ameliyat olsada olmasada 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi.

ASA VI: Beyin ölümü gelişmiş, organ alınmaya uygun hastalar.

E: Acil cerrahi girişim gerektiren hastalar ASA sınıflamasının yanında E olarak belirtilir.

Parasetamol, prilokain ve lidokaine karşı bilinen alerji öyküsü, tromboflebit ve arteriosklerotik damar hastalıkları, Raynaud hastalığı, arteriyovenöz fistül, skleroderma, orak hücreli anemi, opere edilecek ekstremitede geniş yanık, laserasyon ve enfeksiyon, miyastenia gravis, epilepsi, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, önceden geçirilmiş tromboemboli hikâyesi olup antikogülan tedavi alan, dekompanse kalp yetersizliği olup dijitalize edilen, gebeliği bulunan ve anestezi tekniğini kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ameliyattan 8 saat önce aç kalmaları belirtildi ve premedikasyonda hastalara intramuskuler 0.1 mg/kg midazolam uygulandı. Operasyon öncesinde uygulanacak anestezi tekniği hakkında bilgi verildi. Hasta operasyon hazırlık odasına alınıp, girişim yapılmayacak olan ekstremitenin el sırtından 20 gauge intravenöz kanül ile ven kanülasyonu yapıp kristaloid infüzyonuna başlandı. Girişim planlanan ekstremitede ise el sırtına 22 gauge intravenöz kanül yerleştirilerek tespit edildi. Operasyon masasına alınan hastaların demografik verileri kaydedildi. Operasyona alınan hastalara rutin standart monitorizasyon (Non-invaziv arteriyel tansiyon, Elektrokardiyografi ve Periferik Oksijen Saturasyonu) uygulandı. Her hastadan önce standart olarak % 2'lik 20 mL lidokain (ARİTMAL % 2 Ampul; Biosel) ile % 2'lik 20 mL prilokain (CITANEST % 2 Flakon; AstraZeneca) birleştirilerek % 1 erlik lidokain-prilokain karışımı [Baz solüsyonu (BS)] elde edildi. Operasyon planlanan kol önce 3 dakika süreyle elevasyonda tutulup ardından Esmarch bandajı distalden proksimale doğru sıkıca sarılarak kansızlaştırma işlemi tamamlandı. Çift manşonlu turnikenin (Tourniquet 5800 ELC, UMB 36 Medizintechnik, GmbH, Germany) proksimal manşonu aynı koldan ölçülen sistolik arteriyel kan basıncının 100 mmHg üzerinde olacak şekilde veya 300 mmHg basınca kadar şişirildi. Daha önceden ziyaret edilen ve premedikasyonu verilerek ön hazırlığı yapılan hastalar rastgele 2 gruba (randomizasyonu sağlamak için) kapalı zarfta; farklı iki renkte kâğıtların çekilmesi ile ayrıldı. Lidokain-prilokain Grup'unda (Grup K) (n=23) BS den her 10 kg için 1.5 mL alınan serum fizyolojikle 40 mL'ye tamamlandı. Lidokain-prilokin + iv parasetamol Grup'unda (Grup P) (n=23) yine her 10 kg için 1.5 mL alınacak BS içine her 10 kg için 1mL iv parasetamol (Perfalgan 1000 mg/100ml flakon, Bristol-Myers Squibb; Fransa) ekleyerek karışım serum fizyolojikle 40 mL'ye tamamlandı.

Girişim planlanan eldeki kanülden turnike şişirildikten hemen sonra her grup için hazırlanmış olan solüsyon, solüsyonların içeriğini bilmeyen anestezi doktoru tarafından 90

saniyede enjekte edildi. Enjeksiyonun bitiminden itibaren duyuşal bloğun oluőma sũresi her 30 saniyede bir median, radial ve ulnar sinirin dermatomlarında belirlenen 6 bũlgede, 22 G kısa iğne yardımı ile pin-prick testi yapılarak belirlendi. Bu dermatomlarda iğne batırılarak yapılan pin-prick testinde ağrı duyusunun kaybolduğu zaman, duyuşal blok baēlama zamanı olarak kaydedildi. Motor bloğun oluőma sũresi, ilaē enjeksiyonundan hastaların parmaklarını hareket ettiremediği zamana kadar geēen sũre olarak kaydedildi. Tũm dermatomlarda duyuşal blok oluőtuktan sonra distaldeki turnike 300 mmHg basınca Şişirilip proksimaldeki turnike aēılarak operasyon baēlatıldı. Turnikeden önce, turnike konduktan hemen sonra ve enjeksiyonun 5, 10, 15, 20 ve 40. dakikalarında kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen basıncı (SpO₂) değerleri kaydedildi. Turnike ağrısının değerlendirilmesi, 0-10 arası puanlanmış ağrı değerlendirme skalası olan visual analog skala (VAS) ile sedasyon durumunun değerlendirilmesi 1-6 arası puanlanmış Ramsey sedasyon skalası (RSS) ile motor bloğun derecesinin değerlendirilmesi 0-3 arası puanlanmış Modifiye Bromage skalası (MBS) ile yapıldı. VAS değeri 3 ve üzeri olanlara 1 µgr/kg dozda fentanil uygulanıp ilk analjezik verilme zamanı ve dozu kaydedildi.

Grsel Analog Skala (VAS): 10 cm'lik çizgi skala üzerinde 0=hiē ağrı olmaması, 10=dayanılmaz Őiddette ağrı olacak Şekilde görsel olarak değerlendirildi.

Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)

1 Puan: *Huzursuz, ajite hasta*

2 Puan: *Koopere, oryante, sakin hasta*

3 Puan: *Sadece emirlere uyan hasta*

4 Puan: *Uyuyan, glabellaya vurma ve yũksek sese hemen yanıt veren hasta*

5 Puan: *Uyuyan, glabellaya vurma ve yũksek sese yavaş yanıt veren hasta*

6 Puan: *Ağrılı uyarılara yanıtız hasta*

Modifiye Bromage Skalası (MBS)

0 Puan: Motor blok yok, hasta elin ve dirseğini tam olarak fleksiyona getirebilir

1 Puan: Sadece dirseğini ve el bileğin hareket ettirebilir, kolunu düz olarak kaldıramaz

2 Puan: Dirseğin bükemez, sadece elini oynatabilir.

3 Puan: El bileğini ve başparmağını oynatamaz, tam paralizisi vardır

Turnike, anestezik ajan enjeksiyonundan sonra en az 20 dakika süreyle indirilmedi ve 2 saatten daha uzun süre basınçta uygulanmasına da izin verilmedi. Turnike açılmasından sonra radial, median ve ulnar sinir dermatomlarında pin-prick testi ile ağrı duyusunun geri döndüğü zamana kadar geçen süre, duyu blok geri dönüş süresi; hastanın parmaklarını oynatabildiği zamana kadar geçen süre motor blok geri dönüş süresi olarak kaydedildi. Turnike açılmasından sonraki 30. dakikada, 2. ve 4. saatlerde ve hastane çıkışında KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂, VAS ve sedasyon değerleri ve yan etkiler kaydedildi. Operasyon sonrası VAS değeri 3 ve üzeri olanlara 75 mg intramuskuler diklofenak sodyum uygulandı.

Hastaların taburculukları sırasında analjezi ve konfor açısından memnuniyeti soruldu ve 0 ile 10 arasında puan vermeleri söylenerek; hasta memnuniyeti ölçüldü.

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi "*Statistical Package for Social Scienses*" (*SPSS*) *for Windows Release 9.0* programı kullanılarak yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında *Ki-kare*, ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uygunluk *Kolmogorov-Smirnov testi* ile karşılaştırıldı, normal dağılıma uyuyorsa *student's t testi*, uymuyorsa *Mann-Whitney-U testi* kullanıldı. Başlangıçtan itibaren devam eden ölçümlerin karşılaştırılmasında *tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi* veya *Friedman testi* kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama standart sapma ile sayımla elde edilen veriler ise % olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

El ve ön kol patolojileri olan toplam 46 hasta el cerrahisi tarafından bilgilendirilmiş yazılı onamları alındıktan sonra rejyonel intravenöz anestezi (RİVA) altında cerrahiye alındı. Hastaların tümünde RİVA başarı ile uygulandı. Hastalar protokol gereği iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik veriler (Tablo 1), operasyon ve turnike süreleri (Tablo 2) açısından fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 1. Demografik Veriler ($p>0.05$)

	<i>Grup P</i> (<i>n=23</i>)	<i>Grup K</i> (<i>n=23</i>)
<i>Yaş (yıl)</i>	34.30±12.52	35.43±9.64
<i>Ağırlık (kg)</i>	72.39±13.96	75.26±13.50
<i>Boy (m)</i>	1.70±0.09	1.69±0.11
<i>VKİ (kg/m²)*</i>	24.85±4.60	26.33±3.32
<i>Cinsiyet</i>	<i>Erkek</i>	14(%61)
	<i>Kadın</i>	13(%57)
<i>ASA</i>	<i>I</i>	9(%39)
	<i>II</i>	10(%43)
		21(%91)
		2(%9)
		20(%87)
		3(%13)

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi (Ağırlık/Boy²)

Tablo 2. Operasyon Süreleri ve Turnike Süreleri ($p>0.05$)

	<i>Grup P</i> (<i>n=23</i>)	<i>Grup K</i> (<i>n=23</i>)
<i>Operasyon Süreleri (dk)</i>	43.74±12.84	54.34±14.20
<i>Turnike Süreleri (dk)</i>	52.78±13.99	59.28±15.72

Motor ve Duyusal Blok Değerlendirilmesi

Duyusal Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan Sonra Geri Dönüş Zamanları

Gruplar arasında duyuşsal blok başlangıç zamanı (Tablo 3) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında turnike açıldıktan sonra duyuşsal blok geri dönüş zamanı (Tablo 3) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Duyusal Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan Sonra Geri Dönüş Zamanları (P>0.05)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Duyusal blok başlama zamanı (dk)</i>	5.83±1.77	5.00±1.50
<i>Turnike Açıldıktan Sonra</i>		
<i>Duyusal Blok Geri dönüş zamanı (dk)</i>	7.17±2.26	6.35±2.21

Modifiye Bromage Skalası (MBS)

Grupların başlangıç MBS (Tablo 4) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, MBS ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. Grupların Modifiye Bromage Skalası (MBS) Değerleri (P>0.05)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	0	0
<i>Turnike Öncesi</i>	0	0
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	0	0
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	3	3
<i>5.Dakika</i>	3	3
<i>10.Dakika</i>	3	3
<i>15.Dakika</i>	3	3
<i>20.Dakika</i>	3	3
<i>40.Dakika</i>	3	3
<i>Turnike Açılması</i>	3	3
<i>30.Dakika</i>	0	0
<i>2.Saat</i>	0	0
<i>4.Saat</i>	0	0
<i>Taburcu Öncesi</i>	0	0

Motor Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan Sonra Geri Dönüş Zamanları

Gruplar arasında motor blok başlangıç zamanı (Tablo 5) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında turnike açıldıktan sonra motor blok geri dönüş zamanı (Tablo 5) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. Motor Blok Başlama ve Turnike Açıldıktan sonra Geri Dönüş Zamanları (P>0.05)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Motor blok başlama zamanı (dk)</i>	9.43±2.19	8.13±3.18
<i>Turnike Açıldıktan Sonra Motor blok Geri dönüş zamanı (dk)</i>	8.13±2.50	7.96±1.97

İlk Analjezik Gereksinim Zamanları ve Toplam Analjezik Tüketim Miktarları

İlk Analjezik Gereksinim Zamanı

İlk analjezik gereksinim zamanı (Tablo 6) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Post-op İlk Analjezik Gereksinim Zamanı

Post-op ilk analjezik gereksinim zamanı (Tablo 6) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Toplam Analjezik Tüketim Maliyeti

Toplam analjezik tüketim maliyeti (Tablo 6) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. İlk Analjezik Gereksinim Zamanları ve Toplam Analjezik Tüketim Maliyeti (P>0.05)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>İlk analjezik gereksinim zamanı (dk)</i>	38.75±2.50	39.00±4.18
<i>Post-op ilk analjezik gereksinim zamanı (dk)</i>	91.00±34.95	91.13±35.36
<i>Toplam analjezik tüketim maliyeti (Kuruş)</i>	64.48±26.96*	66.48±27.14*

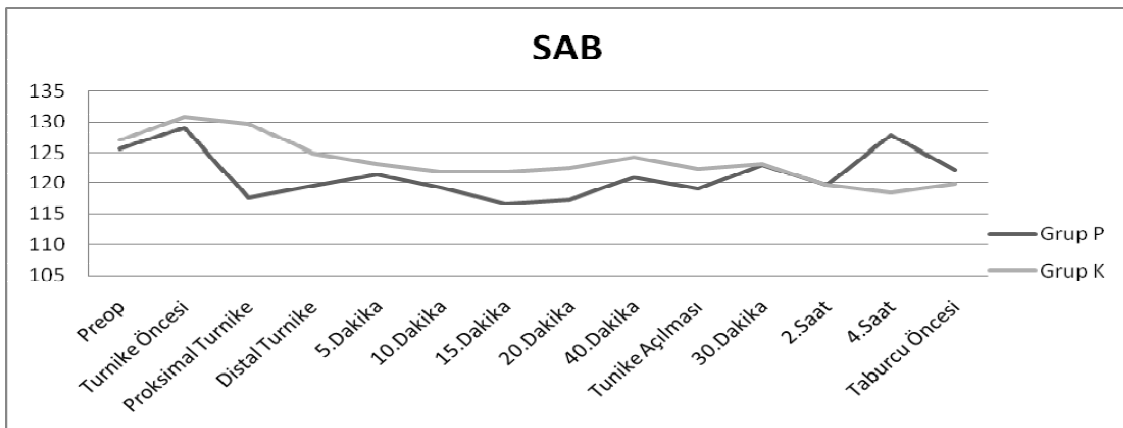
*:para birimi olarak Kuruş alınmıştır. İlaçların fiyatı, 01.09.2010 tarihli liste fiyatıdır.

Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Grupların başlangıç SAB (Tablo 7, Şekil 1) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, SAB ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg) ($P>0.05$)

	Grup P (n=23)	Grup K (n=23)
<i>Preop</i>	125.61±15.49	127.04±18.06
<i>Turnike Öncesi</i>	129.09±16.62	130.87±19.08
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	117.57±35.20	129.74±18.02
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	119.48±27.87	124.87±17.20
<i>5.Dakika</i>	121.39±11.83	123.17±17.96
<i>10.Dakika</i>	119.26±12.28	121.91±16.01
<i>15.Dakika</i>	116.57±11.88	121.83±17.32
<i>20.Dakika</i>	117.22±11.43	122.48±16.93
<i>40.Dakika</i>	121.00±11.20	124.23±18.29
<i>Turnike Açılması</i>	119.04±13.25	122.39±18.60
<i>30.Dakika</i>	123.04±14.60	123.13±16.03
<i>2.Saat</i>	119.60±12.67	119.60±12.67
<i>4.Saat</i>	127.86±9.06	118.33±14.04
<i>Taburcu Öncesi</i>	122.26±6.79	119.83±7.50



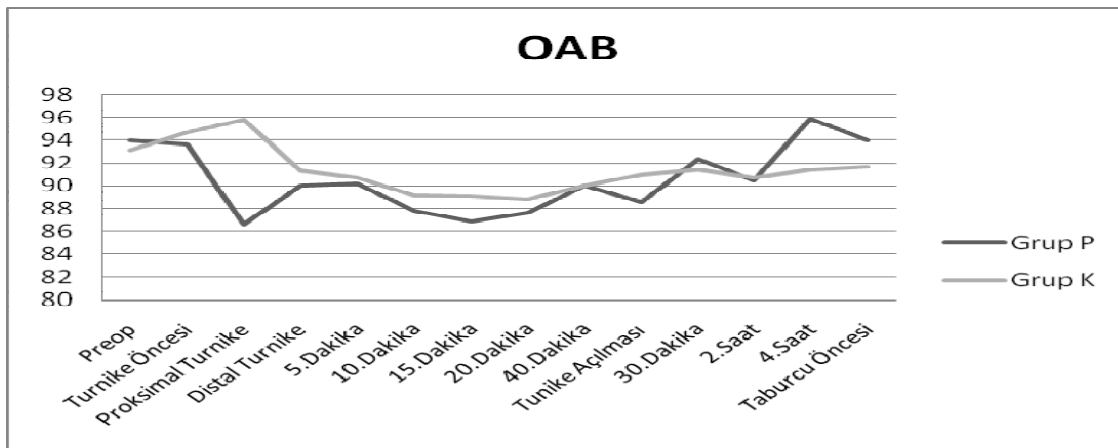
Şekil 1. Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg)

Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Grupların başlangıç OAB (Tablo 8, Şekil 2) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, OAB ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 8. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri (mmHg) ($P>0.05$)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	94.01±11.62	93.14±10.64
<i>Turnike Öncesi</i>	93.61±15.43	94.70±12.99
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	86.58±20.30	95.81±10.89
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	90.06±12.09	91.36±11.11
<i>5.Dakika</i>	90.20±9.17	90.68±10.57
<i>10.Dakika</i>	87.78±8.68	89.12±10.73
<i>15.Dakika</i>	86.86±8.49	89.10±11.41
<i>20.Dakika</i>	87.59±9.95	88.80±11.76
<i>40.Dakika</i>	90.03±13.30	90.02±12.02
<i>Turnike Açılması</i>	88.52±10.39	90.99±13.94
<i>30.Dakika</i>	92.32±10.77	91.41±12.57
<i>2.Saat</i>	90.49±10.72	90.70±7.70
<i>4.Saat</i>	95.94±3.47	91.39±10.96
<i>Taburcu Öncesi</i>	94.03±7.79	91.64±5.53



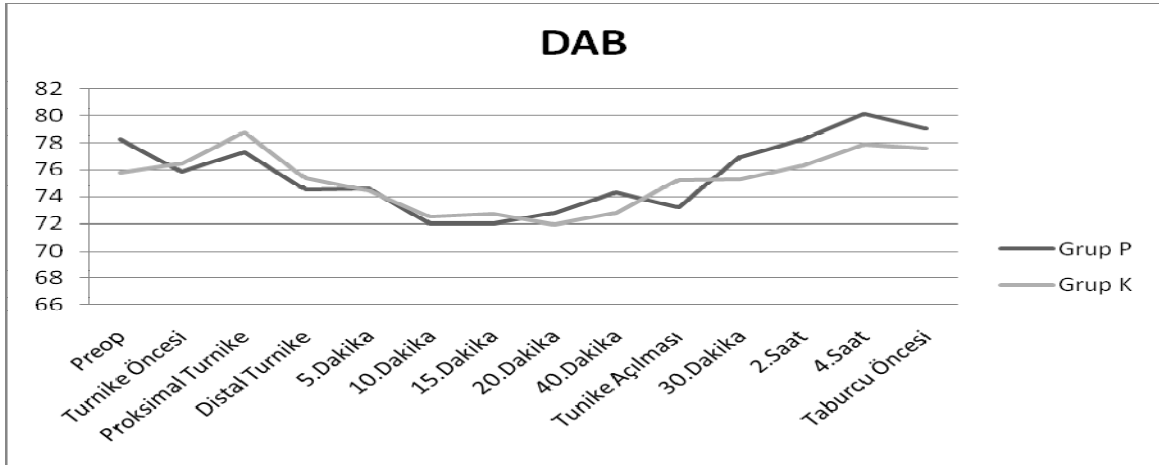
Şekil 2. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri (mmHg)

Diastolik Arter Basıncı (DAB)

Grupların başlangıç DAB (Tablo 9, Şekil 3) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, DAB ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 9. Grupların Diastolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg) ($P>0.05$)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	78.22±10.65	75.78±9.75
<i>Turnike Öncesi</i>	75.87±18.85	76.48±11.26
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	77.30±10.44	78.78±9.55
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	74.52±9.68	75.35±8.80
<i>5.Dakika</i>	74.61±8.90	74.43±8.09
<i>10.Dakika</i>	72.04±8.14	72.48±9.42
<i>15.Dakika</i>	72.00±7.99	72.73±10.16
<i>20.Dakika</i>	72.78±9.99	71.96±10.30
<i>40.Dakika</i>	74.29±12.66	72.77±10.16
<i>Turnike Açılması</i>	73.26±10.70	75.26±10.80
<i>30.Dakika</i>	76.96±10.23	75.30±12.00
<i>2.Saat</i>	78.26±5.05	76.30±6.37
<i>4.Saat</i>	80.14±5.18	77.92±10.10
<i>Taburcu Öncesi</i>	79.04±6.26	77.57±5.58



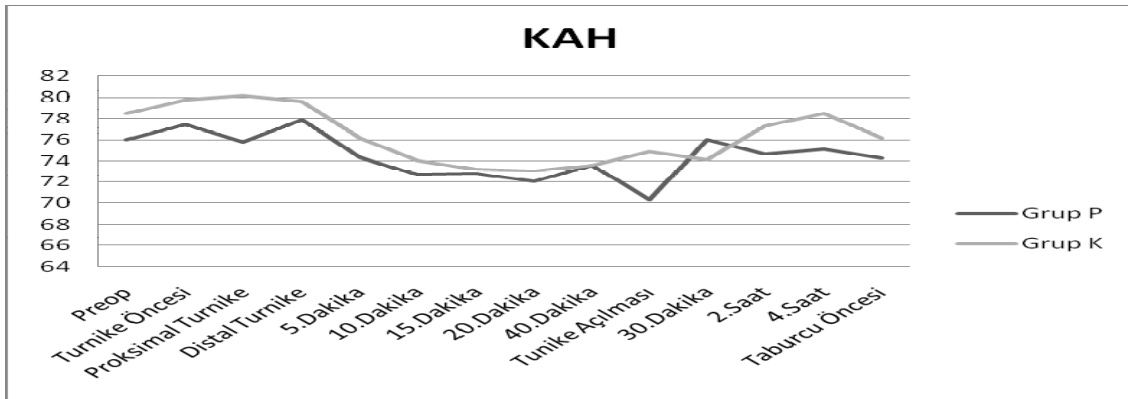
Şekil 3. Grupların Diastolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg)

Kalp Atım Hızı (KAH)

Grupların başlangıç KAH (Tablo 10, Şekil 4) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, KAH ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Grupların Kalp Atım Hız Değerleri (atım/dakika) ($P>0.05$)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	76.00±13.34	78.52±12.78
<i>Turnike Öncesi</i>	77.48±13.57	79.78±14.46
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	75.78±15.12	80.17±15.50
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	77.87±14.54	79.65±14.41
<i>5.Dakika</i>	74.39±15.96	76.17±13.03
<i>10.Dakika</i>	72.70±15.60	74.04±13.62
<i>15.Dakika</i>	72.78±13.45	73.22±13.08
<i>20.Dakika</i>	72.04±14.31	73.09±13.06
<i>40.Dakika</i>	73.57±12.53	73.59±14.79
<i>Turnike Açılması</i>	70.26±13.13	74.91±11.06
<i>30.Dakika</i>	76.00±8.88	74.13±12.58
<i>2.Saat</i>	74.65±9.26	77.30±9.40
<i>4.Saat</i>	75.14±6.44	78.50±6.04
<i>Taburcu Öncesi</i>	74.26±8.08	76.17±8.50



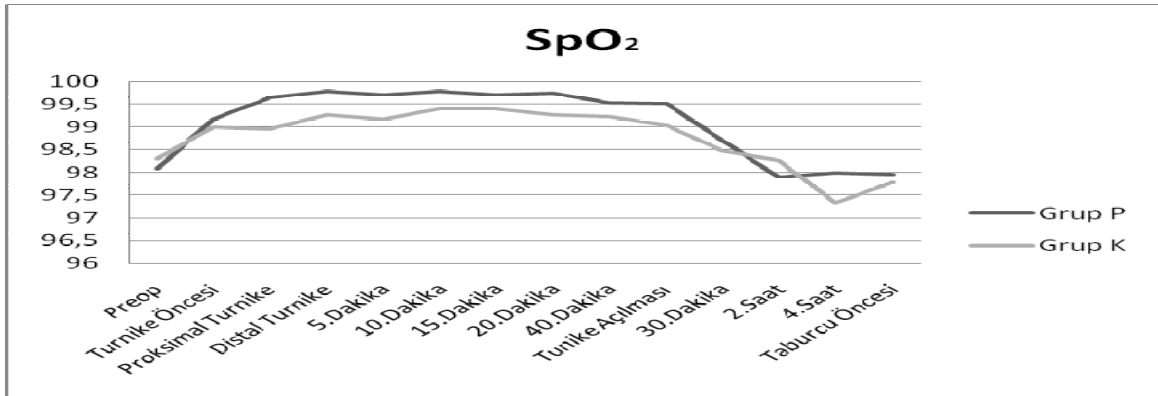
Şekil 4. Grupların Kalp Atım Hız Değerleri (atım/dakika)

Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Grupların başlangıç SpO₂ (Tablo 11, Şekil 5) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, SpO₂ ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 11. Grupların Periferik Oksijen Saturasyonları Değerleri (%) (P>0.05)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	98.09±1.41	98.30±1.52
<i>Turnike Öncesi</i>	99.17±1.02	99.00±1.27
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	99.65±0.71	98.96±1.66
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	99.78±0.52	99.26±1.01
<i>5.Dakika</i>	99.70±0.56	99.17±1.30
<i>10.Dakika</i>	99.78±0.52	99.39±0.89
<i>15.Dakika</i>	99.70±0.64	99.39±0.94
<i>20.Dakika</i>	99.74±0.62	99.26±1.05
<i>40.Dakika</i>	99.53±0.64	99.23±1.02
<i>Turnike Açılması</i>	99.52±1.08	99.04±1.33
<i>30.Dakika</i>	98.70±1.22	98.48±1.20
<i>2.Saat</i>	97.90±1.04	98.27±0.90
<i>4.Saat</i>	98.00±2.00	97.33±0.57
<i>Taburcu Öncesi</i>	97.95±1.24	97.79±0.89



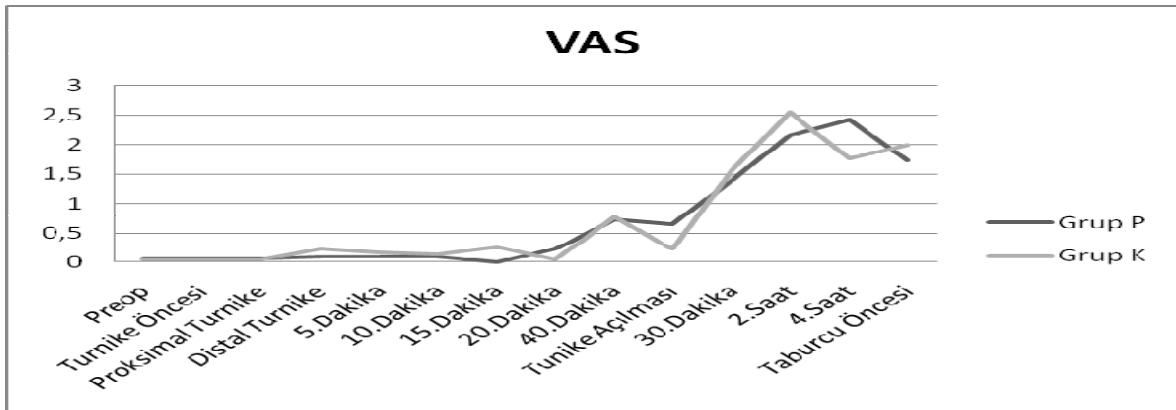
Şekil 5. Grupların Periferik Oksijen Saturasyonları Değerleri (%)

Grupların Visual Analog Skala (VAS) Değerleri

Grupların başlangıç VAS (Tablo 12, Şekil 6) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, VAS ortalamaları parasetamol grubunda biraz daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Diğer dönemlerde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Grupların Visual Analog Skala Değerleri (0-10) ($P>0.05$)

	<i>Grup P</i> (n=23)	<i>Grup K</i> (n=23)
<i>Preop</i>	0.06±0.25	0.04±0.45
<i>Turnike Öncesi</i>	0.05±0.31	0.04±0.35
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	0.05±0.38	0.04±0.21
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	0.09±0.29	0.22±0.52
<i>5.Dakika</i>	0.09±0.29	0.17±0.65
<i>10.Dakika</i>	0.09±0.29	0.13±0.46
<i>15.Dakika</i>	0.17±0.49	0.26±0.75
<i>20.Dakika</i>	0.22±0.59	0.04±0.21
<i>40.Dakika</i>	0.73±1.53	0.78±1.38
<i>Turnike Açılması</i>	0.65±0.93	0.22±0.60
<i>30.Dakika</i>	1.39±1.40	1.57±1.20
<i>2.Saat</i>	2.17±0.88	2.55±1.50
<i>4.Saat</i>	2.42±1.13	1.77±1.36
<i>Taburcu Öncesi</i>	1.73±0.54	2±1.11



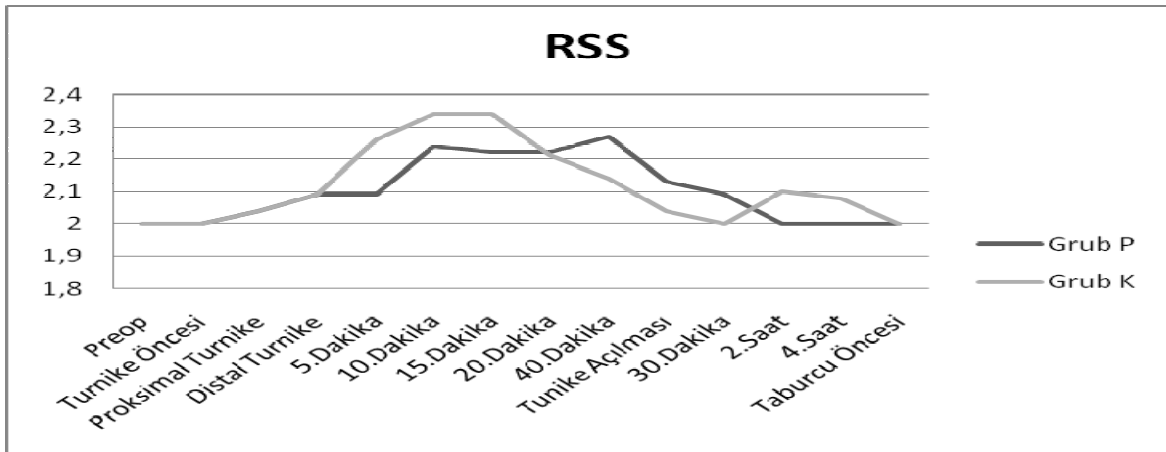
Şekil 6. Grupların Visual Analog Skala Değerleri (0-10)

Ramsey Sedasyon Skoru (RSS)

Grupların başlangıç RSS (Tablo 13, Şekil 7) değerleri benzerdi. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, aynı zaman ölçümleri karşılaştırıldığında, RSS ortalamaları ve diğer dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Grupların Ramsey Sedasyon Skoru Değerleri ($P>0.05$)

	Grup P (n=23)	Grup K (n=23)
<i>Preop</i>	2±0	2±0
<i>Turnike Öncesi</i>	2±0	2±0
<i>Proksimal Turnike Uygulaması</i>	2.04±0.21	2.04±0.21
<i>Distal Turnike Uygulaması</i>	2.09±0.29	2.09±0.29
<i>5.Dakika</i>	2.09±0.29	2.26±0.69
<i>10.Dakika</i>	2.24±0.21	2.34±0.71
<i>15.Dakika</i>	2.22±0.60	2.34±0.71
<i>20.Dakika</i>	2.22±0.60	2.21±0.52
<i>40.Dakika</i>	2.27±0.70	2.14±0.47
<i>Turnike Açılması</i>	2.13±0.45	2.04±0.20
<i>30.Dakika</i>	2.09±0.41	2±0
<i>2.Saat</i>	2±0	2.1±0.31
<i>4.Saat</i>	2±0	2.08±0.29
<i>Taburcu Öncesi</i>	2±0	2±0



Şekil 7. Grupların Ramsey Sedasyon Skoru (RSS) Değerleri

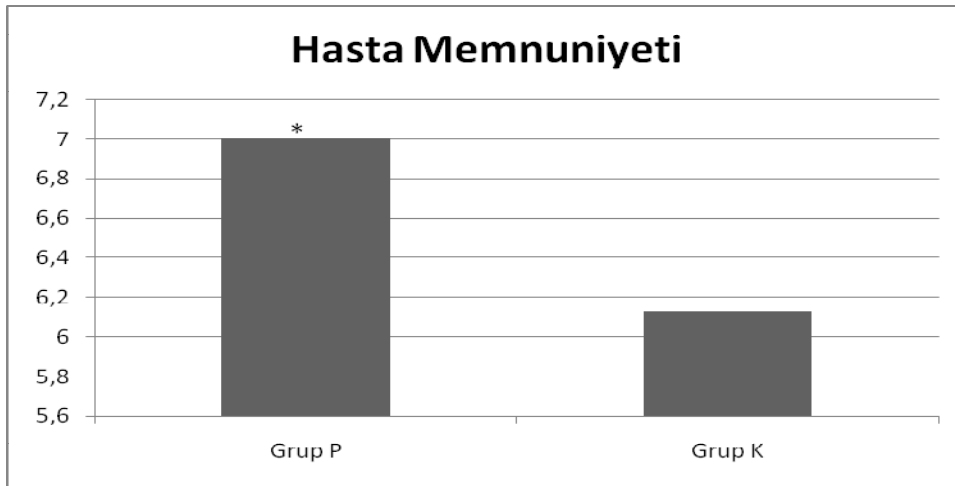
Hasta Memnuniyeti

Grup P’de ki (Tablo 14) hasta memnuniyeti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P=0.024$).

Tablo 14. Grupların Hasta memnuniyeti Değerleri (0-10) ($P<0.05$)*

	<i>Grup P</i> (<i>n=23</i>)	<i>Grup K</i> (<i>n=23</i>)
<i>Hasta memnuniyeti</i>	7.00±1.24	6.13±1.29

* $P=0.024$



Şekil 8. Grupların Hasta memnuniyeti Değerleri

*: ($p<0.05$)

Yan Etkiler

Her iki grupta da herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

RİVA, diğer periferik sinir bloklarına göre kolay uygulanabilmesi, güvenilir olması, cerrahi sırasında kan kaybının minimal düzeyde tutulabilmesi, genel anesteziye oranla maliyetinin düşük olması, ameliyat sonrası komplikasyonlarının az olması, derlenmenin hızlı olması, kolay uygulanabilmesi nedeniyle bir saat ya da daha kısa süren üst ekstremitte cerrahisinde tercih edilen bir yöntemdir (1,42,43). Ancak intraoperatif dönemde olan sızıntılar ve turnikenin erken açılması halinde lokal anesteziyelere ait sistemik toksik etkilerin izlenmesi, turnike ağrısı, operasyon sonrası ihtiyaç duyulan analjezi gereksinimini yeterli ölçüde sağlayamaması bu tekniğin kullanımını kısıtlayan nedenler arasında sayılabilir (42). RİVA ile ilgili mevcut tartışmalardan en önemlisi, tekniği uygularken kullanılacak en uygun ilaç seçimidir. Tüm lokal anesteziyelere uygun doz ve konsantrasyonda kullanıldığında yeterli analjezi sağlayabilirse de, uygulama sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle bazı lokal anestezi ajanlarının kullanımı sınırlandırılmıştır. RİVA'nın uygulamasının ilk başladığı günlerden bu yana en çok kullanılan lokal anestezi ajanı prilokain ve lidokain olmuştur, bunun yanında kullanılan diğer lokal anestezi ajanları; prokain, klorprokain, mepivakain, bupivakain ve artikaindir (1,16,31,44,45). Bupivakain kullanımında santral sinir sistemi ve kardiyak yan etkilerin (kardiyak arrest v.b.) görülmesi ve turnike kaçağı olmamasına rağmen toksisite görülebilmesi nedeniyle Food And Drug Administration (FDA) tarafından 1983'te rejyonel intravenöz anestezi de kullanımı yasaklanmıştır (46).

Lokal anesteziyelerin yan etkilerini azaltmak, etkinliğini arttırmak, düşük konsantrasyon ve düşük dozda yeterli etkinin oluşmasını desteklemek ve metabolizmasını yavaşlatmak için, lokal anesteziyelere kombine edilmektedir. Prilokainin kimyasal yapısı, in vitro ve in vivo koşullardaki lokal anestezi etkisinin gücü ve vücuttaki metabolizması yönünden lidokain'e benzer (33). Lokal anestezi kombinasyonlarında, uzun etkili lokal anesteziyelere kısa etkili lokal anestezi eklemek duyuşsal blok başlama zamanını

kısaltmakta fakat geri dönüş zamanlarında farklılıklar göstermektedir. Motor blok ise duysal bloktan daha önce kalkmakta buda; kişiler arası farklılıklar göstermekte ve klinik ihtiyaca göre biçimlenmektedir (47). Freitag ve arkadaşlarının (48) ropivakain'e prilokain ekleyerek yaptıkları aksiler blok çalışmasında, duysal ve motor blok sürelerinin uzadığını bildirmişlerdir. Biz bu RİVA çalışmamızda lokal anestezi etkisi lidokain' den daha geç başlaması ve uzun sürmesi nedeniyle; etkinin erken başlaması, uzun sürmesi ve metabolitlerinden sakınmak amacıyla bu iki lokal anesteziyi kombine ettik.

RİVA'nın başarılı olmasında lokal anestezi ajanının, uygulanacak dozun ve adjuvan ajanın seçimi yanında kullanılan turnikenin de önemi büyüktür. Çünkü yeterli basınçta tutulamayan turnike lokal anestezi ajanının sistemik dolaşıma geçmesine ve toksik reaksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Genellikle turnike kaçağının önlenmesi için turnike basıncının sistolik arter basıncından 100-150 mmHg yüksek ya da 250-300 mmHg basınçta olması, ekstremitelerde distalde bir venin seçilmesi ve turnike sırasında lokal anestezi solüsyonunun ortalama 90 saniye içinde yavaş enjeksiyonu önerilmektedir (18,29,49). Biz de çalışmamızda turnike kaçağını önlemek için distal bir ven seçip turnike basıncını sistolik arter basıncından 100 mmHg fazla ya da 300 mmHg olacak şekilde şişirirken, enjeksiyonu yavaş bir şekilde 90 saniye içinde tamamladık.

Düşük konsantrasyon ve düşük dozda yeterli anestezi oluşmasını desteklemek amacıyla, lokal anesteziye farklı adjuvan ilaçlar ilave edilmektedir. Son yıllarda RİVA'da duysal ve motor bloğun oluşumunu hızlandırmak, anestezi kalitesini arttırmak ve operasyon sonrası analjezik gereksinimi azaltmak amacıyla alfa-2 agonistler (klonidin, deksmedetomidin), opioidler, kas gevşeticiler, NSAİ'ler (ketorolak, tenoksikam), sodyumbikarbonat, magnezyum sülfat, neostigmin eklenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (5,6,7,8,9,10,11).

Bigat ve ark. (6) ağrı oluşumunun fizyopatogenezinde rol olan inflamatuvar basamakları göz önünde bulundurarak bir steroid olan deksametazon ile yaptıkları RİVA çalışmasında; 3 mg/kg lidokaine ekledikleri 8 mg deksametazonun anestezi kalitesini arttırdığını aynı zamanda da operasyon sonrası ilk gün anlamlı derecede analjezi sağladığını görmüşlerdir.

RİVA uygulamalarında lidokaine nitrogliserin, lornoksikam, magnezyum sülfat, sisatrakuryum eklenerek yapılan çalışmalarda duysal ve motor blok başlangıç zamanlarının kısaldığı, duysal ve motor blok geri dönüş sürelerinin uzadığı, anestezi

kalitesinin arttığı ve postoperatif analjezik gereksinim süresinin uzadığı gösterilmiştir (8,50,51,52).

RİVA uygulamalarında lokal anesteziyelere non opioid ve opioid analjeziklerin eklenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar da vardır; Jones NC ve arkadaşları, prilokaine tenoxicam ilave ederek yaptıkları çalışmada toplam analjezik ihtiyacında azalma ve ağrı toleransında artış gözlemiştirler (53).

Hoffmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prilokaine sufentanil eklenen grupta duyuşsal blok başlangıç zamanı prilokain grubuna göre daha kısa bulunmuştur (54).

Gupta ve arkadaşlarının RİVA'da prilokaine düşük doz morfin (1 mg) eklendiğinde ağrı skorları ve postoperatif analjezik ihtiyacı bakımından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (55). Erciyes ve arkadaşları buna karşın 6 mg morfin ilave edildiğinde morfin eklenen grupta tek başına prilokain grubuna göre analjezi başlama süresinin daha kısa, anesteziden derlenme ve analjezi süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (11).

Literatüre bakıldığında, RİVA'da lokal anesteziyelere parasetamol eklenen az sayıda çalışma mevcuttur (56,57,58). Bizde çalışmamızda lidokain (1.5 mg/kg) ve prilokain (1.5 mg/kg)'dan oluşan grup ile bu solüsyona eklediğimiz parasetamol (1mg/kg)'dan oluşan iki grubu karşılaştırdık.

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (59). Parasetamol ün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonuna bağılı olarak ortaya çıktığı düşünölen yan etkileri oluşturmaz (60). Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİ ilaçlar gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3 ün parasetamolun ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (61).

Parasetamolun etki mekanizmasının prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolun olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, parasetamolun etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (55). Parasetamolun

bir enjektabl formunun varlığı, parasetamolun plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Parasetamolun platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur.

Bazı çalışmalarda, parasetamolun N-metil D-aspartat ve cannabinoid reseptörleri üzerinde antinociceptif etkileri için farklı mekanizmalar akla getirdi (62,63). Parasetamolun analjezik etkisi, kannabinoid reseptör antagonistleri ile önlendiği bulunarak, parasetamolun etki mekanizması için endokannabinoid sistem önerilmektedir (64,65,66).

Şen ve arkadaşları (64) yaptıkları RİVA çalışmasında, lidokain (3 mg/kg)'e 300mg iv Parasetamol eklerken; Çelik ve arkadaşları (65) lidokain (3mg/kg)'e 200 mg iv parasetamol eklemiştir. Ayrıca Ko ve arkadaşları (66) ise % 0.5 lik lidokain solüsyonuna 300 mg iv parasetamol eklemiştir. Bu üç çalışmada da toplam volüm 40 mL olarak belirtilmiştir. Biz ise lidokain (1.5 mg/kg) ve prilokain (1.5 mg/kg)' e 1 mg/kg iv parasetamol ekledik. Bizim çalışmamızda da toplam volüm 40 mL idi.

Şen ve arkadaşları (56) lidokain (3 mg/kg)'e 300mg iv parasetamol ekleyerek yaptıkları RİVA çalışmasında parasetamol eklenen grup ile kontrol grubu arasında, duyuşal blok başlangıç zamanları arasında fark bulamazken; operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanı, parasetamol eklenen grupta daha uzun olarak bildirmişlerdir.

Ko ve arkadaşları (58) ise %0.5 lidokain'e 300 mg iv parasetamol ekleyerek yaptıkları RİVA çalışmasında; parasetamol eklenen grup ile kontrol grubu arasında, duyuşal blok başlangıç zamanları parasetamol eklenen grubun daha kısa olmasına rağmen, operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanları açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çelik ve arkadaşlarının (57) lidokain (3 mg/kg)'e 200 mg iv parasetamol ekleyerek yaptığı diğeri bir çalışmada ise; duyuşal blok başlangıç zamanları ile operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanları arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Parasetamol eklenen grupların duyuşal blok başlama ve operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanlarına bakacak olursak; Şen ve arkadaşları (56) duyuşal blok başlama zamanını 5 ± 2 dakika, operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanını ise 8 ± 2 dakika olarak belirtmişlerdir. Ko ve arkadaşları (58) da duyuşal blok başlama zamanı 2.3 ± 1.4 dakika olarak belirtirken, operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanını 2.6 ± 1.0 dakika olarak belirtmişlerdir. Çelik ve arkadaşları (57) ise duyuşal blok başlama

zamanını 4.7 ± 2 dakika olarak, operasyon sonrası duyuşal blok geri dönme zamanını ise 3.3 ± 2.1 dakika olarak belirtmişlerdir. Biz ise çalışmamızda duyuşal blok başlama zamanını 5.83 ± 1.77 dakika, operasyon sonrası duyuşal blok geri dönüş zamanını 7.1 ± 2.2 dakika olarak bulduk.

Şen ve arkadaşları (56) yaptıkları yine aynı RİVA çalışmasında, motor blok başlangıç ve geri dönüş zamanları açısından kontrol grubu ile iv parasetamol eklenen grup arasında bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Çelik ve arkadaşları (57) da, motor blok başlangıç ve geri dönüş zamanları açısından kontrol grubu ile iv parasetamol eklenen grup arasında bir fark bulamadıklarını belirtirken; Ko ve arkadaşları (58) motor blok değerlendirmesi yapmamışlardır. Bizim çalışmamızda da motor blok başlangıç ve geri dönüş zamanları açısından, kontrol grubu ile iv parasetamol eklenen grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulamadık.

Şen ve arkadaşları (56) yaptıkları lidokaine (3 mg/kg) parasetamol (300 mg) ekleyerek yaptıkları RİVA çalışmasında; parasetamol eklenen grupta turnike ağrısı başlangıç zamanında ve ilk analjezik zamanında uzama bildirmişlerdir. Ko ve arkadaşlarının (58) % 0.5 lidokain'e parasetamol (300 mg) ekleyerek yaptıkları RİVA çalışması ile Çelik ve arkadaşlarının (57) lidokaine (3 mg/kg) parasetamol (200 mg) ekleyerek yaptıkları çalışmalarda; parasetamol eklenen grupta turnike ağrısı başlama zamanında uzama ve toplam analjezik ihtiyacında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Biz ise çalışmamızda turnike ağrısı, ilk analjezik zamanları ve toplam analjezik ihtiyaçları açısından; parasetamol eklenen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulamadık. Bunun sebebini irdeleyecek olursak; bir nedeninin, parasetamolun dozu olduğu kanısındayız. Çünkü yukarıda değindiğimiz diğer üç çalışma da parasetamolu 200 mg ve 300 mg standart olarak uygularken; biz ise her hastada 1 mg/kg dozunda kullandık. Bunu da hastalarımızın ortalama ağırlığı olan 72 kg ile ilişkilendirdiğimizde ortalama 72 mg parasetamol etmektedir. Diğer bir nedende, bizim uyguladığımız lokal anesteziik kombinasyonu (lidokain 1.5 mg/kg + prilokain 1.5 mg/kg) olabilir. Lokal anesteziik kombinasyonu parasetamolun etkisini maskeleyebilir.

Operasyon sonrası analjezik tüketimlerini karşılaştırdığımızda, Şen ve arkadaşları (56), Ko ve arkadaşları (58) ile Çelik ve arkadaşları (57) yaptıkları çalışmada parasetamol eklenen grubun analjezi ihtiyacında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Biz ise her iki grup

arasında analjezik ihtiyacı bakımından bir fark belirleyemedik. Bunun sebebi de yukarıda belirttiğimiz gibi parasetamolun dozunun düşük olması olabilir.

Bizim çalışmamızda ise, duyuşsal ve motor blok başlama ve sonlanma zamanlarında başta olmak üzere turnike ağrısında, intraop ve postop ağrı skalalarında, sedasyon skalalarında ve analjezik tüketimlerinde istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi. Yaptığımız SAB, OAB, DAB, KAH, SPO₂ takiplerinde de farklılık saptayamadık. Yalnızca hasta memnuniyetinde parasetamol eklediğimiz grupta, subjektif bir veri olan hasta memnuniyetinde, anlamlı (p=0.024) bir artışa rastladık. Bu farkın nedeninin; hasta memnuniyetini değerlendirdiğimiz skalanın objektif olmamasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Biz çalışmamızda hiçbir yan etkiye rastlamadık. Ko ve arkadaşları (58) % 0.5 lik lidokain ve %0.5 lik lidokain + 300 mg parasetamol kombinasyonunu karşılaştırarak yaptıkları çalışmada her hangi bir yan etki bildirmemişlerdir. Şen ve arkadaşları (56) ise %10 luk 3 mg/kg lidokain (n=20) ile %10 luk 3mg/kg lidokain + 300 mg parasetamol kombinasyonunu (n=20) karşılaştırdıkları çalışmada yan etki olarak mide bulantısı bildirmişlerdir. Sadece %10 luk lidokain (3mg/kg) uyguladıkları grupta 2 (%10) hastada , %10 luk lidokain (3 mg/kg) + parasetamol (300 mg) kombinasyonu uyguladıkları grupta ise 3 (%15) hastada mide bulantısı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yan etki görülmemesinin nedeni daha düşük dozda ve konsantrasyonda lokal anestezi kombinasyonu kullanmamızın etkisi olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak her iki grupta da yan etkiye rastlanmaması, hemodinamik olarak bir fark olmaması, cerrahi, anestezi ve analjezinin yeterli olması nedeniyle her iki solüsyonda hastalarda güvenle kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

RİVA'de lidokain-prilokain ile lidokain-prilokain+parasetamol gruplarının karşılaştırılmasında:

- Duyusal blok ve motor blok başlama süresi açısından her iki grup arasında bir fark bulunmadı.
- Postoperatif incelemede, duyuşal ve motor blok geri dönüş zamanları açısından da bir fark bulunmadı.
- VAS ve RSS değerleri açısından intraop ve postop dönemlerde gruplar arasında bir fark bulunmadı.
- Peroperatif değerlendirmelerde, grupların hemodinamik değerleri ve periferik O₂ saturasyon değerleri açısından bir fark bulunmadı.
- Hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı. IV parasetamol eklenen grubun hasta memnuniyeti kontrol grubuna göre daha yüksekti.
- Her iki grupta da yan etki görülmedi.
- Sonuç olarak; el ve/veya önkol cerrahisi için uygulanan rejyonel intravenöz anesteziye lidokain-prilokain solüsyonuna eklenen 1 mg/kg parasetamol anestezi ve analjezik açıdan klinik olarak fark oluşturmadı. Sadece subjektif bir değerlendirme olan hasta memnuniyetinde bir artış saptandı.

7. ÖZET

LİDOKAİN-PRİLOKAİN İLE YAPILAN REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİYE PARASETAMOL EKLENMESİNİN ANESTEZİ VE ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada, gününbirlik el ve/veya önkol cerrahisi planlanan hastalarda, iki farklı lokal anestezi solüsyonu ile RİVA uygulandı. Lidokain-prilokain karışımı ile lidokain-prilokain + parasetamol kombinasyonunun anestezi ve analjezi üzerine etkisi karşılaştırıldı.

18-60 yaşlarında, ASA I-II statüde 46 hasta rastgele 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup K, n=23) %1 lik 1.5 mg/kg lidokain ve %1 lik 1.5 mg/kg prilokain karışımı, parasetamol grubuna (Grup P, n=23) %1 lik 1.5 mg/kg lidokain, %1 lik 1.5 mg/kg prilokain ve 1mg/kg parasetamol kombinasyonu uygulandı.

Her iki gruptaki hastaların peroperatif olarak kalp atım hızları, sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları, periferik oksijen saturasyonları, VAS, sedasyon skorları, motor ve duyu blok başlama ve geri dönüş zamanları ve ilk analjezik gereksinim zamanları kaydedildi. Taburculuk öncesi hasta memnuniyetleri soruldu.

Hastaların peroperatif değerlendirmelerinde; operasyon ve turnike süreleri, duyu ve motor blok başlama ve geri dönüş zamanları, hemodinamik değerleri, SpO₂, VAS değerleri, ilk analjezik süreleri ve toplam analjezik miktarları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Sonuç olarak; el ve/veya önkol cerrahisi için uygulanan rejyonel intravenöz anestezide lidokain- prilokain solüsyonuna eklenen 1 mg/kg parasetamol anestezi ve analjezi açısından klinik olarak bir fark oluşturmadı. Sadece subjektif bir değerlendirme olan hasta memnuniyeti arttı.

8. SUMMARY

A COMPARISON OF THE EFFECTS THE ADDITION OF PARACETAMOL TO INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA TO BE APPLIED WITH LIDOCAINE-PRILOCAINE ON ANESTHESIA AND ANALGESIA

In this study, we performed RIVA with two different local anesthetic solution in patient scheduled for hand and/or forearm surgery. Lidocaine-prilocaine mixturation was compared with lidocaine-prilocaine + paracetamol combination for the effects on anesthesia and analgesia.

18-60 years, ASA I-II status, 46 patients randomly allocated two groups. The control group (Group K, n=23) 1.5 mg/kg of 1% lidocaine + 1.5 mg/kg of 1% prilocaine mixturation and paracetamol group (Group P, n=23) 1.5 mg/kg of 1 % prilocaine + 1.5 mg/kg of 1 % lidocaine and 1 mg/kg iv paracetamol combination were applied.

Peroperative heart rates, systolic, diastolic and mean arterial pressures, peripheral oxygen saturations, VAS, sedation scores, onset and duration times of the motor and sensory blocks and times of the first analgesic requirements of the each two groups were recorded. Before discharge patients were asked about their satisfaction.

Peroperative evaluation of the patients, operation and tourniquet times, onset and duration times of the sensory and motor block, hemodynamic values, SpO₂, the VAS scores and total analgesic consumption and the first analgesic time were not statistically significant difference in terms of quantities

As a result, the addition of 1 mg/kg of paracetamol to intravenous regional anesthesia which was applied lidocaine-prilocaine did not clinically occur any significant difference in anesthesia and analgesia. Patient satisfaction, only one subjective assessment, increased.

9. KAYNAKLAR

1. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd edition. Pennsylvania: Lea & Febiger Co; 1993, 1199-281.
2. Sean JE, Vonda B, Cephas PS. Intravenous regional anesthesia: a review. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 1998; 1: 2-9.
3. Süer AH, Daglı G, Cosar A. Morfin eklenmesi, RİVA' da lokal anestezi gereksinimini azaltır mı? Ağrı Dergisi 1997; 9: 38-42.
4. Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri 2007,151-166.
5. Turan A, Karamanlıoğlu B, Memis D, Kaya G, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using prilocaine and neostigmine. Anesth Analg 2002; 95: 1419-22.
6. Bigat Z, Boztug N. RİVA'da lidokain ve lidokain'e eklenen tenoksikam ve deksametazonun karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2004; 32: 200-06.
7. Kleinschmidt S, Stockl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 1997; 14: 40-6.
8. Turan A, Memis D, Karamanlıoğlu B, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. Anesth Analg 2005; 100: 1189-92.
9. Esmaoğlu A, Tercan E, Arıkan N, Bilen A, Ersoy Ö, Boyacı A: Rejyonel intravenöz anesteziye lokal anestezi solusyonuna vekuronyum eklenmesi. Türk Anest. ve Rean. Mecmuası 1995;23: 448-451
10. Solak M, Akturk G, Erciyes N, Ozen I, Colak M, Duman E. The addition of sodium bicarbonate to prilocaine solution during i.v. regional anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1991;35:572-74.
11. Erciyes N, Akturk G, Solak M, Dohman D: Morphine/prilocaine combination for intravenous regional anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 845-846.
12. Mulroy MF; Regional anesthesia: An illustrated procedural guide 2nd edition, London: Little Brown and Co, 1995; 181-187

13. Holmes CM: intravenous regional analgesia: A usefull metod of producing analgesia of the limbs. *Lancet* 1963;22(3): 245-247
14. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH: intravenous regional analgesia Lee's Synopsis of Anesthesia. 11th edition. Butterworth: Heinemann Ltd, 1993;157-186,648-650
15. Collins VJ: Intravascular local anesthetics and regional block. In: Collins VJ (ed) Principles of anesthesiology: General and regional anesthesia Vol 1, 3 rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993;787-808
16. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 2. baskı. İstanbul Logos yayıncılık, 1997;435-452,453-455,477-505
17. Strichartz GR, Cocino BG: Local anesthetics. In: Anesthesia, Miller RD (ed), New York: Churchill Livingstone Inc. 1990;454-482
18. Hallen J, Rawal N, Hartwig P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of ¹¹C-Lidocaine following intravenous regional anesthesia using positron emission tomography. *Acta Anestesiologica Scand.* 1991;51: 776-786
19. Rosenberg PH. intravenous regional anesthesia: nerve block by multiple mechanisms. *Reg. Anesth.* 1993;18: 1-5
20. Duffy PJ. The Arterial Tourniquet. The global textbook of anesthesiology 4th edition, Ontario, 2000;1-19.
21. Özcengiz D, Özbek H. Anestezi el kitabı. İstanbul: Tayt Ofset, 1998: 99-107
22. Harris WH: Choice of anaesthetic for intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1969;(suppl)36: 47
23. Bell HM; Slater EM, Harris WH: Regional anaesthesia with intravenous lidocaine. *JAMA* 1963;186:544-549
24. Plourde G, Barry PP, Tordif L, Lepage Y, Hardy JF: Decreasing the toxic potential of intravenous regional anaesthesia *Can. J Anaesth.* 1989;36(5):498-502
25. Bartholemov K, Sloan JP: Prilocaine for Bier's block: how safe is it safe? *Arch Emerg Med* 1990;7(3):189-195
26. Davies JAH, Hall ID, Wilkey AD, Smith JE, Walford AJ, Kale VR. intravenous regional anaesthesia *Anaesthesia* 1983;39: 416-421
27. Glickmann LT, Mackinnon SE, Vasudera T, McCabe SJ: Continuous intravenous regional anesthesia. *J Hand Surg.* 1992;17(1):82-86

28. Rosenberg PH, Kalso EA, Tuominen MK, Linden HB; Acute bupivacaine toxicity as a result of venous leakage under the tourniquet cuff during a Bier block. *Anesthesiology* 1983;58:95-98
29. Rawal N, Hallen J, Amilon A, Helstrand P: Improvement in IV regional anaesthesia by re-exsanguination before surgery. *Br J Anaesth* 1993;70: 280-285
30. Katzung BG: Basic and clinical pharmacology. 6 th ed. Connecticut: Saunders Co,1995;404-418
31. Erençul A: Lokal anestezi 2. baskı İstanbul Nobel tıp kitap evi, 1992;1-60
32. Davies NJH, Cashman JN (Çeviri Editörü:Turan I):Lee's Synopsis of Anaesthesia. 13. Baskı. İstanbul Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 369 -399
33. Kayaalp SO. Lokal Anestezikler: Tıbbi Farmakoloji 10.baskı, Ankara, Hacettepe-Tas 2002; 792-806
34. Bonica JJ, Buchley FP. Regional analgesia with local anesthetics. In: The Management of pain (Bonica JJ, ed). Lea and Febiger, 2nd edition, Philadelphia1990;1883-1966
35. Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 1998; 17(1): 10-7
36. Eroglu L. Periferik analjezikler, Editör: Erdine S. (Ağrı, 2. Baskı), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 490-492
37. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*. 1988: 32;313-326
38. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Limbird LE: Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hill medical publishing division. 2001: 703-704
39. Raffa RB, Stone Jr DJ, Tallarida RJ. Discovery of self synergistic spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J Pharmacol Exp Ther* 2000: 295;291-294.
40. Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006: 50;374-381.
41. Saklad M. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24: 111, 1963.

42. Laura AB, Sergio A, Balliana S. Intravenous regional anesthesia (Bier block) Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 2006;10: 123-31
43. Casey WF. Intravenous regional anesthesia: Bier's block. Issue 1 1992; 2:1-3.
44. Jacob LS (Çeviri Koşay S): Farmakoloji. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri, 1992;79-83
45. Sukhani R, Garcia CJ, Munhall RJ, Winnie AP, Rodvold KA: Lidocaine disposition following intravenous regional anesthesia with different tourniquet deflation technics. Anesth. Analg 1989;68(5):633-637
46. Collins VJ: Intravascular local anesthetics and regional block. In: Collins VJ (ed) Principles of anesthesiology: General and regional anesthesia Vol 2, 3 rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993;1571-1610
47. Tryba M, Borner P. Clinical effectiveness and systemic toxicity of various mixtures of prilocaine and bupivacaine in axillary plexus block. Reg Anesth 1988; 11: 40–49.
48. Freitag M, Zbieranek K, Gottschalk A, Bubenheim M, Winter R, Tuszynski S, Standl T.G. Comparative study of different concentrations of prilocaine and ropivacaine for intraoperative axillary brachial plexus block. European Journal of Anaesthesiology 2006; 23: 481–486
49. Tetzlaff JE; Yoon HJ, Walsh M. Regional Anaesthetic technique and the incidence of tourniquet pain. Can J Anaesthesia 1993; 40: 591-5.
50. Turan A, Karamanlioglu B, Kaya G, Pamukçu Z. Transdermal nitrogliserinin rejyonel intravenöz anesteziadaki etkileri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 19: 100-05.
51. Sen S, Ugur B, Aydın O N: The analgesic effect of lornoxicam when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 2006;97: 408-13.
52. Esmoğlu A, Akin A, Mizrak A: Addition of cisatracurium to lidocaine for intravenous regional anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2006;18: 194-97.
53. Jones NC, Pugh SC. The addition of tenoxicam to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. Anaesthesia 1996; 51: 446-8.
54. Hoffmann V, Vercauteren M, Van Steenberge A, Adriansen H. Intravenous regional anesthesia, Evaluation of 4 different additives to prilocaine. Acta Anaesthesiol Belg 1997; 48: 71-6.
55. Gupta A, Bjornsson A, Sjoberg F, Bengtsson M. Lack of peripheral analgesic effect of low-dose morphine during intravenous regional anaesthesia. Reg Anesth 1993; 18: 250-3.

56. Sen H, Kulahci Y, Bicerer E, Ozkan S, Dagh G, Turan A. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1327-30.
57. Çelik M, Saricaoglu F, Canbay O, Dal D, Uzumcigil A, Leblebicioglu G, Aypar U; The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Minerva Anestesiologica* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
58. Ko MJ, Lee JH, Cheong SH, Shin CM, Kim YJ, Choe YK, Lee KM, Lim SH, Kim YH, Cho KR, Lee SE. Comparison of the effects of acetaminophen to ketorolac when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia (Korean J Anesthesiol 2010; 58: 357-361)
59. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160:777-84.
60. Carlsson K-H. Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain 1988; 32: 313-26.
61. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 9th edition 1996: 617-57.
62. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008;18: 915–21
63. Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. *CNS Drug Rev* 2003;9: 227–52
64. Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *Eur J Pharmacol* 2007;573:214–5
65. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;531:280–1
66. Mitirattanakul S, Ramakul N, Guerrero AV, Matsuka Y, Ono T, Iwase H, Mackie K, Faull KF, Spigelman I. Site-specific increases in peripheral cannabinoid receptors and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain. *Pain* 2006;126:102–14