

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANIOTOMİ ÖNCESİ UYGULANAN KAFATASI SİNİR  
BLOĞUNUN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. İlknur ÖZÇELİK ORAL**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU**

**ANKARA 2011**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Kraniotomi Öncesi Uygulanan Kafatası Sinir Bloğunun Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi başlıklı, Dr.İlknur Özçelik Oral'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/06/2011

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



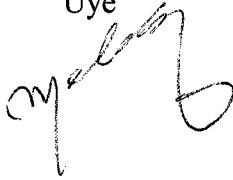
Prof.Dr.Melek TULUNAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Üye



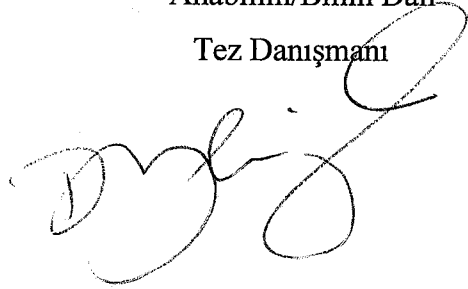
Prof.Dr.Dilek YÖRÜKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANIOTOMİ ÖNCESİ UYGULANAN KAFATASI SİNİR  
BLOĞUNUN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. İlknur ÖZÇELİK ORAL**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU**

**ANKARA 2011**

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
ÖNSÖZ .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AĞRI .....	3
2.1.1. Ağrının Sınıflandırılması .....	3
2.1.2. Ağrı Reseptörleri ve Ağrılı Uyarılar .....	5
2.2. POSTOPERATİF AĞRI .....	5
2.2.1. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi .....	9
2.2.1.1. Transdüksiyon.....	9
2.2.1.2. Transmisyon .....	11
2.2.1.3. Modülasyon.....	12
2.2.1.4. Persepsiyon .....	13
2.3. AĞRI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ .....	13
2.4. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	15
2.4.1. Preemptif Analjezi.....	15
2.4.2. Kafatası Sinir Bloğu .....	16
2.4.2.1. Supraorbital ve Supratrolear sinir bloğu .....	16
2.4.2.2. Aurikulotemporal sinir bloğu.....	17
2.4.2.3. Posterior Aurikular sinir bloğu .....	18
2.4.2.4. Oksipital sinir bloğu.....	19
2.4.3. Lokal Anestezikler .....	20

2.4.3.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması .....	21
2.4.3.2. Lokal Anesteziklerin Yapısı .....	23
2.4.3.3. Levobupivakain .....	25
2.4.4. NonSteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar .....	29
2.4.4.1. Metamizol sodyum .....	31
2.4.4.2. Lornoksikam (Klortenoksikam).....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET .....	49
8. SUMMARY .....	50
9. KAYNAKLAR .....	51

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> ASA Fiziksel Skorlama Sistemi .....	35
<b>Tablo 2.</b> VAS (görsel analog skala).....	37
<b>Tablo 3.</b> Ramsey Sedasyon Skalası .....	37
<b>Tablo 4.</b> Demografik veriler .....	38
<b>Tablo 5.</b> Cerrahi insizyon yerlerine göre hasta dağılımı. ....	38
<b>Tablo 6.</b> Eşlik eden ek hastalık .....	39
<b>Tablo 7.</b> İntraoperatif remifentanil kullanımı .....	39
<b>Tablo 8.</b> Hastaların postoperatif metamizol Na kullanımı .....	41
<b>Tablo 9.</b> Postoperatif 1. saatte metamizol Na ihtiyacı .....	41
<b>Tablo 10.</b> Postoperatif bulantı sayısı .....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Şekil 1:</b>	Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarında etkili olan medikasyonlar. ....	10
<b>Şekil 2:</b>	Transmisyon. Periferal yaralanma sonrası sensitizasyonun derecesini belirleyen uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler ....	12
<b>Şekil 3.</b>	Supraorbital Sinir.....	16
<b>Şekil 4.</b>	Supratrokhlear ve Supraorbital Sinir Bloğu .....	17
<b>Şekil 5.</b>	Aurikulotemporal Sinir Bloğu.....	18
<b>Şekil 6.</b>	Posterior Aurikular Sinir Bloğu .....	18
<b>Şekil 7.</b>	Oksipital Sinir .....	19
<b>Şekil 8.</b>	Levobupivakainin açık formülü .....	26
<b>Şekil 9.</b>	Metamizol Sodyum'un kimyasal yapısı .....	32
<b>Şekil 10.</b>	Cerrahi insizyon yerleri ve VAS değerlerine göre dağılımı .....	40
<b>Şekil 11.</b>	Cerrahi insizyon yerleri ve OAB değerlerine göre dağılımı.....	40
<b>Şekil 12.</b>	Postoperatif VAS değerleri.....	42

## ÖNSÖZ

Asistanlık görevime başladığımda tez danışmanım olan, yaşamının son zamanlarına dek bilgi, sevgi ve yüreğini bizden eksik etmeyen, çocuklarıyla bir tutan ve ne yazık ki erken aramızdan ayrılan sevgili Hocam **Prof Dr. Yeşim Ateş**'i saygıyla anıyorum.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel desteğinin yanında hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Yörükoğlu'na, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda asistanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve sağladıkları katkılar için başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı kıymetli Hocamız Prof. Dr. Handan Cuhruk'a ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın oluşum ve yürütülme aşamalarında bilgi ve tecrübelerini paylaşarak, emek vermiş olan Prof. Dr.Yüksel Keçik'e, Uzm. Dr. Ali Abbas Yılmaz ve Uzm. Dr. Özlem Selvi Can'a, başta Dr.Sibel Onaç, Dr.Enise Armağan Koza, Dr.Ceren Gunt, Dr. Barış Adaklı olmak üzere çalışma verilerinin toplanması aşamasında bana yardımcı olan tüm arkadaşlarıma, istatistiksel analizi konusunda yardımlarını esirgemeyen Can Ateş'e;

Beyin Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve araştırma görevlileri ile birlikte tüm Ankara Tıp Fakültesi İbn-i Sina Ameliyathanesi çalışanlarına, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda görevli değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli başta ameliyathane sorumlu anestezi teknisyeni Nursel Çetin Erdil olmak üzere tüm anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarıma, personellerimize;

Bu satırları yazabilmemi borçlu olduğum, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim anneme, babama, eşim Onur'a ve varlığıyla enerji veren kızım Defne'ye sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroanestezi, serebral fizyoloji ve otonom regülasyon mekanizmalarını koruyarak hem hastanın hemodinamisini stabil tutmak hem de cerrahi için en uygun koşulları oluşturmayı amaçlamaktadır.

Kranial cerrahide ağırlı uyaran sürekli olarak değişmekte dolayısıyla sıkı anestezi derinliği kontrolü ile cerrahi idame sağlanması gerekmektedir.<sup>1</sup> Laringoskopi, çivili başlık uygulaması, periost ve dural girişim ağırlı uyaranlardır.

Kraniyotomi için başın sabitlemesi üç keskin konik çividen oluşan başlık aracılığı ile sağlanır. Çivili başlık yerleştirildiğinde periosttan kaynaklanan efferent ağrı duyusu sempatik sistem aktivasyonuna bağlı ani olarak ciddi hipertansiyon yanıtına ve sonuç olarak kafa içi basınç artışına neden olur.<sup>2</sup>

Kraniyotomi geçiren hastaların diğer cerrahi geçiren hastalara oranla daha az ağrı ve daha az analjezik ihtiyacı olduğuna dair görüş<sup>3</sup> değişmekle birlikte hastanın hemodinamik stabilitesinin postoperatif dönemde de devamı, ağrısının makul boyutlarda olması ile sağlanabilmektedir. Orta ve şiddetli ağrı ajitasyona ve sempatik uyarıya neden olur ve sonrasında kan basıncında meydana gelen artışlar otonom regülasyonun bozulduğu alanlarda beyin ödemi indükleyebilir. Postoperatif intrakraniyal hemoraji, hastanede uzun süreli kalış ve yüksek mortalite oranı, peroperatif sistemik hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup> Bu nedenlerden dolayı hastalarda ameliyat sonrası ağrının yeterli düzeyde tedavi edilmesi önem taşımaktadır.

Bazı anestezi uzmanları ve beyin cerrahları kraniyotomiden sonra ağrının kaçınılmaz olduğunu varsayarak bu rahatsız edici duruma adapte olunmasını beklerken, diğerleri kraniyotomi sonrası ağrının gerçekten de o kadar kötü olmadığı ve

sınırlı ağrı yönetiminin yeterli olduğunu düşünmektedir.<sup>5</sup> Postoperatif dönemde analjezi sağlamak amaçlı opioid kullanımı hastanın derlenmesini etkileyeceğinden, nöroşirurjik cerrahi geçiren hastalarda opioid kullanımından kaçınılmaktadır.

Çalışmamızda, kraniotomilerde kafatası sinir bloğunun postoperatif ağrı üzerine etkisini araştırdık. Çalışma prospektif, randomize, çift kör olarak düzenlendi. Levobupivakain ile çivili başlık öncesi kafatası sinir bloğu yapılarak hastaların ağrıları, intraoperatif remifentanil kullanımları, ek analjezik gereksinimleri, bulantı ve kusmaları 1., 4., 8., 12., 20. ve 24. saatlerde takip edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Nöroanestezi amaç, normal serebral fizyoloji ve otonom regülasyon mekanizmalarını bozmaksızın operasyonu hasta ve cerrah için en uygun koşullarda idame ettirmektir.

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma ya da etkili bir şekilde önlemektir.

### 2.1. AĞRI

Ağrı latince poena (ceza, intikam, iskence) kelimesinden kaynaklanmaktadır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyimdir".

Ağrının algılanması bireyler arasında farklılıklar taşımaktadır. Bu farklılığın sebebi, kişilerin yaşam boyu karşılaştıkları ağrılı durumlardan edindikleri deneyimlerdir. Doku harabiyeti veya patolojik değişiklikler olmadan da ağrı hissinden bahsedilebilir. Bu durum ağrının emosyonel yönünün önemini göstermektedir.<sup>6</sup>

#### 2.1.1. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı konusundaki sınıflama, sürekli ve sabit olmamaktadır. En sık kullanılan sınıflama aşağıdaki gibidir.<sup>6</sup>

## **Nörofizyolojik Sınıflandırma**

- *Nosiseptif Ağrı:* Fizyolojik olayların deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörleri uyarması ile ortaya çıkar.
- *Somatik Ağrı:* Daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan, ani başlayan, iyi lokalize edilebilen ve sinirlerin yayılım bölgesinde duyulan bir ağrıdır.
- *Visseral Ağrı:* İç organlardan kaynaklanan, yavaş başlayan, iyi lokalize edilemeyen, künt ve başka bölgelere yayılabilen bir ağrıdır.
- *Nöropatik (Nonnosiseptif) Ağrı:* Santral sinir sisteminde veya periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalması ile ortaya çıkan ağrıdır.
- *Psikojenik Ağrı:* Anksiyete ve depresyonda olduğu gibi hastanın psişik ve psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir.

## **Süreye bağlı sınıflandırma**

- *Akut Ağrı:* En sık nedeni posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrılardır. Bir semptomdur, doku iyileşmesi ile birlikte azalır ve kaybolur.
- *Kronik Ağrı:* Hastalık veya yaralanmayı takiben bir aydan uzun süren ağrılardır. Bir sendromdur santral veya periferik sinir sistemi bozukluğu, psikolojik ve çevresel faktörler rol oynar.

## **Etiyolojik sınıflandırma**

- Kanser ağrısı
- Postherpetik nevralji
- Orak hücre anemisine bağlı ağrı
- Artrit ağrısı

**Bölgesel sınıflandırma:** Baş ağrısı, yüz ağrısı, pelvik ağrı...

### 2.1.2. Ağrı Reseptörleri ve Ağrılı Uyarılar

Ağrının temel öğeleri, ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlardır. Nosisepsiyon, nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturabilecek uyarılara karşı sinir sistemi içinde oluşturulan bir aktivitedir. Ağrının kaba şekilde algılanması hipotalamusta, tam algılanması ise parietal kortekste olur. Ağrı duyulduğunda, her biri koruyucu amaçlı istemli veya istemsiz motor yanıtlar oluşur.<sup>7</sup>

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir sonları olup, mekanoreseptör (dokuma ve hareket), termoreseptör (ısı değişimleri) ve nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Fiziksel hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar, laktik asit birikimine neden olan iskemi, toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon dokulara zarar vererek endojen aljezik maddeleri açığa çıkarırlar. Nosiseptörleri uyararak ağrı duyulmasına neden olan veya onun şiddetini arttıran bu maddeler içinde en önemli olanları asetilkolin, hidrojen iyonları (pH<3 olacak şekilde hidroklorik veya laktik asit), potasyum iyonları, prostaglandin ve lökotrien gibi araziidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve p maddesi'dir.<sup>8</sup>

### 2.2. POSTOPERATİF AĞRI

Ağrı bir çok kompleks fizyolojik olayın gelişmesinde birinci derecede rol oynar. Bu olaylar morbidite ve mortaliteyi arttırabileceğinden ciddiye alınmalıdır. Akut ağrı ile birlikte daha çok postoperatif dönemde aşağıda belirtilen fizyolojik cevaplar gelişir.

*Endokrin ve metabolik stres yanıt:* Bilindiği gibi anksiyete tek başına serum katekolamin seviyelerini arttırmaktadır. Aδ ve C sensoryal afferent liflerin

nöral stimülasyonu sonucu lokal faktörler (histamin, prostaglandin, P maddesi) ve sistemik doku faktörleri (tümör nekrozis faktör, interlökinler, platelet agrave edici faktör) salınır. Bunlar cerrahi stres yanıtı başlatan ortak mediatörlerdir. Diğer faktörler ise, hemoraji, asidoz ve ısı kaybıdır.<sup>9</sup> Doku hasarı gibi strese yol açan olaylar sonucu nörohumoral değişiklikler ortaya çıkar ve hipotalamohipofizer adrenal yolak stimüle olur, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldesteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artarken anabolik hormonların (insülin, testesteron) sekresyonu ise azalır. Bu değişiklikler sonucunda sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatta artış olur. Metabolik substratlar depolardan mobilize olur. Bu olaylar devam ederse katabolik durum ve negatif nitrojen balansı gelişir.<sup>10</sup> Bunların birçoğu mevcut analjezik tekniklerin kullanılması ile ortadan kaldırılabılır veya azaltılabilir.<sup>11</sup>

*Kardiyovasküler sistem yanıtı:* Ağrı sempatik nöronları uyararak taşikardi, strok volüm, kardiyak işlev ve miyokard oksijen tüketiminde artışa neden olur. Miyokard iskemisi veya infarktüs riski artabilir. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması venöz staz, trombosit agregasyonu ve derin ven trombozu riskini de artırır.<sup>12</sup>

*Pulmoner sistem yanıtı:* Pulmoner disfonksiyon, postoperatif dönemde morbidite ve mortalitenin majör nedenlerindedir. Torasik ve üst abdominal operasyonlardan sonra sık gözlenirken, laparoskopi ve ekstremiteler operasyonları pulmoner fonksiyonu çok fazla etkilememektedir. Torasik ve üst abdominal operasyonların sonucunda vital kapasite, tidal volum, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorunlu ekspiratuar volum da azalma gibi pulmoner değişiklikler olur.<sup>10</sup> Üst abdominal cerrahi insizyonuna bağlı ağrı ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artışı ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucunda pulmoner kompliyansda azalma, derin soluk alamama ve güçlü öksürememe, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon hatta atelettazi ve pnömoni gelişir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de

arttırır. Barsak distansiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı bandaj, karın sargıları, derin solunum veya öksürme ile ağrılarının artacağı korkusu ventilasyonu daha da bozabilir.<sup>12,13</sup> Optimal ağrı kontrolü ile respiratuar komplikasyonların insidansı azaltılabilir.<sup>10</sup> Ancak postoperatif dönemde ağrıyı kontrol altına almak için verilen opioidler de pulmoner fonksiyonları bozabilir.

*Gastrointestinal sistem yanıtı:* Postoperatif dönemde gastrointestinal motilite azalır ve ileus gelişir. İleus spontan olarak 2-3 günde düzelir. İleusun patofizyolojisi iyi anlaşılmasına karşın ağrı ve artmış sempatik aktivitenin intestinal motiliteyi azalttığı öne sürülmektedir. Rejyonel anestezi ve analjezi ile nosisepsiyonun ve sempatik aktivitenin inhibisyonu ileusu önleyebilir veya ileusun düzelmesini hızlandırır. Epidural opioidler sistemik opioidler kadar olmasa da gastrointestinal motiliteyi inhibe ederler. Epidural lokal anestetikler cerrahiden sonra gastrointestinal fonksiyonların düzelmesini hızlandırır. Bu nedenle postoperatif ileusun tedavisinde yararlı olabilir.<sup>10</sup>

*İmmunolojik sistem yanıtı:* Cerrahiden sonra immünolojik fonksiyonlar bozulur ve postoperatif 3. günde en düşük noktasına ulaşır, daha sonra 1-3 haftada normale döner.<sup>10</sup> Çoğu cerrahi hastada postoperatif dönemde bozulmuş hücrel immünite ve deri testine anerji saptanmıştır. Humoral immünite de bozulur ve spesifik antikorlar oluşturulamaz.<sup>10</sup> Bu değişiklikler sepsis ve ölüm riski ile koreledir. Aynı zamanda cerrahi stres yanıtın "natural killer" (doğal öldürücü) hücre fonksiyonunda azalma olduğu için kanser metastazında artma görüldüğü bildirilmiştir.<sup>9</sup> Postoperatif ağrı, stres kaynaklı immün sistem bozukluğuna yol açabilir. Ağrının kontrolü ile bu bozulma önlenabilir veya sınırlanabilir. Epidural anestezi ve analjezinin histerektomiye alınan hastalarda natural killer hücrelerin sitotoksik fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bu da epidural analjezinin majör cerrahiden sonra immün sistemin bozulmasını engelleyebileceğini akla getirmektedir.

*Koagülasyon sistem yanıtı:* Postoperatif dönemdeki trombotik fenomenin patogenezi Virchow triadı ile açıklanabilir: staz, hiperkoagülabilite ve endotelial hasar. Cerrahiden sonra hiperkoagülabilite koagülasyon kaskadının aktivasyonu, artmış platelet aktivasyonu ve düşük fibrinolitik aktivite ile

ilişkilidir. Perioperatif dönemde epidural anestezinin kullanılmasının, azalmış platelet aktivasyonu ve daha iyi fibrinolitik aktivasyon ile beraber olduğu öne sürülmektedir.<sup>10</sup> Böylelikle tromboembolik komplikasyonlar azalır. Bu koruma, aynı zamanda antitrombotik etkisi olduğu gösterilen kullanılan lokal anesteziyelere de bağlanabilir.

*Kognitif disfonksiyon:* Geçici postoperatif kognitif bozulma hastaların %10-50'sinde oluşmakta ve yaşla birlikte önemli bir risk faktörü olmaktadır. Kognitif fonksiyon ikinci postoperatif günde en kötüdür ve genellikle bir haftada düzelir. Yaşlılarda ise bu düzelme 3 aya kadar uzayabilir ve artmış morbidite ve uzamış hospitalizasyon ile birlikte.<sup>10</sup> Anestezi ve analjezi tekniğinin kognitif fonksiyonlar üzerine belirli etkileri yoktur. Postoperatif delirium, akut konfüzyonel bir durumdur ve yaşlılarda, elektrolit bozukluklarında, alkol kullananlarda ve uyku bozukluğu olanlarda daha sık gözlenir. Postoperatif ağrı da delirium gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte ağrının kontrolü ile delirium insidansında azalma saptanmamıştır.<sup>10</sup>

*Postoperatif yorgunluk ve iyileşme:* Postoperatif yorgunluk, iyileşme fazında ortak bir belirtidir ve cerrahi hasarın büyüklüğü ile direkt olarak ilişkilidir. Postoperatif dönemde nütrisyonel durumun bozulması, kas kütlesinde kayıp ve egzersize kardiovasküler adaptasyonun bozulması yorgunluk ile ilişkilidir.<sup>14</sup> Değişik tekniklerle ağrının efektif olarak kontrolünün ise postoperatif yorgunluğu azaltmamakla birlikte iyileşme fazını hızlandıran bir faktör olabileceği bildirilmiştir.

Sonuçta ağrının giderilmesi birçok sistem açısından faydalıdır;<sup>15</sup>

- ❖ Metabolik ve endokrin stres yanıtının azalması,
- ❖ Tromboembolik komplikasyonların azalması,
- ❖ Kognitif fonksiyonların korunması,
- ❖ Gastrointestinal fonksiyonların düzelmesinin hızlanması,
- ❖ Mobilizasyon ve rehabilitasyon süresinin kısalması,
- ❖ Hastanede kalış süresinin ve maliyetin azalması,
- ❖ Kronik ağrı gelişiminin önlenmesi.



Tüm bu nedenler göz önüne alındığında postoperatif ağrının giderilmesinin hastanın prognozu ve yaşam kalitesi üzerine ne kadar önemli bir etkisi olduğu açıktır. Yukarıda belirtilen gerekçeler nedeniyle perioperatif dönemde ağrının tedavisi çok önemlidir.

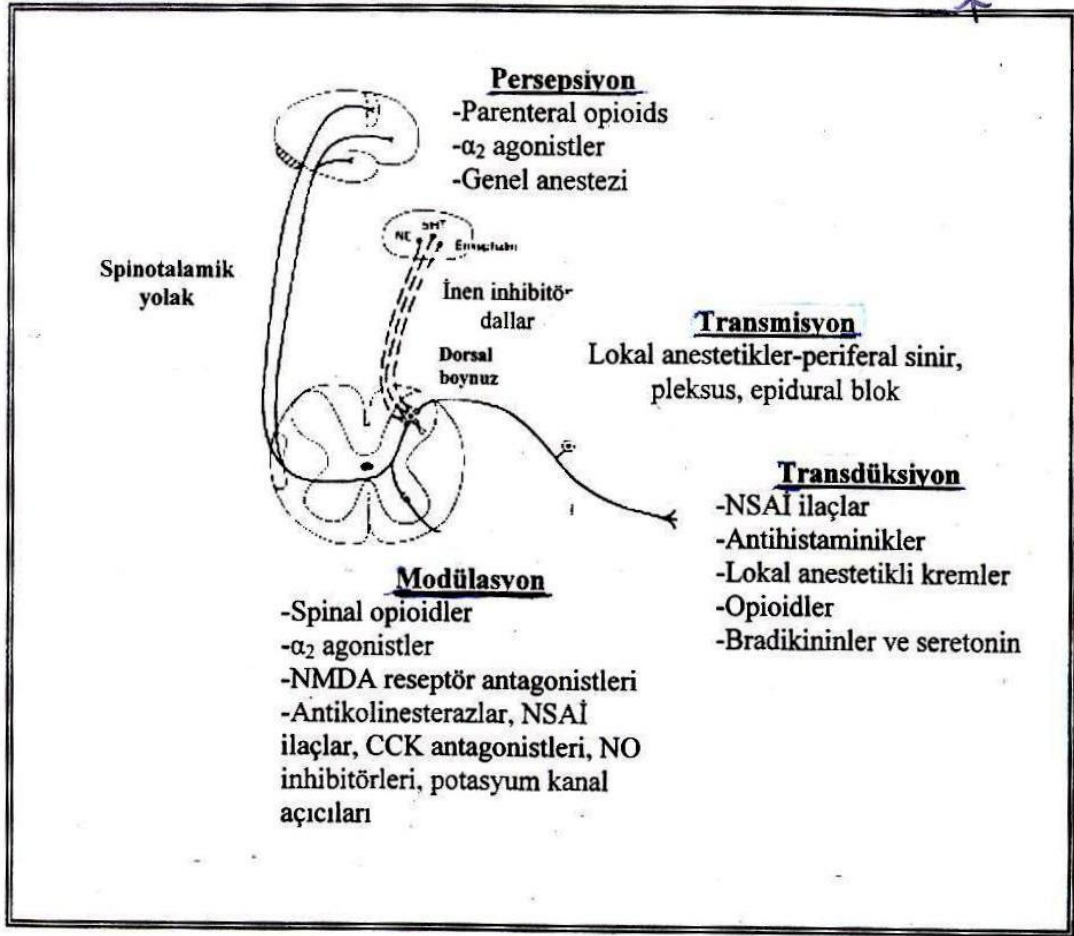
Kraniyotomi sonrasında ağrı ile ilgili “Kraniyotomi dışı girişimlerden daha az ağrının, kraniyotomi sonrası yaşandığı...” düşüncesi<sup>3</sup> değişmekle birlikte, insizyon bölgesinden kaynaklanan somatik orijinli bir ağrı, özellikle ilk 24 saat olmakta ve bunun intraoperatif kas hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### **2.2.1. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi**

Postoperatif dönemde organizmanın doğal tepkisi oluşan doku hasarının en kısa sürede onarmak olup bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin ilk 5 günü inflamasyon fazı olup, dokunun travmaya verdiği akut cevap olarak tanımlanır. İlk olay yaralı damarların kontraksiyonudur. Vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile primer hemostatik tıkaç oluşur. Buradaki trombositler subendotelial kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Hageman faktörünün aktive olmasıyla trombosit degranülasyonu sonucu trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, PAF, adenosin difosfat ve tromboksan salınımı gerçekleşir.<sup>16</sup>

#### **2.2.1.1. Transdüksiyon**

İnflamasyon ile hasarlı bölgeden salınan endojen aljezik maddeler ağrılı uyarının transdüksiyonunu arttırmaları. Prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasitler) hiperaljezinin major mediatörleri olup periferik reseptörlerin aktivasyon eşikini düşürerek duyarlılıklarını arttırmaları ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olurlar.



**Şekil 1:** Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarında etkili olan medikasyonlar.<sup>17</sup>

Bradikinin, kallidin ve kininler proinflatuvar özellikte olup; prostaglandin (PG), sitokin, serbest radikaller ve histamin salınımına yol açarak, vazokonstriksiyon yaparlar. Kininler ayrıca endotel hücrelerinin kontraksiyonuyla plazma ekstravazasyonuna neden olurlar. Bradikinin ve PGE2, nosiseptörleri uyararak ağrı transmisyonunu başlatır. Hasarlı nöronun akson refleksiyle salınan P maddesi, periferik vasküler dilatasyonu ve permeabiliteyi arttırmaktadır.<sup>18,19</sup>

Histaminin mast hücrelerinden salınımında P maddesi, kinin, interlökin-1 ve sinir büyüme faktörleri de etkilidir. Histamin, ağrı-kaşıntı oluşumu ve ayrıca PG ve nöropeptid salınımını artırarak da inflamasyon ve hiperaljeziye

neden olur. Serotonin (5-HT) özellikle inflamasyon cevabının başlangıcında yer alır.<sup>19</sup>

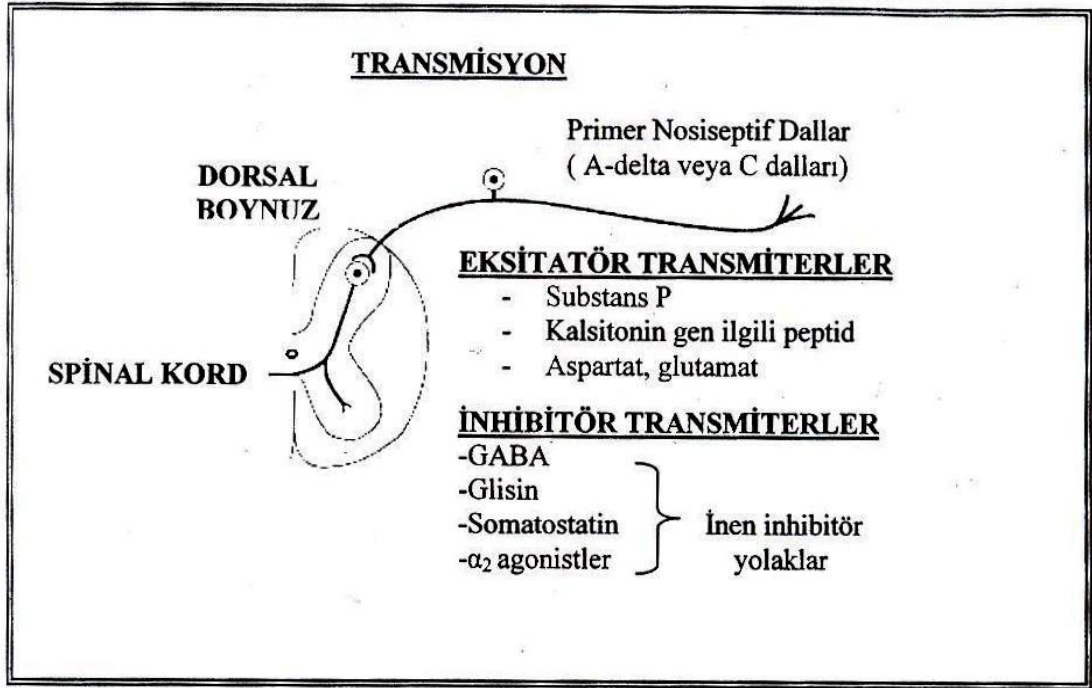
Nosiseptif uyarılarla sempatik sinir sistemi aktive olur ve norepinefrin salınımı gerçekleşir. Norepinefrin, nosiseptör sensitizasyonunu artırarak yeni bir kısır döngü oluşturur. İnflamatuar dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur.<sup>19</sup>

Özetle diyebiliriz ki; doku hasarı ve inflamasyonu sonucu salınan mediatörler nosiseptör sensitivitesini, nörojenik ödemi ve hiperaljeziyi artırır. Transdüksiyondan sonra impulslar spinal kordun arka boynuzuna A $\delta$  ve C sinir lifleri ile taşınır.

#### **2.2.1.2. Transmisyon**

Kalsitonin gen ilgili faktör (CGRF) ve substans P spinal korddan salınan nörokininlerdendir. Substans P, aspartat ve glutamat, AMPA (2-amino 3-hidroksil -5-metil -4-isoksazol-propionik asit) ve NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörleri üzerinden etkili olan eksitatör aminoasitlerin (EAA) salgılanmasını artırır. EAA'lerin salgılanması ise sinaptik transmisyonu artırır (Şekil 2).<sup>20</sup>

Dorsal boynuz nöronlarında sensitizasyonun artması ve tekrarlayan ağrılı uyarılar lamina I ve II'deki nöronların sayılarını arttırmaktadır. Bu hücrelerin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salgılanmaktadır. Bu bilgi temel alınarak preemtif morfin kullanımıyla, bu hücrelerin sayısında azalma olabileceği düşünülmüştür.<sup>21</sup>



**Şekil 2:** Transmisyon. Periferal yaralanma sonrası sensitizasyonun derecesini belirleyen uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler<sup>17</sup>

### 2.2.1.3. Modülasyon

Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin dorsal boynuzda etkili olan NMDA reseptörleri ile ilişkili inhibitör nörotransmitterlerdir. Spinal GABA veya glisinin blokajı allodini (uyaran olmaksızın ağrı duyusunun oluşması) ile sonuçlanmaktayken aksine GABA reseptörlerinin artışı ile ağrı duyusunun oluşumu engellenir. Somatostatin de dorsal kök ganglion hücrelerinden salınan analjezik etkili bir peptittir ve dorsal kök nöronlarında hiperpolarizasyon yaparak tetikleme hızını azaltırlar. Ancak somatostatinin analjezik dozunun daha üstünde intratekal verilmesi kalıcı motor paraliziye yol açacağı için potansiyel nörotoksisite etkisi araştırılmalıdır (Şekil 2).<sup>22</sup>

#### 2.2.1.4. Persepsiyon

Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir. Genel anestetikler, alfa 2 agonistler ve opioid analjezikler nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır<sup>23</sup> (Şekil 1).

### 2.3. AĞRI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine göre uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır.<sup>24,25,26,27</sup>

#### Tip 1 Ölçümler

- A- *Fizyolojik yöntemler:* Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.
- B- *Nörofarmakolojik yöntemler:* Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.
- C- *Nörolojik yöntemler:* Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

## Tip 2 Ölçümler

### A- Tek boyutlu yöntemler:

- 1- *Kategori skalası*: Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Birçok çeşidi bulunmaktadır. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır. Avantajı hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir.
- 2- *Sayısal oranlama skalası*: Hastaların ağrılarının şiddetini sayısal değerlere dönüştürdüğü skalalardır. '(0) ağrı yok- (100) olabilecek en şiddetli ağrı'. Kullanımı kolay ve yaygındır. NRS hem yazılı hem sözlü olarak kullanılabilir.
- 3- *Görsel analog skala*: Bir ucu hiç ağrının olmadığı dönemi, diğer ucu hayatta duyulan en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde hastanın ağrısını göstermesi istenir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlarda kullanılmaktadır. Belli bir ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılarak elde edilen PID (ağrı şiddeti farkı) ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için kolaylık sağlamaktadır.

### B- Çok boyutlu yöntemler:

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetini değil niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini de sorgular. En çok kullanılan MPQ ağrı sorgulamasıdır. Genelde kronik ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Ağrının duyusal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir. Benzer birçok anket geliştirilmiştir. McGill Ağrı Anketinde 101 soru vardır ve hastanın psikolojik

durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir. Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir.

## **2.4. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

### **2.4.1. Preemptif Analjezi**

Nosisepsiyonda periferik ve santral modülasyonun önemi, cerrahi geçiren hastalarda preemptif analjezi konseptini ortaya çıkarmıştır.

Preemptif analjezi, travma veya cerrahi öncesinde ağrı tedavisine başlanarak, oluşacak ağrının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bu kavram, nörofizyolojik hayvan deneyleri temel alınarak oluşturulmuştur. Doku travması ile beraber akut afferent uyarılar oluşmakta ve cerrahi sonrasında ağrıya neden olabilecek hiperanaljezi meydana gelmektedir. Omurilik nöronlarının operasyon yarasından sürekli olarak nosiseptif uyarı toplaması, önceden yapılmış analjezinin etkisi geçtikten sonra da devam edebilmektedir. Bu nedenle, preemptif analjezi klinik olarak sadece cerrahi girişim öncesi başlanırsa ve yara yerindeki nosiseptörlerin uyarılması süresince devam ederse anlam taşır.

DeneySEL bulgular, preemptif analjezinin, ağrının santral ve periferik modülasyonunu etkin bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalar insanlarda preemptif analjeziyi gösterememiş olsa da, preemptif analjezi uygulanan hastalarda postoperatif analjezik gereksiniminde belirgin azalma sağlandığını bildiren pek çok yayın da bulunmaktadır<sup>28,29</sup>.

Preemptif analjezi yaklaşımı, yaranın lokal anesteziyle infiltrasyonu, santral nöral blokaj, opioidler, NSAİ veya ketaminin etkili dozunun uygulanmasını içerebilir.<sup>28</sup>

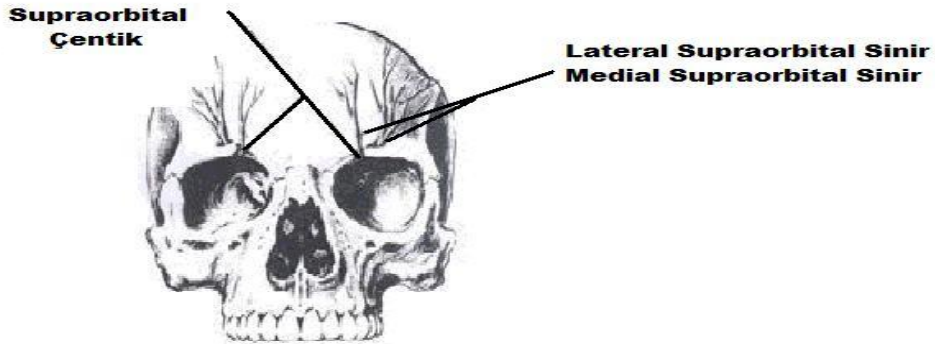
## 2.4.2. Kafatası Sinir Bloğu

Amaç, kafatasını innerve eden sinirlerin kafatasından çıkış noktalarında dallarına ayrılmadan önce lokal anestezi ajanlarıyla bloke edilmesidir. Başlıca 5 sinir bloke edilir. Bunlar, supratrohelear, supraorbital, aurikulotemporal, posterior aurikular ve greater oksipital sinirlerdir.

### 2.4.2.1. Supraorbital ve Supratrohelear sinir bloğu

#### Anatomi

Oftalmik sinirin en geniş dalı olan frontal sinir orbitaya superior orbital fissüradan girer orbital kavitenin periosteumunun önünde seyrederek supraorbital sinir ve supratrohelear sinire ayrılır. Bu dallar orbital kaviteyi anteriordan terk eder, üst göz kapağına, alına ve kafatasının ön bölümüne dallar verir.<sup>30</sup>



**Şekil 3.** Supraorbital Sinir

#### Teknik

a-) *Supraorbital sinir bloğu:* Hasta supinde nötr pozisyonda yatar. Gözün pupili ile aynı hatta olan supraorbital çentik (notch) üst göz kapağının ortasında rahatlıkla palpe edilir. Cilde dik olarak ½ inch 25 gauge iğne ile kemiğe temas etmeden önce parestezi hissedilir. Eğer kemiğe temas edilirse



iğnenin yönü hafifçe değiştirilebilir. Parestezi hissedildikten sonra lokal anestezi enjekte edilir.



**Şekil 4.** Supratrochlear ve Supraorbital Sinir Bloğu

*b-) Supratrochlear sinir bloğu:* Hasta supinde nötral pozisyonda yatar. 1/2 inch 25 gauge iğne burun köprüsü ile supraorbital çizginin birleştiği noktadan uygulanır. İğne yumuşak dokuya girdiğinde parestezi gelişir ve lokal anestezi enjekte edilir.<sup>31</sup>

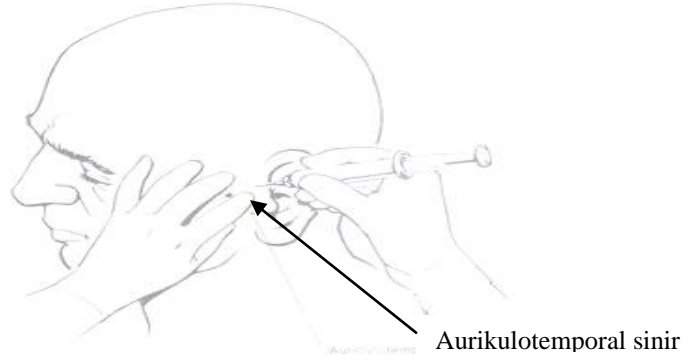
#### **2.4.2.2. Aurikulotemporal sinir bloğu**

##### Anatomi

Aurikulotemporal sinir mandibular sinirin posterior kökünden ayrılır, eksternal meatus ve temporomandibular eklem ya da parotis bezinden geçer. Yüzeysel temporal arter komşuluğunda zygomatic arkta yukarı çıkar. Cildin temporal bölgesine ve kafatasının lateral bölgesine yayılır. Eksternal meatus, timpanik membran ve temporomandibular eklem küçük sinir dalları verir.<sup>31</sup>

##### Teknik

1/2 inch, 25 gauge iğne ile zygoma seviyesinde kulağın ön kısmından girilir. Temporal arter palpe edilir ve zygomatic ark köküne doğru lokal anestezi infiltrate edilir. Bu blok ayrıca sinirin anterior aurikular, yüzeysel temporal ve timpanik gibi periferik dallarını da bloke eder.



**Şekil 5.** Aurikulotemporal Sinir Bloğu

### 2.4.2.3. Posterior Aurikular sinir bloğu

#### Anatomi

Büyük aurikular sinirin sternokloidomastoid kas üzerinde ayrılan posterior dalıdır. Kulak kepçesinin arkasına yönlendirilerek mastoid üzerinde küçük dallarına ayrılır.

#### Teknik

½ inch, 25 gauge iğne ile tragus hizasından mastoid üzerinde girilir. Parestezi elde edilen bölgeye lokal anestetik enjekte edilir. Mastoid sellüllere girilmediği aspirasyonla kontrol edilmelidir.



**Şekil 6.** Posterior Aurikular Sinir Bloğu

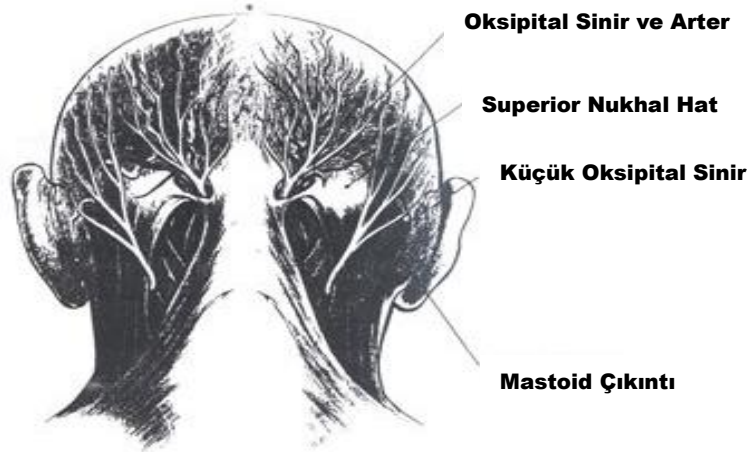
#### 2.4.2.4. Oksipital sinir bloğu

##### Anatomi

Büyük oksipital sinir 2. servikal sinirin dorsal ramusundan ve 3. servikal sinirin küçük dallarından köken alır. Kafatasının medial bölümünün posterior bölümünü innerve eder. Küçük oksipital sinir 2. ve 3. servikal sinirlerin ventral primer dalından köken alır. Sternokloidomastoid kasın posterior sınırından geçerek kafatasının kranial yüzeyini innerve eder.<sup>31</sup>

##### Teknik

Hasta oturur pozisyonda çene göğüseye değecek şekilde hafif fleksiyonda uygulanır. Boynun orta hattı ile superior nuchal çizginin hizasındaki mastoid proçesinin posterior sınırının ortasında genellikle oksipital arter palpe edilir. Oksipital arterin yanından 1 inch'lik iğne oksipital kemiğe gelene kadar ilerletilir, parestezi ortaya çıkabilir. Lokal anestezi yapılır. Küçük oksipital sinir ve bazı yüzeyel dalları cilt ve periost arasında nuchal çizginin altında lokal anestezi infiltrasyonu ile bloke edilir.



**Şekil 7.** Oksipital Sinir

### 2.4.3. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir.<sup>32</sup>

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolıvyaya yerlileri kokain yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. 1568 yılında Fransız Pare sinir kökünü sıkıştırarak lokal anestezik etkiyi sağladı. 1884'de göz doktoru Carl Köller Heidelberg oftalmoloji kongresinde kokainin kornea üzerinde lokal anestezik etkisini gösterdi. Bu bildiri daha iyi ve yeni lokal anesteziklerin bulunmasına yol açtı.<sup>33,34</sup> Aynı yıl içinde William Halstead, John Hopkins Hastanesi'nde mandibular sinir üzerinde kokainin blok etkisini gösterdi.<sup>35</sup>

1892'de Alman Schieif infiltrasyon anestezisini uyguladı. 1904 yılında Einhorn prokaini buldu. Fussganger ve Eisleb, 1933'te tetrakaini sentezledi. 1960 yılında Citanest (propitocaine), 1974 yılında ise Duranest (Etidocaine) bulundu. Bupivakain ise Ekenstam ve ark.ları tarafından 1964 yılında bulundu.<sup>35</sup>

Lokal anesteziklerin etkilerinin anlaşılabilmesi, periferik sinir fizyolojisinin iyi bilinmesini gerektirir. Periferik sinirler, hem periferden merkezi sinir sistemine hem de merkezi sinir sisteminden perifere uyarıyı ileten yapılardır. Bir sinir; sinir liflerinin oluşturduğu fasikül ya da funikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Her bir sinir lifi endonörium ile çevrilidir. Fasikül ve fasiküller arası boşluk perinörium adı verilen bir bağ dokusu tarafından çevrelenir. Lokal anestezik geçişinde perinörium en dirençli engeldir ve her sinir türü için farklı kalınlığa sahiptir.

Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıf içinde yer alır. Nörolemma aksolemmadan miyelin denen lipid bir kılıfı ayrılmıştır. Miyelin (medüller) kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir. Miyelin kılıflı liflere miyelinli lifler denir. Lokal anestezikler miyelin kılıfı

geçemezler. Fakat nörolemma ve aksolemmaya miyelinin olmadığı noktalarda penetre olurlar.

Akson sinir lifinin önemli bir parçası olup her zaman mevcuttur. Miyelin kılıf ve nörolemma bazen, özellikle sinir lifinin başlangıç ve bitiş yerlerinde bulunmayabilir. Akson, sinir lifi içinde başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiçbir kesintiye uğramaz. Aslında akson, sinir hücresinin sitoplazmasının direkt bir uzantısıdır. Miyelin kılıf ise yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintiye uğrar ve sinir lifine modüler bir görünüm verir. Bu noktalarda miyelin yoktur ve Ranvier boğumları olarak bilinir. Lokal anestezi bu noktalardan nörolemma ve aksolemmaya penetre olurlar.<sup>36</sup>

Sinir lifleri A, B, C grubu lifler olarak sınıflanır. A sınıfı lifler miyelinli somatik sinir liflerinden oluşur. Bunlarda A alfa, A beta, A gamma ve A delta olarak ayrılırlar. A lifleri içinde en kalını A alfa lifleridir. B lifleri miyelinli preganglionik sinir lifleridir. C lifleri miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. A alfa ve A beta lifleri ise motor liflerdir. Aynı zamanda propriyosepsiyon ve dokunmayı da iletirler. A gamma lifleri kas içiciklerinin motor efferentidir. A delta ve C lifleri ağrı ve ısı duyusunu iletirler.<sup>36</sup>

Blok için gerekli minimum anestezi konsantrasyonu lifin çapı arttıkça yükselir. A alfa liflerini bloke etmek için gerekli konsantrasyon A gamma lifleri için gerekli olanın 2 katıdır. A lifleri sensoriyal uyarıyı B ve C liflerinden daha hızlı iletirler.

#### **2.4.3.1. Lokal Anesteziğin Etki Mekanizması**

Lokal anesteziğin uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden maddelerdir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar.<sup>11</sup>

Lokal anesteziğin, membranda sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek içe yönelik hızlı sodyum akımını doz bağımlı bir şekilde azaltırlar. Sinir membranını stabilize ederek depolarizasyona engel olurlar. Başlangıçta

elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur. Lokal anestezikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eksik potansiyelini etkilemezler.<sup>36</sup>

Lokal anestezikler sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- i) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- ii) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar.
- iii) Refrakter periyodu uzatırlar.
- iv) Uyarılma eşiğini yükseltirler.
- v) İmpuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler.

Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Buna göre belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu söz konusu olup, sinir lifinin çapı, ortam pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir. Bir sinir lifi ne kadar kalınsa, minimum ilaç yoğunluğu o kadar büyüktür. Ortam pH'sı yükseldikçe, minimum ilaç yoğunluğu düşer. Lokal anestezik etki, ortamın kalsiyum içeriği ile ters, sinir uyarı hızı ile doğru orantılıdır. Miyelinli sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletim Ranvier düğümlerinde olmakta ve iletimi etkileyecek etkenler de burada etki göstermektedir. Miyelin lokal anesteziğin sinir lifine ulaşmasını güçleştirdiğinden lokal anestezi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun sürede sağlanır. Sinirin en az 2-3 Ranvier düğümü veya 8-10 mm'lik bir kısmı lokal anestezikle temas etmelidir.

Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç ise en son etkilenir. Otonom lifler de (miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) en

hızlı etkilenlerden olup ilgili alanda vazodilatasyona yol açar ve kaslarda önce tonüs azalmasıyla gevşeme, daha sonra paralizi gelişir.<sup>36</sup>

Klinik olarak fonksiyon kaybı; ağrı duyusu kaybı, ısı duyusu kaybı, dokunma duyusu kaybı, propriyoseptif duyu kaybı ve iskelet kas tonusu kaybı sırasıyla olmaktadır.<sup>37</sup> Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersi şeklindedir. Ancak bazı büyük sinirlerin motor lifleri genellikle çevrede yerleştiğinden ilaca daha erken ve daha fazla maruz kalırlar; bu nedenle motor lifler, sensoriyel liflerden daha erken bloke olabilirler.<sup>36</sup>

İlacın kitle etkisi ile dağılımında enjeksiyonun yerine göre değişik derecelerde olmak üzere ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği, genişleyebilmesi, çevreyle ilişkisi, hastanın pozisyonu, hastaya ait fizik özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur. İlacın difüzyonu; yoğunluk farkı, yağda erirlik, ilacın PKa'sı, ortam pH'ı gibi etkenlere bağlıdır. Bunun sonucunda lokal anestezi sinir içine penetre olur ve önce periferdekileri olmak üzere bütün lifleri etkiler. Periferdeki demetler proksimali inerve eder. Bir ekstremitiyi ilgilendiren blokta uçlar en son anestetize olur. Bu arada bir yandan da doku içindeki lokal anestezi damarlar içine absorbe olmaya başladığından doku yoğunluğu düşer ve gradiyent tersine döner, lokal anestezi sinirden dokuya geçmeye başlar ve etki en son olarak uçlarda veya en içteki liflerde olmak üzere ortadan kalkar.<sup>37</sup>

#### **2.4.3.2. Lokal Anesteziklerin Yapısı**

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkoloitlerin suda eriyen tuzları olup şu 3 bölümden oluşur.

- Aromatik-lipofilik grup
- Ara zincir-ester veya amid
- Hidrofilik grup-sekonder veya tersiyer amin

Aromatik lipofilik grup; negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir.

Hidrofilik grup; pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyer amin yapısındadır.

Ara zincir; genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır.<sup>36</sup>

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezipler ester (amino-ester) veya amid (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestezipler arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken, amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir.

Bütün lokal anestezipler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır.<sup>36,38</sup>

*Emilim:* Lokal anestezipler sağlam ciltten emilmezler. Enjekte edilen bir lokal anesteziğin tamamı, dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyon pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması gibi etkenlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma geçer.

Blok tipine göre absorpsiyon hızı; interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatik-femoral blok olarak sıralanabilir. Emilime uğradıktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur.<sup>37</sup>



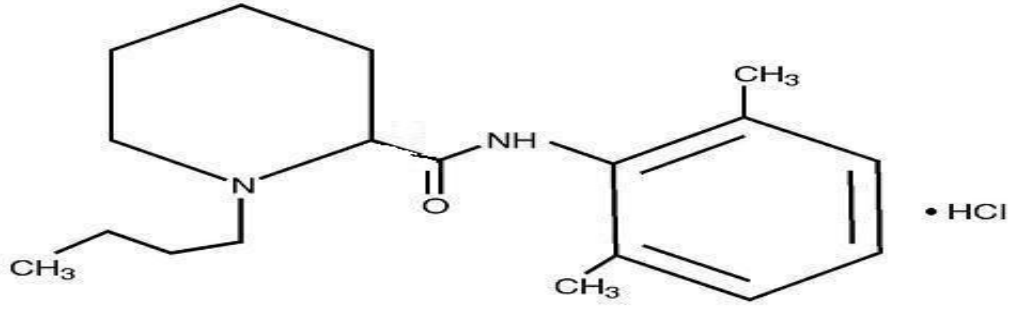
Adrenalin gibi maddeler enjeksiyon yerinin bölgesel perfüzyonunu azaltarak LA'lerin sistemik absorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu, özellikle lidokain, prokain ve mepivakain gibi kısa ve orta etki süreli ajanlar için geçerli olmaktadır. Ajanların nöronlarca tutulumu artmakta, kan düzeyi %33 azaldığından toksik etkiler seyrekleşmektedir. Sistemik absorpsiyonun azalması ve nöronlarca tutulumun artması sonucu blokaj süresi %50 uzamaktadır. Vazokonstriktör ajanlar bupivakain ve etidokain gibi yağda eriyirliği fazla ajanlar ile birlikte kullanıldığında çok etkili olamaz. Bunun nedeni, bu ajanların yağda erirliği sonucu dokuya fazlaca bağlanmaları ve güçlü vazodilatatör etkiye sahip olmalarıdır.

*Dağılım:* Lokal anesteziklerin çoğu plazma proteinlerine bağlanarak bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma ters orantılı olup biri artarken diğeri azalır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler “alfa-1 asit glikoprotein ve albumindir”. Lokal anestezikler kan-beyin bariyeri ve plasenta engelini kolayca aşarken, mideden emilemezler.<sup>37</sup>

*Yıkım:* Ester tipi lokal anestezikler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbrek ile atılır.<sup>37,38</sup>

#### **2.4.3.3. Levobupivakain**

Levobupivakain hidroklorid amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Bupivakain'in S-enantiomeridir. Molekül formülü C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O. HCl'dir. Moleküler ağırlığı 324,9 pKa 8,09 olup, ticari ismi “Chirocaine” dir (Şekil 8).



**Şekil 8.** Levobupivakainin açık formülü<sup>39</sup>

Etki süresi lidokaine oranla 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlara oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0,60 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 1,3 saat ve dağılım hacmi 67 litredir. Başta  $\alpha$  - 1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır. Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5 olup, pKa'sı 8,2'dir. İnfiltrasyon ve sinir blokajı için %0,25'lik, spinal, epidural ve kaudal blok için %0,5'lik konsantrasyondaki solüsyonları kullanılır.<sup>40</sup>

### Farmakodinamik Özellikler

Bütün lokal anestezi ajanlarda olduğu gibi levobupivacain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve geri dönüşümlü etkisi, sodyum kanalının açılması sonucunda duyu, motor ve sempatik aktivite ile ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olmaktadır.<sup>40</sup>

Levobupivacainin siniri bloke etme gücü invitro olarak bupivacaine ve R (+) enantiyomeri olan deksbupivacaine benzemektedir. Genel olarak, duyu ve motor bloğun başlaması ve blok süresi levobupivacain, deksbupivacain ile bupivacain için benzerdir ve tüm bu lokal anestezi hayvan deneylerinde eş güçlüdür. Levobupivacain bupivacaine göre daha az toksiktir ve letal dozu bupivacaine göre 1,6 kat daha fazladır.<sup>40</sup>

## **Farmakokinetik Özellikler**

Lokal anestezikler uygulama yerinde etki gösterirler, sistemik mekanizmalarca alım ve dağılım etki yerine ulaşmada birer faktör değildir. Ancak bunların genel dolaşıma alınması anestezik etkinin sona ermesinde önemlidir. Levobupivakainin uygulama yerinden emilimi dokunun damarlanması tarafından belirlenir. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmektedir.

Levobupivakain, insan plazmasında invitro olarak 0,1-1 mg/L konsantrasyonlarda yüksek oranda proteine bağlanır (>%97). Böylece nöron membranındaki proteinlere daha uzun bağlı kalarak etki süresini uzatırlar.

Levobupivakain sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle hepatic disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi vardır. Karaciğer transplant alıcılarında interkostal nöral blokaj için bupivakain uygulamasından sonra her iki enantiyomer için beklenenden daha düşük bir klirens hızının bildirilmesi bunu desteklemektedir.

Major metaboliti 3-hidroksi-levobupivakaindir, idrarla atılan glukronik asit ve sülfat esteri konjugatlarına dönüşmektedir. İdrarda değişmemiş levobupivakain atılmamaktadır. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda değişmemiş levobupivakain birikmezken idrarla atılan metabolitler birikebilir. Radyoaktif işaretli ilacın tek bir dozunun intravenöz uygulamasından sonra 48 saat içinde radyoaktivitenin %71'i idrarda ve %24'ü feçeste bulunmuştur. Levobupivakain deksbupivakaine göre; yüksek klirens hızına, kısa eliminasyon yarı ömrüne, küçük dağılım hacmine, beyin ve miyokard dokuları için daha düşük afiniteye sahiptir<sup>40</sup>.

## **Kardiyovasküler Etkiler**

Lokal anesteziklerle kardiyovasküler toksisite potansiyeli vardır. Lokal anestezikler yalnızca sinir hücreleri membranlarında değil aynı zamanda kalp

gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler. Uzun etkili lokal anestezipler için toksisite riski daha yüksektir.

Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite, hızlı, geri dönüşümsüz ve ölümcül olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder. Kardiyotoksisite en sık plazma konsantrasyonları aşırı yüksek olduğunda ya da çok hızlı arttığında ortaya çıkmakta ve anlamlı santral sinir sistemi uyarılmışlık belirtileri olmadan gelişebilmektedir. R izomeri, S izomerine oranla atriyoventriküler iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin; kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesi sonucu mitokondrilerde ATP sentezini engellemesine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur. Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Toksikite özellikle asidoz ve hipoksi ile artar. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir. Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır.<sup>41</sup>

Levobupivakainin izole kalplerde, şiddetli aritmileri ve özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı, yapılmış tüm hayvan çalışmalarında bupivakaine oranla daha düşük bulunmuştur. Levobupivakainin letal dozu bupivakainin 1,3-1,6 katı olarak tespit edilmiştir.<sup>39</sup>

### **Santral Sinir Sistemi Toksikitesi**

Lokal anesteziğin nükleus traktus solitarius uygulanması hipotansiyon, bradikardi ve aritmilere neden olmaktadır. Levobupivakainle santral sinir sistemi (SSS) toksisite riski, gönüllü insan çalışmalarının sonuçlarına göre bupivakainden daha azdır. SSS eksitasyon belirtileri bupivakainle daha

abuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Geçici hipoestezi veya parestezi formundaki minör nörolojik anormallikler levobupivakainde daha azdır. Levobupivakain ve diğer amid tipi lokal anesteziklerde dil uyuşması, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve kas seyirmesi ile kendini belli eden S.S.S toksisitesi; konvülsiyon, bilinç kaybı ve solunumun durmasına kadar ilerleyebilir.<sup>42</sup>

### **Doz ve kullanım şekli**

Cerrahi anestezi amacı ile epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon, oftalmik cerrahi ve ağrı tedavisinde (sürekli epidural infüzyon, kronik ağrı için tek veya çoklu bolus uygulama şeklinde) kullanılabilir. En düşük dozu 1,35 mg/kg iken, levobupivakainin tahmini ölümcül dozu 277 ±51 mg'dır.<sup>43</sup> Cilt infiltrasyonu için maksimum 2-3 mg/kg levobupivakain kullanılabilir. <sup>43</sup>

### **2.4.4. NonSteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar**

NSAİ'lar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. NSAİ'ların ortak özelliği, dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını sağlayan siklooksijenaz (siklooksijenaz 1 ve siklooksijenaz 2) enzimlerini inhibe etmeleridir.<sup>44,45</sup>

Hiperalezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri bu reaksiyon sonucu araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinlerdir. Opioid olmayan analjezikler hiperalezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar.<sup>45,46</sup>

Molekuler biyoloji tekniklerinin bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla siklooksijenazın yapısal (siklooksijenaz-1) ve indüklenebilir (siklooksijenaz-2)

tip olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Siklooksijenaz-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflamatuvar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yol açar. Fizyolojik stimuluslar trombositlerde, damar endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreasın langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde siklooksijenaz-1 aracılığıyla oluşan ve koruyucu işlevler yapan çeşitli siklooksijenaz ürünleri oluşumuna yol açmaktadır.

NSAİ'lerin yararlı etkilerinin siklooksijenaz-2 inhibisyonuna, zararlı etkilerinin siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması siklooksijenaz-2 selektif ilaçların üretilmesine sebep olmuştur.<sup>44,47,48</sup> Siklooksijenaz-2 inhibitörü ilaçlar ile mukoza hasarına bağlı gastrointestinal yan etkiler daha az olmaktadır. Siklooksijenaz-2 enzimi aracılığıyla oluşan prostaglandinlerin olaya karıştığı peptik ülser iyileşmesi, h.pylori gastriti ve inflamatuvar kolon hastalıkları gibi patolojilerde, böbreğin hemodinamik işlevlerinde, dişi üreme fonksiyonlarında ve kardiyovasküler sistemde bunlar da diğer nonsteroidler gibi olumsuz etki yapmaktadır.<sup>46</sup>

NSAİler kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar:

- 1- *Salisilatlar*: Aspirin ve sodyum salisilat.
- 2- *Para-aminofenol türevleri*: Asetaminofen ve fenasetin (bu grubun diğerlerinden farklı olarak antiinflamatuvar etkileri yoktur)
- 3- *Pirazolon türevleri*: Aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon
- 4- *Profenler*: İbuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen
- 5- *Fenilasetik asid türevleri*: Diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak
- 6- *İndolasetik asid türevleri*: İndometazin, tolmetin, ketorolak trometamol, sulindak
- 7- *Fenamik asid türevleri*: Mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamit

8- *Oksikamlar:* Piroksikam, tenoksikam, prokuazon, metotrimoprazin, azapropazon, lornoksikam

9- *Siklooksijenaz-2 inhibitörleri:* Meloksikam, nimesulid, etodolak, selekoksib, rofekoksib

Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda olduğu gibi beyin ve omurilikte de bulunur. Omurilikte prostaglandin düzeyinin artması, periferden gelen duyuşal sinir uçlarındaki sinapslarda nöromediyatörlerin salıverilmesini artırır ve uyarıyı potansiyelize eder. Ayrıca prostoglandinler inisi inhibitör noradrenerjik yollardan noradrenalin salınmasını inhibe ederek de uyarıyı potansiyelize eder. Aspirinin hipotalamusun preoptik bölgesine ve indometazin veya diklofenakin üçüncü ventriküllere sistemik etki yaratmayacak çok küçük dozların uygulanmasının antinosiseptif etki yarattığı gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre NSAİ'lerin analjezik etkilerini kısmen, santral sinir sisteminde ağrıyla ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltarak yaptığı düşünölmektedir.

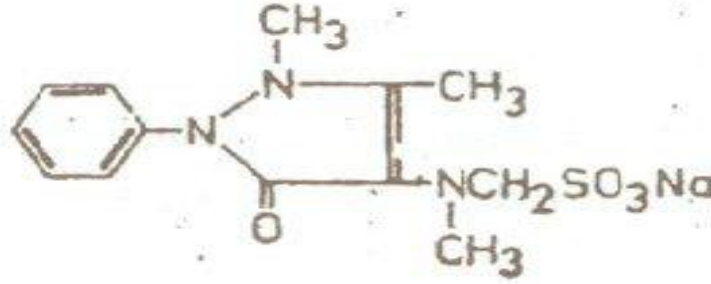
NSAİ'ler teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına rağmen, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu postoperatif ağrıda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliğini arttırabilirler.<sup>49,50,51</sup> Opioidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve sedasyon yapmazlar, etkilerine tolerans gelişmez ancak dezavantajları analjezik etkilerinin tavan dozu olmasıdır.<sup>46,52,53</sup>

#### **2.4.4.1. Metamizol sodyum**

Metamizol nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar grubundaki pirazon türevi ilaçlar içerisinde yer alır. Metamizol'ün güçlü analjezik etkiye sahip olmanın yanı sıra antipiretik ve zayıf antiinflatuar etkisi de vardır. Metamizol'ün

bilinen diğ er isimleri dipiron, noramidopirin, metansül fonat sodyum ve analgindir.<sup>54</sup>

Metamizol, Aminopirin'in 4-metilaminometansül fonat sodyum türevidir. Metamizol'ün kimyasal yapısı Ş ekil 4 'te gösterilmiştir.<sup>54</sup>



**Ş ekil 9.** Metamizol Sodyum'un kimyasal yapısı.<sup>54</sup>

Siklooksijenaz inhibitörü etkinliğ i ve antiinflamatuvar etkinliğ i zayıf, fakat analjezik etkinliğ i oldukça güçlüdür. Antinosisseptif etkisi opioid antagonisti nalokson ile kısmen inhibe edilebilir. Analjezik etkisinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Periakuaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağ rı inhibitörü yolakları aktive eder.<sup>54</sup>

Suda kolay ç özünür; bu nedenle injeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir. Ağ zdan alındığ ında mide suyu içinde nonenzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan 4-metilaminoantipirin (4-MAA)'e dönüşür. İntravenöz verildiğ inde kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide barsak kanalından absorpsiyon oranı %85 dolayındadır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 4-7 saattir. Metabolitlerin büyük kısmı böbreklerden atılır. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Analjezik etkinliğ i asetilsalisilik asitten yüksektir. Bazı incelemelerde ise meperidin'e eş it bulunmuştur. Antispazmodik etki potansiyeli de vardır.<sup>54</sup>

Oral yolla bir kezde 500-1000 mg verilir. Günde beş grama kadar verilebilir. %50'lik injeksiyonluk solüsyonları 1,2 ve 5 ml'lik ampuller halinde bulunur.



0,5- 2,5 gram dozunda intramüsküler injekte edilir. İV yoldan yavaş olarak injekte edilirse de bu yoldan kullanılması seyrek de olsa anafilaktoid şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez. Gerekirse İV yoldan 1 g'ı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa kan hücrelerinin sayısı periyodik olarak izlenmelidir. Metamizol şiddetli veya dirençli ağrı ve ateşin eşlik ettiği klinik tablolarda kullanılır.<sup>54</sup>

#### **2.4.4.2. Lornoksikam (Klortenoksikam)**

Lornoksikam, oksikam grubundan nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Farmakolojik açılımı 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thienol (2,3e)-[1,2]-tiazine-2- karboksamid-1,1-dioksit'dir. Analjezik, antiinflamatuvar, antipretik etkiye sahip, sarı renkli kristalize bir maddedir.<sup>55</sup>

Diğer oksikamlardan farklı olarak kısa bir plazma yarılanma ömrüne (3-5 saat) sahiptir.<sup>56</sup> Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir. Yapılan çalışmalarda lornoksikamın analjezik potansiyelinin tenoksikamdan 12, piroksikamdan 3, indometazinden 4, diklofenektan 6 kat fazla bulunmuştur.<sup>57</sup> Fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir. Daha çok albumine olmak üzere %99,7 oranında serum proteinlerine bağlanır. Sinovial sıvı da dahil olmak üzere perivasküler interstisyel alanlara kolayca diffüze olur. Oral ve parenteral formları mevcuttur.

Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini dengeli biçimde geçici olarak inhibe etmek yoluyla, inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezini durdurarak etkisini periferik nosisepsiyon üzerinden gösterir.<sup>55</sup>

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır.

Bu etkiler NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hem de gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.<sup>46,55</sup>

Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine dönüştürülür ve renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelebilir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir.

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antiasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez. Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ ilaçlarla aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir.

Nifedipin, dietilstilbestrol, klortrimatozol, mikanozol, fenpkokurmon, akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretigi veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.<sup>58</sup>

Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerji olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontraendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Beyin Cerrahisi Kliniği, Ameliyathanesi ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Servisinde Ekim 2010 – Ocak 2011 tarihleri arasında prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif supratentorial tümör veya anevrizma cerrahisi için çivili başlık uygulanarak kraniotomi planlanan ASA I, II, III sınıfı (Tablo 1), 18 – 80 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Hastalar yapılacak işlem hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilip onayları alındıktan sonra kapalı zarf yöntemi ile çalışma grubu belirlenerek işleme başlandı.

**Tablo 1.** ASA Fiziksel Skorlama Sistemi

ASA	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Bazı fonksiyon kısıtlamasına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	24 saat içinde cerrahi olsa da olmasa da ölmesi beklenen hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

Çalışmada kullanılacak lokal anestezi ajanına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar, NSAİ grubu bir ilaca karşı alerjisi olduğu bilinen veya atopik bünyeli hastalar, travma hastaları, migren tanısı olan hastalar, iletişimi kısıtlı olan hastalar, iki haftadan uzun süredir narkotik analjezik kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi protokolü tüm hastalar için standardize edildi. Hastalara premedikasyon amacıyla meperidin 25 mg intramusküler (im), atropin ½ mg (im) uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara standart D II derivasyonundan EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) için nabız oksimetri, invaziv ya da noninvaziv arteriyel kan basıncı ve anestezi uygulama süresince anestezik ajanların ve CO<sub>2</sub>'in endtidal konsantrasyonları monitorize edildi. Standart monitorizasyonu takiben tüm hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, eğitim düzeyleri ve eşlik eden hastalıkları varsa kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu için tüm hastalarda 6 mg/kg intravenöz (iv) sodyum tiyopental, 1 µg/kg fentanil kullanıldı, kirpik refleksi kaybolduktan sonra kas gevşemesi amacıyla 0,6 mg/kg roküronyum bromid uygulandı. Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirilip ılımlı hipokapni (33-35 mmHg) oluşturacak şekilde ventilatör ayarları yapıldı.

Anestezi idamesi %2-3 sevofluran ve %50 O<sub>2</sub>, %50 hava karışımı ile sağlandı. Operasyon süresince gerektiğinde roküronyum bromid ek dozları yapıldı, operasyon bitiminde neostigmin ile kas gevşetici etki geri çevrildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların grupları kapalı zarf yöntemi ile belirlenerek randomize olarak 2 gruba ayrıldı;

### **Grup 1: %0.25 levobupivakain ile kafatası sinir bloğu**

Çivili başlık uygulanmadan en az 5 dakika önce kafatasının duyuşal inervasyonunu ilgilendiren sinirlere %0,25 levobupivakain ile blok uygulandı.

### **Grup 2: %0.9 SF ile kafatası sinir bloğu**

Çivili başlık uygulanmadan en az 5 dakika önce kafatasının duyuşal inervasyonunu ilgilendiren sinirlere %0,9 SF ile blok uygulandı.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda kafatasının duyuşal inervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde sırasıyla %0,25

levobupivakain ve %0,9 SF kullanılarak bloke edildi. (Supratrochlear 1 mL, supraorbital 1 mL, aurikulotemporal 3 mL, posterior aurikular 2 mL ve oksipital 3 mL). Minimum 5 dk bekleme süresinin ardından çivili başlığın yerleştirilmesine izin verildi.

Hastaların kalp hızları veya ortalama arteriyel basınç değerleri, bazal değerlerinin %20 üzerine çıktığında 0,25 µg/kg remifentanil bolusu uygulandı ve uygulanan remifentanil miktarı kaydedildi.

Cerrahi insizyon yeri, operasyon süresi, total anestezi süresi, intraoperatif remifentanil kullanımı kaydedildi. Tüm hastalar operasyon sonrası 1., 4., 8., 12., 20. ve 24. saatlerde ağrı skorlamalarından görsel analog skala (VAS) ve Ramsey sedasyon skalası (RSS) kullanılarak sorgulandı (Tablo 2 ve 3). Postoperatif dönemde VAS>50 olursa ilk olarak metamizol Na, eğer günlük 4 gramdan fazla metamizol Na ihtiyacı olursa ikinci analjezik olarak lornoksikam tedaviye eklendi. Hastaların aldıkları toplam doz ve verilme zamanları kaydedildi.

**Tablo 2.** VAS (görsel analog skala)



**Tablo 3.** Ramsey Sedasyon Skalası

1	Anksiyetesi olan, ajite, huzursuz hasta
2	Koopere, oryante ve sakin
3	Basit emirleri yerine getirebilir
4	Uykulu, hafif uyarılara canlı yanıt verebilir
5	Uykulu, uyarılara yavaş yanıt
6	Uykuda ve uyarılara yanıt yok, uyandırılmaz

## 4. BULGULAR

### Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında yaş, boy, kilo, cinsiyet dağılımları ve cerrahi süresi gibi veriler farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Demografik veriler

	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=21)	P
Yaş	54 (70-30)	48 (18-74)	0,236
Boy	170 (180-155)	170 (185-155)	0,555
Kilo	73 (92-54)	70 (103-56)	0,258
Cinsiyet (K/E)	11/8	10/11	0,516
Total anestezi süresi	220 (170-390)	200 (120-420)	0,205

Hastalar cerrahi insizyon yerlerine göre gruplandırıldığı zaman gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Cerrahi insizyon yerlerine göre hasta dağılımı.

	Fronto temporal	Temporal	Parietal	Frontotemporo parietal	Fronto parietal	P
Grup1	3	3	6	4	3	0,764
Grup2	2	5	7	2	5	

Eşlik eden ek hastalık varlığı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Eşlik eden ek hastalık

	Ek hastalık var	Ek hastalık yok
<b>Grup 1</b>	12	7
<b>Grup 2</b>	14	7

İntraoperatif remifentanil kullanımı bakımından gruplar karşılaştırıldığında, Grup 2'de (plasebo blok) anlamlı olarak daha fazla opioid kullanımı saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 7).

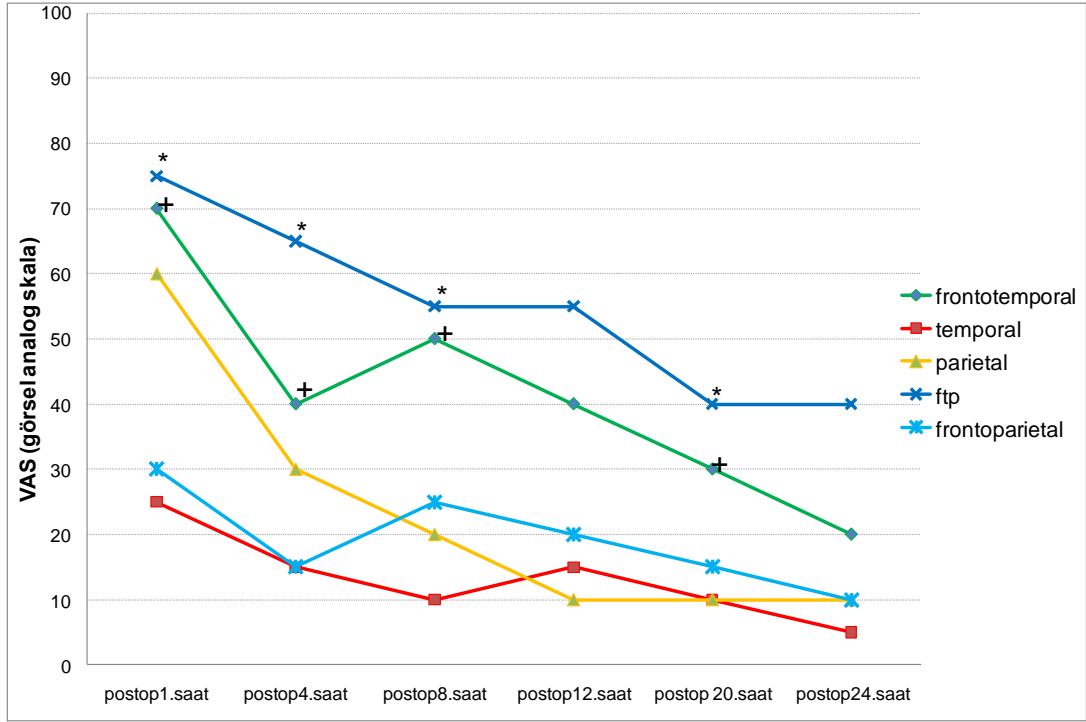
**Tablo 7.** İntraoperatif remifentanil kullanımı

	İntraoperatif remifentanil ( $\mu\text{g}$ )	p
<b>Grup 1</b>	40 (20-1000)	p=0,000
<b>Grup 2</b>	70 (30-100)*	

\* $p<0,05$  grup 1 ile karşılaştırıldığında

Hastaların eğitim düzeyleri ile postoperatif dönem görsel analog skala (VAS) değerleri karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalar Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testine göre insizyon yerleri ve görsel analog skalaları (VAS) açısından karşılaştırılmış ve frontotemporal ve frontotemporalparietal kesilerde postoperatif 1., 4., 8. ve 20. saatlerde diğer insizyon yerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek VAS değerleri saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 10).

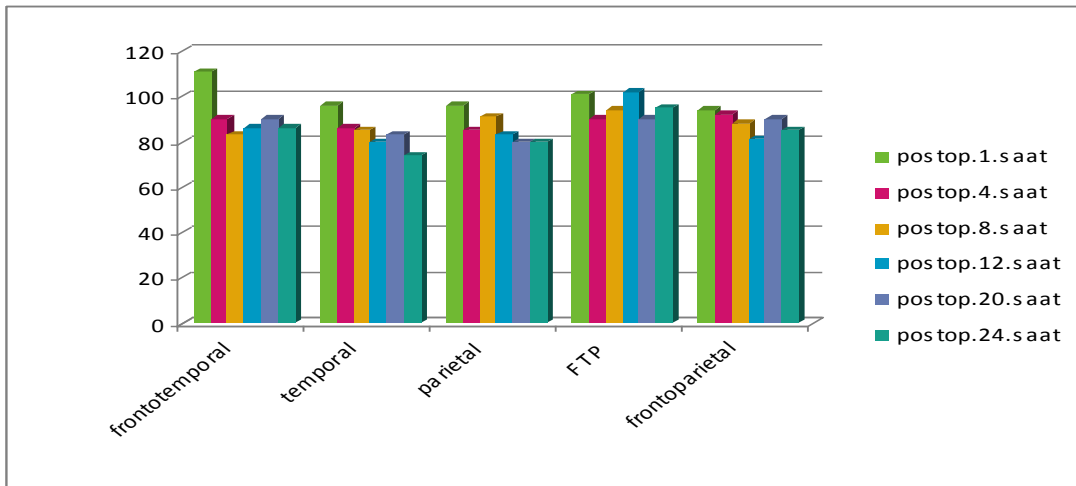


**Şekil 10.** Cerrahi insizyon yerleri ve VAS değerlerine göre dağılımı

\* $p < 0.05$ , diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman

+ $p < 0.05$ , diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman

Hastalar Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testine göre insizyon yerleri ve ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri açısından karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 11.** Cerrahi insizyon yerleri ve OAB değerlerine göre dağılımı



Hastalar postoperatif toplam metamizol Na alım sayısı açısından karşılaştırıldığı zaman Grup 2'de (plasebo blok) daha fazla metamizol Na alımı gözlemlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların postoperatif metamizol Na kullanımı

	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	Toplam	P
<b>Grup 1</b>	9	3	3	0	15/19	0,043
<b>Grup 2</b>	4	3	7	5	19/21*	

\* $p<0,05$ , Grup 1 ile karşılaştırıldığında

Hastalar birinci saatte metamizol sodyum ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde Grup 1'de (kafatası bloğu) 7 hastanın (%36), Grup 2'de (plasebo blok) 13 hastanın (%61) metamizol sodyum ihtiyacı olmuştur ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Postoperatif 1. saatte metamizol Na ihtiyacı

	1.saatte metamizol Na ihtiyacı var	1.saatte metamizol Na ihtiyacı yok
<b>Grup 1 (n:19)</b>	7	12
<b>Grup 2 (n:21)</b>	13	8

Hastalar ikinci ek doz analjezik ihtiyaçları açısından değerlendirildiğinde Grup 1'de (kafatası bloğu) 1 hastanın, Grup 2 (plasebo blok)'de 6 hastanın lornoksikam alımı olmuştur ( $p>0,05$ ).

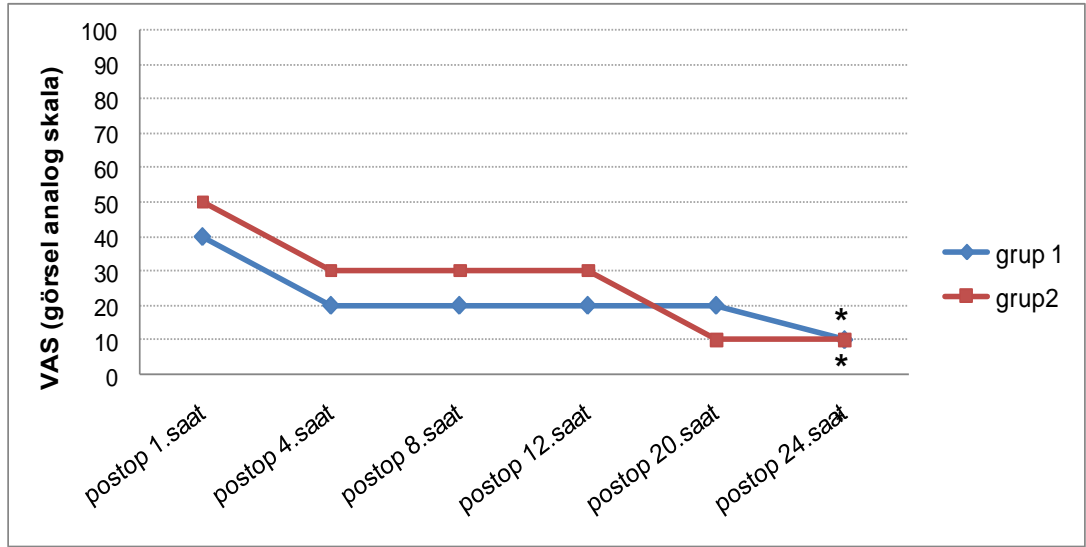
Her iki grupta da 13 hastanın bulantısı olmamıştır. Grup 1 de 6, grup 2 de 8 hastanın bulantısı olmuştur ( $p>0,05$ ). Postoperatif dönemde kusma, gruplar arasında farklı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10:** Postoperatif bulantı sayısı

Bulantı sayısı	0	1	2	4	5
<b>Grup1 (n=19)</b>	13	5	1	0	0
<b>Grup 2 (n=21)</b>	13	3	2	2	1

Hastaların postoperatif görsel analog skalaları (VAS) tüm ölçüm dönemlerinde benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Hastalar kendi grupları içinde postoperatif 1.saate göre 24.saat görsel analog skalaları (VAS) açısından değerlendirildiğinde, grup 1(kafatası blok) ve grup 2'de (plasebo blok) VAS değeri anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0,000$ ) (Şekil 12).



**Şekil 12.** Postoperatif VAS değerleri

\* $p<0.05$ , postoperatif 1.saat ile karşılaştırıldığında.

Hastaların postoperatif ortalama arteriyel basınç değerleri (OAB) tüm ölçüm dönemlerinde benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Hastalar kendi grupları içerisinde ortalama arteriyel basınç (OAB) değerlerinin değişimi göz önüne alarak değerlendirildiğinde, grup 1 ve 2 için zaman içinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir ( $p=0,00$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları levobupivakain ile kafatası sinir bloğu uygulanan hastalarda intraoperatif opioid kullanımının ve postoperatif metamizol gereksiniminin daha az olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre kafatası sinir bloğunun operasyon sırasında ağrılı uyarılara yanıtı azalttığını ve postoperatif dönemde de analjezik etkisinin sürdüğünü söyleyebiliriz.

Şiddetli ağrılı uyarı, kan basıncı ve kalp hızında ani artışa neden olarak, intrakraniyal basınçta artışa, intravasküler anevrizma riski olanlarda rüptüre, postoperatif hemorajiye ve pulmoner ödeme yol açabilir.<sup>59,60</sup> İntrakranial cerrahide periosta çivili başlık uygulaması kan basıncı ve kalp hızında ani artışa ve kafa içi basınçta da artışa neden olur. İlk kez Pinosky ve arkadaşları<sup>59</sup> 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda %0,5 bupivakain ile yaptıkları kafatası sinir bloğunun çivili başlığa hemodinamik yanıtı engellemede başarılı olduğu sonucuna varmışlardır.

Kraniotomi uygulanan hastalar için ideal bir analjezik ajan halen tanımlanamamıştır. Parasetamolün tek başına yetersiz olduğu, ancak yüksek doz tramadol veya nalbufin ilave edildiğinde yeterli analjezik etkinliğin sağlanabildiği bildirilmektedir.<sup>61</sup> Beyin cerrahları tarafından kodein fosfat sık kullanılan bir ajan olmakla birlikte, aslında çok da etkili olmadığı görüşüne varılmıştır.<sup>62</sup> Kodeine alternatif olarak intramuskuler morfin, oksikodon ve morfin ile HKA uygulanmış ancak bulantı kusma gibi yan etkiler çok sık gözlenmiştir.<sup>63</sup>

Genel anestezi ve bölgesel anesteziyi birleştirmenin avantajlı olabileceği düşünülerek insizyon bölgesi ve çivili başlık yerlerine lokal anestezi infiltrasyonu ile bir miktar hemodinamik stabilite sağlansa da, kısa etki süresi nedeniyle postoperatif ağrıya çok da etkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>64</sup> Sonraki

çalışmalarda kafatası sinir bloğu ile hem intraoperatif hemodinamik stabilite, hem de postoperatif analjezi sağlamak amaçlanmıştır. Nguyen ve arkadaşları<sup>31</sup> supratentoriyal kraniotomi yapılan hastalara cilt kapandıktan sonra ve uyanmadan önce %0,75 ropivakain veya %0,9 NaCl ile kafatası sinir bloğu uygulayıp postoperatif ağrıyı görsel analog skala ile izlemişler. Analjezi, gerektiğinde subkutanöz kodein ile sağlanmıştır. Toplam kodein tüketiminde fark olmamakla birlikte, 48 saatlik VAS takiplerinde ropivakain uygulanan grupta VAS değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu randomize, çift kör olarak yapılan, kafatası sinir bloğu uygulanılarak kraniotomi sonrası ağrının azaltıldığını gösteren ilk çalışmadır.

Bloofield ve arkadaşları<sup>60</sup> bupivakainli kafatası infiltrasyonunun, intraoperatif hemodinamik yanıtı kontrol altına aldığını ve erken postoperatif ağrı (ilk 1 saat) kontrolünde etkin olduğunu göstermişler ancak postoperatif takibin yeterli olmadığı konusunda eleştiri almışlardır. Bir başka çalışma bupivakainle kafatası infiltrasyonunun postoperatif ağrıya ve analjezik gereksinimine etkisi olmamasına karşın, ilk doz analjezik başlama zamanını geciktirdiğini göstermiştir.<sup>65</sup> Çalışmamızda, çivili başlık öncesi %0,25'lik levobupivakainle uygulanan kafatası sinir bloğunun görsel analog skala (VAS) ile yapılan postoperatif ağrı değerlendirmesine göre ağrıyı azaltmada etkili olmadığını gördük. Bununla birlikte plasebo bloklı grupta postoperatif metamizol Na alım sayısının, levobupivakainli gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. Görsel analog skala değerlerinde fark çıkmamasını ağrıyı algılamadaki farklılıklar ve skalanın ağrı değerlendirilmesinde tam objektiflik sağlayamamasına bağlamaktayız. Ayrıca istatistiksel olarak fark saptanmamışsa da postoperatif birinci saatte levobupivakainle bloklı grupta daha az (%36) hastanın metamizol Na ihtiyacı olduğunu, yani ilk doz analjezik ihtiyacının levobupivakainle geciktirildiğini gösterdik.

İntraoperatif kas travmasının postoperatif ağrı ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, temporal insizyonda temporal kas rezeksiyonuna, occipital girişimde posterior servikal kas ayrılmasına bağlı olarak frontal ve parietal girişimlere

oranla occipital ve temporal girişimlerde daha fazla ağrı tariflenmiştir.<sup>64</sup> Supratentorial girişimlerden kaynaklanan ağrı trigeminal sinir, infratentorial girişimlerden kaynaklanan ağrı ise 5., 9.,10. ve ilk 3 servikal sinir afferent lifleri tarafından iletilir. Girişim yerine göre gelişen postoperatif ağrının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada 128 hastaya standart anestezi protokolü uygulanmış ve hiçbir hastaya lokal anestezi ajan ile sinir blokajı ya da infiltrasyon yapılmamıştır. Hastalar postoperatif 2 saat boyunca her 15 dakika da bir, 4. ve 24. saatlerde ağrı ve bulantıları açısından değerlendirilmişlerdir. Ağrıları için morfin sülfat (max. 4 mg/24 saat) ve bulantıları için de droperidol uygulanmıştır. Ekstübasyondan 30 dakika sonra supratentorial ve spinal cerrahi grubunda ortalama ağrı skoru 2 iken, infratentorial grupta 5 olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmaması nedeniyle daha geniş serili çalışmalara gerek olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>66</sup> Kraniotomi geçiren hastaların, fasial rekonstrüksiyon ve laminektomi geçiren hastalara oranla postoperatif dönemde daha az ağrılarının olduğu ve daha az morfin ihtiyaçlarının olduğu gösterilmiş olup, bu hastalardan frontal kraniotomilerin daha agresif ağrı tedavisi ihtiyacı duydukları da belirtilmiştir.<sup>3</sup> Yalnız bu çalışma da postoperatif olarak hastalar ağrıları açısından sadece 90 dakika değerlendirildiği için eleştirilmiştir. De Benedittis ve arkadaşları,<sup>67</sup> 37 hastayı kraniotomi sonrası değerlendirmiş ve %60'ında ciddi ağrı olduğunu saptayarak, nöroşirurjiyenlerin solunum depresyonundan korktukları ve nörolojik muayaneyi etkileyebileceği için yeterli analjezik tedavi vermediklerini, subtemporal ve suboccipital girişimlerin daha fazla ağrıya yol açtığını göstermişlerdir. Bu ağrıya kas ve doku hasarının yol açtığını belirtmişlerdir. Kadın ve genç hastaların daha yüksek VAS skorları tarifledikleri de belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza yalnız supratentorial kraniotomiler dahil edilmiştir. Frontotemporal ve frontotemporoparietal kesileri olan hastalarda 1., 4., 8. ve 20. saatlerde diğer hastalara göre anlamlı olarak daha fazla ağrı olduğu saptanmıştır. Temporal bölgede oluşan kas hasarına bağlı olarak bu bölgeyi içeren insizyon hattının ağrıdan sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

İrefin ve arkadaşları,<sup>66</sup> postoperatif bulantının infratentoriyal ya da supratentoriyal bölgelerde farkını gösterememiş olmakla birlikte Quiney ve arkadaşları'da<sup>62</sup> fark bulamamış, başka bir çalışmada ise postoperatif bulantı ve kusmanın infratentoriyal girişimlerde daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>68</sup> Bizim çalışmamızda supratentoriyal girişimler üzerine olup, hastalara rutin olarak beyin cerrahi tarafından uygulanan trimetobenzamid HCl (200mg) tedavisi değiştirilmemekle birlikte, plasebo grubunda 8, levobupivakain grubunda 6 hastada bulantı olmuştur, ancak gruplar arasında bulantı ve kusma açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir çalışmada, kafatası sinir bloğunu %0,25'lik bupivakainle frontotemporal kraniotomi planlanan 16 hastaya uygulamışlardır. Bu çalışmadaki hastalar postoperatif analjezileri açısından takip edilmemiştir. Kafatası sinir bloğunun intraoperatif volatil anestezi ve ek anestezi madde ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir.<sup>69</sup> Çalışmamızın sonuçları, kafatası sinir bloğu uygulanan hastaların intraoperatif ek opioid gereksinimlerinin daha az olduğunu göstermektedir. Bu nedenle intraoperatif dönemde daha stabil hemodinami ve daha az ilaç gereksinimi için kafatası sinir bloğunun oldukça etkin olduğu görüşünderiz.

## 6. SONUÇ

Kraniyotomi geçirecek hastalarda özellikle çivili başlık yerleştirilmesi, cerrahi kesi, çivili başlıktan çıkarma ve pozisyon gibi ağırlı ve ciddi hemodinamik değişikliğe neden olan uygulamalar için ağırlının kontrolü intraoperatif dönemde gerekmektedir. Operasyon sonrası postoperatif komplikasyonların önlenmesi için hemodinaminin stabil olması, hastanede kalış süresi, morbidite ve mortalitenin azalması da ağırlı kontrolünün operasyon sonrasında da devamı ile mümkündür.

İntrakranial cerrahi geçiren hastalarda operasyon sonrasında nörolojik takibin önemi nedeniyle opioid analjezikler tercih edilmemektedir. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, analjezik etkinliklerinin yüksek dozda olması ve sadece NSAİ kullanımının hastaların ağırlılarını azaltmada etkin olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu nedenle intrakranial cerrahi operasyonlarında kafatası sinir bloğu ağırlı işlemler sırasında intraoperatif hemodinamik stabilitenin sağlanmasında, preemtif analjezik etkinliği ve de postoperatif dönemde ağırlının kontrolünde etkin bir yöntem olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda, hastaların intraoperatif remifentanil kullanımı plasebo bloklı grupta levobupivakainli gruba oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda, levobupivakainle kafatası sinir bloğunun intraoperatif hemodinami stabilizasyonunda etkin olduğu görüşünderiz. Hastaların postoperatif görsel analog skalaları (VAS) tüm ölçüm dönemlerinde benzer bulunmakla birlikte, plasebo bloklı grupta postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksektir. Görsel analog skala değerlerinde fark çıkmamasını ağırlı algılamadaki farklılıklar ve skalanın ağırlı değerlendirilmesinde tam objektiflik sağlayamamasına bağlamaktayız. Postoperatif birinci saatte, plasebo grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla hastanın

analjezik gereksinimi olmuştur. Frontotemporal ve frontotemporaparietal insizyonlarda diğer insizyon yerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek postoperatif VAS değerleri saptanmıştır. Temporal bölgede oluşan kas hasarına bağlı olarak bu bölgeyi içeren insizyon hattının daha fazla ağrıya neden olduğunu düşünmekteyiz.

Kraniotomiden sonra ortaya çıkan ağrının daha etkili biçimde kontrol edilebilmesi için, kafatası sinir bloğunda kullanılan lokal anestezi ajan veya ajanın konsantrasyonu değiştirilerek, adjuvan eklenerek, daha fazla sayıda hastaya uygulanarak veya sinir bloğunun cerrahinin sonunda tekrarlanması ile yapılabilecek yeni çalışmaların gerekli olduğu görüşündeyiz.



## 7. ÖZET

### **Kraniyotomi Öncesi Uygulanan Kafatası Sinir Bloğunun Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi**

Çalışmanın amacı, kraniyotomilerde levobupivakainle kafatası sinir bloğunun intraoperatif opioid tüketimi ve postoperatif analjeziye etkisini araştırmaktır.

Bu prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Ameliyathanesinde Ekim 2010– Ocak 2011 tarihleri arasında elektif kraniyotomi planlanan 40 hasta dahil edildi.

Tüm hastalara standart anestezi indüksiyonu uygulandı. Entübasyon sonrası ve çivili başlık yerleştirilmeden önce Levobupivakain Grubu'ndaki hastalara (n=19) 20 mL %0,25'lik levobupivakainle ve Plasebo Grubu'na (n=21) aynı volümde serum fizyolojik ile kafatası sinir bloğu uygulandı. İnsizyon bölgesi kaydedildi. Stabil hemodinami için intraoperatif dönemde gereksinim duyulan ilave remifentanil dozu ve postoperatif ilk 24 saatteki ağrı skorları VAS ve RSS ile değerlendirildi. Hastaların ayrıca ilk 24 saatteki bulantı-kusma sıklıkları, ek analjezik gereksinimleri kaydedildi.

Bu verilerin istatistiksel değerlendirmesi, %0,25'lik levobupivakainle kafatası sinir bloğunun intraoperatif hemodinamik stabiliteyi sağlamada ve postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmada etkili olduğunu ve insizyon bölgesinin postoperatif ağrı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler;** Kafatası sinir bloğu, levobupivakain, çivili başlık, insizyon bölgesi

## 8. SUMMARY

### The Effect of Scalp Nerve Block Applied Prior to Craniotomy On Postoperative Pain

The purpose of the study is to investigate the effect of scalp nerve block with levobupivacaine on the intraoperative opioid consumption and postoperative analgesia requirement.

Forty consecutive patients with an elective craniotomy plan in the neurosurgery operation rooms of Ankara University School of Medicine between October 2010- January 2011 who were eligible and accepted to participate the study were included to this prospective, randomised, double-blind and placebo-controlled trial.

All the patients anesthesia induction were conducted by a standart procedure. After endotracheal intubation and before application of the pin-head holder, the patients in the levobupivacaine group (n:19) received 20 mL of %0,25 levobupivacaine while the patients in the placebo group (n:21) received the same amount of normal saline for scalp nerve block. The incision sites were recorded. The intraoperative additional remifentanyl requirements and pain scores in the postoperative 24 hours period were evaluated by VAS and RSS. Also nausea and vomiting frequency and additional analgesic needs of the patients during the postoperative 24 hours period were recorded.

The statistical analysis of these data revealed that scalp nerve block with %0,25 levobupivacaine is effective in maintaining intraoperative hemodynamic stability and reducing postoperative analgesic requirements and incision site was correlated with postoperative pain.

**Key words:** Scalp nerve block, levobupivacaine, pin head-holder, incision site.

## 9. KAYNAKLAR

---

- 1 Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:1282-1287.
- 2 Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB, et al. Acute intraoperative intracranial hypertension in neurosurgical patients: mechanical and pharmacologic factors. *Anesthesiology* 1972; 37: 399–405.
- 3 PJ Dunbar, E Visco, AM Lam. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures, *Anesth Analg* 1999; 88: 335–340.
- 4 Berkow LC, Erdek M, Gottschalk A, Thompson RE, White ED, Yaster M: Pain assessment in adult post-craniotomy patients: a preliminary prospective study. *Anesth Analg* 100:S248, 2005
- 5 ME Duriex, S Himmelseher. Pain control after craniotomy: off balance on the tightrope? *J Neurosurg* 106:207–209, 2007
- 6 Raj P.P. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2002: 12-19.
- 7 Erdine S: Ağrı Ağrı Mekanizmaları. Ağrı: İstanbul Nobel Kitabevi; 2002: 20-29.
- 8 Kayhan Z. Ağrı. Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004:922-954.
- 9 Lang JD. Perspectives in pain management; Pain: a prelude. *Critical Care Clinics* 1999; 15: 1-16.
- 10 Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative painmanagement. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18: 575-599.

- 
- 11 Kehlet H. Modifications of responses to surgery by neural blockade cousins. *MJ Lippincott-Raven* 1998;129-175.
  - 12 Bonica JJ. Postoperative pain. *The Management of Pain*. 1990; 461-80
  - 13 Yegül İ. Postoperatif Ağrı Tedavisi. 1993; 249-254
  - 14 Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. In Sandler AN, ed. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 431-443
  - 15 Carpenter RL, Abram SE, Bromage PR, et al. Consensus statement on acute pain management. *Reg. Anaest. Pain Med*. 1996; 21: 152-156
  - 16 Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul. 2003: 17-20.
  - 17 Kelly DJ Ahmad M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48 (10): 1000-1010.
  - 18 Birrel GJ, McQueen DS, Iggo A Coleman RA, Gruub BD. PGI<sub>2</sub> induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett* 1991;124:5-8.
  - 19 Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131.
  - 20 Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N- methyl- D-aspartic acid and substance P. *Pain* 1991;47: 85-93
  - 21 Coderre TR, Katz J, Vaccarino AL, Melzac R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
  - 22 Mallenholt P, Post C, Rawal N, Freedman J, Hokfelt T, Paulsson I. Antinociceptive and "neurotoxic" actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. *Pain* 1988; 32: 95-105.
  - 23 Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. *Anesth Analg* 1985;64:597-600.

- 
- 24 Hanania M. Postopertif ağrı tedavisi. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p: 123-129.
  - 25 Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 91-111
  - 26 Önal A. Ağrılı hastanın ve tedavisinin değerlendirilmesi. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul 2004; Nobel Tıp Kitapevi: 21-31.
  - 27 Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. BMJ 2003; 326:635-639.
  - 28 Morgan GE, Mikhail MS. Ağrı tedavisi. Lüleci N (Çeviri editörü). Klinik Anesteziyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:274-316.
  - 29 Özyuvacı E, Atlan A. Preemptif Analjezi. Sendrom 2003;15(7): 48-53.
  - 30 Atlas of Regional Block. 1975
  - 31 Nguyen A, Girard F, Boudreault D, et al. Scalp nerve block decreases the severity of pain after craniotomy. Anesth Analg. 2001; 93:1272–1276.
  - 32 Erdine S. Rejyonel Anestezi.Nobel Tıp Kitapevleri.2005; 7-37,39-43, 83-85, 93-97
  - 33 Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Messeter K, Asgeirsson B, Uski T: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. Anesthesiology 1995; 82(2): 359-366
  - 34 Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 5.bs. Feryal Matbaacılık Limited Şirketi Ankara, 1990; 2: 1691-712,195-182
  - 35 AMA. Division of drugs: Drug evaluations.6 ed.AMA, Chicago,1986
  - 36 Miller RD, Hondeghem LM. Lokal Anestezikler (çeviri: Z. Özüner). Katzung BG (Ed) Temel ve Klinik Farmakoloji Lange. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995.s.520-540.

- 
- 37 Esener Z. Klinik anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007:28-30,435-52,544-637.
- 38 Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Philadelphia:Lea Febiger, 1993:1232-81,1317 49.
- 39 Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer acting local anaesthetic agent. Expert Opin Investig Drugs 1999;8(6).861-876.
- 40 GA Mcleod, D Burke. Review Article Levobupivacaine. Anaesthesia. April 2001; 56(4): 331-341.
- 41 Sztark F, Malgat M., Dabadie P. et al. Comparision of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. Anesthesiology, 1998; 88(5): 1340 – 1349.
- 42 Foster, Rachel H, Markham, Anthony. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use a local Anaesthetic. Drugs. March 2000; 59(3): 551-579.
- 43 Coriat Pierre, MD; Beaussier, Marc, MD. Fast-tracking after coronary artery bypass greft surgery. Anesthesia and Analgesia. May 2002; 92: 1081-1083
- 44 Simmons DL, Botting RM, Timothy HLA. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 2004; 56: 387-437.
- 45 Brune K, Zeilhofer HU. Antipiretik analjezikler. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p: 341-377.
- 46 Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. 2002; p: 916-994.
- 47 Pertusi RM. Selective Cyclooxygenase inhibition in pain management. JAOA 2004; 104: 19-24.

- 
- 48 Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis PT, et al. Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 154-158.
- 49 McCrory CR, Lindahl SGE. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 169-176
- 50 Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88: 199-214.
- 51 Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72
- 52 Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 145-150.
- 53 Eroğlu L. Periferik analjezikler. In: Erdine S, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 485-494.
- 54 Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti, 2005: 945-960.
- 55 Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 421-428.
- 56 Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxycam nonsteroidal antiinflammatory agents. *Clin Pharmacokinet* 1994 26: 107-120.
- 57 Balcı C, Karabekir HS, Sıvacı RG, Toprak D, Ela Y, Pancaroğlu M. Lomber disk cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif analjezide lornoksikam ve tramadolün hasta kontrollü analjezi yöntemi ile etkinliklerinin karşılaştırması. *TARDD* 2006; 34: 228-235.

- 
- 58 Christopfer K, Michael S. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from in vitro data: Interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. *Drug Metabolism and Disposition* 2000; 28: 161-168.
- 59 Mark L.Pinosky, Richard L.Fishman, Scott T. Reeves. The Effect of Bupivacaine Skull Block on the Hemodynamic Response to Craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:1256-1261
- 60 EL Bloomfield, A Schubert, M Secic. The Influence of Scalp Infiltration with Bupivacaine on Hemodynamics and Postoperative Pain in Adult Patients Undergoing Craniotomy. *Anesth Analg* 1998;87:579-582
- 61 Verchere E, Grenier B, Mesli A, et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002;14:96–101.
- 62 Quiney N, Cooper R, Stoneham M, Walters F. Pain after craniotomy: a time for reappraisal? *Br J Neurosurg* 1996;10: 295–299.
- 63 Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, et al. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth* 1999; 83: 245–299.
- 64 Talke PO, Gelb AW. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22: 325–327.
- 65 Biswas BK, Bithal PK. Preincision 0.25% bupivacaine scalp infiltration and postcraniotomy pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15(3): 234-239.
- 66 SA Irefin, AS Schubert, EL Bloomfield, GE Deboer, EJ Mascha, ZY Ebrahim. The effect of craniotomy location on postoperative pain and nausea; *J Anesth* 2003; 17: 227-231.
- 67 De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM (1996) Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery* 38:466–469.



- 
- 68 Fabling JM, Gan TJ, Guy J, Borel CO, el-Moalem HE, Warner DS(1997) Postoperative nausea and vomiting. A retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 9: 308–312.
- 69 Lee EJ, Lee MY, Shyr MH, Cheng JT, Toung TJ, Mirski MA, Chen TY. Adjuvant bupivacaine scalp block facilitates stabilization of hemodynamics in patients undergoing craniotomy with general anesthesia: a preliminary report; *Journal of Clinical Anesthesia* 2006; 18: 490–494.