



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

**PREGABALİN PREMEDİKASYONUNUN PREOPERATİF
ANKSİYOLİTİK VE POSTOPERATİF ANALJEZİK
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Gör. Dr. Selma POLAT

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2014



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

**PREGABALİN PREMEDİKASYONUNUN PREOPERATİF
ANKSİYOLİTİK VE POSTOPERATİF ANALJEZİK
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Gör. Dr. Selma POLAT

UZMANLIK TEZİ

Doç.Dr. İclal ÖZDEMİR KOL

Danışman Öğretim Üyesi

SİVAS

2014

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne" göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. M. Caner MİMAROĞLU

Üye: Prof. Dr. Sinan GÜRSOY

Üye: Doç.Dr. İclal ÖZDEMİR KOL

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ve çalışmam sırasında bilgi, tecrübe ve sevgisini esirgemeyen, başta Anabilimdalı başkanımız ve değerli hocam Prof. Dr. M. Caner Mimaroglu'na ve diğer hocalarım Prof. Dr. Sinan Gürsoy, Prof. Dr. Kenan Kaygusuz, Doç. Dr. Cevdet Düger ve Yrd. Doç. Dr. Cemil İsbir'e, özellikle Anesteziyoloji camiasına tekrar katılmam konusundaki teşvikleri ve sadece tezim değil tüm çalışmalarım sırasındaki yardımları ile hayatımda yeni kapıları aralamama yardımcı olan tez danışmanı hocam, Doç. Dr. İclal Özdemir Kol'a, yardımlarını ve desteklerini sürekli gördüğüm araştırma görevlisi, anestezi teknikeri ve hemşire arkadaşlarıma, tüm tezimin istatistik çalışmalarında bana yardım eden çok kıymetli bir o kadar da sabırlı hocam Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar' a çok teşekkür ederim.

Ayrıca; ömrü sürecin sonunu görmeye yetmese de, eğitim hayatımdaki başarılarımda en büyük pay sahibi olan rahmetli babama, tüm hayatım boyunca olduğu gibi tezim esnasında da her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen canımdan kıymetli anneme ve eşime, zahmetli asistanlık sürecindeki sabırları için çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Selma POLAT

ÖZET

Pregabalin Premedikasyonunun Preoperatif Anksiyolitik ve Postoperatif Analjezik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Selma Polat. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Sivas. 2014

Pregabalinin analjezik ve anksiyolitik etkinliği birarada taşınması nedeniyle son dönemde premedikasyonda kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu prospektif randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, preoperatif pregabalinin elektif abdominal histerektomilerde anksiyete, hemodinamik parametreler, yan etkiler, postoperatif ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkilerini değerlendirdik.

Hastalar rasgele 34 kişilik 2 gruba ayrıldı. Hastalara operasyondan 12 saat ve 1 saat önce pregabalin 150 mg (Pregabalin Grubu) veya plasebo (Kontrol Grubu) verildi. Hastalara preoperatif muayene sırasında ve operasyondan 1 saat önce STAI-I anksiyete ölçeği uygulandı. Her iki grupta, peroperatif hemodinamik parametreler, VAS ile postoperatif ağrı düzeyleri, morfin tüketimleri ve gelişen yan etkiler kaydedilerek analiz edildi.

Tüm hastalar demografik veriler yönünden karşılaştırıldığında gruplararası fark görülmedi. Pregabalin ve Kontrol Grubunda, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki ve sonraki STAI-I puanları yönünden gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). İntraoperatif 30., 45., 75. ve postoperatif 1. dakikadaki OAB Pregabalin Grubunda daha düşük seyretti ($p<0,05$). Postoperatif VAS değerleri Pregabalin Grubunda daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ek analjezik kullanımı ve morfin tüketimleri 1. ve 30. dk haricindeki zamanlarda Pregabalin Grubunda daha düşüktü ($p<0,05$). Her iki grup, yan etki yönünden incelendiğinde Kontrol Grubunda %29 yan etki izlenirken, Pregabalin Grubunda %10 olarak izlendi.

Bu çalışmada, operasyondan 12 ve 1 saat önce uygulanan 150 mg pregabalinin preoperatif anksiyeteyi azalttığı, postoperatif analjezi sağladığı ve analjezik tüketimini azaltarak buna bağlı yan etkileri de azaltması nedeniyle plaseboya üstün olduğu, ancak pregabalinin rutin premedikasyona kazandırılabilmesi

için farklı dozlar ve geniş örneklem grupları ile çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: premedikasyon, preoperatif anksiyete, postoperatif ağrı, pregabalin

ABSTRACT

Evaluation of Preoperative Anxiolytic and Postoperative Analgesic Effects of Pregabalin Premedication

Selma Polat. Department of Anesthesiology and Reanimation. Specialty Thesis. Sivas. 2014

The studies about use of pregabalin for premedication have been recently carried out due to pregabalin has analgesic and anxiolytic effects together. In this prospective, randomized, double blind and placebo controlled study, we evaluated the effects of preoperative pregabalin on anxiety, hemodynamic parameters, side effects, postoperative pain and analgesic consumption in elective abdominal hysterectomies.

The patients were randomly separated into 34 patients of two groups. pregabalin 150 mg (Pregabalin Group) or placebo (Control Group) was given to the patients 12 and 1 hour before operation. STAI-I anxiety scale were performed to the patients during preoperative examination and 1 hour before operation. In both groups, intraoperative hemodynamic parameters, postoperative pain levels with VAS, morphine consumption and developing side effects were recorded and analyzed.

When all patients were compared in terms of demographic data, no difference was found between groups. STAI-I points were found significantly different between Pregabalin and Control groups both premedication and postmedication phases ($p < 0,05$). MAP data were found lower in pregabalin group at intraoperative 30th, 40th and 75th minutes and postoperative 1st minute ($p < 0,05$). Postoperative VAS values were found lower in Pregabalin Group ($p < 0,05$). Additional analgesic use and morphine consumption, were lower in Pregabalin group except 1st and 30th minutes ($p < 0,05$). When both groups, examined in terms of side effects, side effect rates of Control Group were %29 and rates of Pregabalin Group were %10.

In this study, it was concluded that pregabalin use at 12 and 1 hour before operation decreased preoperative anxiety, provided postoperative analgesia and found superior to placebo due to decreasing side effects via decreasing the consumption of analgesics, however for the routine use of pregabalin in premedication it was needed further studies with different doses and large sample sizes.

Keywords: premedication, preoperative anxiety, postoperative pain, pregabalin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Premedikasyon	3
2.1.1. Farmakolojik premedikasyon için kullanılan ilaçlar.....	5
2.1.1.1. Benzodiazepinler	5
2.1.1.2. Opioidler	5
2.1.1.3. Antihistaminikler	7
2.1.1.4. Alfa ₂ (α ₂)-adrenerjik agonistler.....	7
2.1.1.5. Antiemetikler.....	7
2.1.1.6. Antikolinergikler	8
2.2. Anksiyete.....	10
2.2.1. Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Kuramlar	10
2.2.1.1. Otonom Sinir Sistemi.....	11
2.2.1.2. Nörotransmitterler	11
2.2.1.3. Genetik Çalışmalar	14
2.2.1.4. Nöroanatomik Görüşler	15

2.2.2. Preoperatif Anksiyete.....	15
2.2.3. Anksiyete Ölçmede Kullanılan Klinik Ölçekler.....	17
2.2.3.1. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)	18
2.2.3.2. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....	18
2.2.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği	18
2.2.3.4. Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory (STAI).....	18
2.3. Ağrı	20
2.3.1. Nosisseptör.....	20
2.3.2. Nosisepsiyon.....	21
2.3.3. Opioid Reseptörleri ve Endojen Opioid Peptidler	21
2.3.4. Ağrı Teorileri	22
2.3.5. Akut Ağrı.....	23
2.3.5.1. Akut Postoperatif Ağrı.....	23
2.3.5.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Olan Etkisi.....	24
2.3.6. Visseral Ağrı.....	26
2.3.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri.....	27
2.3.8. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi.....	29
2.3.9. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi	30
2.3.9.1. Postoperatif Analjezide Farmakolojik Seçenekler	34
2.3.9.1.1. Non–Opioid Analjezikler Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD).....	34
2.3.9.1.2. Opioidler	36
2.3.9.2. Hasta Kontrollü Analjezi	40
2.4. Pregabalin.....	45
2.4.1. Kimyasal Özellikleri	45

2.4.2.Farmakodinamik Veriler	46
2.4.2.1. Antikonvülzan olarak pregabalin	46
2.4.2.2. Analjezik olarak pregabalin	46
2.4.2.3. Anksiyolitik olarak pregabalin	46
2.4.2.4. Diğer farmakodinamik etkiler	47
2.4.3. Etki Mekanizması	47
2.4.3.1. Pregabalin ve diğer antiepileptikler	48
2.4.3.2. VGCC (voltaja duyarlı kalsiyum kanalları)	49
2.4.3.3. Alfa-2-delta alt ünitesi	49
2.4.4. Prelinik toksisite ve diğer veriler	50
3.GEREÇ VE YÖNTEM	52
4- BULGULAR	55
5-TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR.....	84
7. KAYNAKLAR.....	87
ÖZGEÇMİŞ.....	103
EK 1	104
STAI-I ANKET FORMU.....	104

KISALTMALAR

- ACCS:** Analog renkli devamlı skala-analog chromatic continous scale
- AMPA:** α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat
- ASA:** Amerikan Anesteziyologlar Birliği -American Society of Anesthesiologists
- ATPA:** (RS)-2-amino-3-(3-hidroksi-5-tert-butilisoksazol-4-yl) propanoik asit
- 5HT:** Serotonin
- BKİ:** Beden kitle indeksi
- BLA:** Bazolateral amigdala
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- CO₂:** Karbondioksit
- COX:** Siklooksijenaz enzimi
- DKB:** Diastolik kan basıncı
- dk:** Dakika
- EEG:** Elektroensefalografi
- EKG:** Elektrokardiografi
- ETCO₂:** Endtidal karbondioksit
- FEV1:** Birinci dakika zorlu ekspiryum volümü
- FDA:** Food and Drug Administration
- FS:** Yüz ifadesi skalası-face scale
- GABA:** Gama aminobutirik asit
- GİS:** Gastrointestinal Sistem
- HKA:** Hasta Kontrollü Analjezi
- IASP:** Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
- İM:** İntramusküler
- İV:** İntravenöz
- KAH:** Kalp atım hızı
- KVS:** Kardiyovasküler Sistem
- LA:** Lokal anestezik
- LPS:** Lipopolisakkarid
- MEAK:** Minimal efektif analjezik konsantrasyonu
- MHPG:** 4-metoksi-4-hidroksifenil glikol
- µg/dl:** Mikrogram/desilitre

mg: Miligram

mmHg: Milimetre civa

MPQ: McGill Ağrı anketi -McGill pain questionnaire

NE: Norepinefrin

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

N₂O: Azot protoksit

NRS: Sayısal değerlendirme skalaları-numerical rating scale

NREM: Hızlı olmayan göz hareketi uykusu

NSAID: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OAB: Ortalama arteriyel basınç

O₂: Oksijen

pO₂: Oksijen basıncı

REM: Hızlı göz hareketi uykusu

SG: Substantia gelatinosa

SKB: Sistolik kan basıncı

SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSS: Santral Sinir Sistemi

STAI: Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory

T: Transmisyon

TENS: Transkütan sinir stimülasyonu

YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu

VAS: Vizüel Analog Skala

VDS: Sözel tarif skalaları -verbal descriptor scales

VGCC: Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar ve Dozları (17).....	9
Tablo 2. 2: Ağrı Kontrol Yöntemleri	33
Tablo 2. 3: Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	34
Tablo 2. 4: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD).....	35
Tablo 2. 5: Opioid İlaçların sınıflanması	37
Tablo 4. 1: Demografik Veriler	55
Tablo 4. 2: Yaş Grupları-STAI-I Anksiyete Puanı İlişkisinin Değerlendirilmesi	57
Tablo 4. 3: STAI-I Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması.....	57
Tablo 4. 4: KAH'daki Değişimlerin Karşılaştırılması	59
Tablo 4. 5: Periferik Oksijen Saturasyonundaki Değişimlerin Karşılaştırılması	61
Tablo 4. 6: OAB'daki Değişimlerin Karşılaştırılması	62
Tablo 4. 7: Derlenme ve İlk Analjezik Başlama Sürelerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 4. 8: Yaş Grupları-VAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	66
Tablo 4. 9: Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4. 10: Postoperatif Morfin Tüketiminin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4. 11: Postoperatif Morfin İsteğinin Karşılaştırılması	71
Tablo 4. 12: Postoperatif Başarılı Morfin İsteğinin Karşılaştırılması.....	73
Tablo 4. 13: Postoperatif Ek I. Analjezik İsteminin Karşılaştırılması.....	73
Tablo 4. 15: Yan Etkilerin Karşılaştırılması.....	75
Tablo 4. 14: Postoperatif Ek 2. Analjezik İsteminin Karşılaştırılması	74

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4. 1: Demografik Veriler	56
Grafik 4. 2: STAI-I Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması.....	58
Grafik 4. 3: KAH'daki Değişimlerin Karşılaştırılması	60
Grafik 4. 4: OAB'daki Değişimlerin Karşılaştırılması	63
Grafik 4. 6: Derlenme Sürelerinin Karşılaştırılması	65
Grafik 4. 7: Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	68
Grafik 4. 8: Postoperatif Morfin Tüketiminin Karşılaştırılması.....	70
Grafik 4. 9: Postoperatif Morfin İsteğinin Karşılaştırılması	72
Grafik 4. 10: Ek Analjezik İsteminin Gruplararası Dağılımı	74
Grafik 4. 11: Pregabalin Grubu Yan Etki Dağılımı	76
Grafik 4. 12: Kontrol Grubu Yan Etki Dağılımı.....	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: VAS cetveli.....	28
Şekil 2. 2: Yüz ifadesi skalası.....	29

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preoperatif anksiyete; cerrahi planlanan hastaların %60-80'inde görülmekte olup anestezi ile beraber cerrahi ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir (1,2). Hipertansiyon, disritmi gibi patofizyolojik cevaplara hatta hastanın planlanan cerrahi reddetmesine neden olabilir (3,4). Ayrıca anestezi gereksinimini ve operasyon sırasında “farkındalık” riskini artırabilir (3,5). Preoperatif dönemde anksiyetenin pek çok nedeni olabilir. Operasyona girecek hasta, evinden ve yakınlarından uzaklaşma, günlük işlerinin kesintiye uğraması gibi endişelerin yanı sıra, operasyon esnasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların endişesi, uygulanacak anestezi ve cerrahi hakkında yeterli bilgiye sahip olmama, operasyon sonunda uyanamama, cerrahi sırası ve sonrasında ağrı duyma gibi endişeler de taşır (6).

Postoperatif dönemde ağrı her operasyondan sonra kaçınılmazdır. Ağrının şiddeti geçirilen operasyonun yerine ve büyüklüğüne göre değişir. Kaynağı ne olursa olsun ağrı, insan vücudunda fizyopatolojik değişimlere neden olur. Postoperatif dönemdeki ağrı, iyileşme sürecini yavaşlatırken hastanede kalış süresini uzatır. Bu nedenle uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir faktördür (7).

Anestezi yönetimi, hastanın preoperatif dönemde psikolojik olarak hazırlanması ve özel farmakolojik cevapları ortaya çıkaracak şekilde seçilmiş ilaç veya ilaçların uygulanması ile başlamaktadır. Anksiyeteyi azaltmak, sedasyon, analjezi, amnezi sağlamak, sempatik sinir sistemi cevaplarını ve anestezi ilaç ihtiyacını azaltmak, premedikasyonun esas amaçları arasında yer alır (8-10). Premedikasyonun amaçlarına ulaşmak için kullanılacak pek çok ilaç mevcuttur. Benzodiazepinler, opioidler, antihistaminikler, α_2 -adrenerjik agonistler, antikolinergikler, H₂ antagonistleri, antiasitler premedikasyonda kullanılan ilaçlardır (8-10). Premedikasyonda istenilen amaçlara ulaşabilecek en iyi ilaç veya en iyi kombinasyon bilinmemektedir (8). Pregabalin, GABA yapısal analogu (11) olup, GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi olmayan, antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren “voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının” (VGCC), “alfa-

2-delta” alt uniteleri için yüksek potentli bir ligandır (12). Anksiyolitik ve analjezik etkinliği bir arada taşınması son zamanlarda premedikasyonda farklı bir alternatif olarak değerlendirilmesine neden olmuştur.

Prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmada pregabalinin peroperatif hemodinamik parametreler, preoperatif anksiyete, postoperatif ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Premedikasyon

Anestezi yönetimi, hastanın preoperatif dönemde psikolojik olarak hazırlanması ve özel farmakolojik cevapları ortaya çıkaracak şekilde seçilmiş ilaç veya ilaçların uygulanması ile başlamaktadır. Anestezi yönetiminin başlangıcındaki bu psikolojik ve farmakolojik bölümler preoperatif premedikasyon olarak adlandırılmaktadır. İdeal olarak tüm hastalar preoperatif döneme anksiyete yaşamadan, sedatize ancak kolay uyandırılabilir ve tamamıyla koopere şekilde girmelidir (8).

Psikolojik hazırlanma, anesteziyoloğun hasta ve ailesi ile preoperatif görüşmesi ile sağlanmaktadır. Preoperatif dönemde anesteziyoloğu ile görüşen hastalarda, görüşme yapmadan sadece ilaç verilen hastalara göre anksiyete insidansı daha azdır. Ancak sürenin kısalması ve bazı hastaların problemlerinin güven oluşumunu engellemesi preoperatif görüşmenin anksiyolitik değerini sınırlamaktadır (8).

Farmakolojik premedikasyon genellikle beklenen anestezi indüksiyon saatinden 1-2 saat önce oral veya intramusküler (İM) olarak uygulanmaktadır. Gününbirlik hastalarda premedikasyon intravenöz (İV) yolla hemen preoperatif dönemde uygulanabilir. Farmakolojik premedikasyonun pek çok hedefi vardır ve her hastanın kendine özgü ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir. Ayrıca pek çok farklı ilaç veya ilaç kombinasyonları aynı amaçları gerçekleştirmek için seçilebilir (8).

Farmakolojik premedikasyonun esas hedefleri;

- 1- Anksiyeteyi azaltmak
- 2- Sedasyon
- 3- Analjezi
- 4- Amnezi
- 5- Antisiyalog etki
- 6- Gastrik sıvı pH'sını azaltmak
- 7- Sempatik sinir sistemi cevaplarını azaltmak
- 8- Anestezi ihtiyacını azaltmak

9- Allerjik reaksiyonlara profilaksi

Farmakolojik premedikasyonun ikincil hedefleri;

1- Kardiyak vagal aktiviteyi azaltmak; beklenen ilaç zamanından hemen önce bir antikolinergik ilacın İV enjeksiyonu ile sağlanır.

2- Anestezi indüksiyonunu hızlandırmak; potent İV indüksiyon ajanları mevcut olduğu için gerekli değildir.

3- Postoperatif analjezi; nöroaksiyel opioidler veya ağrılı cerrahi uyarıdan hemen önce ve/veya uyanmadan hemen önce İV opioid verilmesi daha uygundur.

4- Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi; uyanmadan hemen önce İV antiemetik bir ilacın verilmesi, tedavi edilmemesinden veya gerekli olduğunda semptomları tedavi etmekten daha uygundur (8).

Farmakolojik premedikasyon için uygun ilaç veya ilaçlar ve uygun doz seçimi ancak hastanın psikolojik ve fizyolojik durumu değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. İlaç seçimi ve dozu belirlemek için pek çok faktör gözönüne alınmalıdır. Belirli tipteki hastalara preoperatif anksiyeteyi azaltmak ve sedasyon sağlamak amacıyla depresan farmakolojik ilaçlar verilmemelidir. Bu gruptaki hastalar;

1- Yenidoğanlar

2- Yaşlılar

3- Bilinç durumu bozuk hastalar

4- İntrakraniyal patolojisi olanlar

5- Ağır pulmoner hastalığı olanlar

6- Hipovolemik hastalar

Premedikasyonda ilaç seçimi ve dozunu belirleyen faktörler ise;

1- Hastanın yaşı ve kilosu

2- Fiziksel durumu

3- Anksiyete düzeyi

4- Depresan ilaç toleransı

5- Premedikasyon için kullanılan ilaçlarla yan etki hikayesi

6- Allerjiler

7- Elektif veya acil cerrahi

8- Yatan veya günübirlik hasta

2.1.1. Farmakolojik premedikasyon için kullanılan ilaçlar

Farmakolojik premedikasyonun amaçlarına ulaşmak için kullanılabilecek birçok farklı ilaç vardır. Hasta konforunu artırmak için bu ilaçların uygulamasında parenteral uygulama yerine mümkünse oral yol tercih edilmektedir.

Oral alımı kolaylaştırmak için az miktarda su ile alınması gastrik sıvı volümü ile ilgili sorun yaratmamaktadır. Uygun ilaç seçimi istenilen amaçlara ulaşılması ve bu ilaçların potansiyel istenmeyen sonuçları arasındaki dengenin sağlanmasına bağlıdır (8).

2.1.1.1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler elektif cerrahilerde sedasyon oluşturmak ve anksiyeteyi azaltmak için en çok kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar güçlü sedasyon ve kardiyopulmoner depresyon yapmayacak dozlarda beynin özel bölgelerine etki ederek selektif anksiyolitik etki oluştururlar. Ayrıca bu ilaçlar, özellikle midazolam ve lorezepam, uygulama sonrasında olayları hatırlamada baskılama sağlar (anterograd amnezi) (8).

Benzodiazepinlerin farmakolojik premedikasyon için kullanımındaki dezavantajları bazı hastalarda abartılı ve uzamış sedasyon oluşturmalarıdır. Flumazenil, spesifik benzodiazepin antagonisti, bu ilaçların istenmeyen veya kabul edilemeyecek kadar uzamış etkilerini çevirmede etkilidir. Yaygın şekilde bilinmesi de premedikasyon için benzodiazepin kullanımı strese cevap olarak kortizol salınımını engellemektedir (13).

2.1.1.2. Opioidler

Opioid kullanımının farmakolojik premedikasyondaki avantajı direkt miyokard depresyonu yapmamaları ve operasyon öncesi dönemde ağrısı olan veya anestezi indüksiyonundan önce invaziv monitorizasyon yapılması gereken hastalarda analjezi sağlamalarıdır. Rejyonel anestezi uygulanması sırasındaki rahatsızlık da opioidlerin farmakolojik premedikasyonda kullanımı için olası bir endikasyondur.

Premedikasyonda opioid uygulanması, erken postoperatif dönemde parenteral analjezi ihtiyacını azaltabilmektedir (14).

Morfin ve meperidin farmakolojik premedikasyon için en sık kullanılan opioidlerdir. Morfinin İM uygulanması sonrasında emilimi iyidir ve 45-90 dk'da pik etki gösterir. İV uygulama sonrasında morfinin pik etkisi 20 dk içinde oluşur. Premedikasyonda morfin kullanılması volatil anestezi uygulama sırasında cerrahiye bağlı istenmeyen kalp hızı artışını azaltmaktadır (15).

N₂O-opioid anestezisi planladığında farmakolojik premedikasyon için opioidlerin İM verilmesi uygun olabilir. Ancak İV olarak opioidler anestezi indüksiyonundan hemen önce verilebilir. Buna bağlı olarak fentanil genellikle anestezi indüksiyonundan hemen önce İV olarak verilmektedir (8).

Farmakolojik premedikasyonda opioid kullanımının yan etkileri; karbondioksite (CO₂) azalmış yanıt ile kanıtlanan medulladaki solunum merkezinin baskılanması ve periferik vasküler düz kas gevşemesine bağlı ortostatik hipotansiyondur. Ortostatik hipotansiyon etkisi, intravasküler sıvı hacmi azalmış hastalarda opioid uygulanmasında daha abartılı şekilde görülmektedir. Medulladaki kemoreseptör trigger zonunun opioide bağlı stimülasyonu ile bulantı ve kusma görülebilmektedir. Morfinin mide boşalmasını geciktirici etkisi nedeniyle oral alınan ilaç absorpsiyonu azalabilir, pulmoner aspirasyon riski artar ve bulantı kusma görülebilir. Uzanmanın opioid uygulamasına bağlı oluşan bulantı ve kusmayı azalttığı görülmektedir. Bu da istenmeyen etkilerin oluşumunda vestibüler apparatus stimülasyonunun önemli olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gününbirlik hastalarda ve bulantı-kusma olması ihtimali yüksek olan ameliyatlara girecek hastalarda opioidlerden kaçılabilir. Opioide bağlı düz kas kasılması nedeniyle koledokoduodenal sfinkter kas spazmı gelişebilmektedir. Bu nedenle bazı anesteziyologlar safra yolu hastalığı olanlarda opioid kullanımını sorgulamaktadırlar. Opioide bağlı safra yolu spazmının oluşturduğu ağrının anjina pektoristen ayrımı güçtür. Bu durumda nitrogliserin uygulanması her iki ağrıyı da keserken opioid antagonisti olan naloksan uygulanması sadece opioide bağlı safra yolu spazmının ağrısını kesmektedir. Farmakolojik premedikasyonda opioid uygulamasının rahatsız edici bir yan etkisi de özellikle burun etrafında belirgin bir kaşıntıdır (8).

2.1.1.3. Antihistaminikler

Antihistaminikler, farmakolojik premedikasyonda sedatif ve antiemetik özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır. FDA, prometazinin çocuklarda apne ve ölümlere yol açtığı konusunda uyarıda bulunmuştur (8).

2.1.1.4. Alfa₂ (α₂)-adrenerjik agonistler

Klonidin antihipertansif etki gösteren santral etkili bir α₂-adrenerjik agonisttir. Premedikasyonda kullanıldığında sedasyon ve preoperatif anksiyete ve cerrahi uyarı ile ilişkili otonomik sinir sistemi refleks cevaplarını azaltır. Premedikasyonda klonidin verilmesi, şüpheli veya tanı almış koroner arter hastalarında preoperatif myokard enfarktüsü insidansını azaltabilmektedir (16). Preoperatif klonidin alan hastalarda inhale ve parenteral anestezi ihtiyacı azalmaktadır. α₂-adrenerjik agonistler premedikasyonda kullanıldığında ağız kuruluğu ve bradikardi yapabilirler.

2.1.1.5. Antiemetikler

Bulantı ve kusma, hastaya nadiren zarar veren, rahatsız edici semptomlardır. Ancak preoperatif dönemde proflaktik antiemetik verilmesi postoperatif bulantı ve kusmayı azaltmak amacıyla önerilmektedir. Jinekolojik ve oftalmolojik operasyona gelecek hastalar bu rahatsız edici semptom için yüksek risk taşımaktadırlar.

Postoperatif bulantı ve kusma proflaksisi için premedikasyonda kullanılan ilaçlar serotonin antagonistleri (ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron), gastrointestinal prokinetikler (metoklopramid) ve fenotiyazinlerdir. Droperidol kanıtlanmış bir antiemetik olmasına rağmen EKG'de QT aralığını uzatabileceği nedeniyle kullanılmamaktadır. Antiemetikler genellikle cerrahi bitiminden önce İV olarak uygulanmaktadırlar. Rutin proflaktik antiemetik uygulanmasının dezavantajları arasında maliyetin artması, özellikle serotonin antagonistleri ile ortostatik hipotansiyon, proflaksi olsun ya da olmasın bazı hastaların kusması yer alır (8)

2.1.1.6. Antikolinergikler

Antikolinergiklerin rutin farmakolojik premedikasyonda yer almaları gerekmemektedir. Antikolinergik uygulanmasının en sık nedenleri antisiyalog etki oluşturmak, sedatif ve amnezik etki oluşturmak ve refleks bradikardiyi önlemektir. Premedikasyon için antikolinergik kullanımdan önce yan etkileri de gözönüne alınmalıdır. İstenmeyen yan etkileri; santral sinir sistemi toksisitesi, taşikardi, alt özofagus sfinkter gevşemesi, midriyazis ve siklopleji, vücut ısısında artma, havayolu sekresyonlarının kuruması, artmış fizyolojik ölü boşluk olarak sayılabilir (8).

2.1.1.7. H₂ Antagonistleri

H₂ antagonistleri, histaminin uyardığı yüksek hidrojen iyonu konsantrasyonuna sahip gastrik sıvı salgılanmasını önlerler. Dolayısıyla bu ilaçlar gastrik sıvı pH'sını anestezi indüksiyonundan önce yükseltmek için farmakolojik bir yöntem olarak kullanılabilir. Farmakolojik premedikasyonda rutin H₂ antagonisti profilaksisi bazı yazarlar tarafından öne sürülmekle beraber genellikle tavsiye edilmemektedir. Buna karşılık; doğum sonrası, morbid obezite, özefagial reflü, beklenen zor hava yolu olan hastalar gibi pulmoner aspirasyon riskinin arttığı durumlarda premedikasyona H₂ antagonistinin dahil edilmesi düşünülebilir (8).

Tablo 2. 1: Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar ve Dozları (17)

Sınıflama	İlacın Adı	Erişkin Dozu (mg)	Uygulama Yolu
Benzodiazepin	•Midazolam	1-2,5	İV
	•Diazepam	5-10	Oral, İV
	•Lorezepam	0,5-2	Oral, İV
Opioid	•Morfin	5-15	İV
	•Fentanil	25-100 mikrogr	İV
Antihistaminik	•Difenhidramin	12,5-25	Oral, İV
α_2 -adrenerjik agonist	•Klonidin	0,1-0,3	Oral, transdermal
Antiemetik	•Droperidol	1,25	İV
	•Dolasetron	12,5	İV
	•Ondansetron	4	İV
Antikolinergik	•Atropin	0,3-0,6	İV
	•Glikopirolat	0,1	İV
H ₂ antagonisti	•Simetidin	200-300	Oral
	•Ranitidin	150	Oral
	•Famotidin	20-40	Oral
Antiasit	•Partiküle olmayan	15-30 ml	Oral
Proton pompa inhibitörü	•Omeprazol	20	Oral
	•Pantoprazol	40	İV
Gastrik stimülan	•Metoklopramid	10	Oral, İV

2.2. Anksiyete

Anksiyete evrensel bir duygu olup, bireyin kendini güvensiz hissettiği durumlara karşı geliştirdiği doğal bir tepki olarak ortaya çıkmaktadır. Anksiyete, genellikle tehlike habercisi, tehlide karşı uyarıcı ve koruyucu, belirsizlikleri ve bilinmeyi bulma çabası, bir tehlikeye karşı hissedilen huzursuzluk ve gerilim, benliğin bilinçli yönüyle algılanan ve kavranan bir durumdur (18,19).

Anksiyete, bireylerde duruma bağlı ve sürekli olarak görülmektedir. Duruma bağlı anksiyete; bir olayın tetiklemesine tepki olarak aralıklı zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Sürekli anksiyete ise, uzun süreli belki de yaşam boyu, yaşamın bütün değişimlerini aşırı bir anksiyete ile karşılamayla karakterize ve sıklıkla da anksiyeteye bağlı kişilik bozukluğuyla ilişkili olarak görülebilmektedir (18,19). Bireylerin gündelik hayatlarında duruma bağlı olarak yüz yüze geldikleri anksiyete, yaşam için gerekli bir güç olup, başarı için de motivasyonu sağlamaktadır (18). Bireylerin yaşadıkları anksiyete farklı düzeylerde olabilmekte ve bireylerin davranışları gerilim miktarından etkilenmektedir (19). Anksiyete hangi düzeyde yaşanırsa yaşansın bireyde fizyolojik, algısal, psikolojik ve bilişsel değişikliklere yol açmaktadır (18).

2.2.1. Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Kuramlar

Anksiyete hakkındaki biyolojik kuramlar, anksiyetenin hayvan modellerindeki prelinik çalışmaları, biyolojik faktörlerin araştırıldığı hasta çalışmaları, temel nörolojik bilimlerdeki büyüyen birikim ve psikotrop ilaçların etkileri ile gelişmiştir. Bu düşüncenin bir kutbu anksiyete bozukluğu olan hastanın ölçülebilir biyolojik değişikliklerinin psikolojik çatışmalarının sonucunu yansıttığını kabul eder, karşıt kutup biyolojik olayların psikolojik çatışmalara öncülük ettiğini kabul eder. Her iki durum da özgün kişilerde bir dizi biyolojik esaslı hassaslıklar anksiyete belirtileri olan kişiler arasında varolabilirler.

2.2.1.1. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sisteminin uyarılması kardiyovasküler, musküler, gastrointestinal ve respiratuar sistemde belli belirtilere neden olur. Anksiyetenin bu çevresel belirtileri, ne anksiyete bozukluğuna özeldir, ne de anksiyetenin deneyimi ile birlikteliği gereklidir. 20. yy'ın ilk üçte birlik diliminde, Walter Cannon havlayan köpeklere maruz kalan kedilerin, adrenal epinefrin salınımı ile birlikte olan korkunun davranışçı ve fizyolojik işaretlerini gösterdiklerini ortaya koymuştur. James-Lange kuramı öznel anksiyetenin çevresel fenomene yanıt olduğunu ifade eder. Şu anda genel olarak Santral Sinir Sistemi (SSS) anksiyetesinin, feokromasitoma gibi hastanın özgün çevresel nedeni olması dışında, anksiyetenin çevresel belirtilerine öncüllük ettiği düşünülmektedir. Bazı anksiyete bozukluğu hastalarının, özellikle panik bozukluğu olanların, artmış sempatik tonusa sahip olan, tekrarlayan uyarana yavaş uyum sağlayan ve orta derecede uyarana aşırı yanıt veren otonomik sinir sistemleri bulunmaktadır.

2.2.1.2. Nörotransmitterler

Hayvan çalışmaları ve ilaç tedavisine yanıt esas alındığında, anksiyete ile ilişkili bulunan üç ana nörotransmitter norepinefrin (NE), serotonin (5HT) ve gama aminobutirik asit (GABA)'tir. Anksiyete hakkındaki temel nörobilimsel bilginin çoğu davranışçı örnekler ve psikoaktif ajanları kapsayan hayvan deneylerinden gelmektedir. Anksiyetenin böyle bir hayvan modeli, çatışma testidir. Bu testte, hayvan aynı anda birisi pozitif (yiyecek), diğeri negatif (elektrik şoku) olan iki ayrı uyarana karşılaştırılır. Anksiyolitik ilaçlar (benzodiazepinler) hayvanın o duruma adaptasyonunu kolaylaştırma eğiliminde olurken, diğeri ilaçlar (amfetaminler) hayvanın yanıtını daha da bozarlar (20).

1. Norepinefrin (NE)

Anksiyetede NE rolünden bahseden genel kurama göre etkilenen hastaların zaman zaman aktivite patlamaları ile seyreden, noradrenerjik sistem regülasyon

sorunları olabilmektedir. Noradrenerjik sistemin hücre gövdeleri birincil olarak rostral ponsta lokus seruleusta yerleşmişlerdir. Aksonları, serebral korteks, limbik sistem, beyin sapı ve spinal korda projekte olurlar. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda lokus seruleusta uyarılmanın hayvanlarda korku yanıtına neden olduğu ve aynı alanın yakılmasının hayvanların korku yanıtı oluşturmasını inhibe ettiği ya da tamamen bloke ettiği gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında panik bozukluğu olan hastalarda β -adrenerjik agonistlerin (isoproterenol) ve α_2 -adrenerjik antagonistlerin (Yohimbin) panik atakların sıklığını ve şiddetini provoke ettiği bulundu (21). Aksine, α_2 -adrenerjik agonist olan klonidin bazı deneysel çalışmalar ve terapötik durumlarda anksiyete semptomlarını azaltmıştır. Daha az uyumlu bir bulgu olarak özellikle anksiyete bozukluğu olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) veya idrarında noradrenerjik metabolit olan 4-metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHPG) miktarının yükseldiği saptanmıştır (21).

2. Serotonin (5HT)

Çeşitli serotonin reseptör tiplerinin tanımlanması, anksiyete patogenezinde serotonin rolü konusunda araştırmaları hızlandırmıştır. Bu ilişki ilk olarak serotonerjik antidepresan ilaçların bazı anksiyete bozukluklarında terapötik etkilerinin gözlenmesinden sonra olmuştur. Bir serotonerjik tip 1a reseptör agonisti olan buspironun anksiyete bozukluklarındaki etkinliği de anksiyete ile serotonin arasındaki ilişki olasılığını gösterir. Serotonerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu beyin sapında raphe çekirdeklerinden köken alırlar ve serebral korteks, limbik sistem ve hipotalamusa projekte olurlar. Hayvanlara serotonerjik ajan uygulanması anksiyete benzeri davranışlarla sonuçlanırken, insanlarda benzer etki ile ilgili bilgi daha azdır. Çeşitli raporlarda serotonerjik etkili bir ilaç olan m-klorofenil piperazin ve serotonin salınımına neden olan fenfluraminin anksiyete bozukluğu olan hastalarda anksiyeteyi arttırdığı gösterilmiştir. Birçok anektodal raporlarda liserjik asit dietilamid (LSD) ve 3,4-metilen dioksine amfetamin gibi serotonerjik halüsinojenler ve uyarıcıların hem akut, hem de kronik anksiyete bozukluklarına neden oldukları gösterilmiştir (21).

3. Gama Amino Butirik Asit (GABA)

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan benzodiazepinlerin, GABA'nın sinaptik eylemlerini güçlendirip uzatması, merkezi benzodiazepin reseptörleri ve GABA-A reseptörlerinin aynı makromoleküler yapının parçası olması, anksiyete bozukluklarında GABA'nın rolü olduğunu düşündürmektedir (22). Anksiyetenin patogenezinde, GABA'erjik sistemin işlevinin bozulması önemli bir yer tutar. GABA nörotransmisyonunun arttırılmasıyla anksiyolitik etki beklenir (23). Bazolateral amigdala (BLA) GABA'nın rol aldığı güçlü bir inhibitör devre ve diğer amigdala çekirdeklerinden daha fazla benzodiazepin/GABA-A reseptörleri içermektedir. Bu da BLA'ya benzodiazepin veya GABA agonistlerinin infüzyonu ile korkuya koşullama ve anksiyetenin azalmasını açıklamaktadır. Bu reseptörlerin lokal olarak bloke edilmesi ise, sistemik benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini azaltmaktadır (24). Prefrontal/frontal korteks ve hipokampusla karşılıklı bağlantıları yoluyla biliş ve bellek süreçlerini, bellek bütünleştirilmesini düzenleyen BLA ve GABA'erjik iletideki değişikliklerin, anksiyete benzeri fizyolojik ya da davranışsal yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir (25). Stres, BLA'da inhibitör GABA'erjik kontrolü azaltmakta, nöronal uyarılabilirliğe yol açmakta, korkunun öğrenilmesini kolaylaştıran plastisiteyi arttırmaktadır (26). GABA'erjik etkinliğin azalması, anksiyete ve depresyonla ilişkilidir (27).

4. Glutamat

İyonotropik glutamat reseptörlerinden NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörlerinin aşırı etkinliğinin konvülsif nöbetlerin oluşmasında ön planda olduğu çeşitli epilepsi modellerinde gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonistleri de güçlü antikönvülzan özelliği olan maddelerdir (28). Glutamatın kainat reseptörleri, GLUR5, R6, R7, KA1 ve KA2 olmak üzere beş alt gruptan oluşmaktadır. GLUR5 reseptörleri, AMPA (α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat) ve NMDA reseptörlerinin tersine uyarıcı sinaptik transmisyonda primer bir rol yerine düzenleyici bir rol oynamaktadır. Bu da farmakolojik olarak ideal bir terapötik hedef

olabileceğini düşündürmektedir (25). GLUR5 reseptörünün seçici agonisti ATPA ((RS)-2-amino-3-(3-hidroksi-5-tert-butilisoksazol-4-yl) propanoik asit), rat amigdalasında kendiliğinden epileptiform boşalmaları ve limbik status epileptikusu indüklemektedir (29). ATPA'nın bu etkileri GLUR5 reseptör antagonisti LY293558 tarafından engellenebilmektedir (25). GLUR5 reseptörü, topiramatin yapısal olarak primer hedefidir. Topiramatin, GLUR5 reseptör agonisti ATPA'nın İV infüzyonu ile indüklenen nöbetleri engellerken, AMPA ve NMDA'nın indüklediği nöbetlerde aynı etkiyi göstermemektedir (30). Sosyal anksiyete puanları ile amigdala etkinliği arasında pozitif ilişki bulunmuştur (31). Travma sonrası stres bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarının belirgin bir özelliği, amigdalada uyarılabilirliğin artmasıdır (32). Amigdalanın bu aşırı uyarılabilirliğinde GLUR5 reseptörlerinin işlevinde değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir (25). Anksiyete durumlarında, amigdala hiperaktifken glutamat GLUR5 reseptörlerini güçlü olarak etkinleştirmekte, seçici bir GLUR5 antagonisti, nöronal uyarılabilirliği baskılayabilmektedir. GLUR5 reseptörlerinin farmakolojik antagonizması, antagonist verilmeden önce amigdalanın uyarılma durumuna göre amigdalada nöronal uyarılabilirliği artırma veya azaltma şeklinde değişebilmektedir. Bu mekanizmalar, farklı psikiyatrik bozuklukların farmakolojik tedavilerinde yeni seçenekler olarak değerlendirilmelidir (25).

2.2.1.3. Genetik Çalışmalar

Genetik çalışmalar anksiyete oluşumuna en azından bazı genetik komponentin katıldığı yönünde sabit bilgi üretmiştir. Panik bozukluğu olan hastaların hemen hemen yarısının etkilenmiş en az bir akrabası bulunmaktadır. Anksiyete bozuklukları ile ilgili evlat edinme çalışmaları bildirilmemiş olmakla beraber, ikiz kayıtlarında edinilen bilgiler anksiyete bozukluklarının en azından kısmen genetik olarak belirlendiği varsayımını desteklemektedir.

2.2.1.4. Nöroanatomik Görüşler

Lokus seruleus ve raphe çekirdekleri birincil olarak limbik sistem ve serebral kortekse projekte olurlar. Beyin görüntüleme çalışmalarından elde edinilen bilgi ile beraber, bu alanlar anksiyetenin nöroanatomik gelişimi ile ilgili birçok varsayımın odağı haline gelmişlerdir.

1. Limbik Sistem

Noradrenerjik ve serotonerjik innervasyon alanının yanı sıra, limbik sistem yüksek yoğunlukta GABA-A reseptörü içermektedir. İnsan olmayan primatlar üzerindeki ablasyon ve uyarma çalışmaları limbik sistemin anksiyete ve korku yanıtının oluşumunda rolü olduğunu göstermiştir. Özellikle sempatohipokampal yolaktaki artmış aktivitenin anksiyete oluşumunda daha önemli olduğu düşünülmektedir.

2. Serebral Korteks

Frontal serebral korteks parahipokampal bölge, singulat girus ve hipotalamus ile bağlantılıdır. O nedenle anksiyete oluşumunda rol oynayabilir. Temporal kortekste anksiyetenin patofizyolojik alanı olarak görülmektedir.

2.2.2. Preoperatif Anksiyete

Preoperatif dönemde hastada geçirilecek operasyon, hastalığından kurtulma umut ve beklentisi yanında, psikolojik açıdan kendi bedenini ve yaşantısını denetleyemeyeceği endişesi, organ ve doku kaybedeceği korkusuna neden olabilir. Bu nedenle cerrahi girişimler ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açma potansiyelindedir. Yaşanan kaygı düzeyi, alttaki hastalığın niteliğine, kaybedilecek organa, kişi için bu durumun anlam ve önemine göre değişik boyutlarda olabilir.

Preoperatif dönemde hastaların %60-80'inin anksiyöz olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (33,34). Anksiyete düzeyi kadınlarda erkeklere, ailesi ve arkadaşları tarafından ameliyata getirilen hastalarda yalnız gelenlere, kardiyak ve vertebra cerrahisi uygulanacak hastalarda diğerlerine göre, gençlerde yaşlılara göre ve kötü anestezi deneyimi olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (35). Anksiyöz hastalar anestezi indüksiyonu sırasında daha yüksek doz anestezi ilaca ihtiyaç duyarlar (5).

Preoperatif dönemde hastada mevcut olan anksiyete nedenleri arasında anesteziye bağlı endişeler önemli yer tutar. Bu endişeler anestezi uzmanları ve anestezi uygulamalarından, personelin problem çıkarmasına, ölüm korkusundan, iğne korkusuna kadar pek çok nedene bağlıdır. Literatürde değişik oranlarda olmak üzere bu endişeler; ameliyat sonrası uyanamamak, ameliyat sonrası ağrı, ameliyat sırasında uyanmak, ameliyat sonrası bulantı, kusma, yoğun bakımda kalmak, anestezi uzmanının bilgi ve deneyim eksikliği, anestezi uzmanının ameliyat odasında bulunmaması, anestezi uzmanının tavırları, iğne korkusu, ölmek, anestezi sırasında anlamsız konuşmak, ameliyat sırasında ağrı duymak olarak bildirilmiştir (36,37).

Anksiyete çeşitli metabolik ve hormonal değişimlere neden olur. Pituiterhipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempatoadrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede, gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür. Anestezi indüksiyonu öncesi adrenal miktarı %40 artar ve bu anksiyetenin artışı ile orantılıdır. Operasyondan önceki gece rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 µg/dl iken rahat uyumayan hastalarda 20 µg/dl civarındadır (38). Preoperatif anksiyete laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur (39).

Preoperatif değerlendirme, hastanın fizik ve psikolojik durumunun belirlenmesi ile farmakolojik ve terapotik hikayesinin alınması, laboratuvar incelemeleri ve anestezi risk belirlenmesini içerir. Bunu hastanın bilgilendirilmesi ile farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerle preoperatif hazırlık takip eder. Preoperatif hazırlığın pek çok amacı vardır. Fakat en önemlisi anksiyetenin giderilmesidir. Anksiyete cerrahiyi, anesteziyi ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkiler (5,40,41).

2.2.3. Anksiyete Ölçmede Kullanılan Klinik Ölçekler

Her bilim dalı, görüngülerini nitelemek ve ölçmek için kendi yöntemlerini geliştirir. Diğer tıp dalları ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik bozuklukların klinik belirtileri kan basıncı ve idrarda bakteri saptanması gibi fiziksel ya da fizyolojik parametreler ile ölçülemediği için psikiyatrinin bir dezavantajı vardır. Bunun sonucunda psikiyatride klinik görüngüyü nesnel ve genellikle nicel bilgiye dönüştüren değerlendirme ölçekleri kullanılmaktadır. Değerlendirme ölçeği ile aktarılan bilgi, bir tanı konmasında, belirli bir kesitte bir kişinin klinik durumunu belgelemede ya da bir hasta hakkında klinik görüşme ile sağlanan bilgiyi artırmada kullanılabilir. Değerlendirme ölçeklerinin bu şekilde kullanımı hem klinik sağaltımda, hemde araştırmalarda önemli olabilir, ancak büyük olasılıkla ikinci amaçla kullanımı daha yaygındır (42).

Ölçeklerin psikiyatri ve psikoloji alanında kullanımı temel olarak daha çok betimleyici olarak ifade edilen belirtilerin sayısal veri biçimine dönüştürülmesini amaçlar.

Gereksinimler doğrultusunda geliştirilen ölçekler bazen aynı konu için çok sayıda olduğunda bu durum hangi ölçeğin kullanılacağı konusunda klinisyenler ve araştırmacılar için bir karışıklık yaratmaktadır. Bu nedenle, amaçlar açısından daha yararlı olduğu düşünülen ölçeğin kullanımı ve diğerlerinin kullanım dışı bırakılmasının yeniden gözden geçirilmesi, araştırmacı ve klinisyenler için ortak bir yöntemi ve sonuçta aynı dili kullanma konusunda yararlı olacaktır (42).

Anksiyete değerlendirilmesine kullanılan ölçeklerden bazıılarını sıralayacak olursak; (42)

- 1- Hamilton Anksiyete Ölçeği
- 2- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
- 3- Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği
- 4- Beck Anksiyete Ölçeği

2.2.3.1. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan bu ölçek, ruhsal ve bedensel belirtileri sorgulayan 14 soru içermektedir (43). Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hastalardaki anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirler ve şiddet değişimini ölçer. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (44).

2.2.3.2. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, anksiyete ve depresyon belirtilerinin tarandığı, hastanın kendisi tarafından doldurulan ve hastane ortamında sıkça kullanılan bir ölçektir (45). Ölçeğin depresyon ve anksiyete alt ölçeklerinin kesme puanı ≥ 8 'dir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe çevirisinin geçerliliği Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (46).

2.2.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Yirmi bir maddeden oluşan, 0-3 arasında puanlanan likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Beck ve arkadaşları (47) tarafından geliştirilmiş, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve arkadaşları (48) tarafından yapılmıştır.

2.2.3.4. Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory (STAI), kısa ifadelerden oluşan bir öz değerlendirme anketidir. Başlangıçta normal yetişkinlerde kaygıyı araştırma amacıyla geliştirilmiş olan bu ölçek, sonraki denemelerde lise öğrencilerine, psikiyatrik ve fiziksel rahatsızlığı olan bireylere de uygun görülmüştür.

STAI, toplam kırk maddeden oluşan iki ayrı ölçeği içermektedir. STAI-I, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini betimlemesini, içinde bulunduğu duruma ilişkin duygularını dikkate alarak cevaplamasını gerektirir. STAI-II ise, bireyin genellikle nasıl hissettiğini betimlemesini gerektirir.

STAI-I maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar yaşantının şiddetine göre; 1- hiç, 2- biraz, 3- çok ve 4- tamamiyle seçeneklerinden oluşur. STAI-II maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar ise sıklık derecesine göre; 1- hemen hiçbir zaman, 2- bazen, 3- çok zaman ve 4- hemen her zaman şeklinde seçeneklerden oluşur (49).

STAI öz-değerlendirme yöntemi ve kağıt kalem tekniği ile cevaplandırıldığından, bu ölçekler bireysel olarak ya da grup halinde uygulanabilmektedir. Ölçeklerin cevaplandırılması sırasında bir zaman kısıtlaması yoktur. Ancak 20 dakikada her iki ölçek cevaplanabilmektedir. Üniversite öğrencileri için bu süre onbeş dk'ya kadar inebilir (50). STAI-I anksiyete puanları için katılımcılar, ölçekte yer alan her bir ifade için “hiç”, “biraz”, “çok” ya da “tamamiyle” seçeneklerinden kendilerine en uygun olanını işaretlerler. Ölçekte yer alan 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18. maddeler için pozitif (toplam anksiyete puanını arttıran), 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20. maddeler içinse negatif (toplam anksiyete puanını azaltan) puanlar verilmektedir.

Değerlendirilme yapılırken her madde için maddenin pozitif ya da negatif özelliğine göre 1 (ya da -1) ile 4 (ya da -4) arasında bir puan verilmekte olup elde edilecek toplam puana 50 sabiti eklenmektedir. En yüksek puan 80, en düşük puan ise 20'dir. Toplam anksiyete puanı ne kadar yüksekse, ölçeği dolduran kişinin kaygı düzeyi o kadar fazladır (51). STAI-II puanları içinse 35 sabiti eklenerek sonuca ulaşılır. Puanların yorumlanmasında her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ila 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek anksiyete seviyesini, küçük puan düşük anksiyete seviyesini belirtir (50).

STAI Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirliğini, Spielberger ve arkadaşları üç boyutta incelemiştir (52). Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması ve standardizasyonu 1974-1977 yıllarında Öner ve Le Compte tarafından yapıldıktan sonra envanter Türk genç ve yetişkin gruplarını içeren araştırmalarda kullanılmıştır (49). Test-tekrar test güvenilirlik çalışması ve Kuder-Richardson güvenilirlik çalışmaları hem orijinal formu

hem de Türkçe'ye çevrildikten sonra yapılmıştır. Her iki ölçeğin yapı geçerliği, normal ve hasta gruplar üzerinde iki faktörlü kaygı kuramı çerçevesinde deneysel olarak sınanmıştır. Önemli ve stres yaratıcı olaylardan önce ve sonra durumluk kaygının önce yükselip, sonra düşmesi; sürekli kaygıda böyle bir değişimin anlamlı düzeyde olmaması, kuramdan çıkartılan hipotezleri desteklemiş, ölçeklerin yapı geçerliğinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Öner ve Le Compte'nin 10 gün ile 1 yıl arasında değişen zaman süreleri içinde yaptıkları uygulamaların sonuçları, değişen koşullarda durumluk anksiyete puanlarında yükselme ve düşme olmasına rağmen, aynı kişilerin sürekli anksiyete puanlarında önemli değişimler olmadığını ortaya koymuştur (49).

Preoperatif anksiyete ölçümü için STAI testinin, STAI-I formu kullanılmaktadır. Preoperatif anksiyete ölçümünde kullanılan STAI-I, literatürde altın standart olarak gösterilmektedir (53).

2.3. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoriyel veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır. Ağrı 'pain' Latince poena, ceza, intikam, işkence sözcüğünden gelmektedir (54). Bu tanımlama ağrının objektif olarak fizyolojik duyu yönünü ve subjektif olarak duygusal ve psikolojik komponentleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Ağrıya yanıt, kişiler arasında veya aynı kişide değişik zamanlarda yüksek oranda değişkenlik gösterebilir (55).

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür. Ağrı;

1- Tipine göre; fizyolojik veya klinik (fizyopatolojik) ağrı

2- Süresine göre; akut ve kronik ağrı

3- Kaynaklandığı bölgeye göre; somatik, visseral, sempatik ağrı

4- Mekanizmaya göre; nosiseptif, reaktif, deafferentasyon, nöropatik, psikosomatik ağrı olarak sınıflandırılabilir.

2.3.1. Nosiseptör

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler, vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan asetilkolin, hidrojen iyonları (pH<3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), potasyum iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (56).

2.3.2. Nosisepsiyon

Ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyuşsal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörleri nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır (57). Nosiseptör süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörler tüm deri ve deri altı dokularda bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri spinal ve trigeminal gangliyonlarda bulunmaktadır.

2.3.3. Opioid Reseptörleri ve Endojen Opioid Peptidler

İlk kez 1973'de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, nükleus amigdalus, arka hipofiz ve medulla spinalisin substantia gelatinosa (SG)'sında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir şekilde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Bu reseptörler; mü, kappa, epsilon, delta ve sigma olmak üzere 5 ana grupta toplanmaktadır (58).

Spesifik opioid reseptörlerin bulunuşu, reseptörlere bağlanan özel endojen maddelerin yani endojen opioid peptidlerin varlığına dikkat çekmiş ve çalışmalar sonucu üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur:

1- Pro-enkefalin A sistemi: Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.

2- Pro-enfekalin B (Prodinorfin) sistemi: Kappa reseptörlerini uyarırlar.

3- Endorfinler (Endojen morfinler): Mü reseptörlerini uyarırlar.

2.3.4. Ağrı Teorileri

1965'te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen "Kapı-Kontrol Teorisi", otoriteler tarafından en çok kabul gören teori olarak günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir (59).

Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar, algılanmadan önce kapı-kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı-kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2, 3 ve 5. laminalardır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu 2. ve 3. laminalardaki SG'yı oluşturan küçük hücrelerde sonlanmaktadır. Bu hücreler, 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmekte; bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadırlar. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.

Kapı-Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir ;

1- Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri, T hücrelerine frenleyici etki yapmaktadır.

2- Kapı, kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyarıp iletimi inhibe ederek kapıyı kapatmakta, ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe edip kapıyı açarak iletimi kolaylaştırmaktadır.

3- T hücreleri, ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG, hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin

doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer.

4- Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinal kök yolları talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

Ağırlı uyarı 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir;

1- Transdüksiyon: Ağırlı uyarının reseptörü uyarması

2- Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi

3- Modülasyon: Ağrı uyarısının (impulsun) inhibisyonu

4- Persepsiyon: Ağırlı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması

(60).

2.3.5. Akut Ağrı

Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur. Akut ağrı kendi içinde beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılabilir. Beklenen ağrı önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Örneğin; diş çekimi, doğum ve ameliyat sonrası ağrı bu gruptadır. Çeşitli kırık, yanık ve travmalarda görülen beklenmeyen ağrı ise ağrı eşliği beklenmedik şekilde yüksek olabilir. Akut ağrının, özellikle postoperatif ağrının dindirilmemesi, hastanın hastanede kalış süresini uzatır, üretkenliğini azaltır ve uzun süre toplum dışı kalmasına yol açar (61).

2.3.5.1. Akut Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar. Periferik sinir iletimi A-delta ve C lifleriyle olur. Bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider. Bazı uyarılar ise

segmental refleks yanıtların oluşmasına neden olur. İskelet kas tonus artışı ve spazm, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit birikimine neden olan bir segmental refleks yanıtıdır (62).

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

- 1- **Kütanöz komponent**; kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.
- 2- **Derin somatik komponent**; algojenik maddelerin salgılanması ve noisepatif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.
- 3- **Visseral komponent**; uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karakterdedir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza enflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (57).

2.3.5.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Olan Etkisi

1- Solunum Sistemi: Hastalarda vital kapasitede azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelettazi sıklığında artma meydana gelebilir. Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden birisidir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması ve immobilizasyon postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir (63).

2- Kardiyovasküler Sistem (KVS): Potansiyel KVS ile ilgili riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeni ile taşikardi, strok volümde ve kardiyak outputta azalma olur. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda çeşitli sorunlara neden olur (63,64).

3- Koagülasyon Sistemi: Ağrı, hem stres yanıtı yolu açarak hemde mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (63).

4- Gastrointestinal Sistem (GİS): Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra GİS'de bulantı, kusma ve atoni gelişebilmektedir. Ağrı, üretra ve mesanede motilite azalmasına neden olarak idrar yapmayı güçleştirebilir (64,65).

5- İmmün Sistem: Cerrahi sonrası hücresel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immünespresif hastada daha da uzun sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir (63).

6- Nöroendokrin Sistem: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler, nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır. Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyarılar; vücut sıvılarındaki değişiklikler, doku ve kandaki H₂O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, enfeksiyon, vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler, ruhsal etkilenmeler ve ağrıdır (65).

7- İmmobilizasyona bağlı komplikasyonlar: Trombüs, pulmoner emboli, dekübitüs ülserleri sıklığındaki artmalar olabilir (63).

8- Psikolojik Etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon gelişebilir (63).

2.3.6. Visseral Ağrı

Visseral ağrının başlıca beş önemli klinik özelliği vardır:

1- Her organdan kaynaklanmaz. Karaciğer, böbrek gibi solid organların çoğu ve akciğer parankimi ağrıya karşı hassas değildir.

2- Her zaman doku harabiyeti ile ilgili değildir. Barsakların kesilmesi ağrıya yol açmaz.

3- Yaygındır, kolay lokalize edilmez.

4- Başka bölgelere yayılır.

5- Motor ve otonom reflekslerle birlikte seyreder. Örneğin bulantı, kusma ve bel kaslarının kasılması gibi.

Bazı organların ağrıya karşı hassas olmaması başlangıçta bu organların afferent innervasyondan yoksun olduğunu düşündürmüştür. Ancak artık bu durumun organlarda bulunan periferik reseptörlerin fonksiyonel özelliklerine bağlı olduğu anlaşılmıştır (60).

İç organlarda iki çeşit reseptör bulunduğu bilinmektedir. Birinci tip reseptörler doğal uyaranlara karşı yüksek eşik değere sahip reseptörlerdir. Bu tip reseptörlerin uyarılması ağrıya yol açar. Yüksek eşik değerde reseptörler, kalp, venler, akciğer ve hava yolları, özefagus, safra yolları, ince barsak, kolon, üreter, mesane ve uterusu saptanmıştır. Bu reseptörler daha çok mekanik uyaranlara yanıt verirler. İkinci tip reseptörler doğal uyaranlara karşı yine çoğunlukla mekanik olmak üzere düşük eşik değerdedir. Ağrısız uyaranları daha çok kapsarlar. Bu tip reseptörler kalp, özefagus, kolon, mesane ve testislerde bulunur. Diğer bir görüş de, iç organlarda normalde yanıt vermeyen, enflamasyon ve travma durumlarında harekete geçen sessiz reseptörlerin varlığıdır. Bu tip reseptörler özellikle kronik visseral ağrılarda önem taşımakta, spinal reflekslerde ve otonom cevapta uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Kolon ve mesanedeki reseptörlerin %40-45'inin bu tip reseptörler olduğu varsayılmaktadır. İç organlardaki hasar ve enflamasyon motilite ve sekresyonu etkilemekte ve nosiseptör uçlarının çevresini bozmaktadır. Bu durumda nosiseptörlerin duyarlı kalma süresini uzatmaktadır (60). Visseral uyaranların daha çok anterolateral yollar, özellikle spinotalamik ve spinoretiküler yollarla taşındığı şeklindeki geleneksel görüşte değişiklikler olmuştur. Son

zamanlarda üç yeni yol, arka kolon yolu, spinotrigeminoparabrakioamigloid yol, spinohipotalamik yol üzerinde durulmaktadır. Visseral nosiseptif bilginin spinal korddan hipotalamik çekirdeklere, parabrakial çekirdek ve amigdalaya iletiildiği düşünölmektedir (60).

2.3.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı ölçüm yöntemleri 2 grupta incelenebilir;

a- Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir:

1- Fizyolojik Yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

2- Nörofarmakolojik Yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

3- Nörolojik Yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografidir.

b- Tip 2 Ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır (66).

1- Çok Boyutlu Yöntemler: Bu yöntemler ağrının sadece şiddetini değil; niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini de sorgular. Kronik ağrılı hastalar için uygundur.

a- McGill Ağrı anketi (McGill pain questionnaire-MPQ): Bu grup içerisinde en çok kullanılan yöntemdir. 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.

b- MAPS anketi: 101 soruluk bir ankettir. Hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

c- Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri: Daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir.

d- Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ): MPQ'ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

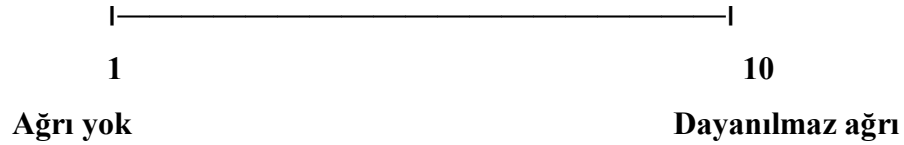
a- Genel duygusal ölçü

- b- Ağrının sıklığı (süreç)
- c- Ağrının şiddeti
- d- Ağrının neden olduğu davranışlar

e- Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC): VAS'ın daha detaylısı olarak kabul edilir. Ağrı, ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur (67).

2- Tek Boyutlu Yöntemler: Ağrının şiddetini saptamak amacıyla kullanılır (Kategori, sayısal ve görsel skalalar gibi) (57).

a- Görsel analog skala (Visual Analogue Scale-VAS): Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır. En sık kullanılan Vizüel Analog Skaladır (VAS). Hastadan 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrısının yerini göstermesi istenir. Çizginin solu ağrısızlığı, sağı dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterir (57,66-69) (Şekil 2. 1).



Şekil 2. 1: VAS cetveli

b- Sözel tarif skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS): Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

- 1- Şiddetli
- 2- Orta
- 3- Hafif
- 4- Yok

Sözel skalada (VRS), hasta ağrı şiddetini tanımlayan sözcüklerin sırayla dizildiği listeden kendisine uyanı seçer. Bu skala yeterli ayrıntı vermekten uzaktır.

c- Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS): Sayısal Skalalar, Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu 0 (hiç ağrısı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü uygulanabilir.

d- Yüz ifadesi skalası (face scale-FS): Yüz skalası, yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır ve genellikle çocuklarda kullanılır (Şekil 2. 2).



Şekil 2. 2: Yüz ifadesi skalası

e- Analog renkli devamlı skala (analog chromatic continous scale-ACCS): Sonuçlar VAS'a benzer, çocuklarda daha etkilidir. Sayısal ve görsel skalalar (NRS,VAS) ağrı şiddetini daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda verirler. Bu yüzden yaygın olarak birçok ağrı kliniğinde kullanılmaktadırlar. Ağrı değerlendirmesinde, çocukların kendi ifadesinin yanı sıra davranışları ve biyolojik parametrelerinin de kullanıldığı bazı objektif kriterleri içeren skalalar da geliştirilmiştir.

2.3.8. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Hasta tarafından şikayet edilen ağrı, karmaşık yapılı ve çok boyutlu olup kişiye özgüdür, subjektiftir. Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir (57).

Organizmanın ekzojen veya endojen bir uyarıya verdiği bu biyolojik aktif yanıtın dört komponenti vardır (57,68).

1- Sensoryal-diskriminatif komponent: Ağrılı uyarının nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesi.

2- Kognitif komponent: Ağrılı uyarının hastanın geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek ağrı hissinin belirlenmesi.

3- Afektif (emosyonel) komponent: Değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtın (korku, huzursuzluk) değerlendirilmesi.

4- Vegetatif ve somatomotor komponent: Ağrılı uyarının oluşturduğu spinal ve supraspinal refleks yanıtın (terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon) değerlendirilmesidir (57,68).

Hastanın ağrısı değerlendirilirken amaç doğru tedaviye ulaşmak olmalıdır. Hasta kendine özgü, subjektif bir histen söz etmektedir. O nedenle değerlendirmenin, ağrı hissi yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılması gereklidir. Subjektif bir his olan ve kişiden kişiye farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir.

2.3.9. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi

Postoperatif ağrı, yakın zamanlara kadar cerrahi girişim uygulanan hastaların katlanmak zorunda olduğu doğal bir süreç olarak algılanmaktaydı. Günümüzde postoperatif ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin ortaya konmasıyla, postoperatif ağrı tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuş ve postoperatif ağrı tedavisi, modern cerrahi pratiğinin vazgeçilmez parçası olmuştur. Postoperatif ağrı cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan enflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Ancak nedeni önceden bilinen ve ortaya çıkması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır. Tüm major cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur (70). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
- 2- Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
- 3- Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi

- 4- Postoperatif komplikasyonların varlığı
- 5- Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşım
- 6- Postoperatif bakımın kalitesi

Postoperatif ağrı, hastada emosyonel ve fizyolojik yakınmalara yol açar. Taşikardi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler yan etkilerin ortaya çıkmasına, oksijen tüketiminin artmasına, barsak hareketlerinin bozulmasına, atelektazi, sekresyonların retansiyonu ve pnömoni gibi solunum fonksiyonu üzerine olumsuz etkilere, mobilizasyonun gecikmesine ve tromboemboli riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle postoperatif ağrı tedavisinin amacı ağrıyı ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırmak, morbiditeyi azaltmak ve hastanede kalış süresini kısaltmaktır.

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres, biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stress cevap tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur. Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıktır.

Postoperatif ağrı tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hiç kuşkusuz ağrının doğru değerlendirilmesidir. İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi şunları içermelidir (71);

- 1- Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı
- 2- Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı
- 3- Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli
- 4- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni ya da postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli
- 5- Kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmeli
- 6- Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmalı

Postoperatif ağrı tedavisi mutlaka hastaya özgün olmalıdır. Cerrahinin tipi, beklenen ağrı şiddeti, hastanın yandaş hastalığının olup olmaması, hastanın önceki ağrı deneyimleri değerlendirilmeli, hastanın tercihi sorulmalı ve edinilen bilgilere göre postoperatif ağrı tedavisi planlanmalıdır. Etkin olarak tedavi edilmemiş postoperatif ağrı, erken dönemde pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya, immun supresyona ve deliryuma, geç dönemde ise fonksiyonel kayıplara ve kronik postoperatif ağrı sendromlarına yol açabilir (72,73).

Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini de önlemek açısından önemlidir. Hastaların analjezik gereksinimlerindeki değişiklikler olması, çok yüksek ya da daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin; opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de doz tekrarındaki gecikmedir. Hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur (74). Ağrının tedavisi planlanırken ağrının tipi, yeri, şiddeti, hastanın yaşı, fizik durumu göz önünde bulundurularak uygun yöntem seçilmelidir (74).

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle, postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti olan anksiyete veya depresyonu da etkileyen ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak, uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek, günümüzde artık olasıdır.

Ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler 3 ana başlık altında toplanabilir (74) (Tablo 2. 2).

Tablo 2. 2: Ağrı Kontrol Yöntemleri

Ağrı Kontrol Yöntemleri	Geçici Yöntemler	<ul style="list-style-type: none"> •Bölgesel infiltratif yöntemler •Lokal anestezi uygulanan yöntemler •Epidural ve intratekal LA ve opioid enjeksiyonu
	Uzun Süreli veya Kalıcı Yöntemler	<ul style="list-style-type: none"> •Nörolitik yöntemler •Termokoagülasyon(Radyofrekans) •Kriyoanaljezi •Cerrahi yöntemler
Stimülasyon Yöntemleri	Hiperstimülasyon analjezisi	
	Elektrik stimülasyonu	
	Transkütan Sinir Stimülasyonu (TENS)	
	Akupunktur	
Sistemik İlaç Uygulamaları	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİD)	
	Opioidler	

Hastalara etkin ağrı kontrolünün, kendilerine uygulanan tedavinin önemli bir bileşeni olduğu, giderilmeyen ağrıda iletişimin gerekliliği ve ağrıdan yakındıklarında ilgili kişilerin kendilerine yardımcı olacakları konusunda bilgi verilmelidir. Tedavideki amacın, ağrının tamamen giderilmesi değil dayanılacak düzeyde tutulması olduğu da ayrıca söylenmelidir (74).

Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik yöntemler tedavinin esasını oluştururlar ve genellikle analjezik kullanımını içerir. Ancak ağrıyı gidermek için klasik analjezik tedavi her zaman yeterli olmaz. Örneğin kemik ağrılarında NSAİD'ler ve opioidler etkin iken, deaferantasyon ağrısında trisiklik antidepresanlar etkili olur. Enfeksiyona bağlı ağrılarda antibiyotik, gastrointestinal spazmlarda

antikolinergik, konstipasyonda laksatif, arteriyel iskemide vazodilatör kullanmak nedene yönelik olarak ağrıyı geçirir. (75).

2.3.9.1. Postoperatif Analjezide Farmakolojik Seçenekler

Postoperatif analjezide kullanılan farmakolojik ajanları tablo ile sınıflayacak olursak (Tablo 2. 3);

Tablo 2. 3: Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Non-opioid analjezikler	<ul style="list-style-type: none"> •Parasetamol •NSAİD (COX-2 inhibitörleri) • Pregabalin, Gabapentin
Zayıf opioidler	<ul style="list-style-type: none"> •Kodein •Tramadol •Parasetamol+Kodein •Parasetamol+Tramadol
Güçlü opioidler	<ul style="list-style-type: none"> •Morfin •Diomorfin •Fentanil •Meperidin •Oksikodon
Adjuvanlar	<ul style="list-style-type: none"> •Ketamin •Klonidin

2.3.9.1.1. Non-Opioid Analjezikler Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD)

NSAİD'ler etkilerini siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ile gösterirler. Kimyasal yapılarına göre, yarı ömürlerine göre ve COX seçiciliklerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 2. 4). COX-1 hemen hemen tüm dokularda düzenleyici enzim olarak bulunur. COX-1 prostaglandinlerin etkilerini regüle edip, koruyucu rol oynar. Özellikle mide, böbrek ve trombosit fonksiyonları açısından son derece önemli bir yere sahiptir. COX-2 ise enflamasyonla indüklenen bir enzimdir. Normal koşullarda dokularda bazal COX-2 bulunmaz. Enflamatuar sitokinler gibi uyarıların varlığında immun sistem hücrelerinde ve diğer dokularda indüklenir. Enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar. 2002 yılında COX-3'un varlığı gösterilmiş ve asetaminofen

ile ilişkisi analiz edilmiştir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile hafif ve orta derecede ağrılarda, özellikle postoperatif ağrılar ve enflamasyon kaynaklı ağrılarda oldukça etkilidir. Oral, rektal, bukkal ve parenteral yolla uygulanabilirler. Proteine bağlanma özelliği, ilacın metabolik profili, plazma yarılanma özelliği, idarla atılımı gibi nedenlerle NSAİD'lere yanıt kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Analjezik güçleri opioidler kadar olmasa da NSAİD'lerin belli avantajları vardır. Periferik nosiseptörlerin aktivasyonunu ve sensitizasyonunu azaltırlar, enflamatuvar yanıtı azaltırlar, bulantı ve kusmaya daha az neden olurlar. Kemik metastazı gibi bazı ağrı tiplerinde opioidlere üstündürler. Kognitif fonksiyonlarda bozulma ve sedasyona neden olmazlar, barsak ve mesane fonksiyonlarını etkilemezler. Tüm bunlara rağmen tam anlamı ile güvenli ilaçlar değildir. NSAİD'lerin tavan etkileri vardır. Tavan etkisi, belli bir dozun üzerinde ek analjezik etki görülmemesi buna karşın yan etkilerin artmasıdır. Ayrıca NSAİD'lerin birçok yan etkisi vardır ve bunlar genellikle COX-1 inhibisyonuna bağlıdır. En ciddi yan etkiler böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, peptik ülser ve cerrahi sonrası uzayan kanamalardır. Bu nedenle böbrek yetmezliği, peptik ülser, astım bronşiale ve karaciğer hastalığı bulunanlarda dikkatle kullanılmalı ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Prerenal azotemisi bulunan postoperatif hastalarda yeterli sıvı replasmanı sağlanıncaya ve yeterli idrar çıkışı gözleninceye kadar kullanılmamalıdır. Parenteral uygulanabilen NSAİD'lerin kullanıma girmesi bu analjeziklerin erken postoperatif dönemde kullanımını artırmıştır (76,77).

Tablo 2. 4: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİD)

Selektif COX-1 inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> • indometazin • ketoprofen • ibuprofen
Selektif COX-2 inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> • meloksikam • nimesulid • celecoxib
Selektif COX-3 inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> • metamizol • parasetamol
Non-Selektif COX inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> • naproksen • diklofenak • piroksikam

2.3.9.1.2. Opioidler

Opioidler, yüzyıllardır anksiyeteyi gidermek ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. “Opioid”, “narkotik analjezik”, “narkotik anestetik” terimleri, spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır (78). Bu ilaçların çoğu, yalnızca İV analjezik olarak değil, İV anestezi olarak da kullanılır. Opioidler potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı dengeli anestezi sırasında da kullanılırlar (79). Bu uygulama ile inhalasyon anesteziğine gereksinimi azaltır ve anestezinin KVS ve diğer organ sistemlerindeki depresif etkisini azaltırlar. Opioidlerin yüksek dozlarda tam bir anestezi oluşturduğu bilinse de; histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volümünü artırma gereksinimi ve hipertansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestezi olarak popülaritesini azaltmıştır. Morfinin tersine fentanil, hem dengeli anestezinin bir komponenti olarak, hem inhalasyon anesteziğine yardımcı bir ilaç olarak ve tüm bunlara ek olarak yüksek dozlarda tek başına anestezi olarak ün kazanmıştır. En önemli problemi ise postoperatif uzamış solunum depresyonudur. Morfin ve fentanil, anestezi dozlarında KVS fonksiyonunda depresyon yapmaksızın tam bir anestezi oluşturur. Bugün bu yöntem, kardiyovasküler rezervi az ya da çok kısıtlı hastalarda ideal anestezi tekniğidir. Fentanil ve oksijen anestezi, morfine göre postoperatif solunum depresyonuna daha az neden olur; daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar; histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz.

Opioidler; genellikle 3 grup olarak sınıflandırılırlar (78) (Tablo 2. 5).

Tablo 2. 5: Opioid İlaçların sınıflanması

Doğal opioidler	<ul style="list-style-type: none"> •Fenantren türevleri: morfin, kodein, tebain •Benzilizokinolin türevleri: papaverin
Yarı sentetik opioidler	<ul style="list-style-type: none"> •Eroin: dihidromorfon/morfinon •Tebain türevleri: etorfin
Sentetik opioidler	<ul style="list-style-type: none"> •Morfinan türevleri: levorfanol •Difenilpropilamin veya metadon türevleri: metadon, d-propoksifen •Benzomorfan türevleri: pentazosin, fenazosin •Fenilpiperidin türevleri: fentanil, sufentanil, meperidin

Opioidlerin prototipi morfindir.

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmış, birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur (78). Opioid reseptörlerin fizyolojik durumlarda endojen peptidler tarafından etkinleştirildiği düşünülmektedir (79). Bugüne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; **mü (μ)**, **kappa (K)**, **sigma (σ)** ve **delta (δ)** reseptörleridir. Opioidler, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (57,58).

1- Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.

2- Kappa (K) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalbufin, butorfanol ve dinorfindir. Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.

3- Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalorfin ve pentazosindir. Bunlar disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

4- Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β-endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Opioid reseptörleri, SSS'deki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS'de, serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, SG ve sempatik pregangliyonik sinirlerde bulunurlar. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ise ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır. İlaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar, reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik–antagonistik opioidler adı verilir. Parsiyel antagonist olarak nalorfin, nalbufin gibi ajanlar bilinmektedir. Morfin, bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Naloksan ise tüm reseptörleri bloke eder ve etkisi, reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür (57,59).

Morfin

Morfin, diğer tüm opioidlerin karşılaştırıldığı opioid agonisti prototipidir . İlk olarak 1806 yılında Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, izole ettiği bu yeni alkaloidi "*principium somniferum*" adını vermiştir. Daha sonra bu alkaloidin adı morfin olarak değiştirilmiştir. Morfinin etki mekanizması, diğer opioidler gibi yapı-aktivite ilişkisine dayanır. T şeklinde pentasiklik sert bir yapıya sahiptir (80). Bu yapı üç boyutlu olup 2 optik izomeri vardır. Analjezik etkisinden sorumlu olan L-izomeridir. İV verilişinden sonra hızla doku ve organlara bağlanır. Verilen miktarın %98-99'u, 10 dk içinde plazmadan temizlenir. Dokulara büyük miktarlarda bağlandığından dağılım volumü nispeten geniştir. İV uygulandığında hızla plazmadan uzaklaşır ve plazma konsantrasyonları ile farmakolojik aktivitesi arasında korelasyon göstermez. İM ve subkutan uygulandığında, plazmaya olan dağılım daha yavaş ve sürekli olmaktadır. Morfinin büyük kısmı karaciğerde, fenolik hidroksil grubu üzerinden glukuronata bağlanarak morfin–3-glukuronat'a dönüştürülür; bu inaktif bir metabolittir. Az bir kısmı ise alkolik hidroksil grubu üzerinden etki gücü morfinden daha az olan morfin–6-glukuronat'a dönüşür ve bu metaboliti SSS'ine geçebilir. Metabolitleri böbrekten atılırlar ve idrarda morfin esas olarak glukuronat konjugatları şeklinde bulunur. Eliminasyon yarılanma ömrü 2–3,5 saat kadardır. Parenteral yoldan uygulanan morfin, iyon tuzağı mekanizması nedeniyle mide suyuna geçebilir (80).

Morfin, hem μ , hem de δ agonisti olması nedeniyle ağrı yollarını hem spinal, hem de supraspinal düzeyde etkiler. Spinal düzeyde morfinin etki yerinin medulla spinalisin arka boynuzunda 1. ağrı nöronu ile 2. nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Bu sinapta presinaptik delta ve kappa opioid reseptörlerini aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Morfinin spinal düzeyde yaptığı analjezide “ μ ” reseptörlerinin yeri yoktur. Supraspinal analjeziye, “ μ ” reseptörleri aracılık eder. Supraspinal analjezi oluşturmasında kısmen talamustaki nöronlardaki ve diğer bazı subkortikal yapılardaki etkisinin de katkısı vardır. Morfinin talamus üzerindeki analjezik etkisine, beyin sapında olduğu gibi “ μ ” reseptörler aracılık eder (80).

Morfinin SSS üzerine terapötik bakımdan en önemli etkisi analjezidir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı reaksiyonu azaltıp kişinin dayanma kapasitesini artırdığından morfin verilen hasta ağrıyı duysa bile, kendini rahat ve huzurlu hisseder. Hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle öfori yapabilir.

Morfin, insanda sedasyon yapar. Bazı kişilerde sedasyon, uykuya yol açacak kadar fazla olur. Sedasyon yaşlılarda, gençlere göre daha belirgindir. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur; aksine konvülsan ilaçlara karşı duyarlılığı artırır. En önemli yan etkisi; solunumu deprese etmesidir. İV 10 mg dozunda genellikle solunumu etkilemez, 15–20 mg gibi nispeten yüksek dozlarda solunumu deprese edebilir. Morfin, solunumun hem hızını, hem de derinliğini azaltır. Hızdaki azalma daha belirgindir, fakat ventilasyon hacmindeki azalmadan sonra başlar. Morfin ile akut zehirlenmelerde solunum sayısı dakikada 3-4'e kadar düşer; düzensiz ve periyodik solunum (Cheyne-Stokes tipi solunum) ortaya çıkar. Solunum depresyonu, beyin sapındaki solunum merkezinin normal uyarıcısı olan kandaki CO₂ karşı duyarlılığının morfin tarafından azaltılmasına bağlıdır. Ancak solunum merkezinin, karotis ve kemoreseptörlerden kalkan uyarılara karşı duyarlılığı azalmamıştır. Solunum yetmezliği olan ve bundan dolayı önceden CO₂ retansiyonu olan kimselerde, morfinin yaptığı ilave retansiyon nedeniyle kolayca koma oluşabilir. Morfin, bulbustaki öksürük merkezini de deprese eder. Güçlü bir antitüsif etkiye sahiptir. Morfin, 4. ventrikül tabanında area postremadaki kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek bulantı ve kusma yapar, ancak yüksek

dozda verildiğinde kusma merkezini deprese eder. Morfin, miyozis yapar, ancak akut zehirlenmede terminal dönemde asfiksiye bağlı olarak gelişen aşırı sempatik etkinlik nedeniyle midriyazis oluşturabilir. Miyozis, mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Edinger-Westphall çekirdeği üzerinden supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına bağlıdır. Morfin, 30–32 mg gibi yüksek dozda verildiğinde hipotansiyon yapar; birlikte bradikardi gelişir. Hipotansiyon etkisi, kısmen histamin açığa çıkmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir. Beyin kan akımı, biriken CO₂'nin yaptığı vazodilatasyon nedeniyle artmıştır. Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir. Hipotalamusa olan etkisiyle hipotermi yapar. Hipotalamusu etkileyerek hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını sitümüle eder, adrenokortikotrop hormon ve gonodotropin salıverici hormon salgılanmasını inhibe eder. Santral etkisiyle adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır, plazma katekolamin düzeyini yükseltir ve hiperglisemi yapabilir. Morfin, GİS'e de etkilidir. Ağızda kuruluk yapar. Midenin asit salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. Mide ve bağırsak tonusunu artırır. İtici peristaltik hareketleri baskılar ve itici olmayan ufak amplitüdü kasılmaları arttırır. Bütün bu etkilerin, morfinin yaptığı kabızlığa etkisi vardır. Oddi sfinkteri ve safra kanallarında spazm yapar, safra basıncını artırır ve safra koliği yapabilir. Morfin, histamin açığa çıkaran bir madde olduğu için, bronşial astmalı hastalarda, bronkokonstrüksiyona ve bazen astma krizine neden olabilir. Morfin verilenlerde histamin açığa çıkmasından dolayı yüz ve boyunda kızarma ile birlikte ciltte kaşıntı ve ürtiker oluşabilir (57,80-82).

2.3.9.2. Hasta Kontrollü Analjezi

Genel bir kavram olarak ele alındığında; herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilebilmesi, Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) olarak tanımlanabilir (68). HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece kullanılan ilacın yan etkilerinin görülme sıklığı azalır. Bu yöntemde analjezik ilacı,

hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi de azaltmaktadır (65).

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi, HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür (57). Bunları inceleyecek olursak;

1- Yükleme Dozu (Loading dose): Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu intraoperatif ve hatta preemtif olarak verilebilir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu” (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur. MEAK özgün bir değer değildir. Kişiler arasında MEAK plazma düzeyleri beş kata kadar farklılık gösterebilir. Bunun için yükleme dozunu etkiye göre titre etmek doğru olur. Yükleme dozunun doğru olması ağrıyı hızla azaltır. Anestezi tipi de yükleme dozunu etkiler. Opioid ağırlıklı anestezi alan hastalar postoperatif dönemde volatil anestezi tekniği uygulamalarına göre daha az analjezik ihtiyacı gösterirler (57, 68).

2- Bolus Doz (Demand Dose): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (57). Bu sırada sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltabilir ve daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir (68). Bolus dozun her hasta için optimal miktara ayarlanması önemlidir. Bolus dozun belirlenmesinde aralarında korelasyon olmamasına rağmen, vücut ağırlığı yardımcı olur (57). Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir (57). Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA’i anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin

edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz %25-50 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz %25-50 oranında azaltılmalıdır (57, 68).

3- Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Literatürde kilitli kalma süresini belirleyen sistematik çalışma yoktur (57, 68).

4- Limitler: Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (57).

5- Bazal İnfüzyon: HKA'nin sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonun başlangıcında opioidin plazma düzeyi; infüzyon hızı, eliminasyon hızını dengeleyene kadar artar. Analjeziğin plato düzeyine ulaşması için gereken zamanı seçilen ilacın yarılanma ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu verilmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidirler. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı hecmesidir. Bu tip ağrının giderilmesi için basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir. Sabit hızlı infüzyon+HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları

kullanılır. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için düşünülmüştür. Amaç, hastanın harcadığı eforu azaltırken, doz aşımını engellemektir (57).

Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir. HKA için seçilen hastalar her zaman dikkatli ve istekli olmalı, tüm prosedürü iyice anlamalı ve ağrı tedavisinde aktif ve istekli bir şekilde yer almalıdır. HKA, majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir. Ancak cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca allerjisi olanlarda, postoperatif analjezinin oral analjeziklerle sağlanabildiği hastalarda endikasyonu yoktur (68).

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA'nın temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmadır. Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Hastaların çoğunluğu iyi bir nedenleri olmadan kendilerine kuvvetli ve zararlı olabilecek bir ilacı vermektен kaçınmaktadırlar. Bundan daha önemlisi uyduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaklardır (57). HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir. Bunların önlenmesinin yolu hastanın doğru monitörizasyonudur. HKA kullanımını sırasında izlenmesi gereken parametreler konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Elbette öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir.

HKA'de opioidler kullanılıyorsa erken ve geç solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Oksijen saturasyonunun takibi önemli bilgi verebilir. Hastanın vital bulguları ve ek takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Monitörizasyonun bir diğer komponenti cihazın izlenmesidir. Takip parametreleri izlenirken hastanın

bolus istek sayısı, 24 saatlik total bolus ve istek sayıları da kaydedilmelidir. Ayrıca cihazın alarm sistemleri de takip edilmelidir (57). HKA uygulamalarının yakın takip gerektirmesi, özellikle yeterli elemanı bulunmayan servislerde uygulanamayacağı ön yargısını doğurmaktadır. Oysa erken postoperatif dönem diyebileceğimiz ilk 4 saatin dışında, 2 saatte bir hastanın parametrelerinin kaydedilmesi nöbetçi ekibe ek bir yük getirmeyeceği gibi ağrısız bir hasta hemşire yardımına daha az gereksinim duyacaktır (57). Postoperatif ağrı giderilmesinde HKA etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Aralıklı İM veya devamlı İV gibi konvansiyel uygulamalara göre yan etki yönünden dezavantajı yoktur. Opioid uygulamasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Mekaniksel, elektriksel ve programlama hatalarına bağlı olarak potansiyel ölümcül tehlikeler arz eder. Yaşlılarda özellikle hipnotiklerle birlikte HKA uygulamalarında yan etkiler artmaktadır. Küçük çocuklar ve debil yaşlılarda yöntem etkin değildir. Maliyet açısından, sağlık personeli maliyeti düşük, fakat teknoloji maliyeti yüksektir. Günümüzde optimal analjezik ilaç uygulamasında HKA en iyi sistem olarak görülmektedir (57).

İV HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. Bu yöntemde amaç ilacın analjezi sağlayacağı en düşük plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada bu düzeyin farklı olması nedeni ile, bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilir geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de İV bolus veya sürekli İV infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir (57).

Sonuç olarak; HKA yöntemi ile, hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddette ağrıda hızlı bir kontrol sağlanırken, dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak tanınır, ilacın plazma konsantrasyonu süreklilik sağlanır ve hemşireye olan gereksinimi azaltır. Buna karşılık; HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir ve pompalar mümkün olduğunca iyi korunmalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz, diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir. Hasta uykuda olduğu dönemlerde bazal infüzyon uygulanmayan HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir (57).

2.4. Pregabalin

Pregabalin, santral nöral ağ içinde epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış etki mekanizması olan, hayli potent bir bileşiktir (83). Pek çok ülkede periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak ve aynı zamanda Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir (84).

Pregabalin, GABA'nın yapısal bir analogudur (11). GABA yapısal analogu olmasına rağmen GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren "voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının" (VGCC), "alfa-2-delta" alt üniteleri için yüksek potensli bir ligandır (12). Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltır (12,83). Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentinden 6 kat daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir (85). Pregabalin GABA reseptörleri üzerinden etki etmez ve GABA uptake ve yıkımını değiştirmez (85-87).

Pregabalin epilepsi, nöropatik ağrı, anksiyete ve uyku bozukluklarında kullanılan ve araştırılan bir ilaçtır (88,89).

2.4.1. Kimyasal Özellikleri

GABA, S-(+)-izomeri olan pregabalin, kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır (90). Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pKa1'i 4,2 ve pKa2'si 10,6 olan kristal bir soliddir. Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir (90). Pregabalinin, VGCC alfa-2-delta alt ünitesine ve de "L taşıyıcı sistemi" olarak adlandırılan geniş nötral aminoasit taşıyıcısına bağlanması, bileşiğin farmakolojik aktivitesi için önemlidir.

Pregabalin oral uygulama sonrası, geniş nötral aminoasit (LNAA: large neutral aminoacids) taşıyıcısı aracılığıyla barsaklardan absorbe edilir (91). Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Pregabalin hem kan-beyin bariyeri (92,93), hem de barsakta geniş aminoasitlerin transportundan sorumlu L taşıyıcı sisteminin bir

substratıdır (91). Pregabalin, klinik araştırmalarda sağlanandan 10 kat daha fazla olan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesine anlamlı hiçbir in vitro etki göstermemiştir (92,94,95).

Pregabalin ihmal edilebilir metabolizmaya uğradığından ve plazma proteinlerine bağlanmadığından, farmakokinetiğinin diğer ajanlar tarafından metabolik etkileşimler vasıtasıyla ya da proteine bağlanmadaki yerin değişmesi yoluyla etkilenmesi beklenmez. In vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir (92,95).

2.4.2.Farmakodinamik Veriler

2.4.2.1. Antikonvülzan olarak pregabalin

Pregabalin, maksimal elektroşok tarafından indüklenen nöbetlerde, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetlerde, antikonvülsan aktivite göstermektedir (95,96).

2.4.2.2. Analjezik olarak pregabalin

Pregabalinin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immun antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve enflamatuar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşsal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir (94). Pregabalinin antiallodinik ve antihiperaljezik etkisi gabapentinden 2-4 kat daha düşük dozda gözlenmiştir (97,98).

2.4.2.3. Anksiyolitik olarak pregabalin

Pregabalinin potansiyel anksiyolitik etkilerinin öncü kanıtları, yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlaşma testi gibi anksiyete test modelleri kullanan çalışmalardan sağlanmıştır. Bu prelinik çalışmalar pregabalinin iki modelde de doza bağımlı olarak anksiyolitiğe benzer etkileri indüklediğini göstermiştir. Pregabalin

hem zıtlama testinde hem de yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik benzeri etkileri indüklemiştir (99). Vogel Çelişki Anksiyete Modelini kullanan diğer çalışmalar da pregabalinin anksiyete tedavisinde etkili bir ajan olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu modelde, sıçanlar ilk olarak su şişesinden su içmek için eğitilirler. Bunu takiben, sıçanlar bir süre sudan yoksun bırakılırlar ve ne zaman tekrar su verilse onları içmeden vazgeçiren bir şişe vasıtasıyla hafif ve aralıklı elektrik şoku alırlar. Pregabalinle 3-100 mg/kg ön tedavi, içmede doza bağımlı artış oluşturmuştur (100).

2.4.2.4. Diğer farmakodinamik etkiler

Pregabalinin uykuya etkisi olduğu gözlenmiştir. Hayvan modellerinde, karanlık ya da aydınlık uygulamasından sonra hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uyku süresinde artış ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda azalma göstermiştir. Triazolam tedavisi REM olmayan uyku süresini uzatırken aynı test şartlarında REM uykusu süresine etkisi görülmemiştir. Her iki ajan da devamlı olarak uyku başlangıcındaki gecikmeyi değiştirmemiştir. Pregabalin NREM epizodlarının sayısını da arttırmıştır.

Elektroensefalografik (EEG) veriler iki ajan arasında belirgin farklılık göstermiştir. Bu sonuçlarla pregabalinin potansiyel olarak uykuyu modüle edici özelliği olduğu öne sürülmüştür (101).

2.4.3. Etki Mekanizması

Pregabalin güçlü bir şekilde VGCC'lerine bağlanarak kalsiyum girişini ve bu şekilde eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır (84). Pegabalinin etki mekanizmasını, VGCC'ler, alfa-2-delta alt ünitesi ve diğer antiepileptiklerden farkları ile ilgili olarak detaylı şekilde inceleyecek olursak;

2.4.3.1. Pregabalin ve diğer antiepileptikler

Pregabalinin etki mekanizması diğer antikonvülsan ajanlarından farklıdır. Pregabalinin Na⁺ ve Ca²⁺ kanallarına ya da nörotransmitter (glutamat, NMDA, GABA) yanıtına direkt etkisi olduğu gözükmemektedir. Nörotransmitter alımını (glutamat, GABA) değiştirmez ve çeşitli reseptörlerde (glutamat, GABA, monoamin, adenosin, kolinerjik, opiat) radyoligand bağlanmanın yerini değiştirmez (95).

1.a Pregabalinin GABAerjik sisteme etkisi: GABA benzeri mekanizmalara direkt etkisi gözükmemektedir (87). Pregabalinin GABA-A, GABA-B ya da benzodiazepin reseptörlerine direkt olarak bağlanmadığı kaydedilmiştir (85). Aynı zamanda GABA'ya ya da GABA antagonistlerine metabolik olarak dönüşmez ve GABA alımı ya da degradasyonunu değiştirmez (89,92,95). Bir hayvan modelinde, lipopolisakkarid (LPS), rektal distansiyonla beraber allodini ortaya çıkarmaktadır. LPS'nin rektal allodinik etkisi sistemik morfin sulfat (0,3 mg/kg s.c.) tarafından bloke edilirken, nalokson da morfinin etkisini antagonize etmiştir. Aynı şekilde, pregabalinle öntedavi (1, 3, 10 ve 30 mg/kg) rektal distansiyona karşı LPS'nin arttırdığı abdominal yanıtta doza bağımlı bir azalma oluşturmuştur ve aynı zamanda 30 mg/kg'lık tek bir dozun da etkili olduğu gösterilmiştir. Morfinden farklı olarak, pregabalinin antiallodinik etkisi nalokson ön tedavisi ya da GABA-A reseptör antagonisti ile bloke edilmemiştir. Bu pregabalinin GABA-A ya da opiat reseptörleri vasıtasıyla etki etmediğine ek kanıt oluşturmuştur (102).

1.b Pregabalin ve Na⁺ kanalları: Pregabalinin sıçan beyin membranlarına, transfekte Çin hamster over hücrelerindeki insan tip IIA sodyum akımlarına (3H)-batrakotoksin bağlanmasını ya da sıçan kortikal sinaptozomlarına veratridinin stimüle ettiği kalsiyum akımını inhibe etmemektedir. Bu deneysel kanıtlardan, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının pregabalinin farmakolojik profiline katkı sağlamasının beklenmediği ileri sürülmüştür (103).

2.4.3.2. VGCC (voltaja duyarlı kalsiyum kanalları)

VGCC'ler, nöronal aksiyon potansiyelini regüle eden kalsiyum iyonlarına selektif olarak geçirgen olan hücre membran glikoproteinleridir (100). Nöronal eksitabilite ve sinaptik transmisyonunda rol oynayan kalsiyum kanallarının elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalarının voltaj bağımlılığı, kinetikler ve çeşitli farmakolojik ajanlara sensitiviteyi temel alınarak 6 sınıf voltaja duyarlı kalsiyum kanalı tanımlanmıştır. Moleküler yapısı fonksiyonel olarak P-, Q-, N-, L-, R- ve T-tipi kalsiyum kanalları belirlenmiştir. Pek çok sinaps N-, P-, Q-'nun çeşitli kombinasyonuna ve zaman zaman R-tipi kalsiyum kanallarına bağımlıdır. VGCC alfa-1 alt ünitesi ve alfa-2-delta, beta ve gamma olan 1:1:1:1 oranındaki üç yardımcı alt ünitelerden oluşur (100). Presinaptik N ve P/Q voltaja duyarlı kalsiyum kanalları vasküler yumuşak kastaki, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleriyle etkilenen L tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanallarıyla ya da N metil D aspartat glutamat reseptörü kalsiyum kanalına duyarlı liganda-bağlı kalsiyum kanalları (ketamin ve memantinden etkilenen) karıştırılmamalıdır (94). Pregabalin N ve P/Q kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanırken, verapamil gibi dihidropiridinler L-tipi kalsiyum kanalları için selektiftir (94,104). Bu antihipertansif ilaç tedavilerinden farklı olarak, pregabalinin kan basıncı ya da kardiyak fonksiyon üzerine etkisi yoktur (104).

VGCC vasıtasıyla kalsiyum iyonlarının nöronlara girişi, veziküllerin hücre membranına yapışmalarını ve nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salımını tetikler. Belirli patolojik durumlarda, örneğin anormal nöron ateşlemesinin olduğu epilepside ya da nöronların hasar gördüğü nöropatik ağrıda, bu nöronların fazla eksite edilmesi ile sonuçlanır. Fazla eksite edilmiş nöronlarda, kalsiyum iyonlarının içeriye fazla akışı norepinefrin, glutamat ve substans P'yi içeren nörotransmitterlerin geniş ve sürekli salımına yol açmaktadır (100).

2.4.3.3. Alfa-2-delta alt ünitesi

Hipereksite nöronlardaki kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine pregabalinin potent olarak bağlandıktan sonra bu depolarizasyonla indüklenmiş

kalsiyum akışını modüle eder ve bu yolla, glutamat, noradrenalin ve substans P gibi pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır. Bu, sırasıyla postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalmaya neden olur ve nöronları normal fizyolojik duruma geri getirir (100). Pregabalinin bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektojik aktivitenin azalmasıdır (105).

Farklı ekspresyonla alfa-2-delta alt ünitesinin dört izoformu vardır (106). Alfa-2-delta-1 ve alfa-2-delta-2 küçük dorsal kök gangliyon hücrelerinde yüksek oranda ekspresedir ve alfa-2-delta-3 büyük dorsal kök gangliyon hücrelerinde ve beyinde yüksek oranda ekspresedir (106,107). Pregabalinin alfa-2-delta-1 ve alfa-2-delta-2 izoformlarına yüksek afinitede bağlandığı, ama alfa-2-delta-3 ve alfa-2-delta-4 izoformlarına bağlanmadığı kaydedilmiştir (108). Nöropatik ağrı oluşumunda VGCC'lerin alfa-2-delta-1 alt ünitesinin rolü için önemli kanıtlar gösterilmiş ve gabapentin ile pregabalinin analjezik etkilerinin bu alt ünite izoformu ile etkileşimiyle gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Ancak alfa-2-delta-2 alt ünitesi için halen nöropatik ağrı oluşumunda yeterli veri bulunmamaktadır (109-111). Gabapentinin etkili olduğu nöropatik ağrı modellerinde, alfa-2-delta-1 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun dorsal kök gangliyonu ya da spinal korda belirgin olduğu gözlenmiştir (108).

2.4.4. Preklinik toksisite ve diğer veriler

İnsanlarda hamilelik kategorisi sınıfı C olarak bildirilmiştir . Retinal ve optik sinir toksisitesi, pregabalin tedavisi sırasında veya sonrasında klinik çalışmalara katılan 3615 hastada tespit edilmemiştir. Pregabalin fare, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Pregabalin, in vitro ve in vivo testler dizisi sonuçları temel alındığında genotoksik değildir. Prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında, pregabalin insanda önerilen maruziyetin iki kattan daha fazlasına maruz kalan sıçanlarda gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir (84).

Pregabalin, antikonvülsan etkinin yanısıra anksiyete (99) ve nöropatik ağrı modellerinde (97,112,113) anksiyolitik, antiallodinik ve antihiperaljezik aktivitesini göstermiştir. Pregabalinin farmakokinetiği dozla orantılıdır ve pregabalin önemli oranda metabolize olmaz. Lineer farmakokinetiğe sahiptir ve kişiler arası

farmakokinetik değişkenliği dūşüktür (114). Pregabalin yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine önemli in vitro etki göstermez (93,95). Tmax yaklaşık 1 saattir (114). Kararlı duruma ulaşma süresi 24-48 saattir (114). Biyoyararlanım %90'ın üzerinde olup dozdan bağımsızdır (114). Plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 sistemi ile etkileşmez. İhmal edilebilir oranda %2 metabolize olur (114).

Pregabalin ile görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme, uyku hali, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, halsizlik, halüsinasyonlar ve ekstremitelerde ödem yer almaktadır. En sık görülen advers etkiler ise baş dönmesi (%37,5), sersemlik (%12,5) ve kabızlık (%8,3)'tır. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, diplopi ve kilo alma yer almaktadır. Ancak bu tip advers etkilerin, epilepsi tedavisi gibi özellikle yüksek dozlarda (150 ve 600 mg) ve uzun süreli pregabalin kullanımında ortaya çıktığı görülmektedir (115,116).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde aydınlatılmış hasta onamı alınarak prospektif olarak abdominal histerektomi uygulanan ASA I-II grubu, 18-60 yaşları arası 68 hasta üzerinde yapıldı. Bu çalışmaya $\alpha= 0,05$, $\beta= 0,20$, $(1-\beta)= 0,80$ olarak alındığında her bir gruba 34 hastanın alınmasına karar verildi ve testin gücü $p= 0,80642$ olarak bulundu. Çalışmaya katılacak gönüllülerden, renal, kardiyak veya karaciğer hastalığı olanlar, antidepresan veya antipsikotik ilaç kullananlar, ilaç bağımlılığı olanlar, epilepsi öyküsü olanlar, gabapentin veya pregabalin içeren ilaç kullanımı olanlar, diabetes mellitus ve diabetik nöropatisi olanlar, ilaç alerjisi veya kontrendikasyonu olanlar, kooperasyon kurulamayacak hastalar ve peroperatif komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara VAS (Vizüel Analog Skala) ve HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) kullanımı hakkında bilgi verildi. Hastalara preoperatif muayene sırasında STAI-I (State-Trait Anxiety Inventory-I) anksiyete ölçeği ile anksiyete anketi uygulandı. Tüm hastalar operasyondan 8 saat önce aç bırakıldı ve 2 ml/kg'dan Isolyte M verildi. Hastalar rasgele olarak iki gruba ayrıldı. Operasyondan 12 saat önce Pregabalin Grubuna (n=34) pregabalin 150 mg kapsül (Regapen, İlko İlaç), Kontrol Grubuna (n=34) plasebo 150 mg kapsül oral olarak verildi. Operasyondan 1 saat önce hastalara tekrar STAI-I anksiyete ölçeği ile anksiyete anketi yapıldı ve sonrasında Pregabalin Grubundaki (n=34) hastalara, ikinci kez pregabalin 150 mg kapsül (Regapen, İlko İlaç), Kontrol Grubundaki (n=34) hastalara da ikinci kez plasebo 150 mg kapsül oral verilerek dozlar tekrarlandı. Hastalar daha sonra ameliyat salonuna alınarak preoperatif ve peroperatif dönemde Anestezi monitorü (Dräger Infinity Vista XL) ile kalp atım hızı (KAH), DII derivasyonunda elektrokardiografileri (EKG), noninvaziv sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) takip edildi. Tüm hastaların anestezi induksiyonu 2 mg/kg propofol (Propofol 2%, Fresenius-Kabi İlaç) ve 1 µg/kg fentanyl ampul (Fentanyl, Janssen-Cilag) ile yapılarak, kas gevşemesi 0,6 mg/kg rokuronyum flakon (Esmeron flakon, Schering-Plough) ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben anestezi

idamesinde %4-6 desfluran (Suprane Volatil Solusyon, Eczacıbaşı-Baxter) ve oksijen içinde %50 N₂O kullanıldı. Operasyon sırasında tüm hastalarda ETCO₂ değeri 35-45 mmHg aralığında tutuldu. Hastalara gerekli mayi replasmanı yapıldı. Operasyon süresince entübasyon öncesi bazal değer, entübasyon sonrası 1., 5., 15., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120. dakikalarda KAH, OAB ve SpO₂ kaydedildi. Operasyon sonlanınca hastalar atropin ampul (Atropin sülfat ampul, Biofarma) ve neostigmin ampul (Neostigmine ampul, Adeka İlaç) ile dekürrarize edilerek uyandırıldı ve ekstübasyon zamanı kaydedildi. Ekstübasyon sonrasında Aldrete Derlenme Skoru 9 ve üzerinde olan hastalar postoperatif derlenme ünitesine alındılar. Burada hastalara 0,3 mg/ml konsatrasyonda, bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 7/dk, 4 saatlik limiti 10 mg olacak şekilde morfin (Morphine HCL, Galen İlaç) ile hazırlanmış Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı (HKA, Meditera) İV olarak bağlandı. Postoperatif olarak 1. ve 30. dakikalar ve 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki KAH, OAB, VAS değerleri ve hastaların ilk morfin kullanım zamanları, total morfin ihtiyaçları ve morfındışı ek analjezik kullanımları, gelişen yan etkiler kaydedildi.

Çalışma sırasında preoperatif anksiyeteyi değerlendirmek için STAI-I anksiyete ölçeği (52) kullanıldı. STAI anksiyete ölçeği, Spielberger tarafından geliştirilmiş olup bu ölçeğin durumluk ve süreklilik kaygı için yirmişer soruluk çoktan seçmeli iki alt ölçeği bulunmaktadır. Her madde belirtinin şiddetine göre 1, 2 ya da 3 olarak puanlanmaktadır ve ölçeklerde alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek toplam puan 80'dir. Durumluk anksiyete, bireyin belirli bir zamanda, belirli şartlar dahilinde hissettiği kaygıyı tanımlamakta ve dış etkenlere göre değişim gösterebilmektedir. Sürekli anksiyete ise bireyin genel olarak ne hissettiğini tanımlamakta ve bireyin genel olarak anksiyeteye yatkınlığını yansıtmaktadır. Ölçeğin Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öner ve Le Compte (49) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda hastalara 2 kez uygulanan ölçek, yapılan cevap anahtarı yardımıyla elle değerlendirilerek anksiyete puanları hesaplandı.

Hastalardaki postoperatif ağrı değerlendirmesi VAS ile yapıldı. VAS ile ağrının şiddeti ölçülmektedir. Bu ölçek 10 cm uzunluğunda olup, vertikal veya horizontal hat üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirilmiştir. 0= ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı hissini ifade etmektedir. Hastalardan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istendi. İşaret konulan

nokta ile hattın en düşük ucu (0= ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değeri hastanın ağrı şiddetini göstermektedir (57,66,68,69).



İstatistiksel Yöntem: Çalışmamızdan elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (Ver:14,0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov testi ile normalite testi yapıldıktan sonra parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man Whitney U Testi, Kruskal Wallis Testi ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Khi-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi uygulandı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

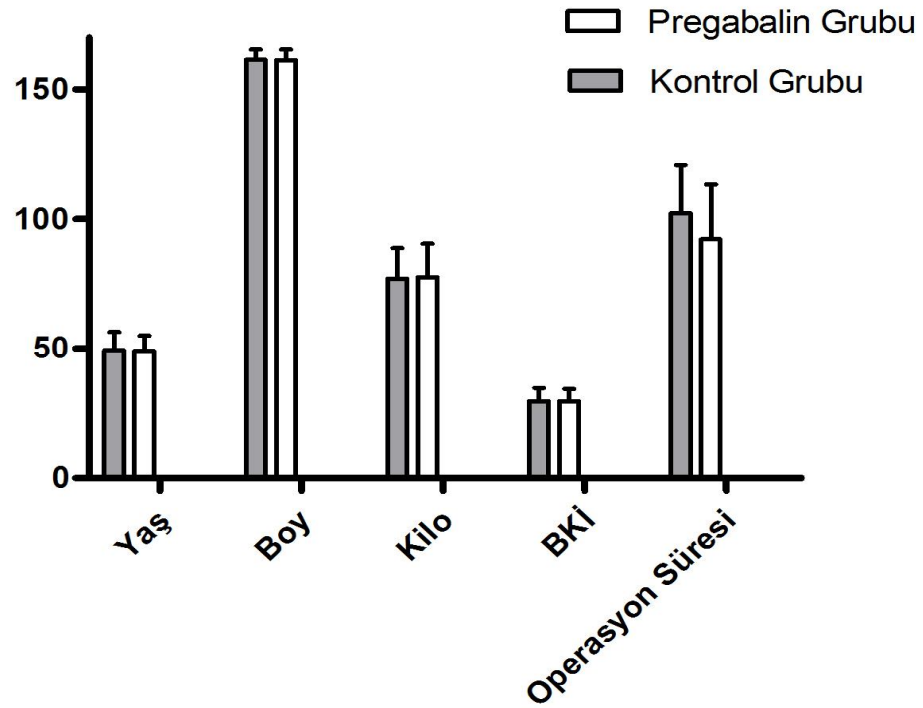
4- BULGULAR

Bu çalışmada; toplam 68 hasta çalışmaya alındı.

Tablo 4. 1: Demografik Veriler

	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
Yaş (yıl)	49,02 ± 6,00	49,29 ± 7,20	t= 0,16 P= 0,870
Boy (cm)	161,20 ± 4,19	161,41 ± 3,93	t= 0,20 P= 0,835
Ağırlık (kg)	77,64 ± 12,85	77,02 ± 11,87	t= 0,21 P= 0,838
BKİ (kg/m²)	29,64 ± 4,71	29,67 ± 5,06	t= 0,02 P= 0,980
Operasyon Süresi (dk)	99,26 ± 21,21	102,35 ± 18,63	t= 0,38 P= 0,536

Çalışmaya katılan tüm hastalar yaş, boy, ağırlık, BKİ (Beden Kitle İndeksi) ve operasyon süresi yönünden karşılaştırıldığında Pregabalin ve Kontrol Grupları arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4. 1) (Grafik 4. 1).



Grafik 4. 1: Demografik Veriler

Her iki gruptaki hastalar, BKİ-STAI-I (Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory-I) anksiyete puanlamaları yönünden karşılaştırıldığında; Pregabalin Grubundaki hastaların BKİ-ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanları ve yine BKİ-ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanları arasında negatif yönlü ($r=0,30$) bir ilişki bulundu. Kontrol Grubundaki hastaların ise BKİ-ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanları arasında negatif yönlü ($r=0,02$), BKİ-ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanları arasında ise pozitif yönlü ($r=0,09$) ilişki bulundu. Ancak bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz olarak değerlendirildi ($p>0,05$).

Hem Pregabalin Grubu, hemde Kontrol Grubundaki hastalar, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplararası farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 2: Yaş Grupları-STAI-I Anksiyete Puanı İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yaş Aralığı	Pregabalin Grubu (N=34)			Kontrol Grubu (N=34)		
	N	İlaç öncesi STAI-I	İlaç sonrası STAI-I	N	İlaç öncesi STAI-I	İlaç sonrası STAI-I
40-49	21	50,85 ± 12,10	40,57 ± 7,24	21	46,85 ± 8,96	48,52 ± 11,38
50-59	9	58,88 ± 10,37	39,00 ± 9,05	8	43,37 ± 10,19	47,62 ± 8,15
60-69	4	58,25 ± 3,59	43,50 ± 3,69	5	42,60 ± 7,43	42,40 ± 7,53
Sonuç	34	F= 1,99 P= 0,153	F= 0,50 P= 0,611	34	F= 0,70 P= 0,501	F= 0,71 P= 0,496

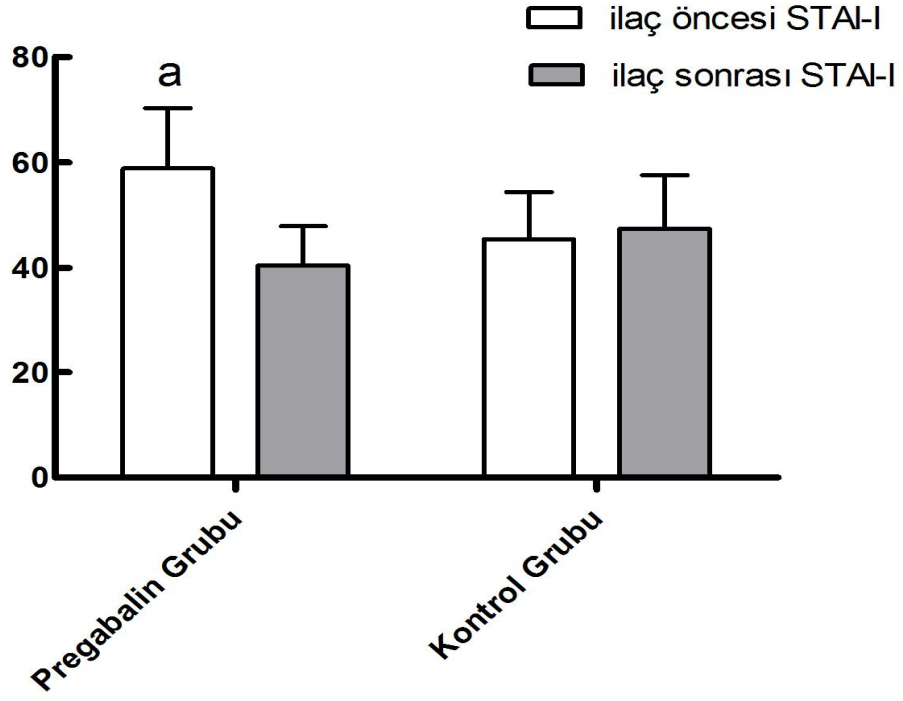
Tablo 4. 3: STAI-I Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması

STAI-I Anksiyete Puanı	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
İlaç öncesi	53,85 ± 11,44*. [#]	45,41 ± 8,99	t= 3,38 P= 0,001
İlaç sonrası	40,50 ± 7,39*	47,41 ± 10,20	t= 3,19 P= 0,002
Sonuç	P= 0,000	P= 0,195	

*p < 0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

[#]P < 0,05; İlaç sonrası STAI-I anksiyete puanı ile karşılaştırıldığında

Her iki grup, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Pregabalin Grubunda ilaç öncesi değerlendirilen STAI-I anksiyete puanları Kontrol Grubundan daha yüksek olmasına karşılık, ilaç sonrası STAI-I anksiyete puanlarının Pregabalin Grubunda daha düşük olduğu görüldü. Kontrol Grubu, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden grup içi kendi içinde karşılaştırıldığında fark önemsiz ($p > 0,05$) iken Pregabalin Grubu ise, grup içi karşılaştırıldığında fark anlamlı ($p < 0,05$) bulundu (Tablo 4. 3) (Grafik 4. 2).



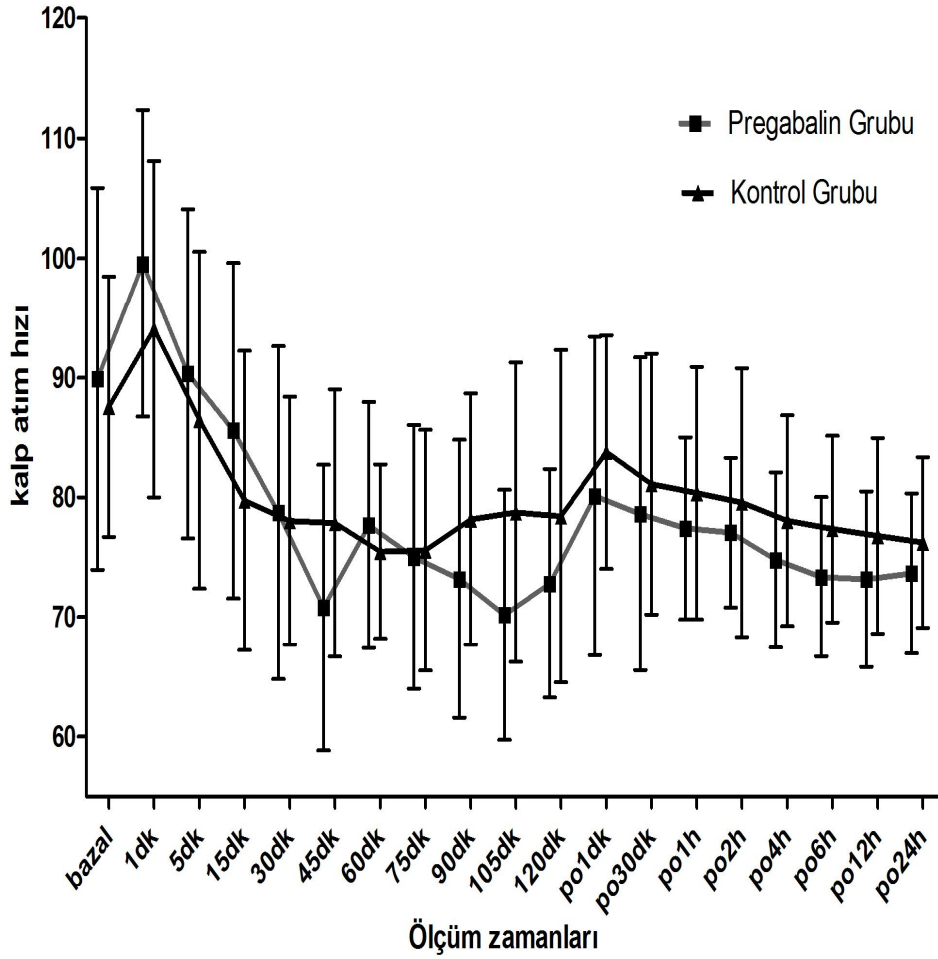
^ap <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Grafik 4. 2: STAI-I Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4. 4: KAH'daki Değişimlerin Karşılaştırılması

KAH	Pregabalin (N=34)	Grubu Kontrol (N=34)	Grubu	Sonuç
Bazal				t= 0,70 P= 0,486
1. dk	89,91 ± 15,95	87,58 ± 10,88		t= 0,46 P= 0,641
5. dk	95,58 ± 12,82	94,05 ± 14,05		t= 1,14 P= 0,257
15. dk	90,32 ± 13,71	86,47 ± 14,08		t= 1,81 P= 0,074
30. dk	85,58 ± 14,04	79,73 ± 12,53		t= 0,22 P= 0,821
45. dk	78,70 ± 13,92	78,02 ± 10,37		t= 0,40 P=0,684
60. dk	76,70 ± 11,94	77,85 ± 11,19		t=0,21 P= 0,833
75. dk	73,67 ± 10,28	75,47 ± 7,27		t= 1,68 P= 0,099
90. dk	75,00 ± 11,02	75,56 ± 10,07		t= 2,01 P= 0,052
105. dk	73,19 ± 11,62	78,16 ± 10,52		t= 1,28 P= 0,209
120. dk	70,17 ± 10,46	78,73 ± 12,52		t= 0,83 P= 0,409
Postop 1. dk	72,80 ± 9,57	78,40 ± 13,89		t= 1,29 P= 0,199
Postop 30. dk	80,11 ± 13,32	83,79 ± 9,75		t=0,98 P=0,330
Postop 1. saat	78,61 ± 10,09	81,11 ± 10,90		t=1,31 P=0,192
Postop 2. saat	77,41 ± 7,61	80,35 ± 10,55		t= 1,58 P= 0,117
Postop 4. saat	76,05 ± 6,26	79,55 ± 11,23		t=1067 P=0,099
Postop 6. saat	74,76 ± 7,34	78,05 ± 8,81		t= 2,26 P= 0,027
Postop 12. saat	73,35 ± 6,68	77,35 ± 7,81		t= 1,93 P= 0,057
Postop 24. saat	73,14 ± 7,35	76,79 ± 8,17		t= 1,54 P= 0,128
	73,64 ± 6,70	76,23 ± 7,12		

Gruplar, değişik zamanlarda ölçülen KAH (Kalp Atım Hızı) değerleri yönünden karşılaştırıldığında postoperatif 6. saatte gruplararası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4. 4) (Grafik 4. 3). KAH'da 6. saatte oluşan farklılık klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.



Grafik 4. 3: KAH'daki Değişimlerin Karşılaştırılması

Her iki grup, değişik zamanlarda ölçülen SpO₂ (Periferik Oksijen Saturasyonu) değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5: Periferik Oksijen Saturasyonundaki Değişimlerin Karşılaştırılması

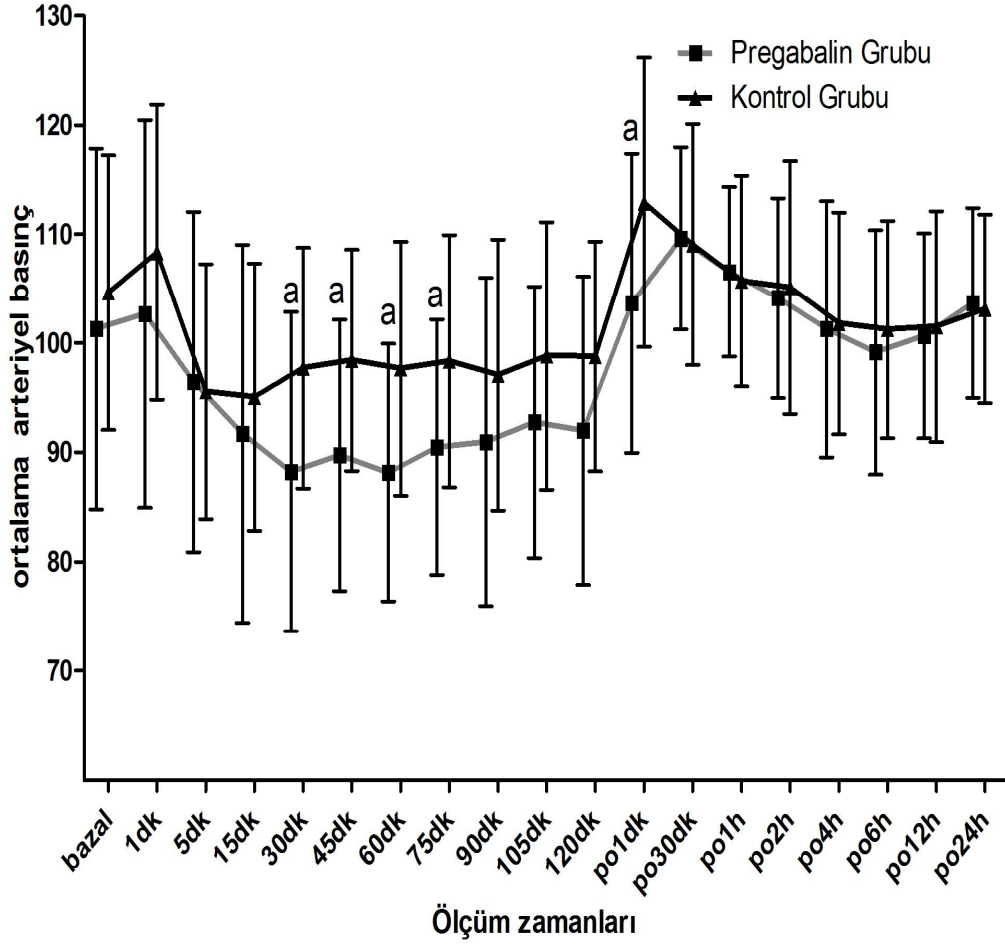
SpO₂	Pregabalin (N=34)	Grubu Kontrol (N=34)	Grubu Sonuç
Bazal	98,05 ± 1,98	98,64 ± 1,45	t= 1,39 P= 0,168
1. dk	97,02 ± 1,50	99,73 ± 0,51	t= 1,02 P= 0,309
5. dk	99,67±0,58	99,67±0,53	t= 0,00 P= 1,00
15. dk	99,70 ± 0,57	99,67 ± 0,47	t= 0,22 P= 0,820
30. dk	99,41±0,89	99,50 ± 0,70	t= 0,45 P= 0,683
45. dk	99,38 ± 0,98	99,50 ± 0,66	t= 0,57 P= 0,595
60. dk	99,38 ± 0,81	99,73±1,95	t= 0,97 P= 0,336
75. dk	99,61 ± 0,66	99,43 ± 0,71	t= 1,00 P= 0,319
90. dk	99,69 ± 0,61	99,60 ± 0,56	t= 0,58 P= 0,561
105. dk	99,94 ± 0,24	99,47 ± 0,69	t= 1,98 P= 0,056
120. dk	99,93 ± 0,25	99,73 ± 0,45	t= 1,47 P= 0,152

Tablo 4. 6: OAB'daki Değişimlerin Karşılaştırılması

OAB	Pregabalin (N=34)	Grubu Kontrol (N=34)	Grubu	Sonuç
Bazal				t= 0,93 P= 0,355
1. dk	101,32 ± 16,53	104,64 ± 12,59		t= 1047 P= 0,145
5. dk	102,70 ± 17,76	108,35 ± 13,53		t= 0,64 P= 0,793
15. dk	96,47 ± 15,59	95,58 ± 11,68		t= 0,92 P= 0,360
30. dk	91,73 ± 17,30	95,08 ± 12,24		t= 3,02 P= 0,004
45. dk	88,23 ± 14,61*	97,73 ± 11,03		t= 3,16 P= 0,002
60. dk	89,73 ± 12,41*	98,44 ± 10,16		t= 3,35 P= 0,001
75. dk	88,14 ± 11,76*	97,67 ± 11,63		t= 2,69 P= 0,009
90. dk	90,48 ± 11,68*	98,37 ± 11,55		t= 1,67 P= 0,100
105. dk	90,96 ± 15,01	97,10 ± 12,42		t= 0,47 P= 0,150
120. dk	92,76 ± 12,42	98,84 ± 12,27		t= 1,49 P= 0,145
Postop 1. dk	92,00 ± 14,11	98,80 ± 10,53		t= 2,81 P= 0,006
Postop 30. dk	103,67 ± 13,73*	112,91 ± 13,28		t= 0,23 P= 0,815
Postop 1. saat	109,61 ± 8,37	109,05 ± 11,08		t= 0,40 P= 0,690
Postop 2. saat	106,55 ± 7,79	105,70 ± 9,67		t= 0,38 P= 0,703
Postop 4. saat	104,14 ± 9,17	105,11 ± 11,61		t= 0,19 P= 0,843
Postop 6. saat	101,29 ± 11,75	101,82 ± 10,19		t= 0,81 P= 0,420
Postop 12. saat	99,17 ± 11,21	101,26 ± 9,97		t= 0,35 P= 0,727
Postop 24. saat	100,67 ± 9,39	101,52 ± 10,60		t= 0,26 P= 0,792
	103,70 ± 8,72	103,14 ± 8,66		

*p <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Her iki grup, değişik zamanlarda ölçülen OAB (Ortalama Arteriyel Basınç) değerleri yönünden karşılaştırıldığında 30. dk, 45. dk, 75. dk ve postoperatif 1. dk OAB'ları yönünden gruplararası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$). 30. dk, 45. dk, 75. dk ve postoperatif 1. dk OAB'ları Kontrol Grubundaki hastalarda, Pregabalin Grubundakilere göre daha yüksek olarak bulundu (Tablo 4. 6) (Grafik 4. 4).



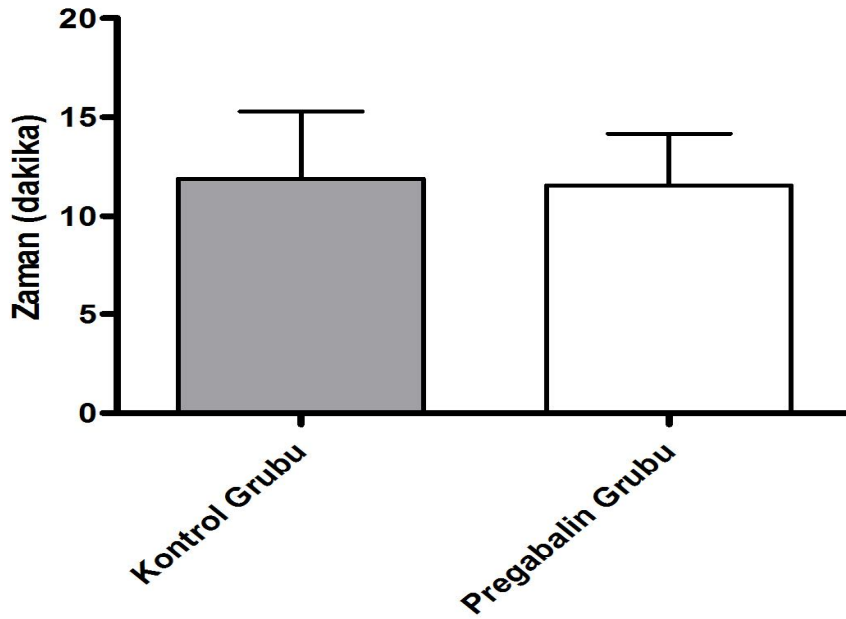
^ap < 0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Grafik 4. 4: OAB'daki Değişimlerin Karşılaştırılması

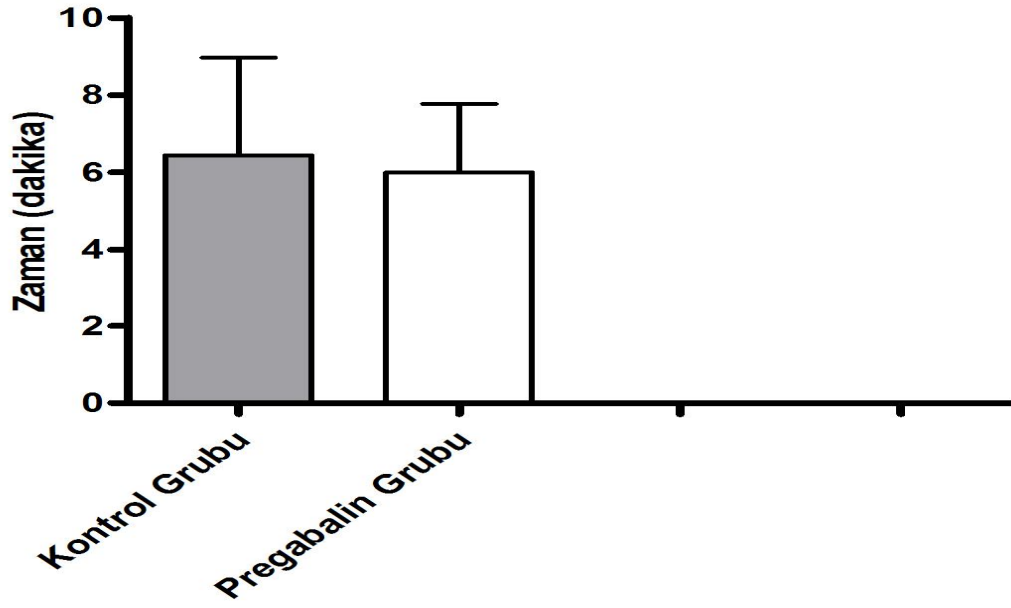
Tablo 4. 7: Derlenme ve İlk Analjezik Başlama Sürelerinin Karşılaştırılması

	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
Derlenme Zamanı	6,00 ± 1,77	6,44 ± 2,53	t= 0,83 P= 0,409
İlk Analjezik Başlama Zamanı	11,55 ± 2,61	11,88 ± 3,40	t= 0,43 P= 0,622

Gruplar, derlenme ve ilk analjezik uygulamaya başlama süresi yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4. 7) (Grafik 4. 5) (Grafik 4. 6).



Grafik 4. 5: İlk Analjezik Başlama Sürelerinin Karşılaştırılması



Grafik 4. 6: Derlenme Sürelerinin Karşılaştırılması

Her iki gruptaki hastalar, BKİ-VAS (Vizüel Analog Skala) değerleri yönünden karşılaştırıldığında; her iki grupta da, BKİ ile postoperatif 1. dk VAS değerleri arasında aynı yönlü ($r=0,36$) bir ilişki bulundu. Bulunan bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen zayıftı. BKİ-diğer zamanlarda bakılan VAS değerleri arasında bulunan ilişki katsayıları ise istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Her iki gruptaki hastalar, yaş gruplarına göre postoperatif dönemdeki VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında, yaş grupları arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4. 8).

Tablo 4. 8: Yaş Grupları-VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Yaş Aralığı	Pregabalin Grubu (N=34)		Kontrol Grubu (N=34)	
	N		N	
40-49	21	6,23 ± 1,30	21	6,76 ± 1,26
50-59	9	5,33 ± 1,58	8	7,75 ± 0,70
60-69	4	6,50 ± 1,00	5	6,80 ± 1,30
Sonuç		KW= 2,79 P= 0,247		KW= 3,96 P= 0,138
	34		34	

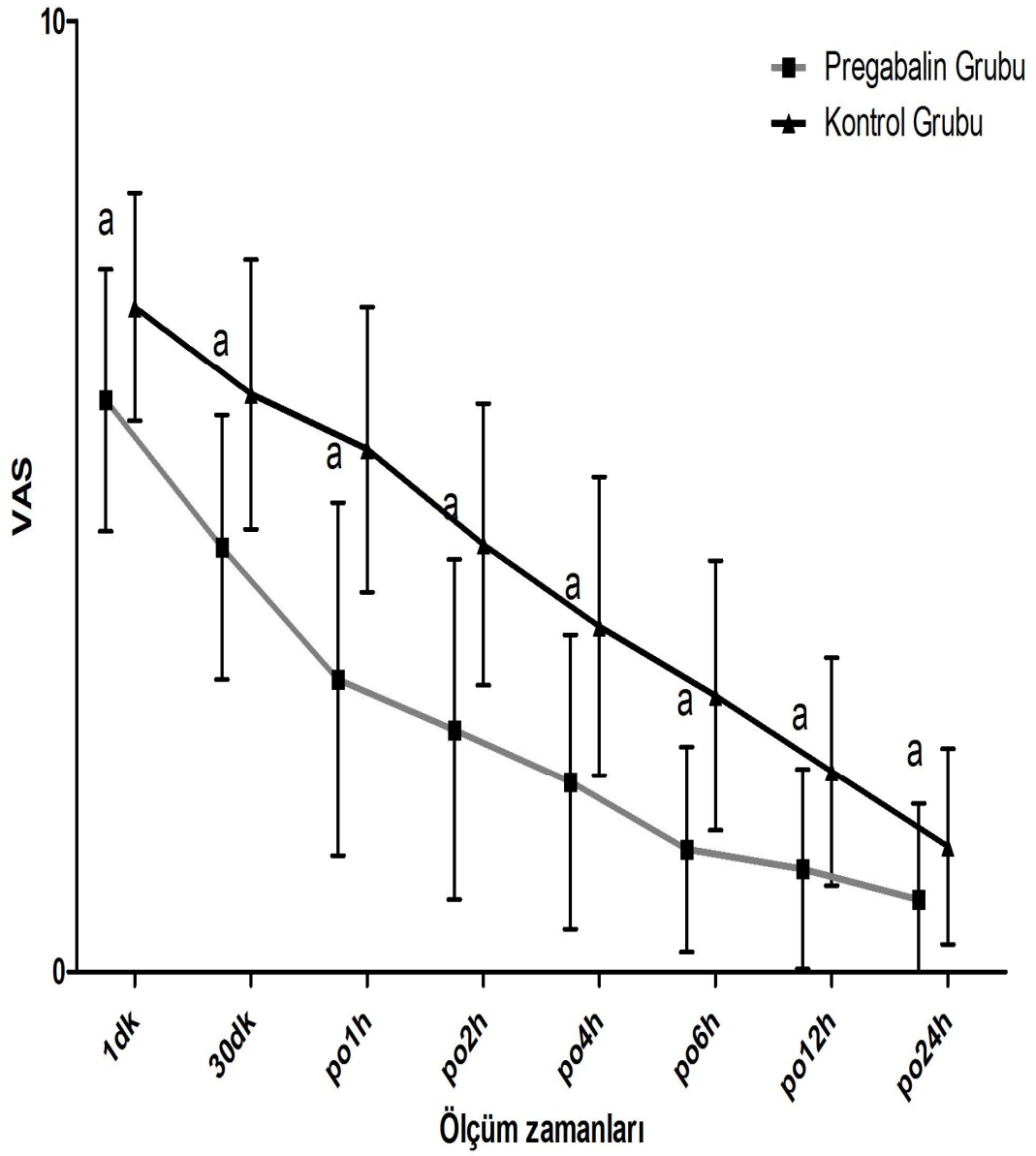
Pregabalin Grubu ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemde takip edilen değişik zamanlardaki VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Postoperatif 1., 30. dk ve 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki VAS değerleri Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında Pregabalin Grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu (Tablo 4. 9) (Grafik 4. 7).

Postoperatif dönemdeki değişik zamanlardaki VAS değerleri ve OAB arasındaki ilişki her iki grupta da araştırıldı; bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$).

Tablo 4. 9: Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

VAS	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
1. dk	6,02 ± 1,38*	7,00 ± 1,20	P= 0,003
30. dk	4,47 ± 1,39*	6,08 ± 1,42	P= 0,001
1. saat	3,08 ± 1,86*	5,50 ± 1,50	P= 0,001
2. saat	2,55 ± 1,79*	4,50 ± 1,48	P= 0,001
4. saat	2,00 ± 1,55*	3,64 ± 1,57	P= 0,001
6. saat	1,29 ± 1,08*	2,91 ± 1,42	P= 0,001
12. saat	1,08 ± 1,05*	2,11 ± 1,20	P= 0,001
24. saat	0,76 ± 1,01*	1,32 ± 1,03	P= 0,028

*p < 0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında



^a p <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

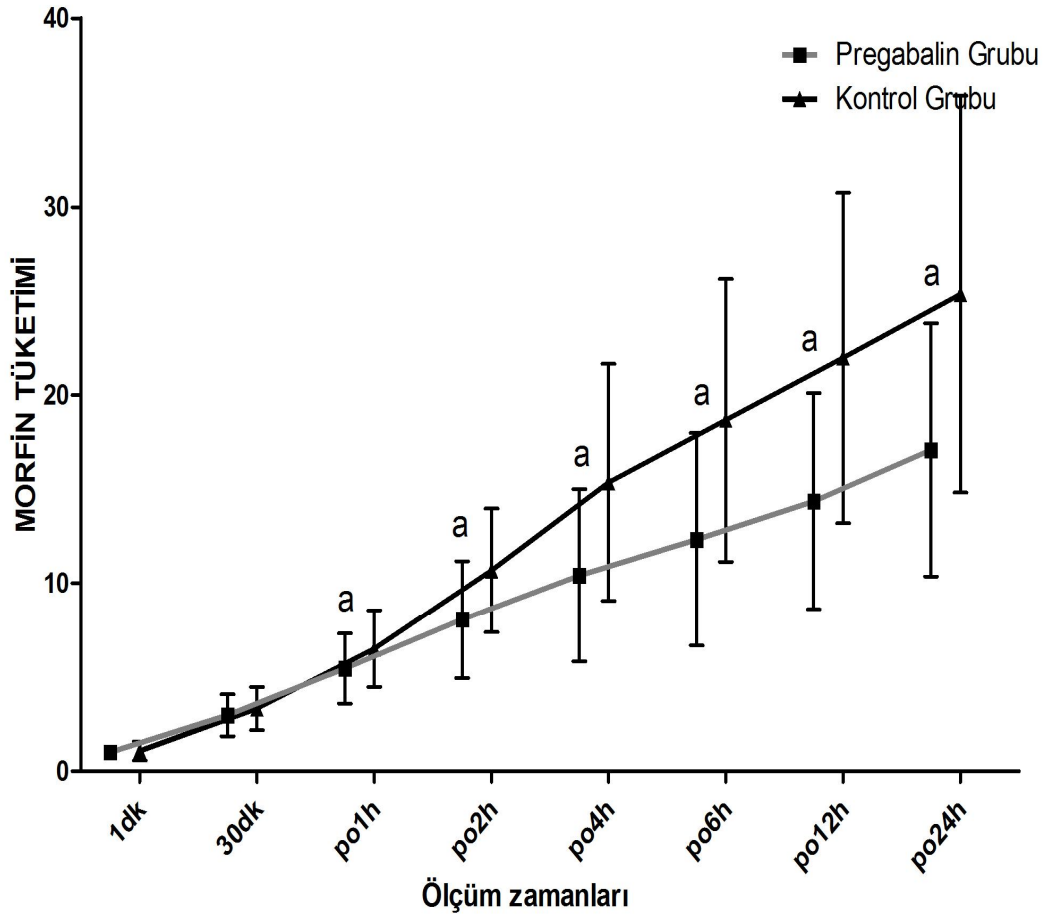
Grafik 4. 7: Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. 10: Postoperatif Morfin Tüketiminin Karşılaştırılması

Morfin Tüketimi	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
1. dk	1,00 ± 0,00	1,08 ± 0,51	t= 1,00 P= 0,321
30. dk	2,97 ± 1,11	3,32 ± 1,14	t= 1,28 P= 0,203
1. saat	5,44 ± 1,86*	6,50 ± 2,04	t= 2,23 P= 0,029
2. saat	8,05 ± 3,12*	10,67 ± 3,30	t= 3,35 P= 0,001
4. saat	10,41 ± 4,59*	15,35 ± 6,30	t= 3,69 P= 0,001
6. saat	12,32 ± 5,65*	18,67 ± 7,53	t= 3,93 P= 0,001
12. saat	14,35 ± 5,75*	21,97 ± 8,79	t= 4,22 P= 0,001
24. saat	17,08 ± 6,73*	25,35 ± 10,54	t= 3,85 P= 0,001

*p < 0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Pregabalin Grubu ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında morfin tüketimi yönünden karşılaştırıldığında 1. ve 30. dk'da gruplararası farklılık önemsiz bulunurken ($p > 0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Postoperatif 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerdeki morfin tüketiminin Kontrol Grubunda daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4. 10) (Grafik 4. 8).



^ap <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

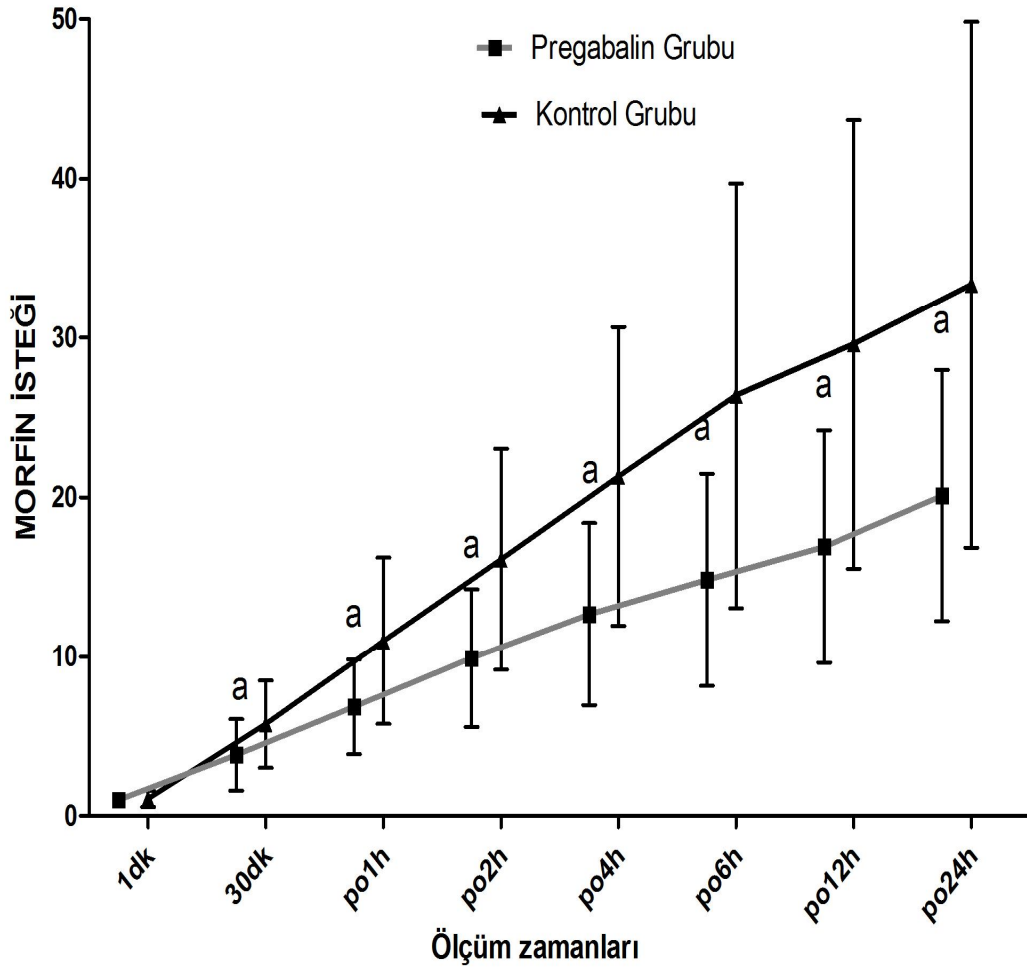
Grafik 4. 8: Postoperatif Morfin Tüketiminin Karşılaştırılması

Tablo 4. 11: Postoperatif Morfin İsteğinin Karşılaştırılması

Morfin İsteği	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
1. dk	1,00 ± 0,00	1,08 ± 0,51	t= 1,00 P= 0,321
30. dk	3,82 ± 2,24*	5,76 ± 2,74	t= 3,19 P= 0,001
1. saat	6,85 ± 2,99*	11,00 ± 5,23	t= 4,08 P= 0,001
2. saat	9,91 ± 4,33*	16,11 ± 6,94	t= 4,42 P= 0,001
4. saat	12,67 ± 5,71*	21,32 ± 9,36	t= 4,59 P= 0,001
6. saat	14,82 ± 6,66*	26,38 ± 13,33	t= 4,52 P= 0,001
12. saat	16,91 ± 7,28*	29,61 ± 14,08	t= 4,67 P= 0,001
24. saat	20,11 ± 7,86*	33,35 ± 16,50	t= 4,22 P= 0,001

*p <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Pregabalin ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında, morfin isteği yönünden karşılaştırıldığında 1. dk'da gruplararası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Postoperatif 30. dk ve 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki morfin isteğinin Kontrol Grubunda daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4. 11) (Grafik 4. 9).



^ap <0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Grafik 4. 9: Postoperatif Morfin İsteğinin Karşılaştırılması

Pregabalin Grubu ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında, başarılı morfin isteği yönünden karşılaştırıldığında 1. ve 30. dk'da gruplararası farklılık önemsiz bulunurken ($p > 0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Postoperatif 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerdeki başarılı morfin isteğinin de Kontrol Grubunda daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12: Postoperatif Başarılı Morfin İsteğinin Karşılaştırılması

Başarılı Morfin İsteği	Pregabalin Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=34)	Sonuç
1. dk	1,00 ± 0,00	1,08 ± 0,51	t= 1,00 P= 0,321
30. dk	2,94 ± 1,09	3,32 ± 1,14	t= 1,40 P= 0,165
1. saat	5,44 ± 1,86*	6,50 ± 2,04	t= 2,23 P= 0,029
2. saat	8,05 ± 3,12*	10,61 ± 3,32	t= 3,27 P= 0,002
4. saat	10,41 ± 4,59*	15,35 ± 6,30	t= 3,69 P= 0,001
6. saat	12,29 ± 5,63*	18,67 ± 7,53	t= 3,95 P= 0,001
12. saat	14,41 ± 5,71*	21,97 ± 8,79	t= 4,20 P= 0,001
24. saat	17,02 ± 6,71*	25,44 ± 10,49	t= 3,93 P= 0,001

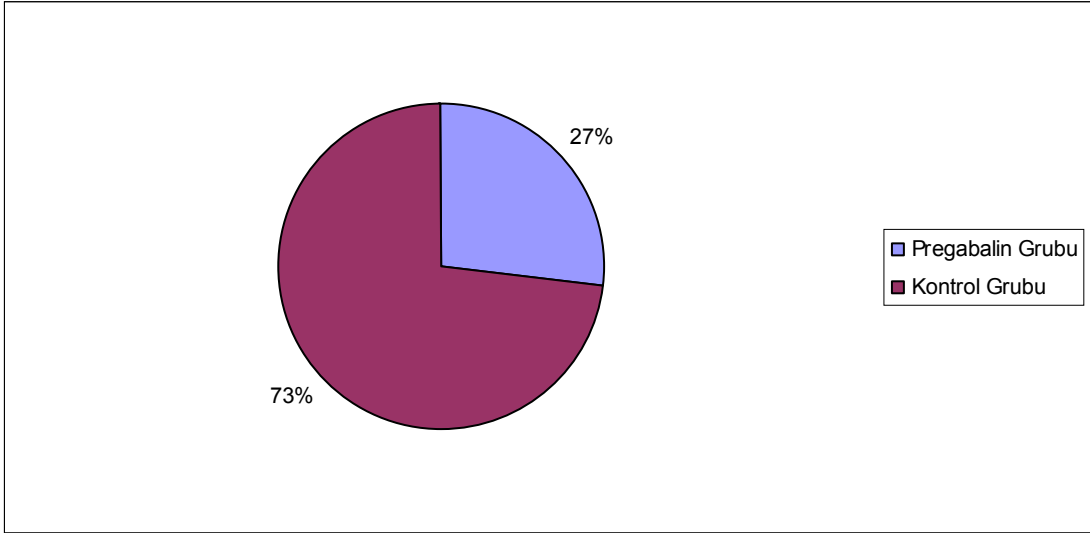
*p < 0,05; Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Pregabalin Grubu ve Kontrol Grubu, ek analjezik kullanımını yönünden karşılaştırıldığında, gruplararası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Kontrol Grubundaki bireylere postoperatif dönemde daha fazla ek analjezik ihtiyacının olduğu görüldü (Tablo 4. 13) (Grafik 4. 10).

Tablo 4. 13: Postoperatif Ek I. Analjezik İsteminin Karşılaştırılması

I. Ek Analjezik İstemi	Pregabalin Grubu (N=34)		Kontrol Grubu (N=34)	
	Sayı	%	Sayı	%
YOK	27	79,4	15	44,1
VAR	7	20,6	19	55,9
Toplam	34	100,0	34	100,0

$X^2=8,9$ $p=0,003$ $p < 0,05$ önemli



Grafik 4. 10: Ek Analjezik İsteminin Gruplararası Dağılımı

Yine ikinci kez ek analjezik istemi ve kullanımı yönünden Pregabalin Grubu ve Kontrol Grubu karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). İstatiksel olarak ikinci kez ek analjezik istemi yönünden gruplararası fark olmamasına rağmen, Pregabalin Grubundaki hastalarda ikinci kez ek analjezik uygulanmasına ihtiyaç olmazken, Kontrol Grubundaki hastalarda % 8,8 oranında ikinci kez ek analjezik istemi nedeniyle ek analjezik yapıldığı tespit edildi (Tablo 4. 14)

Tablo 4. 14: Postoperatif Ek 2. Analjezik İsteminin Karşılaştırılması

2. Ek Analjezik İstemi	Pregabalin Grubu (N=34)		Kontrol Grubu (N=34)	
	Sayı	%	Sayı	%
YOK	34	100,0	31	91,2
VAR	0	0	3	8,8
Toplam	34	100,0	34	100,0

$\chi^2=3,13$ $p=0,076$ $p<0,05$ önemli

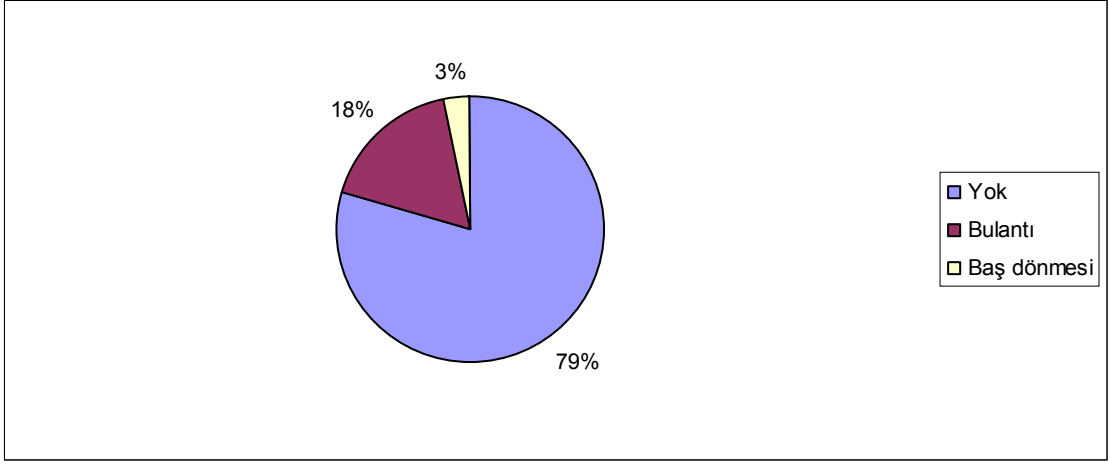
Her iki gruptaki hastalar yan etki yönünden incelendiğinde; %29'u Kontrol Grubunda, %10'u Pregabalin Grubunda olmak üzere hastaların %39'unda yan etki görüldü. Geriye kalan %61 hastada herhangi bir yan etki izlenmedi. İzlenen yan etkilerin dağılımına baktığımızda %74'ünün Kontrol Grubunda %26'sının ise Pregabalin Grubunda olduğu görülmektedir (Tablo 4. 15).

Tablo 4. 15: Yan Etkilerin Karşılaştırılması

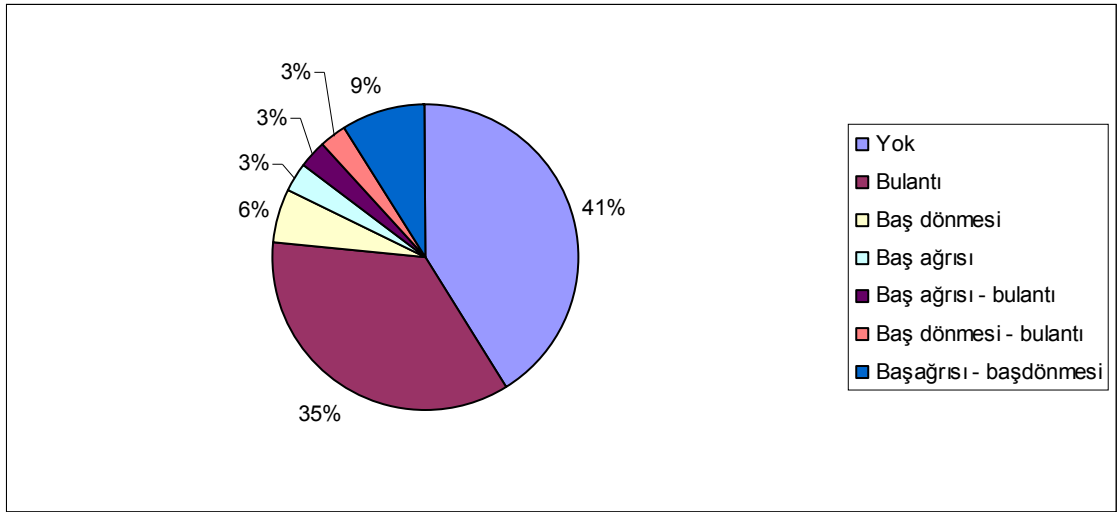
Yan Etki	Pregabalin Grubu (N=34)		Kontrol Grubu (N=34)	
	Sayı	%	Sayı	%
Yok	27	79,4	14	41,2
Bulantı	6	17,6	12	35,3
Baş dönmesi	1	2,9	2	5,9
Baş ağrısı	0	0,0	1	2,9
Baş ağrısı - bulantı	0	0,0	1	2,9
Baş dönmesi - bulantı	0	0,0	1	2,9
Baş ağrısı - başdönmesi	0	0,0	3	8,8
TOPLAM	34	100,0	34	100,0

Pregabalin Grubunda kendi içinde yan etki izlenme oranı %21 iken Kontrol Grubunda ise %59 idi. Pregabalin Grubundaki hastaların %79,4'ünde, Kontrol Grubundaki hastaların ise %41,2'sinde hiçbir yan etki görülmedi. Pregabalin Grubundaki hastaların %17,6'sında, Kontrol Grubundakilerin ise %35,3'ünde bulantı görüldü. Yine Pregabalin Grubunda %2,9'unda baş dönmesi olmasına karşılık, Kontrol Grubunda bu oran %5,9 idi. Pregabalin Grubunda baş ağrısı-bulantı, başdönmesi-bulantı aynı anda görülmezken, Kontrol Grubundakilerde baş ağrısı-bulantı ve başdönmesi-bulantı da %2,9 oranında birlikte görüldü. Yine Pregabalin Grubundaki hastaların hiçbirisinde baş ağrısı-başdönmesi birlikte olmazken, Kontrol Grubunda bu oran %8,8 olarak bulundu. Ayrıca çalışmaya katılan hastalarda bu yan etkiler dışında hipotansiyon, desaturasyon gibi başka bir yan etki izlenmedi. Sonuç

olarak Kontrol Grubundaki hastalarda Pregabalin Grubuna göre daha fazla yan etki görüldü (Tablo 4. 15) (Grafik 4. 11) (Grafik 4. 12).



Grafik 4. 11: Pregabalin Grubu Yan Etki Dağılımı



Grafik 4. 12: Kontrol Grubu Yan Etki Dağılımı

5-TARTIŞMA

Pregabalin, son dönemde özellikle ağrı tedavisinde popülaritesi artan, anksiyolitik etkinliği ile de ön plana çıkan antikonvülsan bir ajandır. Preoperatif anksiyete üzerine etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (117,118,119). Ayrıca pregabalinin analjezik etkinliği bilinmekle birlikte postoperatif analjezik etkinliği ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır (120-123). Biz bu çalışmada abdominal histerektomi geçiren hastalarda pregabalinin preoperatif anksiyete ve postoperatif ağrı üzerine etkinliğini araştırdık. Bizim çalışmamızın ana sonuçları pregabalin premedikasyonunun preoperatif anksiyete puanlarını, ortalama arteriyel basıncı, ağrı skorunu, morfin tüketimlerini ve ek analjezik ihtiyacını azalttığını gösterdi. Ayrıca pregabalin kullanımını bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı gibi opioidle ilişkili yan etkileri azalttı. Yan etkilerin görülme oranı Kontrol Grubunda %29 iken, Pregabalin Grubunda ise %10 olarak izlendi.

Premedikasyon, hastanın hem anksiyetesini gidermek hem de ağrısını dindirmek için önemli bir basamaktır. Çok sayıda yeni ilaç, teknik ve çalışma bulunmasına rağmen, postoperatif ağrının tedavisi hala etkin bir şekilde sağlanamamakta, postoperatif hastaların %80'inde ağrının orta ve yüksek şiddette olduğu bildirilmektedir (124,125). Bu nedenle preoperatif anksiyetenin ve postoperatif ağrının azaltması için uygun yöntem ve ilaç kombinasyonlarını değerlendirerek uygulamak yönünden anesteziye büyük görev düşmektedir.

Preoperatif anksiyete ve varolan anksiyetenin ilişkili olduğu değişkenleri araştırmak amacı ile, Güz ve arkadaşları lomber disk hernisi operasyonu yapılan 92 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, preoperatif 1-3 gün arasında STAI (State-Trait Anxiety Inventory) ölçeği ve Vizüel Analog Skala (VAS) ile ağrı ve anksiyete durumları ile demografik bilgileri kaydederek analiz etmişler ve yüksek STAI anksiyete puanlarının ve VAS değerlerinin kadınlarda daha fazla olduğunu izlemişlerdir (126). Ip ve arkadaşları, postoperatif ağrının tahmin edilmesi ile ilgili sistematik derlemelerinde, preoperatif ağrı, anksiyete, yaş ve cerrahi tipinin postoperatif ağrı için, yine cerrahi tipinin, yaşın, psikolojik sıkıntının ise analjezik tüketimi için önemli olduğunu belirtmişlerdir (127). Çalışmamız kadın cinsiyette yapılan abdominal histerektomi vakalarında yapıldı. Böylece hem cinsiyete bağımlı

hem de operasyon bölgesine bağımlı ağrı ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde objektif olunması amaçlandı.

Alagöz ve arkadaşları elektif torakotomi yapılan 30 hastada prospektif olarak preoperatif anksiyete düzeylerini STAI-I ile değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda, yaş ile anksiyete arasında ilişki olmadığı kanaatine varmışlardır (128). Kırdemir ve Özorak'ın laparoskopik kolesistektomi uygulanan 40 hastada preoperatif anksiyete düzeylerini, cinsiyet, yaş, BKİ (beden kitle indeksi), eğitim durumları ve anestezi deneyimlerini değerlendirdikleri prospektif çalışmada, hastaları BKİ'lerine göre değerlendirdiklerinde, STAI-I anksiyete puanları arasında belirgin bir fark bulamamışlardır. Yaş açısından ise, yaş arttıkça STAI-I anksiyete puanlarının azaldığı, yaşlı insanların daha az endişeli oldukları tespit etmişlerdir (129). Çalışmamızın sonucunda ise; BKİ-STAI-I anksiyete puanı ve yaş grupları-STAI-I anksiyete puanı arasında belirgin bir ilişki bulunamadı. Yaş grupları-STAI-I anksiyete puanları yönünden elde ettiğimiz sonuçlar, çalışmayı planladığımız örneklem grubumuzun abdominal histerektomi yapılan 18-60 yaş aralığındaki hastalar olmasına rağmen abdominal histerektomi endikasyonuna bağlı olarak çalışmaya aldığımız hasta gruplarındaki yaş aralığının yakın olması ile ilgili olabilir.

Premedikasyondaki ilaçların asıl kullanım amaçları arasında preoperatif dönemdeki anksiyolitik etkileri yer alır. Pregabalinin de premedikasyonda kullanılması ile ilgili çalışmaların nedenlerinden biri anksiyolitik etkinliğidir. Pregabalinin oral biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Alındıktan sonra 0,7 ile 1,3 saat içinde plazma seviyesinde pik yapar (130). Bu bilgi ışığında pregabalinin cerrahi başlamadan bir saat önce verilmesinin etkinin başlaması yönünden yeterli olduğu düşünüldü.

Ameliyat öncesi anksiyete ölçümünde kullanılan STAI-I anksiyete ölçeği, literatürde altın standart olarak gösterilmektedir (53). Bu nedenle çalışmamızda hastaların preoperatif anksiyetesini değerlendirmek için STAI-I ölçeği kullanıldı. Pregabalinin preoperatif anksiyetede etkinliğini değerlendirmek amacıyla; Spreng ve arkadaşları prospektif, plasebo kontrollü olarak genel anestezi altında lomber diskektomi yapılan 50 hastada preoperatif 150 mg pregabalin vererek yaptıkları çalışmada, Pregabalin Grubundaki hastalarda anestezi indüksiyonundan önce STAI-I anksiyete ölçeğine göre anksiyete düzeylerinin daha düşük olduğunu izlemişlerdir

(118). Gonano ve arkadaşları yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada ise minör ortopedik cerrahi uygulanan 40 hastada operasyon öncesinde 300 mg pregabalin kullanılarak anksiyolitik etkisini değerlendirmiş ve pregabalinin preoperatif anksiyeteyi azalttığını görmüşlerdir (119). Bizim çalışmamızda da, premedikasyonda operasyondan 12 saat önce verilen 150 mg pregabalin, plasebo ile kıyaslandığında preoperatif anksiyete puanlarını azalttı.

Pregabalin kullanımının hemodinamik parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla, Salman ve arkadaşları, 1-3 saat süreli elektif cerrahi yapılan 60 hastada prospektif, plasebo kontrollü olarak 150 mg pregabalin premedikasyonunun laringoskopi ve entübasyon ile ilişkili hemodinamik yanıtı zayıflattığını görmüşlerdir (131). Yine benzer şekilde Eren ve arkadaşları prospektif plasebo kontrollü çalışmalarında, entübasyon esnasında ve sonrasındaki ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı değerlerini Pregabalin Grubunda düşük bularak preoperatif 150 mg pregabalinin laringoskopi ve entübasyona ilişkin taşikardi ve hipertansiyonu baskıladığı kanatine varmışlardır (132). Sundar ve arkadaşları, plasebo kontrollü, off-pump koroner arter bypass cerrahisi yapılan 30 hastada pregabalinin hemodinamik parametreler üzerine etkilerini değerlendirmişler ve pregabalinin trakeal entübasyon için hemodinamik yanıtı azalttığı sonucuna ulaşmışlardır (123). Bizim çalışmamızda da anestezi induksiyonu ve sonrasında laringoskopi ve trakeal entübasyona, ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı cevapları ile hemodinamik yanıt değerlendirildi. Pregabalinin premedikasyonda 150 mg oral kullanımı, laringoskopi ve entübasyona ilişkin hemodinamik yanıtı değiştirmedir.

Preoperatif pregabalin uygulamalarının hemodinamik parametreler üzerine baskılayıcı etkinliği ile ilgili bu çalışmalara karşılık, Upendra ve arkadaşları, kolesistektomi yapılan 80 hastada preoperatif 150 mg pregabalin sonrası hemodinamik parametreleri değerlendirdikleri çalışmada, hemodinamik parametrelerin değişmediği kanaatine varmışlardır (133). Yine Pürücü ve arkadaşları preoperatif 150 mg tek doz pregabalin verdikten sonra, pregabalinin hemodinamik parametreler üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla aksiller blok uygulanan 60 hastada yaptıkları prospektif, plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda, pregabalinin, hemodinamik parametreleri etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır (134).

Çalışmamızda, intraoperatif 30. dk, 45. dk, 75. dk ve postoperatif 1. dk'da Kontrol Grubunda ortalama arter basıncının daha yüksek seyrettiği izlendi. Ortalama arter basıncındaki değişim, premedikasyonda kullanılan pregabalinin hem anksiyolitik hem de analjezik etkileri nedeniyle oluşabilecek metabolik ve hemodinamik yanıtların azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca postoperatif 6. saatte kalp atım hızının Kontrol Grubunda daha yüksek olduğu izlendi. Ancak kalp atım hızındaki değişim klinik olarak anlamlı olarak kabul edilmedi.

Pürücü ve arkadaşları, aksiller blok uygulamalarında yaptıkları çalışmada, preoperatif 150 mg pregabalinin aksiller blok sonrası ve intraoperatif dönemde periferik oksijen saturasyonu değerlerinde farklılığa neden olmadığını izlemişlerdir (134). Rastogi ve arkadaşları, plasebo kontrollü olarak premedikasyonda 75 mg ve 150 mg pregabalinin hemodinamik cevaplar üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, klinik açıdan önemli solunum depresyonu ve oksijen saturasyonunda düşme olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (135). Bizim çalışmamızda, intraoperatif süreçte takip edilen periferik oksijen saturasyonu değerlerinde desaturasyon lehine değişiklik her iki grupta da izlenmedi.

Postoperatif ağrı şiddetini etkileyen faktörler arasında ameliyat süresi postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi de tanımlanmaktadır (54,70,136). Akarsu ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi yapılan 60 hastada 300 mg pregabalin ile plasebo-diklofenak kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucunda pregabalinin derlenme geciktirdiği sonucuna ulaşmışlardır (137). Rastogi ve arkadaşları, premedikasyonda farklı doz pregabalinin hemodinamik cevaplar üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada derlenme yönünden gruplarında fark olmadığını tespit etmişlerdir (135). Çalışmamızda operasyon süresi, derlenme süresi ve ilk analjezik başlama süresi yönünden grupların dağılımı benzerdi. Derlenme süresi yönünden; preoperatif 12 saat ve 1 saat önce 150 mg pregabalin kullanımı geç derlenmeye neden olmadı. Bizim çalışmamızda derlenme süresinin uzamamasının sebebinin 150 mg pregabalin kullanmamıza bağlı olduğunu düşünüldü.

Postoperatif ağrıyı etkileyen parametreleri aydınlatmak amacıyla, Chung ve arkadaşları, 10008 günübirlik cerrahi geçiren hasta üzerinde prospektif olarak yaptıkları çalışmada, anestezi öncesi özellikleri, intraoperatif değişkenleri ve ağrı

skorlarını takip etmişlerdir. Genç erkeklerin, ASA I hastaların ve BKİ'i yüksek olanların postoperatif daha çok ağrı hissettiklerini bildirmişlerdir. BKİ, anestezi süresi ve cerrahinin bazı türlerinin ağrı için önemli haberciler olduğu sonucuna varmışlardır (138). Bu çalışmaya karşılık, Kırdemir ve Özorak, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda yaptıkları çalışmanın sonucunda, BKİ-VAS değerleri arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı sonucuna ulaşmışlardır (129). Çalışmamızın sonucunda postoperatif ağrıyı etkileyebilecek değişkenlerden BKİ-postoperatif ağrı ve yaş grupları-postoperatif ağrı arasında ilişki saptanamadı.

Postoperatif ağrı yönetiminde hasta kontrollü analjezi, yan etkilerinin az olması, hastanın analjezik gereksinimini kendisinin ayarlayabilmesi, gereğinde daha uzun süreli analjezi sağlanabilmesi açısından konforlu ve güvenli bir yöntemdir. Postoperatif ağrı değerlendirmede kullanılan yöntemler arasında VAS yer alır. Çalışmamızda VAS ağrı düzeyinin değerlendirilmesinde, hasta kontrollü analjezi ise morfin tüketiminin takibinde kullanıldı.

Pregabalinin postoperatif ağrı ve opioid tüketimine etkilerini değerlendirmek amacıyla; Ho ve arkadaşları, postoperatif ağrıda gabapentin veya pregabalin kullanımını içeren 16 randomize kontrollü çalışmanın sistemik taramasında, gabapentin ve pregabalinin analjezik etkinliği arttırarak opioid tüketimini ve opioide bağlı yan etkileri azalttığını göstermiştir (120).

Genel anestezi altında yapılan farklı cerrahi türlerinde premedikasyonda 150 mg pregabalin verilerek postoperatif ağrı ve analjezik tüketiminin değerlendirildiği birçok çalışmada farklı araştırmacılar, pregabalinin postoperatif ağrıyı ve analjezik tüketimini azalttığını izlemişlerdir (118,133,139). Genel anestezi uygulamaları dışında rejyonel anestezi uygulamalarında da pregabalin premedikasyonunun postoperatif ağrı ve opioid tüketimine etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve yine pregabalinin postoperatif ağrı ve analjezik tüketimini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (134,140). Tunç ve arkadaşları, prospektif plasebo kontrollü elektif torakotomi yapılan 40 hastada yaptıkları çalışmada, preoperatif 150 mg pregabalin sonrası hastaların tümüne torasik epidural hasta kontrollü analjezi uygulayarak ağrı skorları, epidural opioid kullanımını değerlendirmişler ve bu çalışmanın sonucunda; ağrı skorlarının ve epidural opioid tüketiminin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (141). Alimian ve arkadaşları, laparoskopik gastrik bypass cerrahisi uygulanan 18-50 yaş

arası BKİ'yi 35'in üzerinde 60 hastada yaptıkları prospektif çalışmada preoperatif 300 mg pregabalin vererek postoperatif ağrı ve analjezik tüketimini kıyaslamışlardır. Sonuç olarak postoperatif ağrı ve analjezik tüketiminin Pregabalin Grubunda daha az olduğunu belirlemişlerdir (142).

Bu çalışmalara karşılık; Zhang ve arkadaşları, pregabalinin postoperatif ağrıdaki etkinliğini inceledikleri meta-analizde, pregabalinin ameliyat sonrası ilk 24 saat içerisinde analjezik etkinliği artırmadığını, ancak opioid tüketimi ve buna bağlı yan etkileri azalttığını tespit etmişlerdir (121). Gonano ve arkadaşları minör ortopedik cerrahi uygulanan 40 hastada plasebo kontrollü olarak preoperatif 300 mg pregabalin sonrasında, postoperatif ağrıyı değerlendirdikleri çalışmada, ağrı skorları yönünden gruplararası fark olmadığını ancak Pregabalin Grubunda postoperatif analjezik ihtiyacının yarıya indiğini izlediler ve analjezik tüketiminin azaldığı sonucuna vardılar (119).

Postoperatif ağrı ve opioid tüketimi ile ilgili olarak; Koyuncu ve arkadaşları modifiye radikal mastektomi ameliyatı uygulanan 60 kadın hastada plasebo kontrollü olarak ameliyattan bir saat önce 150 mg pregabalin, ameliyattan 12 saat sonra 75 mg pregabalin vererek postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimini takip ettikleri çalışmalarında sonuç olarak; Pregabalin Grubunda postoperatif ağrının azaldığı ancak postoperatif analjezik tüketimi ve ek doz ihtiyacının Plasebo Grubundan farklı olmadığını izlediler (122). Bu çalışmanın dışında, Sundar ve arkadaşları da, plasebo kontrollü, randomize olarak off-pump koroner arter bypass cerrahisi yapılan 30 hastada tek doz pregabalin vererek yaptıkları ve analjezik tüketimini değerlendirdikleri çalışmada, perioperatif opioid tüketimi üzerinde pregabalinin herhangi bir etki göstermediği sonucuna ulaşmışlardır (123). Preoperatif pregabalin kullanımının, postoperatif ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkinliği konusunda bu kadar farklı sonuçlarının olmasının nedenini farklı anestezi ve cerrahi yöntemlerinde, farklı hasta gruplarında farklı uygulama protokollerinin kullanılmasına bağlı olabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın sonucunda premedikasyonda pregabalin kullanılarak yapılan çalışmalardan postoperatif analjezik etkinliğin arttığı ve opioid tüketiminin azaldığını gösteren çalışmaları destekler biçimde; Preoperatif 12 saat ve 1 saat önce olmak üzere 2 kez 150 mg pregabalin kullanımı postoperatif ağrıyı, morfin tüketimini ve ek analjezik kullanımını azalttı.

Pregabalinin tedavi dozlarında en sık yan etkileri; yüzde raş, baş dönmesi, uyuklama, periferik ödem ve kilo alımıdır (143-145). Yaşlı ve özellikle kalp yetmezlikli hastalarda hiponatremi ve sistolik disfonksiyonda artış bildirilmiştir (101,146). Bizim çalışmamızda benzer çalışmalarla uyumlu olarak bu yan etkiler görülmedi. Bu yan etkilerin görülmemesinin sebebi sadece preoperatif kullanılması ile ilgili olabilir.

Gonano ve arkadaşları, minör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda preoperatif 300 mg pregabalin ile yaptıkları çalışma sonucunda pregabalinin baş dönmesi veya postoperatif bakım ünitesinde uzun süreli kalmakla sonuçlanan herhangi bir yan etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (119). Alimian ve arkadaşları, laparoskopik gastrik bypass cerrahisi uygulanan hastalarda 300 mg pregabalin ile plasebo karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada, Pregabalin Grubunda daha az yan etki izlemişlerdir (142).

Preoperatif 150 mg pregabalin kullanımının farklı anestezi ve cerrahi yöntemleri ile gerçekleştirilen operasyonlarda postoperatif ağrı üzerine etkinliği ile ilgili birçok çalışmada, opioid tüketimini azaltmasına bağlı olarak yan etkilerinde azaldığı görülmüştür (123,133,140).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak muhtemelen opioid tüketiminin azalması ile ilişkili olarak Pregabalin Grubunda bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkiler daha az görüldü. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastalarda bu yan etkiler dışında hipotansiyon, desaturasyon gibi başka bir yan etki izlenmedi.

Tüm bu bilgilerin ışığında sonuç olarak; operasyondan 12 ve 1 saat önce uygulanan 150 mg pregabalinin preoperatif anksiyeteyi azalttığı, postoperatif analjezi sağladığı ve analjezik tüketimini azaltarak buna bağlı yan etkileri de azaltması nedeniyle plaseboya üstün olduğu sonucuna varıldı. Ancak pregabalinin rutin premedikasyona kazandırılabilmesi için daha geniş örneklem grupları ve farklı dozlar ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Pregabalin premedikasyonunun preoperatif anksiyete ve postoperatif ağrı üzerine etkinliğini plasebo ile kıyaslayarak değerlendirmek amacıyla, ASA I-II grubu ve 18-60 yaş aralığında elektif olarak abdominal histerektomi yapılan 68 hastada prospektif olarak yaptığımız çalışmamızın sonuçları;

- 1- Çalışmaya katılan tüm hastalar yaş, boy, ağırlık, BKİ (Beden Kitle İndeksi) ve operasyon süresi yönünden karşılaştırıldığında Pregabalin ve Kontrol Grupları arasında farklılık önemsizdi ($p>0,05$).
- 2- Her iki gruptaki hastalar, BKİ-STAI-I (Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği-State-Trait Anxiety Inventory-I) anksiyete puanlamaları yönünden karşılaştırıldığında; bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0,05$).
- 3- Hem Pregabalin hemde Kontrol Grubunda, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplararası farklılık önemsizdi ($p>0,05$).
- 4- Her iki grup, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).
- 5- Kontrol Grubu, premedikasyonda ilaç verilmeden önceki STAI-I anksiyete puanı ve ilaç verildikten sonraki STAI-I anksiyete puanı yönünden grup içi karşılaştırıldığında fark önemsiz ($p>0,05$) iken Pregabalin Grubu, grup içi karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) bulundu.
- 6- Her iki grup, KAH (Kalp Atım Hızı) değerleri yönünden karşılaştırıldığında postoperatif 6. saatte gruplar arasında farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), diğer zamanlarda gruplar arasında farklılık önemsizdi ($p>0,05$).
- 7- Her iki grup, SpO₂ (Periferik Oksijen Saturasyonu) değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemsizdi ($p>0,05$).
- 8- Her iki grup, OAB (Ortalama Arteriyel Basınç) değerleri yönünden karşılaştırıldığında 30. dk, 45. dk, 75. dk ve postoperatif 1. dk OAB'ları yönünden gruplararası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemsizdi ($p>0,05$).

9- Her iki grup, derlenme süresi yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemsizdi ($p>0,05$).

10- Her iki grup, postoperatif dönemde HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) ile ilk analjezik başlanma zamanı yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemsizdi ($p>0,05$).

11- Her iki gruptaki hastalar, BKİ-VAS (Vizüel Analog Skala) değerleri yönünden karşılaştırıldığında; her iki grupta da, BKİ ile postoperatif 1. dk VAS değerleri arasında aynı yönlü ($r=0,36$) bir ilişki bulundu ancak BKİ ile VAS değerleri arasında bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0,05$).

12- Her iki gruptaki hastalar, yaş gruplarına göre postoperatif dönemdeki VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında, yaş grupları arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0,05$).

13- Pregabalin ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemde VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

14- Her iki grupta da, postoperatif dönemdeki VAS değerleri ve OAB arasındaki ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0,05$).

15- Pregabalin ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında morfin tüketimi yönünden karşılaştırıldığında 1. ve 30. dk'da gruplararası farklılık önemsiz iken ($p>0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

16- Pregabalin ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında morfin isteği yönünden karşılaştırıldığında 1. dk'da gruplararası farklılık önemsiz iken ($p>0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

17- Pregabalin ve Kontrol Grubu, postoperatif dönemdeki HKA kullanımında başarılı morfin isteği yönünden karşılaştırıldığında 1. ve 30. dk'da gruplararası farklılık önemsiz iken ($p>0,05$), diğer zamanlarda gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

18- Pregabalin ve Kontrol Grubu, ek analjezik kullanımı yönünden karşılaştırıldığında, gruplararası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

19- Her iki gruptaki bireyler yan etki yönünden incelendiğinde; Pregabalin Grubunda %10, ünde Kontrol Grubunda ise %29 oranında yan etki görüldü. Pregabalin Grubunda kendi içinde yan etki izlenme oranı %21 iken Kontrol Grubunda ise %59

idi. Bulantı Pregabalin Grubunda %17,6, Kontrol Grubunda ise %35,3'ünde görüldü. Baş dönmesi Pregabalin Grubunda %2,9, Kontrol Grubunda %5,9 oranında görüldü. Baş ağrısı-bulantı, baş dönmesi-bulantı aynı anda Pregabalin Grubunda görülmezken, baş ağrısı-bulantı ve baş dönmesi-bulantı da Kontrol Grubundakilerin %2,9'unda görüldü. Yine başağrısı-başdönmesi birlikte Pregabalin Grubunda görülmezken, Kontrol Grubunda %8,8'inde görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Norris W, Baird WL. Pre-operative anxiety: a study of the incidence and aetiology. *Br J Anaesth*, 39: 503-509, 1967.
2. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia*, 56: 720-728, 2001.
3. Williams JG, Jones JR. Psychophysiological responses to anesthesia and operation. *J Am Med Assoc*, 203: 415-417, 1968.
4. McClaene GJ, Cooper R. The nature of pre-operative anxiety. *Anaesthesia*, 45: 153-155, 1990.
5. Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia*, 43: 466-469, 1988.
6. Sağır G, Kaya M, Eskiçırak HE, Kapusuz Ö, Kadioğulları AN. Spinal anestezi planlanan hastalarda görsel bilgilendirmenin preoperatif anksiyete üzerine etkisi. *Türk J Anesth Reanim*, 40(5): 274-278, 2012.
7. Mitchel RVD, Smith G. The Control of acute post-operative pain. *British Journal of Anesthesia*, 63: 58-62, 1988.
8. Stoelting RK, Miller RD. Çeviri Editörleri, Akkaya T, Ateş Y, Batislam Y. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Beşinci baskı, 168-174, 2010.
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 27-29, 1997.
10. Alkış N. Temel Anestezi. Güneş Kitabevleri, Ankara, 776-777, 2012.
11. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. *Drugs of the Future*. 24(8): 863-865, 1999.

12. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia*. 45(Suppl 6): 19-27, 2004.
13. Kay J, Fingling JW, Raff H. Epidural triamciniolone suppresses the pituitary–adrenal axis in human subjects. *Anesth Analg*, 65: 963-974, 1986.
14. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M ve ark. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*, 77: 439-446, 1992.
15. Cahalhan MK, Lutz FW, Eger ED, Schwartz LA, Beapure PN, Smith JS. Narcotics decrease heart rate during inhalational anesthesia. *Anesth Analg*, 66: 166-170, 1987.
16. Quintin L, Bouilloc Z, Butin E, Bayon MC, Brudon JR, Levron JC ve ark. Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients. A double-blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg*, 83: 687-695, 1996.
17. Stoelting RK, Miller RD. Çeviri Editörleri, Akkaya T, Ateş Y, Batislam Y. Beşinci baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 168, 2010.
18. Sims A. Anxiety, panic, irritability, phobia and obsession, Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology, W.B. Saunders Company. London. 299-319, 1995.
19. Öz F. Anksiyete ve korku, Sağlık alanında temel kavramlar. İç ve Dış Ticaret A.Ş., Ankara, 157-175, 2004.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007.

21. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, MedicoGraphics Matbaası, Ankara, 2007.
22. Neumeister A, Bone O, Charney DS. Anxiety disorders: neurochemical aspects. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1739-1748, 2005.
23. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y, Çeviri ed. 1. baskı, FSF Matbaacılık, İstanbul, 309-319, 2003.
24. Sanders SK, Shekhar A. Blockade of GABA A receptors in the region of the anterior basolateral amygdala of rats elicits increases in heart rate and blood pressure. Brain Res, 567: 101-110, 1991.
25. Aroniadou-Anderjaska V, Qashu F, Braga MF. Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. Amino Acids, 32: 295-297, 2007.
26. Rodríguez Manzanares PA, Isoardi NA, Carrer HF, Molina VA. Previous stress facilitates fear memory, attenuates GABAergic inhibition and increases synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala. J Neurosci, 25: 8725-8734, 2005.
27. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. Depress Anxiety, 24: 495-517, 2007.
28. Eşkazan E, Onat F. Beynin nörofizyolojik organizasyonu ve deneysel epilepsi modelleri. Özkara Ç, Ataklı D ed. Epilepsi. 1. basım, 5 Us Yayınları, İstanbul, 63-90, 2002.
29. Li H, Chen A, Xing G, Wei ML, Rogawski MA. Kainate receptor mediated heterosynaptic facilitation in the amygdala. Nat Neurosci, 4: 612-620, 2001.

30. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*, 46: 1097-1104, 2004.
31. Morris JS, Friston KJ, Büchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ ve ark. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121: 47-57, 1998.
32. Villarreal G, King CY. Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6: 131-145, 2001.
33. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth*, 37: 444-447, 1990.
34. Lichtor LJ, Johanson CE, Mhoon D, Faure EA, Hassan SZ, Roizen MF. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery. *Anesthesiology*, 67: 595-599, 1987.
35. Mackenzie JW. Daycase anaesthesia and anxiety: A study of anxiety profiles amongst patients attending a day bed unit. *Anaesthesia*, 44: 437, 1991.
36. Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia*, 49: 715-718, 1994.
37. Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi Dergisi*, 9(1): 48-51, 2001.
38. Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is predictable entity *Anesth Analg*, 69: 763-767, 1989.
39. Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety. *Anesth Analg*, 73: 633-640, 1991.

40. Boeke S, Jelecic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. *Br J Clin Psychol*, 31-36, 1992.
41. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, Lasagna L. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet*, 1: 43, 1983.
42. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. 4. baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 11-18, 2009.
43. Hamilton M. The Assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32: 50-55, 1959.
44. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 114-117, 1998.
45. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-370, 1983.
46. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L. Validity and realibility of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry*, 8: 280-287, 1997.
47. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56: 893-897, 1988.
48. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother*, 12: 163-172, 1998.
49. Öner N, Le Compte A. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Üniversitesi yayınları, İstanbul, 333, 1985.

50. Öner N. Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler, Bir Başvuru Kaynağı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 3. Basım, İstanbul, 365-373. 1997.
51. Alacacıoğlu A, Yavuzşen T, Diriöz M, Yeşil L, Bayrı D, Yılmaz U. Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Anksiyete Düzeylerindeki Değişiklikler. UHOD, 17(2): 87-93, 2007.
52. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. Manual for state-trait anxiety inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists’ Press. 1983.
53. Tenenbaum G, Furst D, Weingarten G. A. statistical reevaluation of the STAI anxiety questionnaire. J Clin Psychol, 41: 239-244, 1985.
54. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 922-959, 2004.
55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; Ankara, 359-411, 2008.
56. Kayhan Z, Klinik Anestezi. 2.Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 759-778, 1997.
57. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), PCA. Ufuk Reklamcılık Matbaacılık, İstanbul, 31-53, 1997.
58. Moskowitz A, Goodman RR. Autoradiographic distribution of MU1 and MU ad delta opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (opioid receptor deficient) mice brain. Brain Res, 360: 108-129, 1985.
59. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. American Journal of Medicine, 80: 3-9, 1980.
60. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 20-29, 2002.

61. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. 2. baskı, Gizben Matbaacılık, İstanbul, 1-6, 2003.
62. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. Editör, Yücel A. 1. basım, Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti, İstanbul, 27-36, 2004.
63. Ready LM. Acute perioperative pain. Miller RD (ed) Anesthesia, Beşinci baskı, Churchill Livingstone, 2323- 2350, 2000.
64. Concha M, Dagnino J, Cariaga M, Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M. Analgesia after thoracotomy: Epidural fentanyl/ bupivacaine compared with intercostal nevre block plus intravenous morphine. Churchill Livingstone, 322-326, 2004.
65. Cousins M, Power I. Keskinbora K, Aydın I. Akut ve Postoperatif Ağrı. Ağrı Tedavisi El Kitabı, Melzack R, Wall PD. Erdine S (ed). Churchill Livingstone, 20-24, 2006.
66. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, MN&Nobel, Ankara, 1903-1904, 2010.
67. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Mart 2006.
68. Özatamer O, Alkış N. Anestezide Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 515-530. 2002.
69. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi, Editör: Yegül İ. Yapım Matbaacılık, İzmir, 19-28, 1993.

70. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Eds), Wall and Melzack's Textbook of Pain. Elsevier-Churchill Livingstone, Philadelphia. 635-651, 2006.
71. Hobbs GJ, Hodginson V: Assessment, measurement, history and examination, Acute Pain, In Rowbotham DJ, Macintyre London PE, 93-112, 2003.
72. Cousins MJ, Power I, Smith G. 1996 Labat Lecture: Pain-A Persistent Problem. Reg. Anesth Pain Med, 25: 6-21, 2000.
73. Katz J. Pain begets pain: predictors of long-term phantom limb pain and post-toracotomy pain. Pain Form, 6: 140-144, 1997.
74. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania. 88-105, 1993.
75. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 293-306, 2003.
76. Abramson SB ,Weissman G. The Mechanism of action of NSAID. Arthritis Rheum, 32: 1-9, 1989.
77. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. The American Journal of Medicine, 104 (3A): 2-8, 1998.
78. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. Temel Anestezi. Güneş Kitabevleri, Ankara. 87-95. 2012.
79. Trevor AJ, Katzung GB, Masters SB. Farmakoloji. Çeviri editörü, Melih Altan. 8. baskı, Güneş Kitabevleri, Ankara, 256-261, 2010.
80. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Hacettepe-Taş Kitabevi, Ankara, 960-992, 2002.

81. Ogilvy AJ, Smith G, Nimmo WS. Postoperative Pain. In: Anaesthesia, II. Ed. Blackwell Sci Pub. Oxford, 1570-1598, 1994.
82. Bailey PL, Stanley TH. Narcotic Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, III. Ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 281-345. 1989.
83. Kavoussi R. From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology*, 16: 128-133, 2006.
84. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pregabalin. *Hospital Pharmacy*, 41(2): 157-172, 2006.
85. Jones D, Sorkin L. Systemic gabapentin and (S-[+]-3-isobutyl-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res*, (1-2); 810: 93-99, 1998.
86. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res*, 34(1): 1-41, 1999.
87. Welty D, Wang Y, Busch JA, Taylor CP, Vartanian MG, Radulovic LL et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia*, 38(6): 35-43, 1997.
88. Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yaksh T. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology*, 88(1): 196-205, 1998.
89. Jun J, Yaksh T. The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg*, 86(2): 348-354, 1998.

90. Yargıç I, Özdemiroğlu FA. Pregabalin kötüye kullanımı: bir olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 21(1): 64-66, 2011.
91. Jezyk N, Li C, Stewart BH, Wu X, Bockbrader HN, Fleisher D. Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers. Pharm Res, 16: 519-526, 1999.
92. Johnson S, Johnson FN. Pregabalin. Pharmacotherapy Monographs Vol: 2 Maurius Press, Lancashire, UK, 2007.
93. Radulovic LL, Busch JA, Windsor BL, McNally WP, Sinz MW, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of the anticonvulsant agent, CI-1008, in laboratory animals. Pharm Res, 13 (Suppl): 480, 1996.
94. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin Am Geriatr Pharmacother, 3: 274-287, 2005.
95. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and and its relevance to clinical practice. Epilepsia, 45 (Suppl 6): 13-18, 2004.
96. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. Drugs of the Future. 24(8): 864-870, 1999.
97. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin In the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Drugs. 64 (24): 2813-2820, 2004.
98. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review. Med Res Rev, 19: 149-177, 1999.
99. Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. Br J Pharmacol, 132(1): 1-4, 2001.

100. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology*, 16: 128-133, 2006.
101. Kubota T, Fang J, Meltzer LT, Krueger JM. Pregabalin enhances nonrapid eye movement sleep. *J Pharmacol Exp Ther*, 299: 1095-1105, 2001.
102. Eutamene H, Coelho AM, Theodorou V, Toulouse M, Chovet M, Doherty A ve ark. Antinociceptive effect of pregabalin in septic shock-induced rectal hypersensitivity in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 295(1): 162, 2000.
103. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology*, 6: 108-113, 2006.
104. Gajraj NM. Pregabalin for Pain Management. *Pain Practice*, 5(2): 95-102, 2005.
105. Chen SR, Xu Z, Pan HL. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology*, 95: 1473-1479, 2001.
106. Taylor CP. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel α_2 -a Proteins Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting New Orleans, November 10, 2003. *CNS Drug Reviews*, 10(2):183-188, New Orleans.
107. Yusaf SP, Goodman J, Pinnock RD, Dixon AK, Lee K. Expression of voltagegated calcium channel subunits in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett*, 311: 137-141, 2011.
108. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage*, 11 (Suppl A): 16-29, 2006.

109. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*, 21: 868-875, 2001.
110. Newton RA, Bingham S, Case PC, Sanger GJ, Lawson SN. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel alpha2delta-1 subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res Mol Brain Res*, 95: 1-8, 2001.
111. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci*, 24: 8494-8499, 2004.
112. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. *Drugs of the Future* 25(8): 877-879, 2000.
113. Julia V, Raymond F, Chovet M, Doherty AM. Ligature of the left pelvic nerve: A new model of chronic non inflammatory visceral hyperalgesia. Effect of naproxen and pregabalin. *Gastroenterology*, 118(4, Suppl. 2, Part 1): 835, 2000.
114. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45(Suppl. 6): 13-18, 2004.
115. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 63: 2104-2110, 2004.
116. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*, 60(10): 1631-1637, 2003.

117. White PF, Tufanogulları B, Taylor J, Klein K. The Effect of Pregabalin on Preoperative Anxiety and Sedation Levels: A Dose-Ranging Study. *Anesth Analg*, 108: 1140-1145, 2009.
118. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(5): 571-576, 2011.
119. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol*, 25(2): 249-253, 2011.
120. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 126(1-3): 91-101, 2006.
121. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 106(4): 454-462, 2011.
122. Koyuncu T, Oğuz G, Akben S, Nas S, Ünver S. Modifiye radikal mastektomi ameliyatlarında perioperatif kullanılan pregabalinin ameliyat sonrası ağrı ve opioid tüketimine etkisi. *Ağrı*, 25(4): 169-178, 2013.
123. Sundar AS, Kodali R, Sulaiman S, Ravullapalli H, Karthekeyan R, Vakamudi M. The effects of preemptive pregabalin on attenuation of stress response to endotracheal intubation and opioid-sparing effect in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, Vol. 15:1.21-25, 2012.
124. Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control-a meta-analysis. *Pain Res Manag*, 12(2): 85-92, 2007.

125. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs*, 21(3): 185-211, 2007.
- 126- Güz H, Doğanay Z, Güz T. Lomber disk hernisi nedeniyle ameliyat olan hastalarda ameliyat öncesi anksiyete. *Nöropsikiatri Arşivi*, 40(1-2): 36-39, 2003.
127. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*, 111: 657-677, 2009.
128. Alagöz A, Ergüven M, Tunç M, Sazak H, Pehlivanoğlu P. Preoperatif anksiyete skoru ile torakotomi sonrası ağrı arasında bir korelasyon var mıdır? *Ortadoğu Medical Journal*, 4 (3); 117-121, 2012.
129. Kırdemir P, Özorak Ö. Postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı preoperatif dönemde tahmin edilebilir mi? *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 31(4): 951-959, 2011.
130. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA ve ark. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 50(8): 941-950, 2010.
131. Salman E, Çelik Ç, Candan S. Premedication with single dose pregabalin 150 mg attenuates hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *Scientificreports*, 1: 297, 2012.
132. Eren G, Kozanhan B, Hergünel O, Bilgin Ü, Demir G, Çukurova Z. Pregabalin laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiyovasküler cevabı baskılar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim*, 7(2): 82-87, 2009.
133. Upendra K, Hemjit T, Khoyumthem P, Khoirom S, Thoibahenba S, Javan NG. A randomized placebo controlled study of preoperative pregabalin on postcholecystectomy pain relief. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3: 1573-1581, 2014.

134. Pürçü Ö, Yavaşcaoğlu B, Kaya FN, Gurbet A, Türkcan S, Gültekin O. Pregabalinin aksiller blok sonrası analjeziye etkisi. *Turk J Anaesth Reanim*, 41: 18-23, 2013.
135. Rastogi B, Gupta K, Gupta PK, Agarwal S, Jain M, Chauhan H. Oral pregabalin premedication for attenuation of haemodynamic pressor response of airway instrumentation during general anaesthesia: A dose response study. *Indian J Anaesth*, 56(1): 49-54, 2012.
136. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Logos Yayıncılık Tic. AŞ, İstanbul, 643-648, 2004.
137. Akarsu T, Tür H, Bolat C, Özkaynak İ. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif analjezi ve kognitif fonksiyonlar; preemtif pregabalin ile plasebo ve diklofenak kombinasyonu karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 32(4); 963-970, 2012.
138. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 85 (4): 808-816, 1997.
139. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 101(5): 700-704, 2008.
140. Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Mirzarahimi T. The effects of oral pregabalin on post-operative pain of lower orthopedic surgery: A double-blind, placebo-controlled trial. *Perspect Clin Res*, 4(3): 165–168, 2013.
141. Tunç M, Çınar D, Şahin Ş, Sazak H, Köse SK. Preemtif pregabalinin torakotomi sonrası ağrı ve epidural analjezi üzerine etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 22(1): 129-137, 2014.

142. Alimian M, Imani F, Faiz SHR, Pournajafian AR, Navadegi SF, Safari S. Effect of oral pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery. *Anesth Pain*, 2(1): 12-16, 2012.
143. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 27(3): 307-314, 2011.
144. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F ve ark. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry*, 167(7): 869, 2010.
145. Wood DM, Berry DJ, Glover G, Eastwood J, Dargan PI. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol*, 6(4): 435-437, 2010.
146. Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr Med Assoc J*, 11(11): 699-700, 2009.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Selma Polat
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas 30.01.1972
Medeni Hali	Evli ve 2 çocuklu
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. 58140-Sivas
E-posta Adresi	selmapolat58@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Lisesi, 1989
Tıp Fakültesi	Cumhuriyet Üniversitesi, 1995

EK 1**STAI-I ANKET FORMU**

Tarih:...../...../.....

İsim:..... Meslek:.....

Cinsiyet:..... Yaş:.....

YÖNERGE:Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		HIÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMIYLA
		(1)	(2)	(3)	(4)
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Şu anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)