



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ PROTEZİNDE POSTOPERATİF HASTA
KONTROLLÜ ANALJEZİDE LEVOBUPİVAKAİN
LEVOBUPİVAKAİN-MORFİN İLE FEMORAL SİNİR
BLOĞU

Dr. Naciye SERİNER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Geylan IŞIK

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A. Geylan IŞIK'a ve eğitimimdeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ'e, Prof. Dr. Hayri Tevfik ÖZBEK'e, Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ'e, Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ'e, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ'ye, Prof.Dr. Hasan Murat GÜNDÜZ'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN'a, Yrd.Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ'e, Yrd.Doç. Dr. Zehra HATİPOĞLU'na ve Uzm.Dr.Murat Türkeün ILGINEL'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Tayfun GÜLER'e teşekkürlerimi sunarım. İstatik bilgilerinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Refik BURGUT hocama ve asistanı Yusuf Bey'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ'e ve Yrd.Doç.Dr.Zehra HATİPOĞLU'na ayrıca teşekkür etmek isterim.Ayrıca Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri hocalarıma, araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, servis hemşirelerine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca sorumluluğu, bilgiyi, üzüntüyü ve sevinci paylaştığımız, ailemden daha fazla zaman geçirdiğim, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bugüne kadar varlıklarıyla bana hep destek olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım anneme ve babama, Mülkiye ve Aynur ablalarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Naciye SERİNER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrı	2
2.1.1. Ağrı Tanımı	2
2.1.2. Ağrının Tarihçesi	2
2.1.3. Ağrının Terminolojisi	3
2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.1.5. Ağrı Reseptörleri	5
2.1.6. Ağrının Ölçülmesi	5
2.1.7. Ağrının İletimi	7
2.1.7.1. Birinci Sıra Nöronlar	8
2.1.7.2. İkinci Sıra Nöronlar	9
2.1.7.3. Üçüncü Sıra Nöronlar	10
2.2. Postoperatif Ağrı	11
2.2.1. Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler ¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁸	12
2.2.2. Postoperatif Ağrının Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler	13
2.2.2.1. Solunum Sistemi	13
2.2.2.2. Kardiyovasküler Sistem	13
2.2.2.3. Gastrointestinal Sistem	13
2.2.2.4. Ürogenital Sistem	14
2.2.2.5. Endokrin Etkiler	14
2.2.2.6. Hematolojik Yanıtlar	14
2.2.2.7. İmmün Etkiler	14
2.2.2.8. Psikolojik Yanıtlar	14
2.2.3. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri	15
2.3. Hasta-Kontrollü Analjezi	16
2.3.1. Hasta Kontrollü Analjezi Avantajları	18
2.3.2. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları	18
2.3.3. Hasta Kontrollü Analjezi Komplikasyonları	18
2.4. Periferik Sinir Blokları	19
2.4.1. Tanım ve Tarihçe	19
2.4.2. Periferik Sinir Anatomisi	19
2.4.3. Sinir Lifinde İletim Fizyolojisi	22
2.5. Periferik Sinir Bloğu Kullanım Alanları	23
2.6. Ultrasonografi	24
2.7. Periferik Sinir Kateteri	26
2.8. Femoral Sinir Bloğu	26
2.8.1. Anatomi	26
2.9. Lokal Anestezikler	30

2.9.1. Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Yapısı	31
2.9.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları	32
2.9.3. CM: Minimum Anestezik Konsantrasyon	33
2.9.4. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	34
2.9.5. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	34
2.9.5.1. İlacın Etki Yerinden Absorbsiyonu	34
2.9.5.2. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atılımları	35
2.9.5.3. Taşıflaksi	36
2.9.6. İlaç Etkileşimleri	36
2.10. Levobupivakain	38
2.10.1. Farmakodinamik Özellikleri	40
2.10.2. Anestezik Etki	40
2.10.3. Etki Mekanizması	41
2.10.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	41
2.10.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri	41
2.10.6. Terapötik Kullanımı	42
2.10.7. Dozaj ve Verilişi	42
2.11. Opiyoidler	43
2.11.1. Etki Mekanizmaları	44
2.11.2. Opiyoid Reseptörleri	44
2.12. Morfin	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. Hastaların Takibinde Kullanılan Skalalar	49
3.1.1. Vizüel Analog Skala	49
3.1.2. Sedasyon	50
3.1.3. Bromage Skalası	50
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	51
4.1. Demografik Özellikler	51
4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi	52
4.3. Postoperatif Ölçümler	56
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	77
KAYNAKLAR	78
ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Sinir Liflerinin Sınıflandırılması	22
Tablo 2. Ester ve Amid Grubu Lokal Anestezikler Arasındaki Farklar	34
Tablo 3. Levobupivakain kullanım dozları.....	43
Tablo 4. Vizüel Analog Skala.....	49
Tablo 5. Bromage Skalası	50
Tablo 6. Verilerin Gruplara Göre Demografik Dağılımı	51
Tablo 7. Cinsiyetin Gruplara Göre Dağılımı	52
Tablo 8. Postop. Dönemde Elde Edilen SAB Değerleri	58
Tablo 9. Postoperatif Dönemde Elde Edilen DAB Değerleri.....	59
Tablo 10. Postop. Dönemde Elde Edilen KAH Değerleri	61
Tablo 11. Postop. Dönemde Elde Edilen Oksijen Saturasyonu Değerleri.....	62
Tablo 12. Postop. Dönemde Gruplarda Elde Edilen Sedasyon Skalası Değerleri.....	63
Tablo 13. Postop. Dönemde Elde Edilen Bromage Skalası Değerleri.....	65
Tablo 14. Postop. Dönemde Elde Edilen VAS Değerleri	67
Tablo 15. Postop. Dönemde Elde Edilen PCAA Değerleri	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Visüel analog skala görünümü	7
Şekil 2. Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı	10
Şekil 3. Ağrı yolları	11
Şekil 4. Çeşitli hasta kontrollü analjezik cihazları	17
Şekil 5. Femoral sinirin motor dalları.....	27
Şekil 6. Femoral sinirin ultrasonografik görüntüsü	28
Şekil 7. Femoral sinir kateter yerleştirilme yöntemi	29
Şekil 8. Levobupivakainin kimyasal yapısı.....	38
Şekil 9. Morfinin kimyasal yapısı.....	46
Şekil 10. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplar arasındaki KAH değerleri.....	53
Şekil 11. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplar arasındaki OAB değerleri.....	54
Şekil 12. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplar arasında SAB değerleri.....	55
Şekil 13. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplarda kullanılan sevofluran konsantrasyonu ...	56
Şekil 14. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama SAB grafiği	57
Şekil 15. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama DAB grafiği.....	59
Şekil 16. Postop. Dönemde gruplarda izlenen ortalama KAH grafiği.....	60
Şekil 17. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama oksijen saturasyonu grafiği	61
Şekil 18. Postop. dönemde gruplarda izlenen sedasyon skalası değerleri	63
Şekil 19. Postop dönemde gruplarda izlenen bromage skalası değerleri	64
Şekil 20. Postop dönemde izlenen ortalama bromage skalası grafiği.....	65
Şekil 21. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama VAS değerleri grafiği.....	67
Şekil 22. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama PCAG dozları grafiği.....	68
Şekil 23. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama PCAA dozları.....	69
Şekil 24. Postop. dönemde gruplara verilen ortalama L miktarı grafiği	70

KISALTMA LİSTESİ

ASA	: American Society of Anesthesiologist
CM	: Minimum anestezi konsantrasyon
DAB	: Diastolik arter basıncı
EA	: Epidural analjezi
FSB	: Femoral sinir bloğu
Hb	: Hemoglobin
HCl	: Hidroklorür
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
IV	: İntravenöz
SSS	: Santral sinir sistemi
KAH	: Kalp atım hızı
SFB	: Sürekli femoral blok
SS	: Sedasyon skalası
OAB	: Ortalama arter basıncı
SAB	: Sistolik arter basıncı
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
TDP	: Total diz protezi
VAS	: Vizüel analog skala, görsel ağrı skoru
BS	: Bromage Skalası

ÖZET

Total Diz Protezinde Postoperatif Hasta Kontrollü Analjezide Femoral Sinir Kateterinden Levobupivakain ve Levobupivakain-Morfinin Karşılaştırılması

Amaç: Total diz protezinde ultrasaund eşliğinde femoral sinir bloğu ile birlikte postoperatif hasta kontrollü analjezide femoral sinir kateteri yoluyla levobupivakain (% 0.5) ve levobupivakain (% 0.5) + morfin (1 mg) uygulamasının operasyon sonrası ağrı kontrolü, analjezik tüketimi ve ek ilaç gereksinimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve gönüllülerin yazılı ve sözlü onayları alınarak, ortopedi ve travmatoloji bölümü tarafından diz protezi cerrahisi yapılacak yaşları 18-75 arasında değişen toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda anestezi induksiyonu sodyum tiopental (3-5 mg/kg) ile gerçekleştirildi ve nöromusküler blokaj için vekuronyum (0,1 mg/kg) kullanıldı. Anestezi idamesi oksijen + azot protoksit + sevofluran ile sağlandı. Operasyon sonrası ultrason eşliğinde öncesinde I. gruba (n=20) 20ml % 0,5 levobupivakain ile blok sonrasında femoral sinir kateterinden 6ml/st gidecek şekilde % 0,5 levobupivakain, II. gruba (n=20) 20 ml % 0,5 levobupivakain + 1 mg morfin ile femoral sinir bloğu sonrasında femoral sinir kateterinden 6 ml/st % 0,5 levobupivakain + 0,05 ml/kg morfin hasta kontrollü analjezi ile uygulandı.

Hastaların intraoperatif sevofluran tüketimi, hemodinamik parametreleri ve postoperatif dönemde 1.,15.,30.,60.dakika, 2., 4., 6., 12.,18. saatlerde hemodinamik parametreleri , ağrı düzeyleri (VAS), ek analjezi ihtiyaçları, sedasyon düzeyleri ve bacakta motor hareketleri ve yan etkiler kaydedildi. Postoperatif takipleri 2. saatten sonra Ortopedi ve Travmatoloji servisinde alındı. 18. saatte kateter çıkarılarak 24. saate kadar takiplerine devam edildi.

Bulgular: Grupların demografik verileri ve hemodinamik parametreleri, sedasyon düzeyleri ve yan etkileri benzerdi. Postoperatif Vizüel Analog Skala değerleri, levobupivakain + morfin kullandığımız grupta sadece levobupivakain kullandığımız gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Ayrıca bu hasta grubunda diğerine göre daha fazla motor blok olduğu, ancak bunun postoperatif mobilitayı etkilemediği gözlemlendi. Kullanılan total lokal anestezi miktarı benzer olmasına rağmen morfin eklenen gruptaki hastalarda analjezik talebinin diğer grubuna göre daha az olduğu belirlendi.

Sonuç: Diz protezi yapılan hastalarda postoperatif analjezide femoral sinir bloğu ve sonrasında kateter yoluyla uygulanan HKA etkili bir yöntemdir. Lokal anesteziye eklenen morfin ile daha etkin analjezi sağlandığı, ek analjezik gereksiniminin azaldığı ve hastaların mobilizasyonunu etkilemeyecek düzeyde motor blok süresini uzadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Femoral sinir bloğu, levobupivakain, morfin, Vizüel Analog Skala

ABSTRACT

Levobupivacaine and Levobupivacaine-Morphine With Normal Nerve Block In Total Knee Replacement In Postoperative Patient Controlled Analgesia

Aim: We aimed to investigate the effect of analgesics and on the requirement of additional medication with femoral nerve block nerve catheter through the phenomenon of postoperative patient-controlled analysis of levobupivacaine (% 0.5) and levobupivacaine (% 0.5) + morphine (1 mg) after operation application control, total knee replacement with ultrasound in postoperative patient controlled analgesia.

Materials and Methods: A total of 40 patients, ages ranging from 18 to 75 were enrolled, with the approval of the Ethics Committee approval by Çukurova University Faculty of Medicine, interpreters and volunteers, for knee replacement surgery done by the department of orthopedics and traumatology. The patients were randomly divided into two groups. Sodium thiopental anesthesia was induced in all patients (3-5 mg / kg) and for gerçekleştirildi and neuromuscular blockade vecuronium (0.1 mg / kg). Anesthesia was maintained with sevoflurane in oxygen + nitrous oxide +. After the operation with ultrosan before the group II (n = 20), 20 ml of 0.5% levobupivacaine, group II (n = 20), 20 ml of 0.5% levobupivacaine + 1 mg of morphine after the femoral nerve and femoral nerve block catheter 6 ml / h 5% levobupivacaine + 0.05 ml / kg of morphine administered by patient-controlled analgesia.

Intraoperatif patients with sevoflurane consumption and postoperative hemodynamic parameters 1,15,30,60 minutes, 2,4,6,12,18 hours, hemodynamic parameters, pain levels (VAS), analgesic requirements, and side effects of sedation levels and leg movements were recorded engine. Postoperative follow-up 2 after hours of Orthopaedics and was admitted to T traumatology, 18th catheter was removed 24th hours was continued for hours.

Findings: Demographic data and hemodynamic parameters and the side effects of sedation levels were similar. Postoperative visual analogue scale values used levobupivacaine + morphine group were significantly lower than those used only levobupivacaine ($p < 0,05$). Engine block also occurred in this patient group more than the other, but it did not affect postoperative mobility. Although similar to the total amount of local anesthetic used in patients with morphine analgesic demand added to the group were lower than the other group.

Result: Postoperative femoral nerve block in patients undergoing total knee replacement and after analysis, PCA is an effective method is applied through the catheter. More effective analgesia with morphine was added to the local anesthesia, and patients with reduced need for additional mobilization of the affected anesthetic prolonged duration of motor block level.

Keywords Femoral nerve block, levobupivacaine, morphine, Visual Analog Scale

1. GİRİŞ

Postoperatif ağrı, hastanın hayat kalitesini ve iyileşme sürecini etkileyen önemli bir parametredir. Cerrahi travma sonucu sempatik sinir sistemi ile nöroendokrin sistemin aktivasyonu ve lokal inflamatuvar yanıtların tetiklemesi sonucu oluşur. Doku iyileşmesi ile korole bir şekilde ağrı da azalır. Postoperatif ağrı; akut bir olaydır.

Cerrahi sonrası akut ağrının uygun şekilde tedavi edilememesi durumunda, ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler ağrının kronikleşmesine sebep olabilecek, ayrıca periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini de başlatabilmektedir. Kronik ağrı da hastanın bazen önceki şikayetlerinden bile fazla olacak düzeyde hastayı rahatsız edebilir. Bu durum postoperatif mortalite ve morbidite ile yakından ilgili olup hastanede kalma süresini, mobilizasyonunu ve tedavi masraflarını da artırmaktadır. Sonuç olarak akut ağrıyı tedavi etmek hastanın tedavisinde önemli bir yere sahiptir. En ağrılı cerrahi yöntemlerden biri olarak bilinen total diz protezi ameliyatlarında da postoperatif dönemde yaşanan ağrı; hastanın konforunu önemli ölçüde bozmakta, mobilizasyon ve rehabilitasyonunun da gecikmesine neden olmaktadır. Bu nedenle bu olgularda yeterli ve uygun analjezi sağlanması stresin azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması açısından önemlidir.

Cerrahi sonrası her hastanın aynı düzeyde ağrıyı hissetmediği artık bilinmektedir. Postoperatif ağrıyı etkileyen nedenler arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, psikolojik, sosyoekonomik düzeyi, ağrı eşiği, farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler, uygulanan premedikasyon, kullanılan anestezi ajanlar sayılabilirse de en önemlisi uygulanan cerrahinin lokalizasyonudur.

Postoperatif ağrı tedavisinin amacı, hastanın ağrı kontrolünün sağlanmasının yanı sıra solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının bozulmasını önlemek ve erken mobilizasyona olanak sağlamaktır.

Bu çalışmada; diz protezi hastalarda genel anestezi sonrası uyandırılmadan önce ultrasaund eşliğinde % 0,5 levobupivakain ve buna eklenen 1 mg morfin ile yapılan femoral sinir bloğu sonrası postop hasta kontrollü analjezi amaçlı kullanmak amacıyla kateter yerleştirilip hastanın operasyon sonrası ağrı kontrolü ve ihtiyaç duyduğu ilaç miktarında azalması ve ihtiyaç duyduğu ek ilaç süresinde uzaması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1. Ağrı Tanımı

Ağrı Türkçe bir kelimedir. Divan ü Lügat-it Türk adlı ilk sözlüğümüzde (XI. yüzyıl), “ağrımak” ve “ağrıĝ” kelimeleri vardır. Bütün dillerde olduğu gibi Türkçede’de ağrının en eski kelimelerden biri olma olasılığı yüksektir. Ağrı terimi, latince ceza, intikam ve işkence anlamındaki “poena” kelimesinden gelmektedir. Sözlük anlamı olarak; yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu ortaya çıkan, farklı eşiklere sahip ve bireyi rahatsız edici nitelikte olan histir. Merskey’e göre ağrı tanımı her zaman öznel ve her bireyin hayatının erken dönemlerindeki yaralanmalarla edindiği deneyimlere bağlı olarak değişmektedir.¹ Bu nedenle ağrıyı değerlendirirken hem fiziksel olmayan bileşenleri birlikte değerlendirmek zorundayız.⁴ Ağrı sadece bir duyu çeşidi değil aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (International Association for the Study of Pain) ağrıyı ‘*hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehditi ile birlikte bulunan, duysal ve hissi deneyim*’ olarak tanımlamaktadır. Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik, duysal yönlerini aynı zamanda subjektif, hissi ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır.²⁻³ Ağrıya yanıt farklı kişilerde çok değişken olabildiği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişebilmektedir. Ayrıca; hastaların kültürü, eğilimleri, inançları, kişilikleri akut ağrı durumundaki davranışları önemli bir şekilde etkilemektedir.⁵

2.1.2. Ağrının Tarihçesi

M.Ö. 2600’lü yıllarda Çinliler, akupunkturun ağrı giderici özelliğini tanımladı.

M.Ö. 2000’lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Serturner, opiyum alkaloidlerinden morfini izole etti.

1844’de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884’de Cari Koller, kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi.

1948’de Kele, ilk ağrı çizelgesini önerdi.

1965’de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar.

1973’de Pert ve Snyder tarafından, ilk kez opiyoid reseptörleri gösterildi.

1975’de ilk Dünya Ağrı Kongresi Floransa’da toplandı.

1979’da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

2.1.3. Ağrının Terminolojisi

IASP, 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır.¹ Bu terimler ve karşılıkları aşağıda belirtilmiştir;

Algoloji: Ağrı fenomeninin bilimini ve bununla ilgili çalışmaları içerir.

Nosiseptör: Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı uyarıya karşı duyarlı spesifik reseptör.

Noksiyus: Potansiyel veya gerçek doku hasarı oluşturan stimülüs.

Ağrı eşiği: Kişide ağrıya neden olan en küçük stimülusun şiddeti.

Ağrı tolerans seviyesi: Kişinin tolere etmeye hazır olduğu, ağrıya neden olan en büyük stimülüs.

Allodini: Ağrılı olmayan (noksiyus olmayan) bir uyarı ile oluşan ağrı.

Analjezi: Ağrılı (noksiyus) uyarana karşın ağrının yokluğu.

Anestezi Dolorosa: Anestetik bölge veya alanda oluşan ağrı.

Disestezi: Uyarı olsun veya olmasın hoş olmayan anormal duyu

Parestezi: Belirgin bir uyarı olmadan algılanan anormal duyu.

Hiperaljezi: Ağrılı (noksiyus) stimülusa karşı duyarlılığın, cevabın artması.

Hiperestezi: Uyarıya karşı duyarlılığın artması.

Hiperpati: Hiperaljezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom.

Hipoaljezi: Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması.

Hipoestezi: Stimülasyona karşı duyarlılığın azalması.

Nöralji: Bir sinir boyunca yayılan ağrı.

Nörit (is): Sinir enflamasyonu.

Nöropati: Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk.

Radikülopati: Bir veya daha fazla sinir kökünde fonksiyonel anormallik

2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması

Nosisepsiyon terimi (nosi: Latincede zarar veya yaralanma) sadece travmatik veya noksiöz uyarıya nöral yanıtı tanımlamakta kullanılır. Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur fakat ağrı sadece nosisepsiyon nedeni ile oluşmaz.²⁻³ Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı sınıflandırması kolay olmamakla beraber tedavisi de ya çok zor ya da imkansızdır. Bu nedenle ağrının hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı ve tedavisinin kolaylaştırılması amacıyla ağrı kendi içinde temel olarak dört alt gruba ayrılabilir.¹¹

1. Süresine göre:

- Akut Ağrı
- Kronik Ağrı

.1)Akut Ağrı: Hemen her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır.2)Kronik Ağrı: Nosisepsiyon kaynaklı olabilir, fakat psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar.²⁻³

2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:

- Nosiseptif ağrı (somatik, viseral)

*Somatik ağrı: Yüzeyel ve derin somatik ağrı

*Visseral ağrı: a) Gerçek lokalize visseral ağrı

b) Lokalize parietal ağrı

c) Yansıyan visseral ağrı

d) Yansıyan parietal ağrı⁶

- Nöropatik ağrı (santral, periferik)

- Psikojenik ağrı

3. Etyolojisine göre:

-Postoperatif ağrı

- Kanser ağrısı

- Postherpatik nevralji vb.

4. Lokalizasyonuna göre:

- Baş ağrısı

-Diz ağrısı

- Yüz ağrısı
- Sırt ağrısı vb.

Ağrı, fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik ağrı, yüksek eşik değerli, iyi lokalize edilebilen, geçici ve uyarı-yanıt ilişkisinin bulunduğu, koruyucu bir sistem oluşturmaya yönelik bir ağrıdır. Patolojik ağrı ise, duyarlılıktaki artış ile normalde ağrı oluşturmayaacak şiddetteki uyarı ile ağrının oluşmasıdır.

Patolojik ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile karakterizedir ki cerrahi sırasında oluşan ağrı bu şekildedir. Nöropatik ağrı ise sinir sisteminde hasar ile birliktedir.⁷

2.1.5. Ağrı Reseptörleri

Bütün ağrı reseptörleri serbest sinir uçlarıdır; derinin yüzeysel tabakalarında ve periosteum, arteriyel duvarlar, eklem yüzeyleri, kafatasının falks ve tentoryumu gibi bazı internal dokularda bulunurlar. Derin dokuların çoğunda ağrı sonlanmaları seyrektr.²⁻³ Üç tip uyaran ağrı reseptörlerini uyarır; mekanik, termal ve kimyasal uyaranlar. Kimyasal tipte ağrı oluşturan kimyasal maddelerin bazıları; bradikinin, serotonin, histamin, potasyum iyonları, asitler, asetilkolin ve proteolitik enzimlerdir. Kimyasal maddeler, bilhassa doku zedelenmelerinden sonra ortaya çıkan yavaş, ızdırap veren ağrının uyarılmasından önemlidir. Ağrı reseptörleri adapte olmazlar. Ağrı reseptörünün adaptasyon zayıflığı, ağrıya neden olan hasar verici uyarı devam ettiği sürece kişinin bunun farkında olmasını sağlamak açısından önemlidir.⁵

2.1.6. Ağrının Ölçülmesi

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye birçok farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle olgudan çok iyi anamnez almak, olguyu devamlı gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak olgunun başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır.

Sağlıklı bir değerlendirmenin ilk koşulu, hekimin hasta ile sıkı bir diyaloga girmesidir. Olgunun kendisinin dinlendiğini ve şikâyetinin ciddiye alındığını hissetmesi gerekir. Olgunun demografik verileri, geçmiş ağrı hikâyesi ve tedavileri ile genel anamnezi değerlendirilmelidir.³²

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar iki grupta toplanmaktadır:

- Tip I ölçümler
- Tip II ölçümler

Tip I ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemler:

Fizyolojik yöntemler

- Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma
- Kardiyovasküler parametrelerde değişme
- Solunumsal parametrelerde değişme

Nörofarmakolojik yöntemler

- Plazma Beta-Endorfin düzeyi ile ters ilişki
- Cilt ısısında değişme

Nörolojik yöntemler

- Sinir iletim hızı
- Uyarılmış yanıtlar
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'dir.

Tip II Ölçümler: Bu ölçümler, ağrının subjektif olarak şiddetini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

Tek boyutlu yöntemler

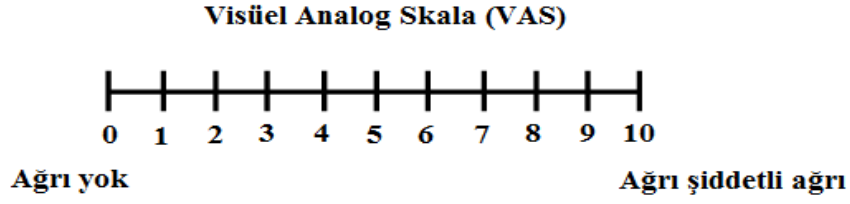
- Sayısal skalalar
- Katogori skalaları
- Visüel Analog Skala (VAS)

Hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) -100 (en şiddetli ağrı).

Kategori skalasında, ağrı yoktan, dayanılmaz dereceye kadar 5 kategoriye ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.

Visüel analog skalada; bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm (100 mm)'lik bir cetvel üzerinde algıladığı ağrının şiddetini tanımlar.



Şekil 1. Visüel analog skala görünümü

II-Çok Boyutlu Yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı sorgulaması olup; ağrıyı sensoryal, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

2.1.7. Ağrının İletimi

Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere iletilir:⁸

a. Transdüksiyon (dönüşüm): Bu aşama enerji dönüşümünün gerçekleştiği aşamadır. Periferde nosiseptörlerin(ağrı reseptörlerinin) ağrılı uyarının veya olası ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

b. Transmisyon (iletim): Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin duyuusal sinirler boyunca periferden santrale iletilmesidir. Bu iletim miyelinli delta A ve miyelinsiz C lifleri ile spinal kanalın dorsal kök ganglionlarına getirilir. Dorsal boynuzda ikinci nöronlarla sinaps yapar, ikinci nöronların aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarlar. Talamusta üçüncü nöronlarla sinaps yapar ve bu nöronların projeksiyonları internal kapsül ve korono radiatadan geçerek, serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır.

c. Modülasyon: Başlıca spinal kord seviyesinde gerçekleşen, çeşitli nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifiye edilmesidir. Modülasyon başlangıçtaki uyarının ortadan kaldırılması veya şiddetlendirilmesi şeklinde olabilir. Modülasyonun yapıldığı en önemli yer, spinal kordun dorsal boynuzudur. Modülasyon internöronlarla veya talamus ve beyin sapından kalkan desendan inhibitör yollarla gerçekleşir.

d. Persepsiyon (algılama): Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır.^{5-9-10 -12}

2.1.7.1. Birinci Sıra Nöronlar

Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu; ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda, diğer ucu; innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere; eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir.^{34,35}

Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

- Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Miyelinli Aδ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5 - 30m/ sn dir.

- Polimodal nosiseptörler: Miyelinsiz ince Aβ ve C lifleridir. Kronik, diffüz, yanıcı, donuk, ikincil (yavaş) ağrıyı, ileti hızı 0,5-2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42°C ve <18°C), alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

- Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler.

Somatik nosiseptörler; ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir.³⁶

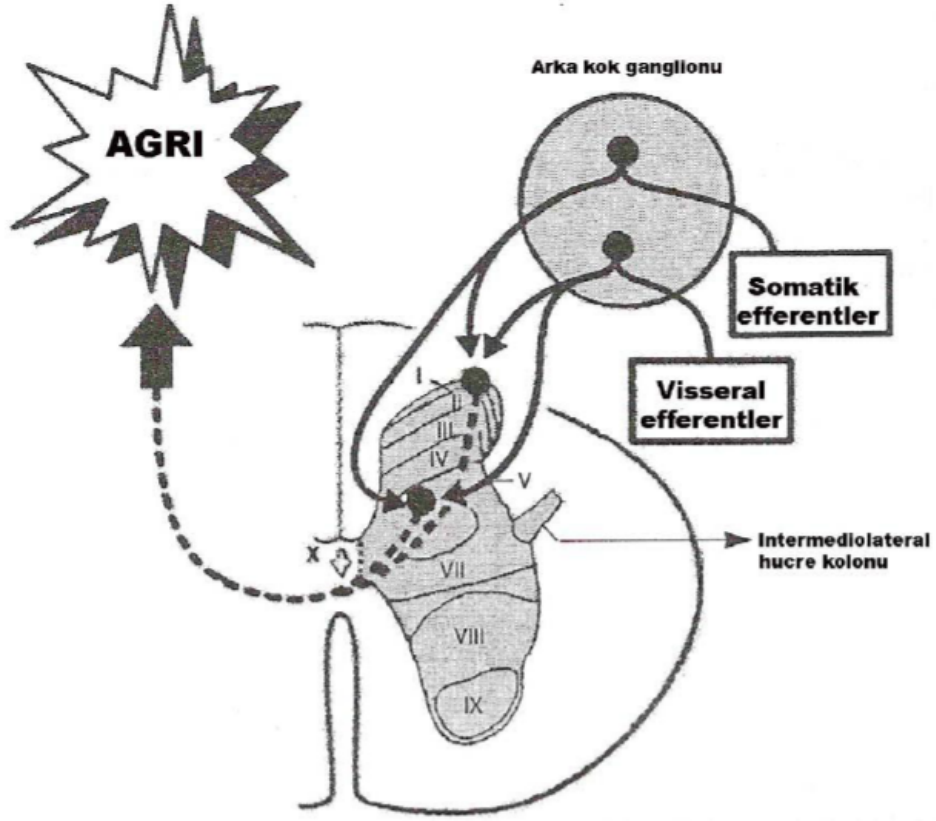
Visseral nosiseptörler ise; iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, CGRP, bazı prostagladinler, adenosin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir. Birinci sıra nöronlardan bazılarının özellikle C liflerinin bir bölümünün ventral sinir kökü yolu ile spinal korda girdikleri gösterilmiştir. Rizotomi (dorsal sinir kökü transeksiyonu) sonrası bazı hastaların ağrı duymaya devam etmesi buna bağlıdır. Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls; aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyarak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyarak motor reflekse neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar; ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, lissauer traktusunda spinal kord

segmenti boyunca 1-3 segment yukarı ve aşağı yönde seyrederler. İkinci sıra nöronlarla da çoğunlukla internöronlar aracılığı ile iletişim kurarlar.

2.1.7.2. İkinci Sıra Nöronlar

İkinci sıra nöronlar; nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılar ile ilgili) nöronlar veya WDR (wide dynamic range) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A α , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar. Rexed spinal kordu 10 laminaya ayırmıştır. Lamina I ve II somatik nosisepsiyon ile ilgilidir.³⁷ A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia jelatinoza adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opiyoidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuusal uyarıları alır. Lamina V viseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır (Şekil 2).

Viseral ve somatik liflerden gelen duyuusal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A β liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronları içerir ve intermediolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronları barındırır. Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktus; spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. İkinci sıra nöronları; anterior komissurda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrateral tarafında spinotalamik traktusu oluşturur ve liflerini; talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakvaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus; lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak ikiye ayrılabilir. Neospinotalamik yol, filogenetik olarak daha yenidir ve kalın liflerden oluştuğu için impuls iletimi hızlıdır, talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir. Ağrılı uyarının; şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir.³⁶



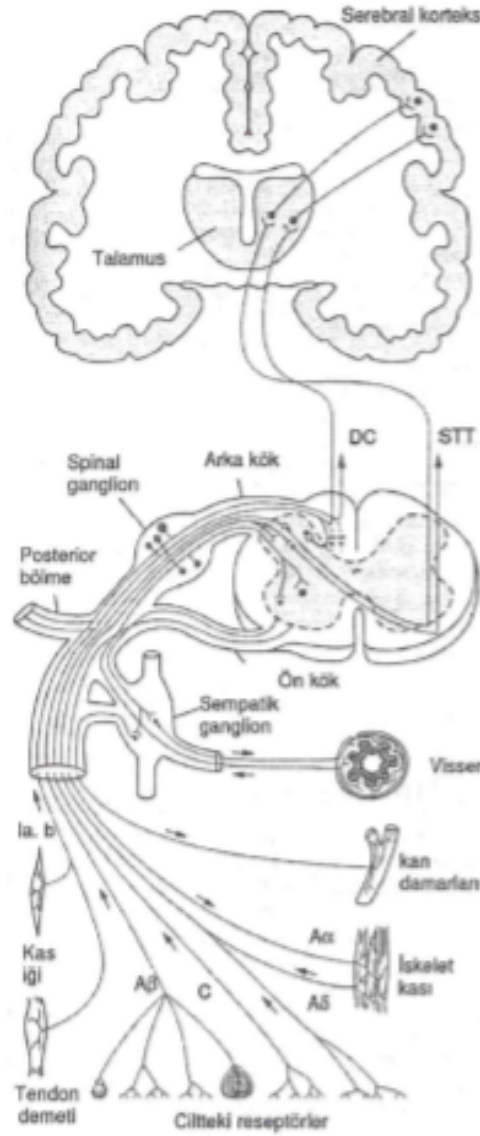
Şekil 2. Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla viscerosomatik bağlantısı³⁴

Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir. Bazı hastalar kontrateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder, bu da alternatif ağrı yollarının olduğunun göstergesidir. En önemlileri spinoservikal traktus (lateral servikal traktusa karşıya geçmeden çıkar ve kontrateral talamusta sonlanır), spinohipotalamik ve spinotelenkefalik traktuslar (talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur), ve spinoretiküler traktustur (ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumludur).³⁵

2.1.7.3. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil 3). Ağrı persepsiyonunun (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duysal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silviyan fissurun superior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nukleuslarında ki nöronların çoğu primer somatik duysal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun

intralaminar ve medial nukleusları ise; anterior singulat girusa projeksiyon yapar. Üçüncü sıra nöronlarının; ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3. Ağrı yolakları³⁴

2.2. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut, nosiseptif tip bir ağrıdır. Postoperatif ağrı genellikle 24-72. saatlerde daha ağır olmakla birlikte günler hatta haftalar boyunca sürebilmektedir.¹³ Çok farklı şiddette olabilir. Ancak, geçiciliğinin hasta tarafından da bilinmesi, birçok kronik ağrı

durumundan daha iyi tolere edilmesini sağlamaktadır.¹⁴ Cerrahi girişim, lokal doku hasarı sonucu, aljezik maddeler olan prostaglandinler, histamin, serotonin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin, P maddesi salınımı ve nosiseptörlerce dönüştürülen ve A delta ve C sinir lifleri ile sinir sisteminde iletilen noksiyus uyarının oluşmasına neden olur. Spinal kord kompleks modülasyon ile iletim devam eder. Bazı uyarılar anterior ve anterolateral boynuzlara geçerek iskelet kas tonusunda artış, kas spazmı ile oksijen tüketiminde ve laktik asit artışına neden olan segmental refleks yanıtları meydana getirir. Diğer uyarılar üst merkezlere spinotalamik ve spinoretiküler yollarla iletilirken suprasegmental ve kortikal cevaplar oluştururlar. Suprasegmental refleks yanıt ile artmış sempatik sistem aktivasyonu sonucu taşikardi, atım hacminde artış, kardiyak iş ve oksijen tüketiminde artış, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalması görülürken, hipotalamik stimülasyon, metabolizma ve oksijen tüketiminde artışa sebep olur. Kortikal refleks yanıt ile de anksiyete, huzursuzluk, davranışsal yanıtlar ve emosyonel stresler oluşur.¹⁵⁻

16

Bir cerrahi girişimden sonra ortaya çıkan, en az iki ay süren ve diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlardaki ağrı, kronik postoperatif ağrı olarak tanımlanabilir. Tedavi neden olan mekanizmaya göre planlanmalıdır.¹⁴

2.2.1. Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁸

- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi
- Hastanın yaşı, cinsiyeti
- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı
- Preoperatif dönemde hastanın fizyolojik, farmakolojik ve psikolojik olarak hazırlanması
- Preoperatif dönemde cerrahiye ağırlı yanıtın önlenmesi için verilen tedaviler
- Peroperatif dönemde uygulanan anestezi ve analjezik yöntemler
- Postoperatif komplikasyonların varlığı
- Postoperatif bakımın kalitesi

2.2.2. Postoperatif Ağrının Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler

2.2.2.1. Solunum Sistemi

Abdominal ve torasik cerrahi sonrasında, solunum fonksiyonunun bütün fonksiyonlarında bozulma olur. Total vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretiminde artış meydana gelir. Özellikle üst batın ve toraks operasyonlarından sonra meydana gelen pulmoner değişiklikler sonucu; tidal volüm, vital kapasite, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu 1. saniye ekspiratuar volümde azalma meydana gelir. Vital kapasite ilk 24 saatte en fazla olmak üzere azalmakta ve kontrol değerine dönmesi 10 günü alabilmektedir. Refleks mekanizmalar ile ekspirasyon sırasında artmış abdominal kas tonusu ve azalmış diyafram tonus sonucunda da pulmoner kompliyansda azalma, hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi meydana gelebilir.^{10,14,15} Ağrının lokalizasyonundan bağımsız olarak uzun süreli yatak istirahati ve immobilizasyon da pulmoner fonksiyonu benzer şekilde değiştirir.⁶

2.2.2.2. Kardiyovasküler Sistem

Ağrı sempatik nöron uyarısıyla artmış katekolamin yanıtına neden olur ve plazma katekolamin yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak taşikardi ve sistemik vasküler dirençte, kalp yükünde ve miyokardın oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Tüm bu etkiler özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde artmış miyokard iskemisi ve infarktüs riskini beraberinde getirir. Ayrıca ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması sonucu artmış venöz staz ve trombosit agregasyonu derin ven trombozu riskini artırır.^{10,15}

2.2.2.3. Gastrointestinal Sistem

Postoperatif dönemde iç organlar ve somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif impulsların uyarılması, sempatik tonus artışı ile gastrointestinal sistem düz kas tonusunda azalma ve sfinkter tonusunda artma sonucu ileus, bulantı ve kusma meydana gelebilir.¹⁹ Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları ciddi aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Abdominal distansiyon akciğer volümlerindeki azalma ve pulmoner disfonksiyonu daha da fazla bozar.⁶

2.2.2.4. Ürogenital Sistem

Sempatik aktivite artışına bağlı mesane düz kaslarında meydana gelen refleks inhibisyon, üretra ve mesanede motilite azalmasına yol açarak üriner retansiyon ve idrar yolları infeksiyonuna neden olabilir. Postoperatif epidural analjezinin birçok abdominal cerrahi girişim sonrasında idrar fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandırdığı gösterilmiştir.¹⁹

2.2.2.5. Endokrin Etkiler

Strese hormonal yanıt katabolik hormonları arttırır (katekolaminler, kortizol ve glukagon) ve anabolik hormonları (insülin ve testosteron) azaltır. Hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Kortizoldeki artış, renin, aldosteron, angiotensin ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonu, su retansiyonu ve ekstrasellüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur.⁶

2.2.2.6. Hematolojik Yanıtlar

Stresle oluşan platelet adezyonunda artış, fibrinolizisde azalma ve hiperkoagulabilite bildirilmiştir.⁶

2.2.2.7. İmmün Etkiler

Stres yanıt lenfopeniyle birlikte lökositoz oluşturur ve retikuloendotelyal sistemi deprese ettiği bildirilmiştir. Böylece hastaları infeksiyona duyarlı hale getirir.⁶. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonun ve genel anesteziiklerin (opioide hariç) etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.2.8. Psikolojik Yanıtlar

Ağrı hastada endişe, korku ve gerginlik yaratır. Geceleri uykusuzluk eşlik edebilir. Postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu ve daha önceki ağrı duyumları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır. Bazı hastalar tıbbi personele yönlendirilmiş öfke ile reaksiyon verirler.

2.2.3. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

‘Preemptif’ analjezi kavramı, en iyi postoperatif ağrı tedavisinin preoperatif dönemde başladığını ileri sürmektedir.⁶ Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Operasyon sonrası ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır.

Perioperatif analjezi ile ağrıyı ortadan kaldıran teknikler postoperatif dönemde de etkilerini gösterirler. Üst ve alt ekstremitelerdeki girişimlerde çeşitli blokaj yöntemleri ile örneğin; brakial pleksus, interskalen veya aksiller pleksus blokajı gibi selektif analjezi sağlanabilir. Sadece unilateral üst abdominal veya torakotomi gibi girişimler için uygun olabilen interkostal sinir bloğunun postoperatif opiyoid gereksinimini ve pulmoner komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Olgunun ağrı duyduğunda analjezik uygulamasını mümkün kılan elektronik kontrollü infüzyon pompasına sahip hasta kontrollü analjezi cihazı da olgulardaki serum analjezik düzeyi dalgalanmalarını ortadan kaldırmaktadır.

Ağrı kontrolü çeşitli yöntemlerle analjezik ilaçların kullanımını ya da farmakolojik olmayan mekanik, elektriksel, psikolojik argümanların kullanımını kapsar. Ağrının tipi ve derecesi, hastanın ağrıyı algılaması ve altta yatan medikal, sosyal, emosyonel ve çevresel faktörlere göre bu yöntemlerden optimal kombinasyonlar oluşturulur. Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir.^{30,31}

- Analjeziklerin sistemik uygulamaları (intramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal)
- Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
- Periferik sinir blokları
- Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
- Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)

- Hasta kontrollü analjezi
- Bu yöntemlerin kombinasyonu

2.3. Hasta-Kontrollü Analjezi

Bu uygulama bir kapalı devre şeklinde, hastanın gereksinim duydukça ve belli bir dozu aşmamak koşulu ile kendisinin ilaç enjekte etmesine olanak verir. Genellikle intravenöz, daha nadir olarak da intramuskuler, subkutanöz, epidural veya oral yolla özel aygıtlar kullanılarak uygulanır. Aygıt (PCA cihazı), verilecek dozu, enjeksiyon süresini ve zaman aralığını kontrol eder. Ayrıca bolus enjeksiyonlarla ek olarak bir bazal infüzyon verilecekse bunun hızını da ayarlar. Opioidlerin bu yolla verilmesi ilk kez 1980’lerde olmuştur. Kullanılan ilacın bulantı, kusma ve santral sinir sistemi depresyonu yapıcı etkileri de daha fazla ilaç verilmesini engeller. Özellikle postoperatif ağrı kontrolünde hastanın tercih ettiği ideal bir yöntemdir. Çalışmalar PCA’nın hasta memnuniyetinin çok yüksek olduğu üstün bir analjezi sağlayan, yapılan masrafa değer (cost-effective) bir teknik olduğunu göstermektedir. Üstelik intramusküler enjeksiyonlarla kıyaslandığında total ilaç tüketimi daha azdır. Hastalar kontrol kendilerine verildiği için analjeziden ilave bir haz duyarlar; aktivitelerine ve günün değişik zamanlarında farklılık gösteren ağrılarının şiddetine göre analjezi oluşturabilirler. Bu nedenle PCA hastanın anlayışını ve kooperasyonunu gerektirir; bu ise çok genç ve konfüze hastalarda kullanımı sınırlar. Ayrıca personelin de eğitimi olması gerekmektedir. İdrar retansiyonu, kompartman sendromu, pulmoner emboli ve miyokard infarktüsünün belirtilerini maskeleyebilir. Renal yetmezlik, hipovolemi, aşırı şişmanlık ve uyku apnesi olanlarda kullanımı sakıncalıdır.

PCA aygıtı bolus doz, kilit intervali, doz limiti ve bazal infüzyon için programlanır. Yöntemin başarısı için, hastanın iyi bilgilendirilmesi, bir akut ağrı servisinin sürekli gözlemi ve aygıtın kullanımı konusunda personelin eğitimi çok önemlidir.^{6,14}

Yükleme dozu: Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen ilaç miktarıdır.

Bolus doz: Hastanın kendisine belli aralıklar ile verdiği dozu içerir. Buna HKA dozu veya idame dozu denir. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltmasına neden olur. Bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlar. Başarılı istek

sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı hastanın ağrı düzeyi, hastanın HKA'ı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

Kilitli kalma süresi: HKA cihazının hastanın devam eden isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce aldığı dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini önler.

Limitler: HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. 1 veya 4 saatlik doz sınırına ulaştığında devreye girerler.

Bazal infüzyon: HKA'nın sabit hızlı infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok hasta kontrollü analjezi cihazında, sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklemeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Bazal infüzyona eklenen bolus isteği analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.⁴⁷



Şekil 4. Çeşitli hasta kontrollü analjezik cihazları

2.3.1. Hasta Kontrollü Analjezi Avantajları

- Plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.
- Daha az dozda ilaç ile ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanır.
- Hasta fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanır.

2.3.2. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenler ile cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi.⁴⁹

2.3.3. Hasta Kontrollü Analjezi Komplikasyonları

Programa ait komplikasyonlar;

- Bolus dozunun çok yüksek ya da düşük ayarlanması
- Kilitli kalma süresinin çok yüksek ya da kısa olması
- İlaç konsantrasyonunda yanlış ayarlama
- Bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar
- Klemp setlerde set klempinin az ya da çok açılması
- Enjektör ya da kartuşlu cihazlarda yerleşim hataları
- Pompa kilidinin yanlış ayarlanması
- Alarmlara karşı kayıtsız kalınması

Hastaya ait hatalar;

- Uygulamanın iyi anlaşılabilmesi
- Hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması

Mekanik sorunlar;

- Bolus dozunun verilememesi
- Rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması
- Alarm sisteminde bozukluk
- Aletin kendiliğinden kilitlenmesi
- İntravenöz kanülün tıkanması, sette kıvrılma ya da ayrılma oluşması

- Pil bitmesi⁵⁰

2.4. Periferik Sinir Blokları

2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Alt ekstremité blokları rejyonel anestezinin altın çağı olan 19. yüzyılın son yılları ile 20. yüzyılın başlarında tanımlanmış ve birçok yöntem bu dönemde geliştirilmiştir.³⁸ Periferik sinir bloğu teknikleri ilk kez 1860 yılında kokainin izole edilmesinin hemen ardından Amerikalı cerrah William Halsted tarafından bu doğal maddenin lokal anestezi özelliklerinden dolayı cerrahi anestezi için kullanılabileceğini göstermesi ile kullanılmaya başlanmıştır. Halsted anatomideki deneyimlerini kullanarak periferik sinir veya sinir gruplarını (fasial sinir, brakial pleksus, pudental ve posterior tibial sinir) bloke ederek rejyonel anesteziyi gerçekleştirmiştir.³⁹

1887 yılında Crile bacak amputasyonunu femoral ve siyatik sinire intranöral kokain enjeksiyonu ile gerçekleştirmiştir.³⁸ Siyatik sinir bloğu ile ilgili ilk yayın 1911 yılında Lawen tarafından gerçekleştirilmiş olmakla birlikte günümüzde en sık uygulanan ve bilinen siyatik sinir bloğu Labat tarafından tanımlanmıştır.³⁸ Pleksus bloklarının tarihi ise Hirschel'in perkütan aksiller blok uygulamasını gerçekleştirdiği 1911 yılında başlamakla birlikte alt ekstremité pleksus blokları ancak 1970'li yıllarda tanımlanabilmiştir.⁴⁰ Rejyonel anestezi tarihinin ve günümüzün en önemli araştırmacılarından Winnie, çalışma arkadaşları ile birlikte, 1973 yılında "üçü bir arada blok" ismini verdiği lomber pleksusun inguinal paravasküler teknikle bloke edilmesini tanımlamışlardır.⁴¹ Winnie'nin getirdiği bu yenilikler, alt ekstremité periferik sinir bloklarına yönelik yeni teknik ve yaklaşımlar mevcut olmakla birlikte, halen güncelliğini ve popülerliğini sürdürmektedir.

2.4.2. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine, merkezi sinir sisteminden perifere uyarıları ileten yapılardır. Bir sinir, sinir liflerinin oluşturduğu fasikül veya funikül adı verilen demetlerden oluşur. Birkaç fasikül bir araya gelerek sinir trunkuslarını yaparlar. Bir sinirin merkeze yakın kısmındaki fasiküller distaldeki vücut bölgelerini, periferdekiler ise proksimal bölgeleri innerve eder. Bir sinirin periferindeki fasiküller ortasındakilerden daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde

distalden daha önce anestezi sağlanır.⁴² Sinirler dıştan sinir lifi demetlerinin arasını dolduran fibröz bağ dokusundan yapıli epinörium denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Her bir demet de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir. Perinörium dallarındaki bu hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve makro moleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur.⁴³ Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Perinörium, beyin ve omuriliği kaplayan pia materin periferik sinirlerdeki karşılığıdır.⁴²

Perinörium ile epinörium arasındaki potansiyel boşluk beyin ve omurilikteki subaraknoid aralığa karşılık gelir. Bir sinir kesitinin % 25-75'ni epinörium oluşturur. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Bu kılıf en içteki epinöral dokuya oranla daha yoğundur. Epinörium perinöriuma oranla daha zayıf bir engeldir.^{42,44} Tek bir sinir fibrilinin üzerini saran bağ dokusu kılıfı ise endonöriumu oluşturur. Endonörium longitudinal dizilmiş kollajen fibrillerden oluşan gevşek bir dokudur.⁴³

Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıfın içinde bulunur. Nörolemma aksolemmadan miyelin denen lipid bir madde kılıfıyla ayrılmıştır. Miyelin kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir ve sinir lifi çevresinde silindirik tabakalar ve konsantrik lameller şeklinde depolanır. Miyelin kılıflı liflere miyelinli lifler denir. Bazı sinir liflerinde miyelin yoktur, bunlara miyelinsiz lifler denir.⁴²

Lokal anestezi kler miyelin kılıfına penetre olamazlar fakat nörolemma ve aksolemmaya miyelinin olmadığı noktalardan penetre olurlar.^{42,45} Miyelinin sinir lifi membranına lokal anestezi ilaçların geçişini sınırladığı düşünülmektedir. Bu yüzden miyelinli fibrillerde ileti bloğu yapmak için daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anestezi gerekir.⁴⁶

Akson bir sinir lifinin önemli bir parçası olup her zaman mevcuttur. Bazen, miyelin kılıf ve nörolemma özellikle sinir lifinin başlangıç ve bitiş yerlerinde bulunmayabilir. Akson, sinir lifi içinde başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiçbir kesintiye uğramaz. Akson sinir hücre sitoplazmasının direkt bir uzantısıdır.

Medüller kılıf ise yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintilere uğrar ve sinir lifine modüler yani birbiri ardına gelen bir görünüm verir. Ranvier boğumları olarak bilinen

bu boğumlarda miyelin yoktur. Lokal anestezi bu noktalardan nörolema ve aksollemaya penetre olurlar.⁴²

Bütün periferik sinirler Schwann hücreleri adı verilen çekirdekli hücrelerle çevrilidir. İki Ranvier boğumu arasında bulunan miyelin segmenti tek bir Schwann hücresi tarafından yapılır. Miyelin kılıfın kalınlığı sinirin çapıyla orantılı değişir. Sinir kalınlaştıkça miyelin de kalınlaşır. Miyelinli sinir lifi impulsları, miyelinize olmayanlara göre daha hızlı ve efektif olarak iletir. Aksollema aksoplazmayı interstisyel sıvıdan ayıran zar olup impulsu yüzeyi boyunca iletir.

Periferik sinirler ve sinir trunkusları bağ dokusu ile çevrili olup sinir bloğunun etkili olabilmesi için lokal anestezi maddenin bu tabakaları geçmesi gereklidir. Bir spinal sinir, spinal kordu terk ettikten sonra spinal kordu çevreleyen tabakalara benzer kılıflarla sarılı olarak seyreder. Subaraknoid aralıkta sinir kökleri kılıfsızdır. Sadece pia matere karşılık gelen kılıfla örtülüdürler. Epidural boşluğa girerken ise epinöriumun karşılığı olan araknoid zarına eş bir tabakaya sahiptirler. Peridural aralıktan geçerken de duraya eşdeğer bir bağ dokusu kılıfı ile çevrilidir. Sinir köklerini spinal aralıkta bloke etmek için gerekli lokal anestezi konsantrasyonu, aynı sinirleri peridural aralıkta bloke etmek için gerekli miktarın 1/10'u kadardır.

Sinir lifleri A, B ve C diye sınıflanır. A sınıfı lifler miyelinli somatik sinir liflerinden oluşur ve A alfa, A beta, A gamma ve A delta olarak ayrılır. A lifleri içinde en kalın olanı A alfa lifleridir. B lifleri miyelinli preganglionik sinir lifleridir. C lifleri miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. A alfa ve A beta lifleri ise motor liflerdir. Aynı zamanda proprioepsiyon (denge ve hareket hissi) ve dokunmayı da iletirler. A gamma lifleri kas içciklerinin motor efferentidir. A delta ve C lifleri ağrı ve ısı duyusunu iletirler. Blok için gerekli minimum lokal anestezi konsantrasyonu lifin çapı arttıkça artar. A alfa liflerini bloke etmek için gerekli konsantrasyon A gamma lifleri için gerekli olanın 2 katıdır. A lifleri sensoryal uyarıyı B ve C liflerinden daha hızlı iletirler.^{42,45} Sinir liflerinin tip, miyelin özelliği, çapı, iletim hızı, lokalizasyonu ve fonksiyonu Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Lif		Miyelin	Çap	İletim Hızı (m/sn)	Lokalizasyonu	Fonksiyonu
A	α	(+)	6-22	30 – 120	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon&motor
	β	(+)	6-22	30 – 120	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon&motor
	γ	(+)	3-6	15 – 35	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
	δ	(+)	1-4	5 – 25	Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı, dokunma
B		(+)	3	3 – 15	Preganglionik sempatik	Otonom fonksiyon
C	sC	(-)	1	0,1 – 2	Preganglionik sempatik	Otonom fonksiyon
	dC	(-)	0,4-1,2	0,1-2.0	Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı, dokunma

2.4.3. Sinir Lifinde İleti Fizyolojisi

Sinir lifinin iki önemli özelliği, depolarize edilebilmesi ve bir yerinde oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletmesidir.⁴⁴ Sinir iletisi Na^+ ve K^+ gibi yüklü elementlerin membran boyunca yer değiştirmesi ile oluşan bir dizi olay sonrasında olmaktadır. Bu olaylar:

a. Polarizasyon: Lokal anestezi solüsyonun perinöral bölgeye verilmesi, aksonlarda fizyokimyasal bir değişiklik yaparak fonksiyonlarda geri dönüşümlü bir blokaja yol açar. İstirahatte eksitabl membranlar (sinir ve kas) polarizedir. Polarizasyonla kastedilen, membranın içinde ve dışında elektrik kuvvetlerinin olmasıdır. Lokal anestezikler kural olarak aksonlara etki yapar. Ancak nöronun bütün kısımlarının membranları aynı şekilde etkilenir.

b. Depolarizasyon: Membrana uygulanan elektriksel, mekanik, kimyasal veya termal uyaran protein yapısında geri dönüşümlü bir harekete neden olur. Bu hareket iyon kanallarının çaplarının genişlemesine ve Na^+ iyonlarının hücre içine girmesine neden olur. Hücre içinde fazla olan K^+ iyonları ise dışarıya diffüze olur. Membranın uyarılması ve iyon gücü, membran potansiyelinde negatiften pozitif doğru bir kaymaya neden olur. Bu kayma akson boyunca düzenli olarak yayılan elektriksel bir olay başlatır. Dışta pozitiften negatife, içte negatiften pozitif olan polarite kaymasına depolarizasyon denir.

c. Repolarizasyon: Membranın istirahat durumuna dönmeye ise repolarizasyon denir. Sinir lifine uyaran gelmediği zaman membran potansiyeli -85 mV düzeyinde sabit olarak sürmektedir. Herhangi bir uyarının sinir lifini etkilemesi ile gelişen değişim serisine ise aksiyon potansiyeli adı verilmektedir. Aksiyon potansiyeli bir dizi olay sonrasında oluşur. Bu olaylar şu şekilde özetlenebilir:

1. Na^+ permeabilitesi 5000 kat artarak Na^+ hücre içine girer ve hücre içi (+) yüklenir.
2. K^+ permeabilitesi 50 kat artarak K^+ dışarı çıkar ve hücre içi tekrar (-) olur, Na^+ permeabilitesi normale döner.
3. K^+ permeabilitesi normale döner.
4. Na^+ - K^+ pompası çalışarak Na^+ 'u dışarı çıkarır, K^+ içeri alınır ve sinir lifi orijinal durumunu alır.

Böylece uyarın ile depolarize olan sinir lifinde bazı miyelinli sinirlerde (+) 45 mV varan bir potansiyel oluşmaktadır. Daha sonra repolarizasyon ile lif istirahat durumuna dönmektedir. Bu depolarizasyon ile oluşan elektrik akımı komşu membranı tetiklemekte ve sodyum kanallarını açarak Na^+ girişine neden olmaktadır. Böylece oluşan her depolarizasyon ve repolarizasyon komşu bölgede benzer olayı başlatarak iletinin sinir boyunca yayılması sağlanmaktadır.⁴² İletim; miyelinsiz sinirlerde devamlı, miyelinli sinirlerde ise zardaki iyonik değişimlerin sadece Ranvier düğümlerinde olması nedeniyle sıçrayıcı tiptedir.⁴⁸

2.5. Periferik Sinir Bloğu Kullanım Alanları

Periferik sinir blokları anestezi, postoperatif analjezi, kronik ağrı sendromlarının tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Sadece ilave teknikler olarak kullanıldıklarında bile, periferik sinir blokları akut ağrı tedavisine ve hastanın sağlık durumuna olumlu katkılarda bulunur. İğne donanımlarındaki ilerleme, daha güvenli lokal anestezikler ve postoperatif perinöral infüzyon kateterleri endüstrisindeki gelişme, rejyonel anestzide bir değişime yol açmıştır; uygulamanın odak noktası intraoperatif rejyonel anestezi oluşturmada, intraoperatif anestezi ve postoperatif analjezi sağlamaya kaymaktadır.^{6,51}

Rejyonel anestezide başarının temeli, lokal anestezik enjeksiyondan önce perinöral kılıftaki iğne ucunun pozisyonunun doğru olmasıdır. Geçmişte bu, ya iğne ucuyla parestezi sağlayarak veya bir axiller sinir bloğu durumunda, transarterial yaklaşım kullanılırdı. Günümüzde teknolojinin ilerlemesiyle ultrason, doppler ve duyuusal sinir stimülasyonu kullanılır.⁶

2.6. Ultrasonografi

Ultrason insan kulağının duyamayacağı yüksek tizlikteki ses dalgalarına verilen isimdir. İnsan kulağı ortalama 20 bin Hertz'den yani saniyede 20 bin titreşimden fazla tizlikteki sesleri duymaz. Doğada ultrasonik sesler kullanabilen canlılara verilebilecek en iyi örnek yarasalardır. Yarasalar karanlık mağarada çıkardıkları ultrasonik sesler sayesinde yollarını bulduklarını ilk kez 1794 yılında Lazzaro Spanzallani adlı İtalyan bir biyolog fark etmiştir. 1880 yılında Fransa'da Pierre ve Jacques Curie kardeşler piezoelektrik kristallerin üzerine bir elektrik voltajı verilmesiyle çok yüksek titreşimlerin olacağını fark ettiler. 1914 yılında A.B.D. de Reginald Fessenden tarafından denizlerin derinliklerinin tarama amaçlı bir araç üretildi. I.dünya savaşı başlaması üzerine daha da geliştirme çalışmalarına başlandı.

1940 yılında ABD'de Dr. William Fry ve Dr. Russell Meyers tarafından ultrason dalgaları beyin ameliyatlarında kullanılmaya başlandı. 1950 yıllarında ultrason birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlandı ancak çok işe yaramadığı anlaşıldı. 1947 yılında Avusturalya'da Dr. Karl Theo Dussik ve Friederich Dussik, ultrason dalgalarını tıpta tanı amaçlı kullanmak için çalışmalara başladılar. Ancak çalışmalarını daha çok beyin ve kafatası üzerine yönlendirdiği için istediği sonuca ulaşamamıştı. ABD'de George Ludwig tarafından geliştirilen araç, 1949 yılında Greenwood and General Precision Laboratories adlı şirketten ilk ticari ultrason olarak üretilmiştir. Daha sonra Dougless Howry ve Dr. Joseps Homles tarafından iki boyutlu görüntülenme elde edildi. Homles sonraki yıllarda bir kol yardımıyla hasta üzerinde dolaştırarak görüntü elde etmeyi başardı. 1970 yılında Japonya 'da 32 gri yelpazesi eklenerek görüntü elde eden cihazlar üretildi. Dr. Ian Donalt tarafından ultrasonun kadın doğum alanında kullanılması önerildi ve bu yönde çalışmalar yapıldı. Günümüzde de bu alanda çok ilerlemiştir. Ayrıca Avusturyalı fizikçi Christian Andreas Doppler tarafından dopler ultrason keşfedilmiştir. Daha sonra ultrason sadece kadın doğum değil tıpta birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Anatomik görüntülemeye de bize rehber olabilmektedir.^{52,53}

Ultrasonda görüntü oluşumunda frekans - dalga boyu, atenüasyon, yansıma ve saçılma prensibine dayanır:

Frekans ve dalga boyu: Saniyede oluşan titreşimlerin sayısı ultrason dalgasının frekansını belirler. Birimi hertz (Hz) olarak ifade edilir. Dalga boyu bir dalganın benzer

özellik gösteren kısımları arasındaki mesafeyi anlatır. Dalga boyu ile frekans arasında ters bir ilişki vardır.

Atenüasyon: Ses dalgası dokuda ilerlerken şiddeti katedilen mesafe arttıkça azalır. Sesdeki bu azalmaya atenüasyon denir. Atenüasyonun mesafeyle ilgili hızına atenüasyon katsayısı denir ve birim desibel/cm' dir. Atenüasyon katsayısı kas ve deri gibi dokularda yüksek, suda ise en azdır. Atenüasyon frekansa bağımlıdır. Bu nedenle yüksek frekanslı ses dalgaları daha çok atenüasyona uğrayacaktır.

Yansım: Ultrason görüntülerine yansım ve saçılma katkıda bulunur. Dokularda ses dalgaları kısmı yansım gösterir. Geri dönen enerji dokuların akustik empedansına bağlıdır. Akustik empedans dokunun yoğunluğu ile sesin hızının çarpımına bağlıdır. Yansıtılan dokunun gücü arayüzü oluşturan dokuların akustik empedansı ile doğru orantılıdır.

Saçılma: Organlarda saçılma sonucu elde edilen ekolar ultrason görüntülerinde tanıya büyük katkıda bulunur. Doplerdeki kırmızı kan hücrelerinin yaptığı saçılma sonucu oluşur. Ses enerjisi iletildikçe zayıflar, saçılır ve yansıtılır.⁵⁶

Ultrasonografik görüntüleme cihazları non-invazif, taşınabilir ve fiyatı ılımlıdır. 5 ile 10 MHz aralığında görüntüleme problemleri kullanılarak çoğu işlemler yapılmıştır. Yüksek çözünürlükteki (12-15 MHz) problemler kullanan modern cihazlar ve birleşik görüntüleme; sinirlerin, damarların, kateterlerin ve lokal anestetik enjeksiyonunun net olarak görüntülenmesine olanak sağlar ve ultrason aracılı periferik sinir bloğu tekniklerini potansiyel biçimde iyileştirir. Ayrıca ultrason kan damarları ve plevra gibi komşu yapıların görüntülenmesinde de kullanılarak, periferik sinir bloklarından kaynaklanabilecek komplikasyon riskini de azaltabilir. Ultrasonun bir diğer avantajı da ; yüzey klavuz noktaları, vücut yapısı ve hasta pozisyonundaki değişkenlerin değerlendirilebilmesidir. Transvers kesitte periferik sinirler yuvarlak, oval veya üçgen biçimde görünebilir ve sinir yolları boyunca görüntüleri değişebilir.⁵⁴ Bir periferik sinirle beraber dallarının yaklaşık üçde biri görüntülenebilir. Periferik sinirlerin yeri genellikle ekstremit hareketi ile değişir.⁵⁵

Ultrasonografik görüntülemelerde sinirleri tendonlardan ayırt etmek için 10 MHz veya daha üstündeki ultrason frekanslarını kullanılmasına gerek duyulur. Yüksek frekanslı ultrasonlar daha iyi çözünürlük sağlarken, ses dalgasının zayıflaması nedeniyle daha derin dokulara penetrasyon zayıftır. Ultrasonografik görüntülemelerde iğnenin boyu

ve açısı önemlidir. Ultrasonografi eşliğinde periferik sinir bloğu yapmak için deneyimli olmak başarıyla doğru orantılıdır.⁵⁷

2.7. Periferik Sinir Kateteri

Postoperatif analjezi amacıyla seyreltilmiş lokal anestezi solusyonlarının infüze edilmesi için periferik sinirlere komşu olacak şekilde kateter yerleştirilebilir. İlk olarak sinir yeri belirlenir ve sonra kateter yerleştirilir. (Geniş delikli bir iğne ile tipik sinir stimülasyonu veya ultrason eşliğinde) Bazı uygulamacılar kateterin yerleştirilmesinden önce, sinire komşu alanlarda daha fazla boşluk oluşturmak için ilk olarak lokal anestezi solusyonun enjekte edilmesini tercih ederler. Kateterin giriş noktasının yakınındaki cildin hareketi genellikle daha fazla olduğundan, periferik sinir kateterinin çıkma riski fazladır. O nedenle tespitin iyi yapılması ve hastaya iyi anlatılması gerekir.⁵⁷

2.8. Femoral Sinir Bloğu

Alt ekstremitte uyluğa girerken birbirinden bir hayli ayrı olan sinirler tarafından desteklenir. Alt ekstremitenin major sinirleri siyatik, posterior femoral kutanöz, femoral, lateral femoral kutanöz ve obturatör sinirdir. Birçok operasyon için, epidural ve spinal anestezi uygulamak daha basittir. Ancak düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan hastalarda nöroaksiyel anestezi sonrası epidural hematoma bildirilmiştir, bu da alt ekstremitede periferik sinir blok uygulaması ilgisini arttırmıştır.⁵⁷ Femoral blok, uygulaması kolay ve komplikasyon riski düşük olan bir bloktur. Cerrahi anestezi veya cerrahi sonrası ağrı kontrolünde kullanılır. Uyluk ön yüzü, diz, kuadriseps tendon tamiri cerrahisi ile femur ve diz cerrahisi sonrasında analjezi amacıyla uygulanır.^{58,59} Bloğun başarı oranı % 95'e yakındır.⁶⁰ Diğer alt ekstremitte bloklarıyla birleştirildiğinde diz altı cerrahisinde anestezi yöntemi olarak kullanılabilir.

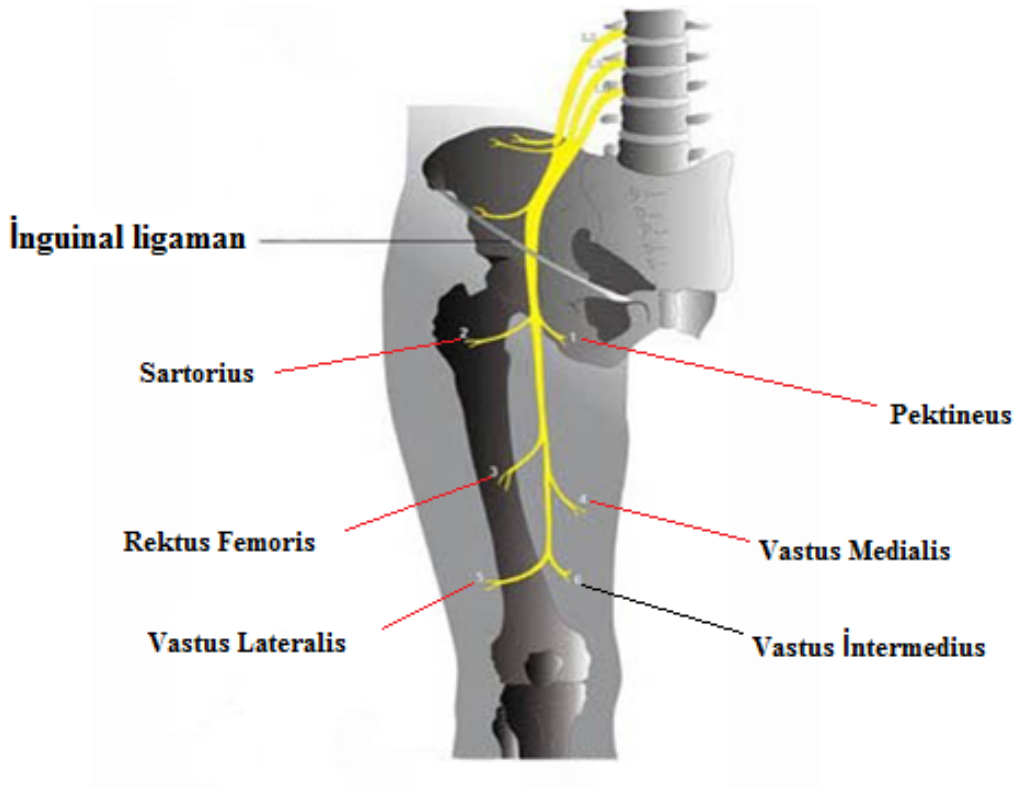
2.8.1. Anatomi

Femoral sinir lomber pleksusun en kalın dalıdır. L2-4'den kaynaklanır. Uyluk ön yüzünün cildini, kuadriseps kasını ve diz eklemine innerve eder. Femoral sinirin terminal dalı olan safen sinir medial malleole kadar baldırın medial bölümünü ve ayağın medialini innerve eder. Femoral sinir psoas kasının lifleri arasında aşağı iner, psoasın alt

kenarında yüzeye çıkar, psoas ve iliakus kası arasında yoluna devam eder. İnguinal ligamanın altından uyluğa geçer. Burada daha yassı bir şekil alır. İnguinal ligamanı geçtiği yerde femoral arterin hemen lateralinde ve biraz derininde yer alır.⁶¹ Sinir femoral olukta iliak fasya tarafından çevrelenir ve psoas kasının bir bölümü ve iliopektineal ligaman tarafından femoral arter ve venden ayrılır. Femoral sinirin vasküler yapılardan bu şekilde ayrılması paravasküler lokal anestezi enjeksiyonunun sinire ulaşmasını engeller.

Femoral blok tüm uyluk önü, femur ve diz eklemine büyük kısmının anesteziyi sağlar. Ayrıca blok diz eklemi altında medial bölge cildini de içine alır. Üçü bir yerde blok 1973 yılında Winnie tarafından tanımlanmıştır.⁴¹ Burada amaç yüksek volümde lokal anestezi verilerek femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin bloke edilmesidir. Bu blok daha çok dizin alt kısmı ve ayaktaki operasyonlar için anestezi amacı ile kullanılır.

Buna karşın obturator ve lateral femoral kutanöz sinirler her zaman bloke olmazlar.



Şekil 5. Femoral sinirin motor dalları

İğne seçimi yapılır ve In-plane tekniği ile dıştan yaklaşılarak sinirin arterden ayırmaya yardımcı olur. Bu teknik, probun köşesinde iğnenin giriş yapılacağı yere rehberlik eden bir yer vardır oradan giriş yapılarak dik olarak girilir. Fasia lataya kadar ilerletilebilir, eğer iğne künt veya kısa ise dirençle karşılaşılabilir. Daha sonra önce enjektörle geri çekilir ve kanın gelmediği görülerek damarsal bir yapının içinde olmadığından emin olunur. Sonra lokal anestezi madde biraz enjekte edilir ve ultrasonda enjekte edilen yer siyah bir şekilde görülür. İğnenin yeri doğru ise enjeksiyona devam edilir, yanlış ise tekrar pozisyon verilir. Bu işlem eğer sürekli veya hasta kontrollü bir şekilde yapılacak ise kateter yerleştirilir. Bunun için epidural set ve iğnesi kullanılabilir. İğne ile doğru yer bulunduktan sonra önce lokal anestezi yapıp alan genişletilebilir veya kateter yerleştirilip daha sonra lokal anestezi madde yapılabilir. Ultrason ile kateter ucu net olmasa da bazen görülebilir. Emin olunmak için kateter yerleştirdikten sonra enjeksiyon yapılarak yeri ultrasonda görülebilir. Burada epidural mesafe gibi boşluk olmadığı için kateter daha fazla doku içine gönderilemez. Ayrıca yerinden çıkma riski de daha çoktur. Blok için 15-25 cc lokal anestezi maddenin 25-30 dakikada etkisini gösterir.⁶²⁻⁶⁶



Şekil 7. Femoral sinir kateter yerleştirilme yöntemi

Yöntemin olası komplikasyonları; intravasküler enjeksiyon, toksik reaksiyon, sinir travması veya intranöral enjeksiyona bağlı parestezi, femoral arter ponksiyonu, hematoma, enfeksiyon, kateterin yerinde olmaması veya çıkmasıdır. Ancak, literatürde parestezi, A. femoralis ponksiyonu ve kateterin yerinde çıkması dışında komplikasyon bildirilmemiş, bunlar da postoperatif dönemde sekel bırakmamıştır.

2.9. Lokal Anestezikler

Tanım ve Tarihçe:

Lokal anestetikler sinir dokusunun yakınına enjekte edildiğinde iletimini reversibl olarak duysal, motor ve otonomik fonksiyon kaybı oluşturan ilaçlardır.⁶⁷ Doğada lokal anestetik özelliğine sahip bir çok madde vardır. Bunlardan yaygın olarak bilinenleri ilk lokal anestetik olan ve koka bitkisinden elde edilen kokain, algilerden ve siyanobakterilerden elde edilen saxitoksin ve çeşitli balık türlerinden elde edilebilen tetradoksindir.⁶⁸ Tarihte ilk kullananların güney Amerika yerlileri olduğu düşünülmektedir ancak onlarda lokal anestetik etkisinden çok sistemik ve toksik etkilerinden dolayı kullanılmıştır. Kokain ilk kez 1860 yılında Albert Niemann tarafından izole edilmesine rağmen ilk kez lokal anestetik olarak kullanımı Carl Koller ve Sigmund Freud tarafından 1884 yılındadır. Kokain yutarken dillerinde hissizlik fark etmişler ve oftalmoloji bölümünde intern olan Carl Koller bunu korneaya damlatarak ilk defa kokainin lokal anestetik etkisini göstermiştir.⁶⁹

Klinikte lokal anestetik olarak kullanılan ajanlar aminoesterler ya da aminoamidlerdir. Lokal anestetiklerin blok yapan diğer ajanlardan temel farkı blokajın reversibl olması ve sinir lifi veya hücrelerinde hiçbir hasar oluşturmamasıdır. Bu ilaçların primer etkisi periferik sinirde eksitasyon-iletim mekanizmasını inhibe etmektir.

Kimyasal Yapı

Bir lokal anestetik molekülü 3 ana yapıdan oluşur:

Ansafüre aromatik lipofilik grup: Hidrofobik aromatik halka (benzen) ,lipid solubilitelerini arttıran bölümdür. Lipid solubilitelerinin artması sinir kılıflarına difüzyonu kolaylaştırır. Bu özellik lokal anestezinin potansi ve etki süresi ile ilişkilidir, verilen lokal anestezinin daha büyük bir kısmı sinir dokuya geçer.

Ara zincir: Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. Lokal anestetikler bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid bileşikler olarak sınıflandırılır. Amid veya ester bağlanması anestetik potansiyeli verir ve bağı kaldırılmasından sonra aktivitede bir azalma oluşur.

1. Ester lokal anestezikler: Kokain, prokain, benzokain, klorprokain ve tetrakaindir. Ester lokal anestezikler para-aminobenzoik asit deriveleridir. Bu ilaçlar plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilir ve bu olay sırasında ilk açığa çıkan metabolik ürünün alerjik özelliği vardır.

2. Amid lokal anestezikler: Lidokain, prilokain, etidokain, mepivakain, bupivakain, dibukain, ropivakain ve levobupivakain dir. Bu ilaçlar karaciğer tarafından metabolize edilirler ve ester lokal anesteziklere göre alerjik reaksiyonlara daha nadir neden olurlar.^{70,71}

Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup: Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır, fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur. Bu bölüm lokal anesteziğin suda ya da yağda çözünür yapıda olmasını belirler.

2.9.1. Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Yapısı

Lipid çözünürlük: Lipid çözünürlük lokal anesteziklerin potensini etkileyen en önemli özelliktir. Sinir membranlarının ve bağ dokuların membranları lipoprotein yapıdadır. Lipid solubilitesi yüksek olan lokal anestezikler membrandan daha kolay geçerler ve etki için daha az moleküle ihtiyaç duyarlar.^{72,73} Lokal anesteziklerin potens sıralaması bupivakain-tetrakain > lidokain-mepivakain > prokain'dir. Bu sıralama aslında yağda çözünürlük sıralamasıdır. Ancak yağda çözünürlük lokal anesteziğin yağ yapısındaki dokulara sekestrasyonunu artırarak etkisinin daha geç başlamasına neden olur.^{72,73,74}

Proteine Bağlanma: Lokal anesteziğin etki süresi protein bağlanması ile ilişkilidir. Proteine yüksek affinitesi olan lokal anestezik sinir membranına daha uzun süre bağlı kalır ve etki süresi uzar.^{73,74} Ancak bu konuda başka bazı faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir, örneğin sodyum reseptörüne bağlanma süresi yapılan çalışmalarda proteine bağlanma kapasitesinden bağımsız görünmektedir. Bunun en

önemli faydası serbest ilaç fraksiyonu kanda daha az olacağı için toksisite ihtimali azalır.

pKa: Lokal anesteziğin %50'nin yağda çözünür tersiyer yapıda %50'nin de suda çözünür kuaterner yapıda olduğu pH demektir. Tüm lokal anestezikler zayıf bazdırlar, yağda çözünürler, nötral veya hidrofilik formda bulunurlar. Enjeksiyon esnasında molekül kuaterner yapıda ve suda çözünebilir olarak bulunur ancak bu form sinir dokuya difüze olmaz. Dokunun pH'sı ve pKa veya dissosiasyon sabiti, proteine bağlanması lokal anesteziğin hangi formda olması gerektiğini belirler.^{73,74,75} Lokal anesteziğin etkisinin başlaması tertiyer ve yağda çözünebilir forma fizyolojik pH'da (7.4) geçmesi ile olur. İyonizasyon sabiti (pKa) lokal anesteziğin hangi formda olacağını belirler. Tüm lokal anesteziklerin pKa'ı 8.0-9.0'dır. Ortam çeşitli sebeplerle asidotik olduğu takdirde kuaterner suda çözünen form artarak sinir dokuya giren lokal anestezik miktarının azalmasına sebep olur bu da klinikte özellikle inflame veya enfekte dokularda niye etkinin azaldığını açıklar.^{73,74,75} Klinik uygulamada bu lokal anesteziğe bikarbonat eklenerek uygulanmaktadır.

Lokal anesteziklerin bir diğer önemli fiziksel özellikleri de stereoizomerik karışım halinde olmaları ve bunun klinik etkilerini değiştirmesidir.⁷⁶ Stereoizomerik aynı yapısal formüle sahip ancak farklı uzaysal formüle sahip değildir. Chiral merkezin polarize ışığı saat yönünde döndürmesi R(+) stereoizomer (dekstra-rotasyon) saatin tersi yönde döndürmesi de S(-) stereoizomer (levo-rotasyon) oluşturur. Stereoizomerlerin değişik anestezik potens, farmakokinetik ve sistemik toksisite potansiyelleri vardır,^{76,77} R izomerlerin invitro olarak sinir ve kardiyak sodyum kanallarına potensi yüksektir bu da daha yüksek terapodik etki ve beraberinde daha yüksek sistemik toksisite potansiyelini birlikte getirir. Bupivakain R(+) ve S(-) izomerlerin karışımı halinde bulunur ve 'rasemik' olarak adlandırılır. Yeni kullanıma giren levobupivakain, bupivakainin saf levo-rotasyon halinde bulunan formudur. S formun tercih edilmesinin nedeni daha az toksik, potent ve daha uzun etkili olmasıdır.⁷⁷

2.9.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Lokal anestezikler 'membran stabilizasyonu' sağlayarak etki ederler, istirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap inhibe edilmiştir.

Spesifik Reseptör Teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler protein yapısındaki özel kanallar içinden Na ve K iyonlarının geçişine bağlıdır. Lokal anestetikler muhtemelen Na kanallarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak Na geçişini inhibe ederler. Aksiyon potansiyeli geliştiği zaman (depolarizasyon) kapı açılır ve Na iyonlarının içeri girmesine izin verir. İşte bu kapı kontrol mekanizması Na kanallarında bulunan spesifik lokal anestetik reseptörlerine lokal anestetiklerin bağlanması ile inaktive edilir.⁷⁸⁻⁸⁰

Yüzeyel Yük Teorisi: Bu teoriye göre lokal anestetik molekülü noniyonize ucu ile membrana bağlanır iyonize ucu ise solüsyonda (ekstrasellüler sıvıda) kalır. Bu durumda membranın dış yüzündeki pozitif yük sayısının artması membranın dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran istirahat potansiyeli artar. Membran potansiyelindeki bu artma yeterli derecede ise gelen elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olamaz ve bir blok oluşur.

Membran Ekspansiyonu Teorisi: Bu teoriye göre; lokal anestetik molekülü noniyonize ucu ile membrana penetre olarak lipid moleküllerin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membranın genişlemesi ile Na kanalları sıkışır ve Na iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur.^{42,43}

2.9.3. CM: Minimum Anestetik Konsantrasyon

Bir sinir lifine verildiğinde standart bir süre için impuls iletiminde blok oluşturmak için gerekli olan minimum lokal anestetik konsantrasyonudur. Bu konsantrasyonun altında iletim tümüyle bloke olamaz. Minimum anestetik konsantrasyonu etkileyen faktörler;

Lifin çapı: Geniş çaplı lifler daha yüksek konsantrasyonda lokal anestetikle bloke edilebilir.^{15,81} Bunların CM değerleri yüksektir.

pH: CM, yüksek pH'da (bazik) düşük pH'ya (asit) göre daha azdır. Başka bir deyişle bazik ortamda lokal anestetik etki artar ve daha düşük konsantrasyonlarda etki gösterir.

Kalsiyum konsantrasyonu: Lokal anestetik potansiyel, fosfolipidlere kalsiyum bağlanmasının inhibe edilmesi ile direkt olarak ilgilidir. Lokal anestetik etki kalsiyum konsantrasyonuna uygun olarak azalır.^{82,83,84}

Stimülasyon Hızı: Anestezik etki, yüksek stimülasyon hızlarında artar.

2.9.4. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Ester Grubu (Benzoik Asit Esterleri): Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain.

Amid Grubu: Lidokain, Mepivakain(Carbocaine), Prilokain(Citanest), Bupivakain (Marcaine), Etidokain (Duranest), Dibukain (Nupercaine), Levobupivakaine (Chirocaine).

Alkoller: Etil alkol, Aromatik alkoller

Diğerleri: Kompleks sentetik bileşikler; Holokaine, Quinoline deriverleri; Eucupin.

Klinikte lokal anestezik olarak yalnız amid ve ester grubu ajanlar kullanılır.⁸³

Tablo 2. Ester ve Amid Grubu Lokal Anestezikler Arasındaki Farklar

	Ester Grubu	Amid Grubu
Metabolizma	Plazma kolinesterazı tarafından hızlıdır	Karaciğerde yavaştır
Sistemik Toksik Etki	Daha azdır	Daha fazladır
Alerjik Reaksiyon	Daha fazladır	Nadirdir
Stabilite	Stabil değildirler ısı, ısı vb. etkilenirler.	Çok stabil ajanlardır
Etki Başlangıcı	Yavaştır	Hızlıdır (orta-çok hızlı)
Pka	pH'dan (7,4) yüksektir	pH'dan (7,4)'den düşüktür

2.9.5. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Lokal anestezikler ister rejyonel anestezi amacıyla kullanılınsınlar, ister özellikle lidokain gibi ventriküler aritmilerin kontrolü veya öksürüğün supresyonu için intravenöz olarak sistemik kullanılınsınlar, her iki uygulamada da ilacın dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu aynıdır. Rejyonel anestezi sırasında uygulama yerinden alınıp yavaştır ve perfüzyon derecesine bağlıdır, pik serum seviyesi 15-30 dk. içinde oluşur. İntravenöz enjeksiyonda ise pik seviyeye hemen ulaşır.

2.9.5.1. İlacın Etki Yerinden Absorbsiyonu

Lokal anestetikğin etki yerinden sistemik absorpsiyonu şu faktörlerden etkilenir;

Doz: Kan seviyesi direkt olarak uygulanan dozla ilişkilidir.

Enjeksiyon yeri: İnterkostal, kaudal, brakiyal pleksus, siyatik-femoral blok.

Vazokonstriktör ilaçların eklenmesi: Enjeksiyon yerinde perfüzyonu azaltarak lokal anesteziğin sistemik absorbsiyonunu azaltır.^{82,85}

İlacın fizikokimyasal özellikleri: Çok yüksek lipofilik özellik gösteren lokal anestetikler bupivakain ve levobupivakainin sistemik absorbsiyonu lidokain veya mepivakainden daha azdır.

İlacın pH değeri: Lokal anesteziğin uygulandığı yerdeki emilimini etkiler.

Lokal anestezi emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir.^{86,87}

2.9.5.2. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atılımları

Lokal anesteziklerin metabolizması da diğer ilaçlarınkine benzer, karaciğer ve plazmada suda eriyebilir metabolitlere dönüştürüldükten sonra idrarla atılırlar. Lokal anestezik bazlar (noniyonize şekil) suda erimez, idrarla çok az (enjekte edilen dozun % 5'ten azı) veya hiç atılmaz. İdrarın asitleştirilmesi tersiyer bazın suda eriyebilen quarterner baza dönüştürülmesini sağlar ve böylece böbrekten geri emilim artarak idrarla atılım artar.

Amid grubu lokal anestezikler: Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolize edilir.

Metabolizma hızları: Prilokain > etidokain > lidokain > mepivakain > levobupivakain > bupivakain şeklinde sıralanabilir. Amid lokal anestetiklerin metabolizması iki durumda klinikte önemlidir; Prilokain metabolizması o-toluidine oluşumuna neden olur, bu da Hb'nin ferrik şekle (Hb+3) okside ederek methemoglobinemi oluşturur.^{82,83,84,88,89} Karaciğer hastalığı olanlarda amid lokal anestetiklerin metabolizması azalır ve kan seviyeleri rölatif olarak yükselir.

Ester grubu lokal anestezikler: Plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilerek suda eriyebilir amino alkollere veya karboksilik asite dönüştürülür. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir. Metabolizma hızları şu şekilde sıralanabilir; klorprokain > prokain > tetrakain. Atipik plazma kolinesterazı olan homozigot hastalar ester grubu ajanları çok yavaş metabolize ederler.^{82,83,89} Kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu hastalarda sistemik toksik reaksiyon ihtimali yüksektir.

2.9.5.3. Taşıflaksi

Kontinü rejyonel anestezi sırasında, lokal anesteziğin etkisinde (tekrarlanan aynı dozlardan sonra) azalma gelişmesi durumudur. Lokal anesteziğin pKa'ı fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa taşıflaksi o kadar sık oluşur. Taşıflaksi durumunda ilacın konsantrasyonu artırılmalı veya başka bir lokal anesteziğe geçilmelidir.⁸³

2.9.6. İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimi (potansiyalizasyon veya antagonize edici etki) bir ilacın etki veya yan etkileri üzerinde başka bir ilacın etkili olmasına bağlıdır. Etkileşim farmakokinetik veya farmakodinamik olabilir. Örneğin, epidural blokta sürenin lokal anestetik solüsyona eklenen adrenaline absorpsiyonun geciktirilerek uzatılması farmakokinetik bir etkileşimdir. Aynı etkinin lokal anestetik solüsyona eklenen bir opioidle omurilikteki reseptörlerin stimülasyonu sonucu elde edilmesi ise farmakodinamik bir etkileşimdir.

Adrenalin: Adrenalinle maksimum etki 5 µg/ml'lik bir dozun eklenmesi ile elde edilir.

Opioidler: Lokal anestetik solüsyona eklenen opioidler de bir tavan etki gösterirler.

Klonidin: Lokal anestetiklerin etkilerini farmakodinamik bir etkileşimle artırabilir, ancak yan etkileri nedeniyle gebelikte kullanımı sakıncalıdır.

Bikarbonat: Bikarbonat eklenmesi etki başlangıcını hızlandırıp ve blok derecesini farmakokinetik bir etkileşimle artırabilir.

H₂ reseptör antagonistleri: Simetidin'in tekrarlanan alınımlarını lokal anestetik metabolizmasını inhibe ederek toksitesini artırabilir.

Diğer ajanlar: Yüksek oranda proteine bağlanan tüm ilaçlar farmokokinetik bir etkileşimle (proteine bağlanmayan lokal anesteziğin plazmada serbest fraksiyonu artar) bupivakain ve ropivakain toksisitesini artırabilir. Bu özellikle doğumda fetus için önemlidir.

Lokal anesteziyelere bağlı sistemik reaksiyonlar sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Reaksiyonlar, ya ilaca karşı allerji ya da ilacın kandaki seviyesinin yükselmesi sonucu ortaya çıkar.

Lokal anesteziye karşı gelişen reaksiyonların ancak % 1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir.⁹⁰

Lokal anesteziye karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu, tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar.⁹⁰

Lokal anesteziye lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkar. Sonuçta apne kardiyovasküler kollaps ve koma gelişir.^{91,92}

Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler, ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dk. sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir.

Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler, daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar.⁹¹

Santral sinir sisteminde: Önce bir eksitasyon buna bağlı olarak esneme, huzursuzluk, korku hali, titreme, sinirlilik, baş dönmesi, kulak çınlaması, nistagmus, görme bulanıklığı, bulantı-kusma, eksitasyon şiddetli olursa tonik-klonik konvülsiyon ortaya çıkar.

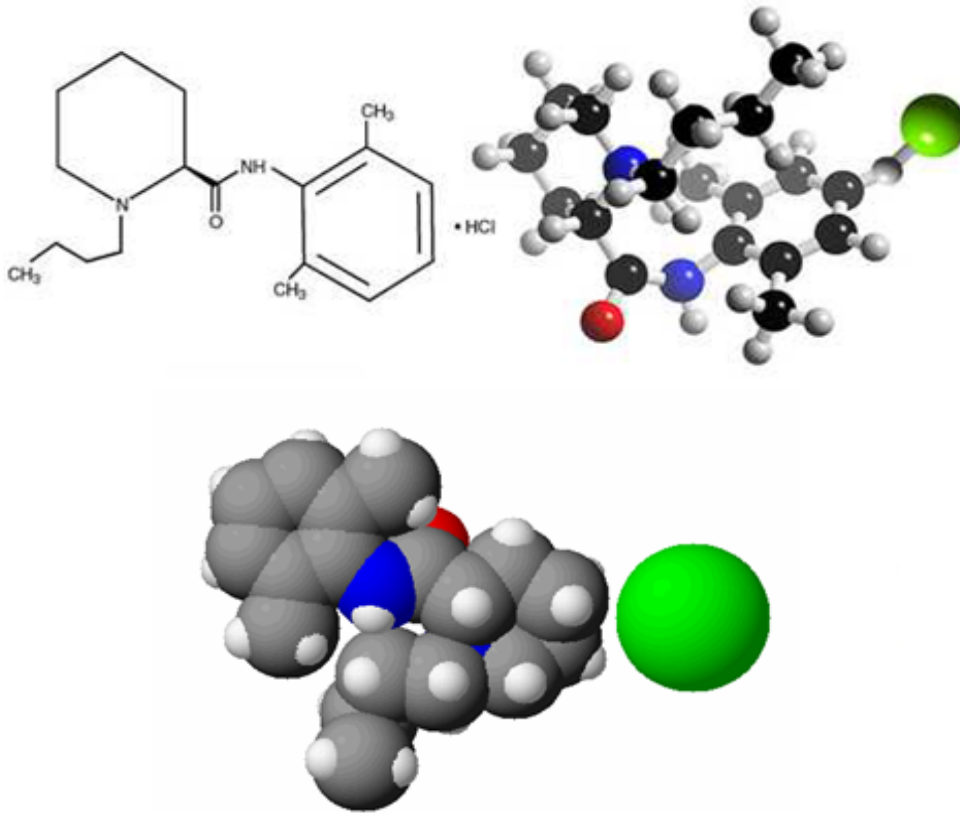
Kardiyovasküler sistemde: Lokal anesteziye miyokardın kontraktilitesini, eksitabilitesini ve iletim hızını azaltırlar. Arteriollerini genişletirler ve uygulandıkları bölgede kan akımını artırır. Yüksek dozda vazomotor merkezi deprese ederler. Lokal anesteziye etkisi ile hipotansiyon ve bradikardi daha sonra taşikardi gelişebilir. Sinüs düğümü inhibisyonu veya ventrikül fibrilasyonu sonucu ölüme neden olabilirler. Lokal anesteziye yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçtiklerinde nöromusküler kavşaklar ve otonom ganglionlarda impuls iletimini bloke ederek felç hali meydana getirirler.

Aşırı duyarlılık sonucu dermatitler, astım nöbeti ve anafilaktik şoka neden olabilirler.^{93,94,95}

2.10. Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili amid yapıda bir lokal anestezik ajandır. Levobupivakain ile duyu ve motor blok ayırımı belirgindir ve epinefrin ile etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez.⁹⁶⁻⁹⁸

Kimyasal adı S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid. Molekül formülü; C₁₈H₂₈N₂HO. Kimyasal yapısı şekil 8'de görülmektedir.



Şekil 8. Levobupivakainin kimyasal yapısı⁹⁶

Levobupivakain solüsyonunun pH'sı 4,0-6,5 olup moleküler ağırlığı 324,9'dur. . Levobupivakainin % 0,5 veya % 0,75'lik konsantrasyonlarından 15 ml epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8-1 mg/L

olmakta, bu konsantrasyonlara 0,37 ve 0,29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir.^{96,97} Terapötik uygulamayı takiben levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yerindeki emilim dokunun vasküleritesi ile ilişkilidir. Levobupivakain yüksek oranda (> % 97) proteine bağlanır. Dağılım ve volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2,06 saattir.^{96,97,103} Ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain glukronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır.

Levobupivakain rasemik bupivakain S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestetik olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Bütün lokal anestetik ajanlarla olduğu gibi levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impluslarının iletisine engel olmaktadır.

Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{46,47} Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{90,96,99}

İzole perfüze tavşan kalpleri ile yapılan çalışmada QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının da düşük olduğu gösterilmiştir.^{90,92,97,99} Toksisite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS intervalini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu söylenmektedir.^{90,99,100}

Levobupivakainin vazokonstrüktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır.⁹⁶

Levobupivakainin etki süresi doza bağlıdır ve anestetik tekniklere göre farklılık gösterir.⁹⁰ Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiller, brakiyal plexus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda levobupivakainin anestetik ve/veya aneljezik etkilerinin aynı dozdaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiği belirtilmiştir.^{96,97} Ancak mevcut prelinik güvenlik ve toksisite verileri bupivakain karşısında levobupivakain için bir avantajın olduğunu göstermektedir.¹⁰¹

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez.^{96,98,102}

Levobupivakainin erişkinlerde cerrahi anestezide bir defalık maksimum dozu (intratekal uygulama dışında) 300 mg'dır. Uzmanış prosedürler için ek dozlar yapılabilir. Maksimum 24 saatlik dozu 695 mg'dır. İntratekal uygulama için önerilen bir defalık maksimum doz 15 mg'dır. Sezeryan için kullanılan konsantrasyon % 0,5'i (15 mg) geçmemelidir. Erişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saat'i geçmemelidir. Çocuklarda ilioinguinal/iliohipogastrik blok için maksimum doz her bir yan için 1,25 mg/kg'dır.

2.10.1. Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestezi olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duysal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalarda mevcuttur.^{96,97,104}

Doğum sırasında epidural analjezi gerektiren kadınlarda % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0,25'lik bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

2.10.2. Anestezi Etki

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain için duysal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de,^{97,105,106} klinik çalışmalarda epidural ve levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duysal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür.⁴³ Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakaine benzer anestezi etkisinde olduğu doğrulanmıştır. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup

levobupivakainin, letal dozu bupivakainden 1,3-1,6 kat daha yüksektir.^{105,106,107} Metabolizması levobupivakainin ana metoboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metobolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'nin idrarla, % 24'nün feçesle atıldığı gösterilmiştir.^{41,42} Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilir. Esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir.^{97,106}

2.10.3. Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impluslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur.^{97,105,107,108}

2.10.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{90,92,97,105} Toksisite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakaininin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.^{90,96,107}

2.10.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Levobupivakainin konvülziyon oluşturan dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakainin 85 mg'dır. Santral sinir sistemi (SSS) uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Gönüllülerde ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir.^{92,109} Hayvan çalışmalarında konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{105,107,110} Gönüllülerde ve hayvanlarda iv 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grupta daha az elektroensefalografi (EEG) depresyonu yaptığı gösterilmiştir.^{110,111} Levobupivakainin

vazokonstriktör etkisinin fazla olması nedeni ile ortaya çıkan duyuşal blok daha uzun sürer ve SSS toksisitesi daha düşüktür.⁹⁶

2.10.6. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir.⁹⁶

Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiler, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anesteziik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir.^{96,97,104}

Levobupivakain duyuşal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakain epidural yoldan verildikten sonra duyuşal blok zamanı % 0,75 konsantrasyonda (112,5 ile 202,5 mg) 8-9 saat, % 0,5 konsantrasyonda (150 mg) 7,5 saat iken % 0,5 konsantrasyondaki (75 mg) bupivakain ile 6 saattir.²⁴ Levobupivakainden 15 mg intratekal verildikten sonra duyuşal blok zamanı 6,5 saattir, % 0,5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duyuşal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakainin epidural yoldan verildiğinde duyuşal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez.^{96,97,104,112}

2.10.7. Dozaj ve Veriliş

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir.^{96,97,104} Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır. Çocuklarda levobupivakain illioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir.^{96,113} Diğer hastalarda ve sezeryan ameliyatlarında maksimum % 0,5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılır.¹¹²⁻¹¹⁴

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15

mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi amaçlı maksimum 25 mg/saat verilmelidir.^{96,113,115} Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saat geçmemelidir. İlioinguinal/iliohipogastrik blok yapılan çocuklar için maksimum doz 1,25 mg/kg'dır.^{90,96,97,104,112,113,116} Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo 3'de verilmiştir.^{112,114-116} Levobupivakain bozuk kardiyovasküler fonksiyonlu, karaciğer hastalığı veya azalmış karaciğer kan akımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bütün lokal anesteziklerde olduğu gibi epidural levobupivakain hipotansiyon, bradikardi ve belki de kardiyak arreste neden olabilir.^{96,97,104}

Tablo 3. Levobupivakain kullanım dozları

Cerrahi müdahale-Epidural teknikte	% 0,5-0,75 konsantrasyonundaki formundan 10-20 ml, toplamda 50-150 mg uygulanmalıdır.
Sezeryan anestezisi-epidural teknikte	% 0,5 konsantrasyonundaki formundan 15-30 ml, toplamda 75-150 mg uygulanmalıdır.
Periferik sinir anestezisi	% 0,25-0,5 konsantrasyonundaki formundan 1-40 ml, max 150 mg uygulanmalıdır.
İntratekal anestezi	% 0,5 konsantrasyonundaki formundan 3 ml, toplamda 15 mg uygulanmalıdır.
Oftalmik anestezi	% 0,75 konsantrasyonundaki formundan 3 ml, toplamda 15 mg uygulanmalıdır.
Lokal infiltrasyon-erişkinler	% 0,25 konsantrasyonundaki formundan 60 ml, toplamda 150 mg uygulanmalıdır.
Lokal infiltrasyon-çocuklar<12	% 0,5 konsantrasyonundaki formunda 0,25-0,50 ml/kg, toplamda 1,25-2,5 mg/kg uygulanmalıdır.
Dental anestezi	% 0,5-0,75 konsantrasyonundaki formundan 5-10 ml, toplamda 25-75 mg uygulanmalıdır.
Doğum analjezisi (epidural bolus)	% 0,25 konsantrasyonundaki formundan 10-20 ml, toplamda 25-50 mg uygulanmalıdır.
Doğum analjezisi (epidural infüzyon)	% 0,125 konsantrasyonundaki formundan 4-10 ml/saat, toplamda 5-12,5 mg/saat uygulanmalıdır.
Potoperatif ağrı kontrolünde	% 0,125 konsantrasyonundaki formundan 10-15 ml/saat, toplamda 12,5-18,75 mg/saat, % 0,25 konsantrasyonundaki formundan 5-7,5 ml/saat toplamda 12,5-18,75 mg/saat uygulanmalıdır.

2.11. Opiyoidler

Opiyoid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde yeni ufuklar ortaya çıkmıştır. Opiyoidler, yüzyıllardır anksieteyi yatıştırmak ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır.

Sınıflandırma: Opiyoidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar.^{118,119}

Doğal opiyoidler;

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain

- Benzilzokinolin türevleri: Papaverin

- Yarı sentetik opiyoidler: Eroin, dihidromorphone / morphinone, tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opiyoidler;

- Morfinan türevleri (levorphanol)

- Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)

- Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)

- Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Doğal opiyoidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opiyoidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır:

- Fenantren türevleri (morfin ve kodein),

- Benzilzokinolin türevleri (papaverin).

Yarı sentetik opiyoidler: Tebain türevleri (oxymorfon ve oxycodone) klinikte analjezik amaçla kullanılır. Etorfin morfinden bir kaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır.

Sentetik opiyoidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için iv olarak kullanılır, anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar.

2.11.1. Etki Mekanizmaları

Opiyoidlerin etki mekanizması yapıları, etki yerleri ve endojen SSS peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opiyoidlerin prototipi morfindir. Morfin opiyoidlerin çoğunun ana karakteristik yapılarını içerir. Aynı zamanda fenilpiperidin yapısını da ihtiva eder. Etki yerleri opiyoid reseptörleridir.

2.11.2. Opiyoid Reseptörleri

Opiyoid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra da endojen opiyoidler bulunmuştur. Bu güne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar: mü (μ),

kappa (κ), sigma (σ) ve delta (δ) reseptörleridir. Opiyoidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

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

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miyosis ve sedasyondan sorumludur.

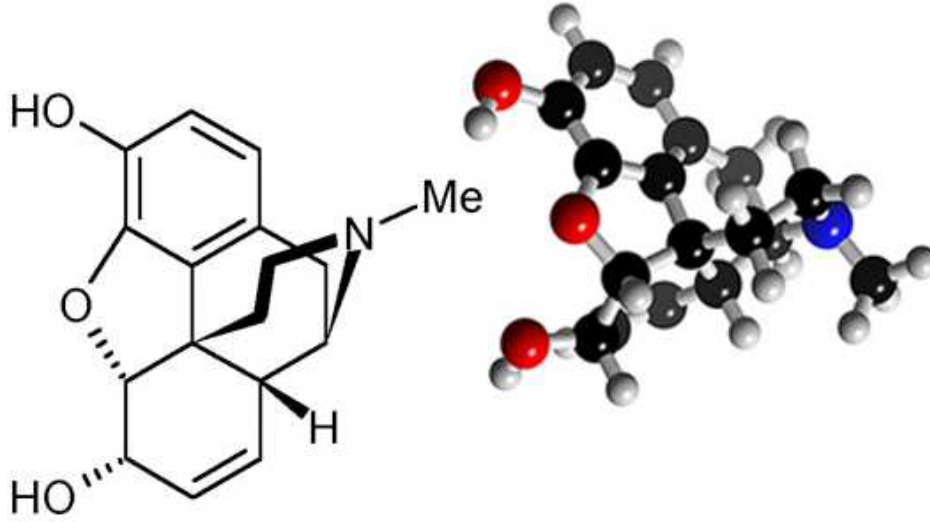
Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonisti; SKF 10.047 adı verilen opiyoiddir. Agonistleri disfori ve hallüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

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

Opiyoid reseptörleri SSS'ndeki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS'de bulundukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda bulundukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

Bazı ilaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik - antagonistik opiyoidler adı verilir (parsiyel antagonist nalorfin, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Naloksan ise tüm reseptörleri bloke eder, naloksanın etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür.

2.12. Morfin



Şekil 9. Morfinin kimyasal yapısı¹⁶

Otuz yıldan fazla bir süre önce çok düşük miktarlarda morfinin üçüncü ventrikül etrafındaki periventriküler nükleusa veya beyin sapında periakvaduktal gri cevhere enjeksiyonunun büyük ölçüde analjezi sağladığı keşfedildi. Daha sonraki araştırmalarda opiyoidlerin medulla spinalisin arka boynuzunda olduğu gibi analjezik sistemin pek çok yerinde etkili olduğu gösterildi. Ayrıca beynin pek çok bölgesinde özellikle analjezik sistemde opiyat reseptörlerinin varlığı gösterildi. Bu maddeler beta endorfin, metenkefalin, lökenkefalin ve dimorfindir.¹²⁰

1979'da intratekal ve epidural opiyoidlerin yararlılığına ilişkin çalışmaların ardından farklı cerrahi uygulamalar sonrası gelişen postoperatif ağrı kontrolünde bu ilaçlar kullanılmaya başlandı. İntratekal opiyoidler ya spinal lokal anesteziklerle aynı zamanda yada genel anestezi verildiğinde ayrı bir teknik olarak kullanımı ile popülerite kazanmıştır. Birçok hastanın intratekal morfinin tek enjeksiyonundan sonra 24 saat veya daha uzun süre konforlu olduğu tespit edilmiştir.¹²⁰ Endojen opiyoid peptidler spesifik opiyoid bağlanma bölgeleri ve reseptör subtiplerinin tanınması, santral sinir sistemi içinde opiyoidlerin nerede ve nasıl etkili olduklarının açıklanmasına yardımcı olmuştur.

1974 öncesinde opiyoidlerin SSS'ni direkt etkilemeden hem supraspinal merkezlerde ağrının modülasyonunu sağladıkları hem de alt inhibitör yolları aktive ettikleri görüşü araştırmacılar tarafından kabul edilirdi. İntratekal morfinin direkt olarak

arka köklerde I, II, V rexed laminasında duyusal afferentler ile nosiseptif hücreler arasındaki ilk sinapsta inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Bu aktivitelerin tam olarak selektif olduğu tespit edilmistir. Çünkü intratekal morfin, proprioseptif ve kutanöz noksiyöz olmayan uyarılara yanıt veren lamina IV ve VI nöronları etkilemez. Bu gözlemler radyografik olarak tespit edilebilen bulguları desteklemektedir.

Bu bulgular;

- Arka kökte opiyoid reseptörlerin varlığı
- Lamina II'ye penetre olan radyolesan morfin moleküllerinin noksiyöz uyarana nöronal yanıtı azaltmasıdır.¹²¹

Sezaryen operasyonlarında spinal anestezinin kullanımı giderek artarken sezaryen sonrası intratekal morfin kullanımı güvenli ve etkin analjezi sağladığı için cazip hale gelmiştir.^{121,122} İntratekal morfinin etki süresi ve yan etkileri epidural morfin ile benzerdir. Spinal anestezi için gerekli olan doz epidural anesteziye göre çok daha azdır (Ör: 0,1 ve 0,25 mg). Epidural / intratekal morfin doz oranı: 20/1'dir. Düşük dozlara karşın güçlü etki anne sütünde opiyoidlerin birikimi açısından gebelerde avantajlıdır.¹²¹

İntratekal morfinin analjezik etkisi epidural morfine göre daha hızlı başlar ama bu teknikte morfinin analjezik etkisinin en yüksek düzeye ulaşması için 45 – 60 dakikaya gereksinim vardır. Etki süresi ise yaklaşık 18 ile 24 saattir.^{120,121,123}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğinde etik kurul onayı alınarak prospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların rutin incelemeleri yapıldı, yapılacak işlem ve komplikasyonları anlatıldıktan sonra onam formları alındı.

Çalışmaya total diz protezi uygulanacak 18-75 yaş arası toplam 40 hasta alındı. Onsekiz yaş altı, kooperasyon kurulamayan, yapılacak işlemi kabul etmeyen, kanama pıhtılaşma süresinde uzama, enjeksiyon yapılacak bölgede enfeksiyon ve enjeksiyonda kullanılan ilaçlara karşı allerji öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi dönemde olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışma öncesi 6-8 saat aç bırakılan hastalara ameliyathane odasına alınmadan preop ünitesinde, damar yolu açıklığı sağlandı ve % 0,9 NaCl solüsyonu infüzyonu başlandı. Hastalar otomatik tansiyon aleti (Ohio 2105 adult/pediatric non-invasive blood pressure monitör), EKG (Petaş KMA 250) ve pulse oksimetre (criticare systems 504) ile kan basıncı, kalp hızı ve periferik oksijen saturasyonunu izlemek amacıyla monitörize edildi. Tüm hastalar tiopental sodyum (3-5 mg/kg) ile anestezi indüksiyonu yapıldıktan ve oksijen + azot protoksit + sevofluran ile anestezi idamesi sağlandıktan sonra 0,1 mg/kg vekuronyum kullanılarak entübe edildi. Peroperatif dönemde hastaların KAH, OAB, SAB, SpO₂ ve inhale edilen sevofluran konsantrasyonu kaydedildi.

Postoperatif dönemde hasta uyandırılmadan, supin pozisyonunda yatan hastanın cerrahi girişim yapılan alt ekstremitesinde femoral arter palpe edilip inguinal ligament ve sulkus inguinalis belirlenerek cilt bölgesi polivinilprolidon iyot ile temizlendi. Bölge steril örtüyle örtüldü. Sonra ultrason steril olarak hazırlanarak önce femoral arter, ven ve sinir görüntülendi. Femoral sinir bölgesine SF verilerek teyid edildi. Femoral sinir tespit edildikten sonra 20 cc % 0,5 levobupivakain uygulandı ve enjeksiyonu takiben kateter yerleştirildi. Daha sonra hastalara postoperatif analjezi amacıyla PCA cihazı ayarlandı.

Grup I (grup L, n=20)'deki hastalara % 0,5 levobupivakain 6 cc/st + 0,05 ml/kg serum fizyolojik uygulandı.

Grup II (grup LM, n=20)'deki hastalara % 0,5 levobupivakain 6 cc/st+ 0,05 ml/kg morfin uygulandı.

Operasyon sonunda derlenme odasına alınan hastalarda blok sonrası ilk ölçülen SAB, DAB, KAH, SpO₂, bromage skalası, sedasyon skalası, ek analjezi miktarı ve süresi, PCA'de given doz, PCA'de attempted doz, verilen levopubivacain, verilen total levobupivakain + morfin ve görülen yan etkiler izlendi. Postoperatif 1., 15., 30., 60.dk'da postoperatif bakım ünitesinde, 2., 4., 6., 12. 18.ve 24.saatte ise Ortopedi ve Travmatoloji servisinde SAB, DAB, KAH, bromage skalası, sedasyon skalası, ek analjezi süresi ve miktarı, PCA'de verilen doz, PCA'de talep edilen doz, verilen levobupivakain, levobupivakain + morfin miktarı, yan etkiler ve VAS skorları açısından ölçüm ve kaydı yapıldı. Hastalar VAS ve yan etki açısından 2. ve 3. günlerde de değerlendirildi.

3.1. Hastaların Takibinde Kullanılan Skalalar

3.1.1. Vizüel Analog Skala

Vizüel analog skala (VAS, görsel ağrı skoru), ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Ağrının şiddetinin yanında affektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. Bu yüzden tedavide son derece yararlı bir bulgudur. VAS, yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok”, diğer ucunda da “hayal edilebilen ya da olabilecek kötü ağrı” kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değerleri belirlenir(Tablo 4).

Tablo 4. Vizüel Analog Skala

0-2 cm	Ağrı yok
3-4 cm	Hafif ağrı
5-6 cm	Orta şiddette ağrı
7-8 cm	Şiddetli ağrı
9-10 cm	Dayanılmaz ağrı

3.1.2. Sedasyon

Sedasyon açısından da:

- 1-Gözler spontan açık
- 2-Uykuya meyilli
- 3-Uykuya meyilli sözlü uyaranlara yanıt veriyor
- 4-Uykuya meyilli sözlü uyaranlara yanıt yok
- 5-Uyaranlara yanıt alınamıyor.

3.1.3. Bromage Skalası

Hastanın motor bloğu açısından bromage skalası kullanılmıştır.

Tablo 5. Bromage Skalası

Grade	Kriter
1	Komplet blok, ayak ve bacak hareket ettirilemez
2	Komplet bloğa yakın ,sadece ayaklarını hareket ettirebilir
3	Parsiyel blok, sadece bacaklarını hareket ettirebilir.
4	Supin pozisyondayken kalça fleksiyonunda hafif güçsüzlük, diz tamamen fleksiyona getirilebilir.
5	Bacağını tamamen hareket ettirebilir.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada her biri 20 kişiden oluşan iki ayrı grup alınmıştır. Analizde intraoperatif dönemde bazı hastalarda ameliyatın erken sonlanması nedeniyle son ölçümler (120.dk) yapılamamıştır. Analizde bir önceki (60.dk) bu kayıp verilerin yerine kullanılarak veriler tamamen gözlenmiş gibi analizleri yapılmıştır.

Yapılan çalışma sonuçlarında; elde edilen ortalamaları, medyan ve standart sapma değerleri aktarıldı. Grafiksel yöntemlerden iki veya üç boyutlu kümelenmiş bar grafikleri ve box plot kullanılmıştır. Tekrarlanmış ölçümlerin kendi içinde ve aralarındaki değişimleri görsel olarak (çizgi grafiği ile) istatistiksel olarak multivariate ANOVA yöntemleri kullanılmıştır.

Analizde hem kendi içlerindeki değişimin her iki grupta hem de bu değişimin her iki grupta aynı veya farklı olup olmadıkları test edilmiştir, istatistiksel önemlilik olarak da tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan olguların (n=40) yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ (vücut kitle indeksi), cerrahi süre ile ilgili demografik veriler tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Verilerin Gruplara Göre Demografik Dağılımı

	L		L+M		Toplam		P
	n=20		n=20		n=40		
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Yaş (yıl)	66,90 ± 4,064	65,5 (59-74)	67,70±3,79	66,00 (63-75)	67,30±3,904	66 (59-75)	0,524
Cerrahi Süre (dk)	133,15 ± 18,75	137 (90-165)	128±15,58	130 (90-159)	130,57±17,21	130 (90-165)	0,351
Boy (cm)	161,65 ± 6,293	160 (150-175)	160,90±5,73	160 (155-180)	161,28±5,953	160 (150-180)	0,696
Kilo (kg)	86,30 ± 13,963	88,5 (60-110)	89,45±12,75 9	89,5 (65-112)	87,88±13,29	89,5 (60-112)	0,461
VKİ (vücut kitle indeksi)	33,01 ± 5,023	33,1 (24,65-41,91)	34,53±4,48	34,63 (26,3-41,4)	33,77±4,76	33,81 (24,65-41,91)	0,319

Levobupivakain (L) uygulanan grup I’de yaş ortalaması 66,90 ± 4,064 iken; levobupivakain + morfin (LM) uygulanan grup II’de yaş ortalaması 67,70 ± 3,79 olarak bulundu. Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6).

Levobupivakain uygulanan grup I’i 2 erkek (% 10), 18 kadın (% 90) olgu oluştururken; levobupivakain + morfin uygulanan grup II’i ise 5 erkek (% 25), 15 kadın (% 75) olgu oluşturmaktaydı. Cinsiyet yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarakönemli fark saptanmadı (p > 0,05).

Tablo 7. Cinsiyetin Gruplara Göre Dağılımı

Cinsiyet	Grup		P
	I	II	
Kadın	18 (%90)	15 (%75)	p=0,204
Erkek	2 (%10)	5 (%25)	

Levobupivakain uygulanan grup I'deki olguların boy ortalaması $161,65 \pm 6,293$ iken, levobupivakain + morfin kullanılan grup II'deki olguların boy ortalaması $160,9 \pm 5,73$ idi. Her iki grubun boy ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (tablo 6).

Levobupivakain verilen grup I'de ortalama ağırlık $86,30 \pm 13,963$ iken levobupivakain + morfin verilen grup II'de $89,45 \pm 12,759$ olarak belirlendi. Her iki grubun ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p > 0,05$) (tablo 6).

Levobupivakain verilen grup I'deki olguların cerrahi sürelerine bakıldığında ortalama $133,15 \pm 18,751$ olup, levobupivakain + morfin verilen grup II'deki hastaların ortalama cerrahi süresi $128 \pm 15,58$ olarak bulundu. İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$)(tablo 6).

Levobupivakain verilen grup I'de VKİ hesaplandığında ortalama $33,01 \pm 5,023$ iken levobupivakain + morfin verilen grup II'de ortalama $34,53 \pm 4,48$ olarak saptandı. Gruplar arasındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında önemli bir fark olmadığı gözlemlendi.($p > 0,05$)(tablo 6).

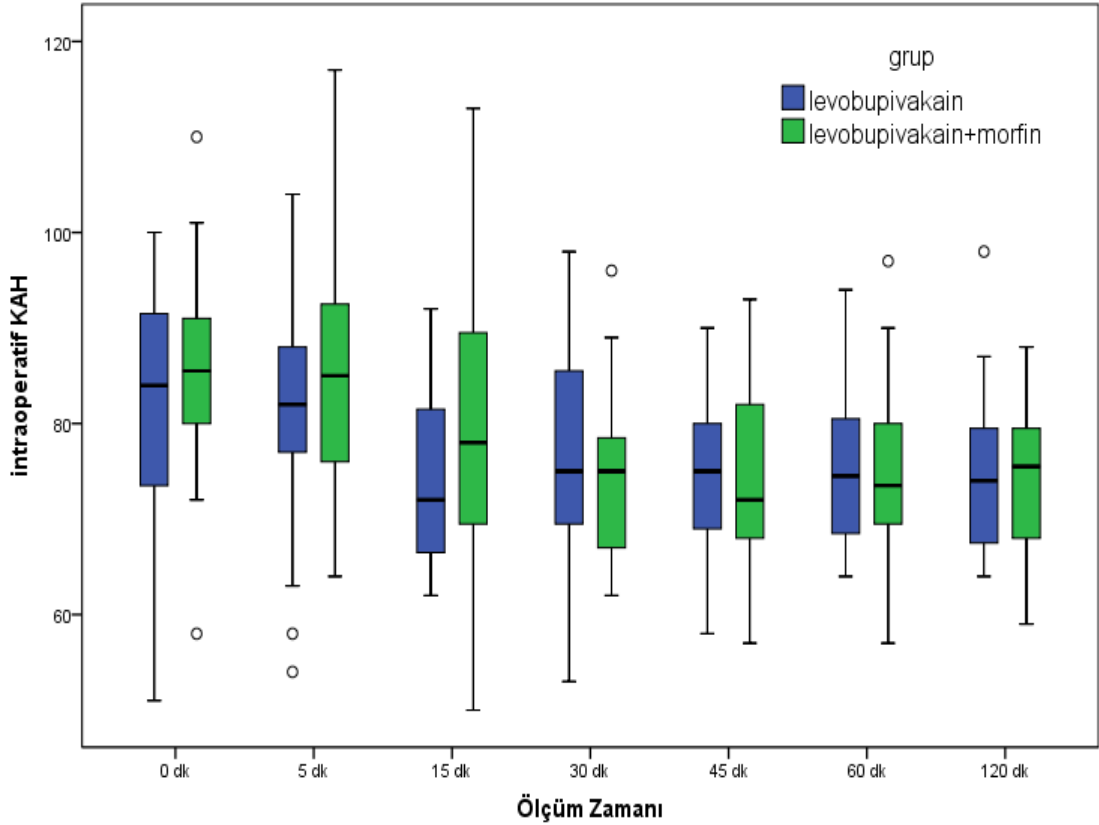
4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi

İntraoperatif dönemde hastaların KAH, SAB, OAB, SpO₂, inhale edilen sevofluran miktarı 0., 5., 15., 30., 45.,60., 120.dk'da kaydedilmiştir. Bazı cerrahi operasyonlar 120 dk sürmediği için verilerin net olarak karşılaştırılması açısından bir önceki veri değerleri (60.dk) kullanılmıştır.

a. İntraoperatif Kalp Atım Hızı

Olguların başlangıç KAH değeri, grup L'de ortalama $81,4 \pm 13,2$ iken LM grubunda $85,3 \pm 10,8$ olarak saptandı. Hastaların takibinde 15.dk'da LM grubunda KAH ortalaması $79,5 \pm 14,5$ iken L grubunda ortalama $73,7 \pm 8,6$ olarak izlendi ve

sonrasında stabil bir şekilde benzer değerler elde edildi. Grup I median değeri 72 iken grup II’de 78’dir. Ancak genel olarak bakıldığında iki grup KAH peroperatif dönemde birbirine benzer şekildedir.

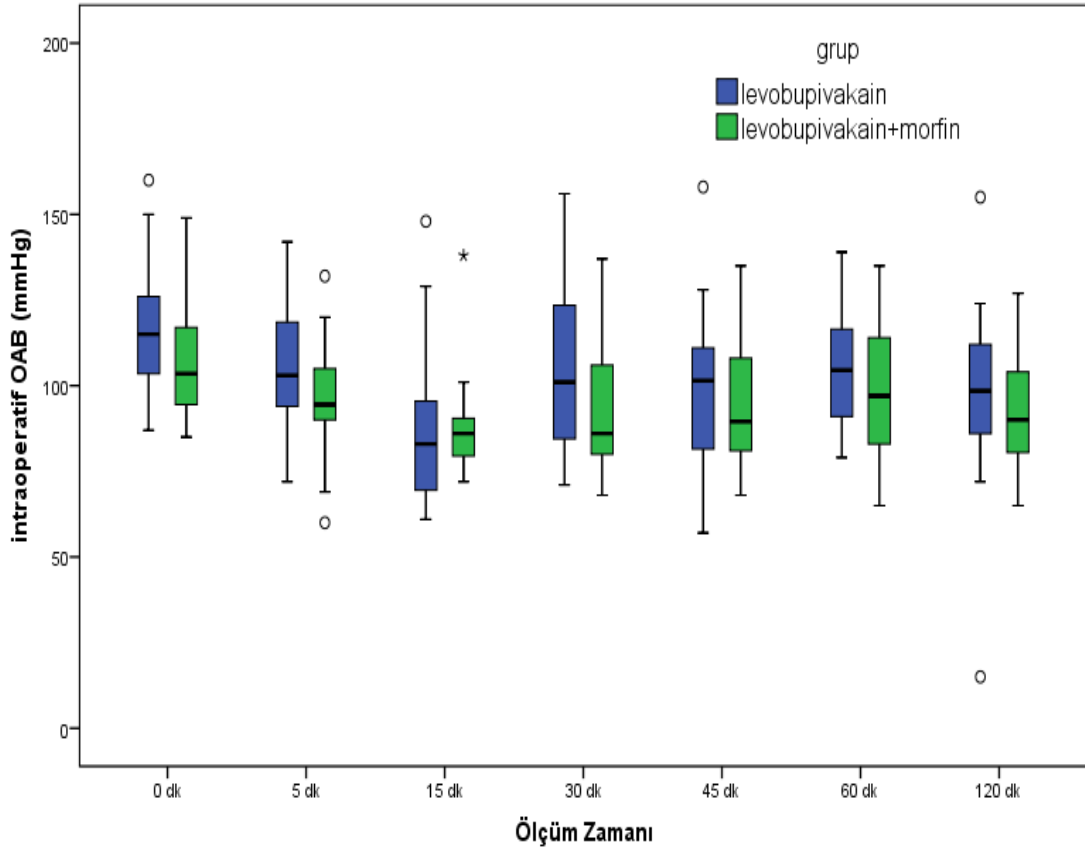


Şekil 10. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplar arasındaki KAH değerleri

b. İntraoperatif Ortalama Arter Basıncı

İntraoperatif ölçülen OAB değerleri 0.dk’da L grubunda $116,85 \pm 18,1$ iken, LM grubunda $106,3 \pm 16,63$ olarak bulundu. Takiplerimizde 15.’i dakikaya kadar her iki grupta da düşme eğiliminde olup, 30. dk’da levobupivacain verilen grupta daha belirgin olmak üzere hafif bir artma gözlemlendi. L grubunda 15. dk’da ortalama arter basıncı $87,55 \pm 24,03$ iken, LM grubunda $87,7 \pm 14,01$ olarak kaydedildi. 30.dk’da ise L grubunda $105,1 \pm 23,1$ iken, LM grubunda $93,05 \pm 20,01$ olarak ölçüldü. Ancak her iki grubun

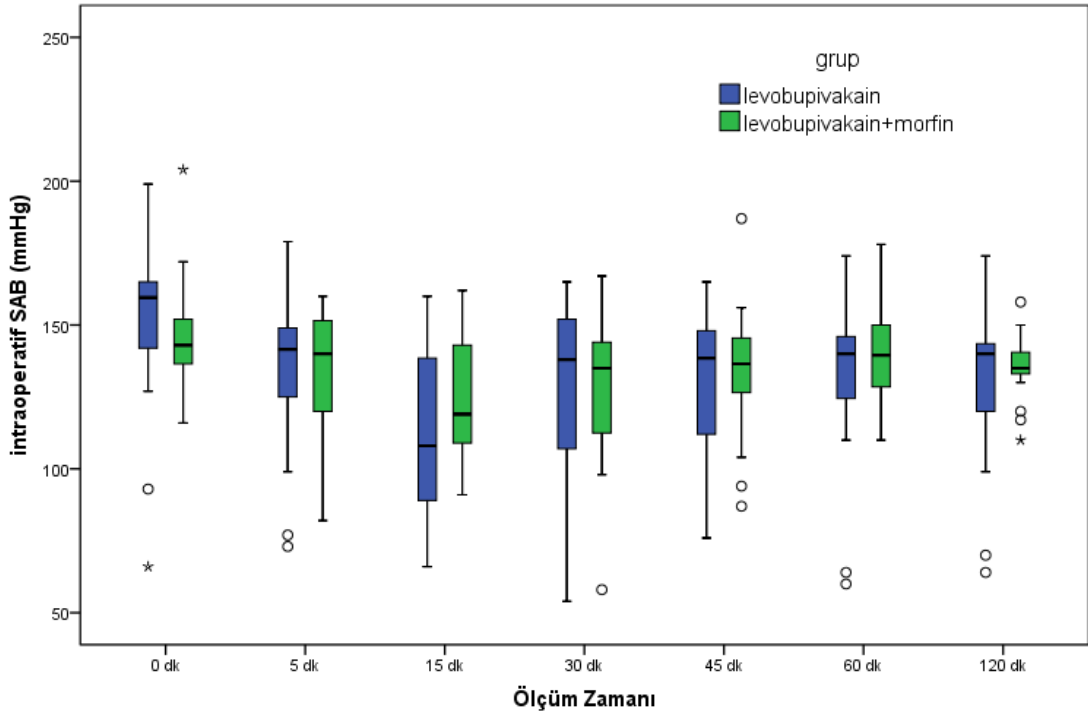
zaman içinde değişimleri göz önüne alındığında birbirine benzer şekilde OAB değerleri izlendi.



Şekil 11. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplararasıdaki OAB değerleri

c. İntraoperatif Sistolik Arter Basıncı

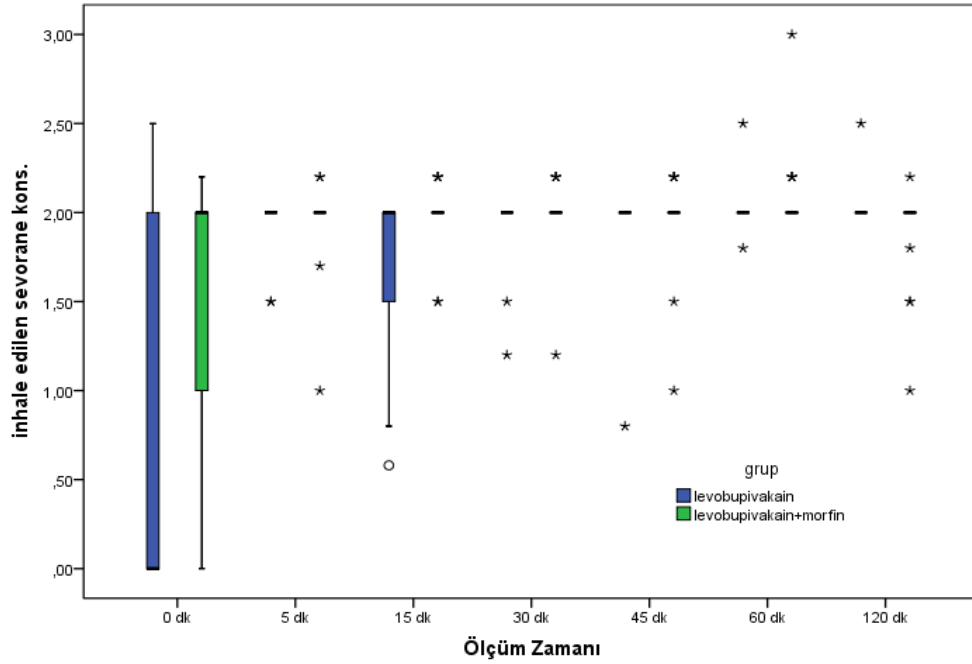
İntraoperatif dönemde olguların ölçülen SAB değerleri operasyona başlangıç aşamasında levobupivakain verilen grup I'de ortalama $149,9 \pm 29,4$ iken levobupivakain + morfin verilen grup II'de $145,7 \pm 18,7$ olarak ölçülmüştür. Operasyon sırasında 15. dk'daki ölçümlerde her iki grupta paralel olarak hafif bir düşüş olduğu, sonraki ölçümlerde gruplarda birbirine benzer değerler elde edildi.



Şekil 12. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplar arasında SAB değerleri

d. İntraoperatif İn hale edilen sevofluran konsantrasyonu

İntraoperatif dönemde genel anestezi idamesinde kullanılan inhale sevofluran yüzdesi değerlendirildiğinde her iki grupta da birbirine benzer değerler elde edildi. Her iki grupta da değerler birbirine çok yakın olup median değeri % 2 civarında seyrettiği gözlemlendi. Operasyonun başlangıcında her iki grupta da induksiyon için tiyopental sodyum (3-5 µg/kg) kullanıldığından ölçülen değerler genelde 0'dır. Ancak ASA II-III (kardiyak açıdan riskli) olan hastaların induksiyonda inhale anestezi ile desteklendiği, ancak bu durumun gruplar arasında herhangi bir fark yaratmadığı tespit edildi.



Şekil 13. İntraoperatif dönemde zamana göre gruplarda kullanılan sevofluran konsantrasyonu

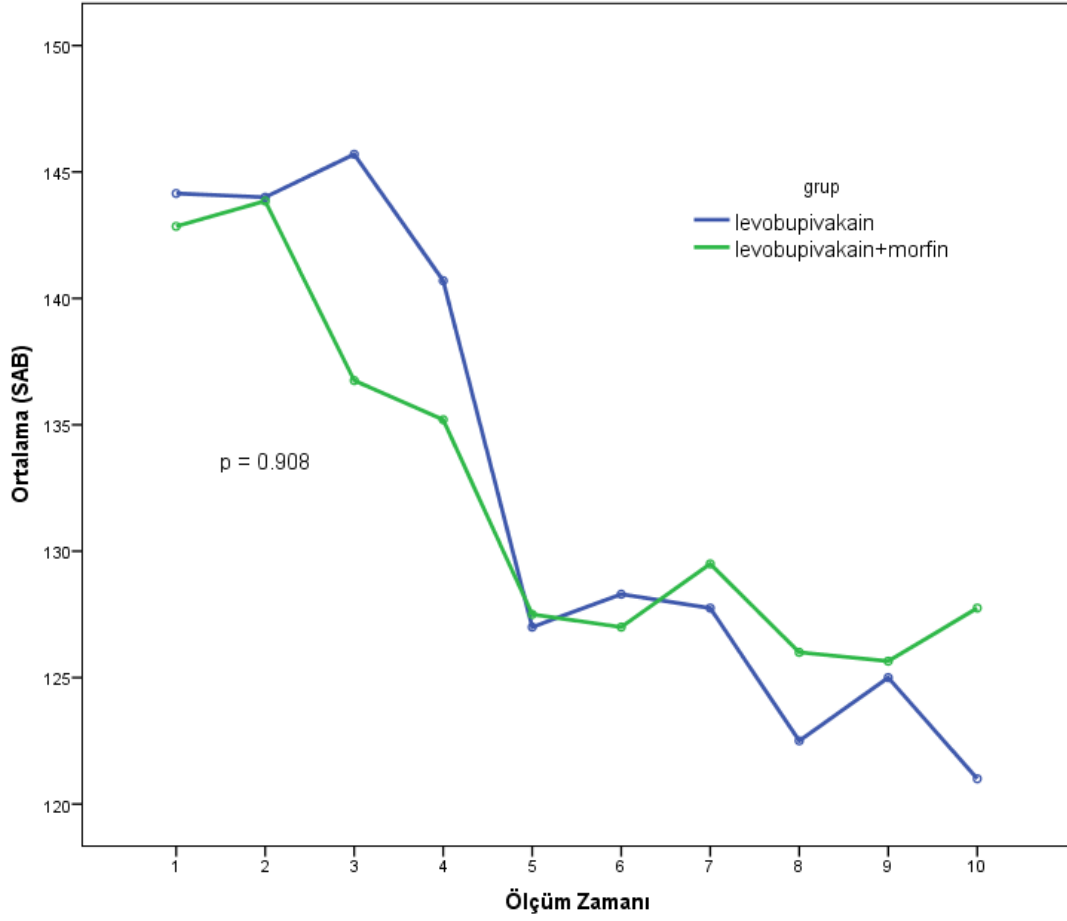
4.3. Postoperatif Ölçümler

Postoperatif dönemde olguların SAB, DAB,, KAH, oksijen satürasyonu, sedasyon skalası, Bromage skalası, VAS, PCA given (hastaya verilen doz sayısı), PCA attempted (hastanın talep ettiği doz sayısı), verilen total levobupikakain miktarı, verilen morfin miktarı, hastaların ek analjezik ihtiyaçlarının olup olmadığı ve eğer olduysa postoperatif kaçınıcı saatte olduğu ve görülen yan etkiler takip edildi. Bu değerler hasta uyandırıldıktan hemen sonra (0.dk), 15.dk, 30.dk, 60.dk, 120.dk, 4.st, 6.st, 12.st, 18.st ve 24. st kayıt edildi.

a. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı

Postoperatif dönemde SAB levobupivakain verilen grup I de ortalama $144,1 \pm 21,1$ iken levobupivakain + morfin verilen grup II 'de $142,8 \pm 20,3$ olarak gözlemlendi. Her iki grubun da postoperatif dönemde ilk 30.dakikaya kadar hafif bir artma daha sonra azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi. Yine gruplar arasında değerlendirdiğimizde postoperatif SAB açısından anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Her iki grup kendi içerisinde izlendiğinde birbirine benzer değerler elde edildi. Gruplar arasında değerlendirildiğinde 30. dk da levobupivakain verilen grup I de SAB ortalamsı $145,7 \pm$

19,1 iken levobupivakain+morfin verilen grup II de $136,2 \pm 19,2$ olarak gözlenmiştir. Diğer elde edilen veriler tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir.(tablo 8)



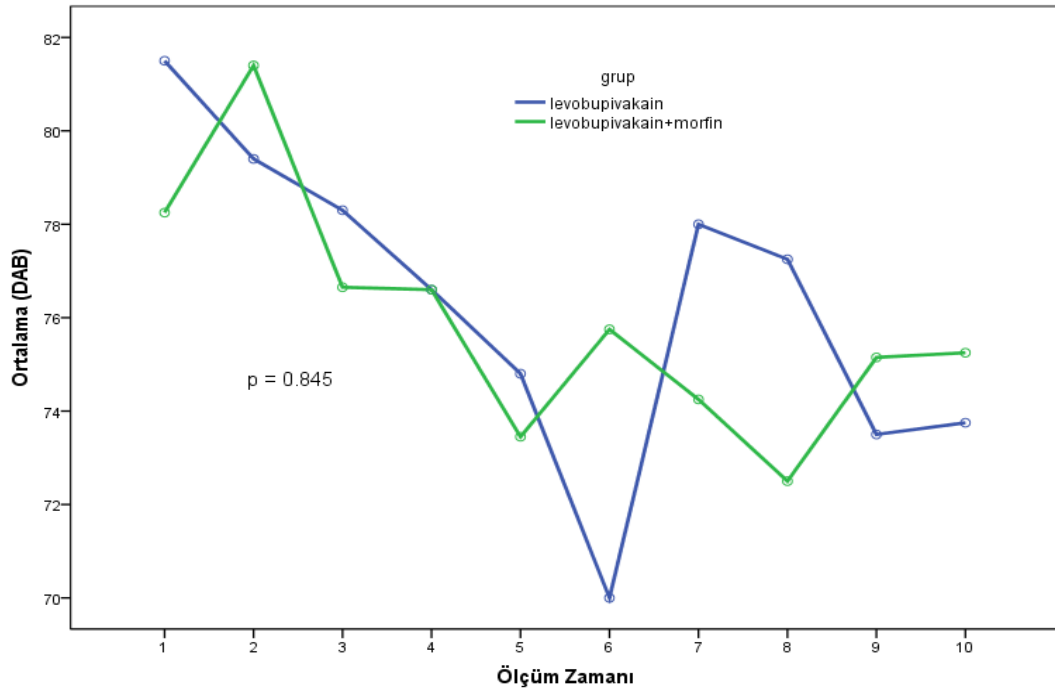
Şekil 14. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama SAB grafiği

Tablo 8. Postop. Dönemde Elde Edilen SAB Değerleri

Grup No		SAB mmHG 0.dk	SAB mmHG 15.dk	SAB mmHG 30.dk	SAB mmHG 60.dk	SAB mmHG 120.dk	SAB MmHG 240.dk	SAB MmHG 360.dk	SAB MmHG 720.dk	SAB MmHG 1080.dk	SAB MmHG 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	144,1±21,1	144±19,3	145,7±19,1	140,7±15,7	127±13,8	128,3±12,4	127,7±9,7	122,5±11,5	125±11	121±11,5
	Med (Min- Max)	145 (85-190)	147 (87-170)	150 (96-180)	140 (100-167)	130 (110-150)	130 (100-150)	130 (110-140)	120 (100-140)	125 (100-140)	120 (110-145)
L M	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	142,8±20,3	143,8±19,7	136,7±19,2	135,2±16,2	127,5±15,9	127±13,1	129,5±12,7	126±12,2	125,6±13,5	127,7±9,5
	Med (Min- Max)	137,5 (117-190)	137,5 (119-200)	138,5 (110-170)	130 (110-160)	127,5 (100-160)	130 (100-150)	130 (110-150)	130 (100-150)	120 (110-155)	130 (110-150)
Toplam	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	143,5±20,4	143,9±19,2	141,2±19,4	137,9±16	127,2±14,7	127,6±12,6	128,6±11,2	124,2±11,8	125,3±12,2	124,3±10,9
	Med (Min- Max)	142 (85-190)	142,5 (87-200)	142,5 (96-180)	139 (100-167)	130 (100-160)	130 (100-150)	130 (110-150)	120 (100-150)	120 (100-155)	120 (110-150)

b. Postoperatif Diastolik Arter Basıncı

Postoperatif dönemde takip edilen DAB değerlendirildiğinde postoperatif 0.dk da levobupivakain kullanılan grup I de ortalama $81,5 \pm 14,6$ iken levobupivakain + morfin kullanılan grup II de ise $78,2 \pm 15,6$ olarak gözlemlendi. Gruplar arasında değerlendirildiğinde 360.dk'daki ölçümlerde levobupivakain verilen grup I'de ortalama $78 \pm 5,2$ iken levobupivakain + morfin verilen grup II'de ise $74,2 \pm 7,8$ olarak gözlemlendi. Grup I'de düşme gözlenirken grup II'de yükselme izlendi. Genel olarak bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Her iki grup birbirine benzer olduğu gözlemlendi. ($p > 0,05$) Gruplar arasında diğer değerler tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir. (Tablo 9)

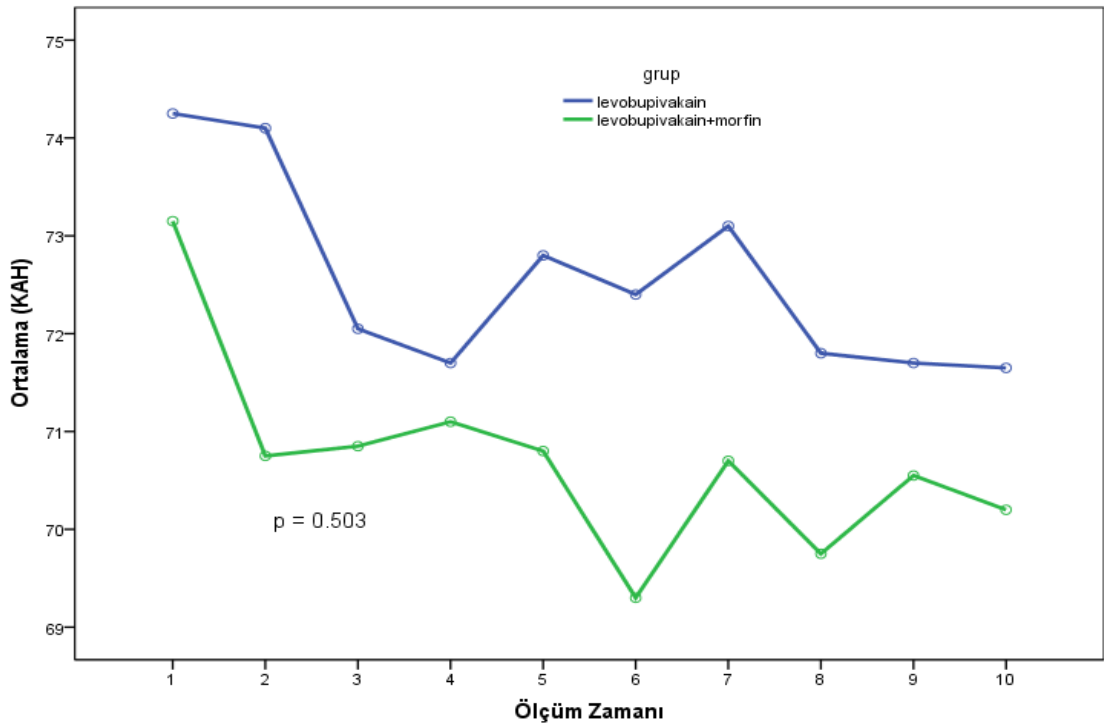


Tablo 9. Postoperatif Dönemde Elde Edilen DAB Değerleri

Grup No		DAB mmHG 0.dk	DAB mmHG 15.dk	DAB mmHG 30.dk	DAB mmHG 60.dk	DAB mmHG 120.dk	DAB mmHG 240.dk	DAB MmHG 360.dk	DAB MmHG 720.dk	DAB MmHG 1080.dk	DAB MmHG 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	81,5±14,6	79,4±14	78,3±13,7	76,6±10,7	74,8±7,4	70±17,2	78±5,2	77,2±7,1	73,5±6,7	73,7±6,2
	Med (Min- Max)	80 (45-112)	81 (40-100)	80 (40-105)	76,5 (54-90)	70 (70-90)	60 (58-80)	80 (70-90)	80 (60-90)	70 (60-80)	70 (60-85)
M	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	78,2±15,6	81,4±13	76,6±14	76,6±8,5	73,4±6,9	75,7±8,1	74,2±7,8	72,5±7,6	75,1±6,3	75,2±6,3
	Med (Min- Max)	71 (61-113)	80 (57-112)	74 (51-110)	74 (63-93)	70 (60-85)	80 (70-90)	70 (60-90)	70 (50-80)	80 (60-80)	70 (70-90)
Toplam	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	79,8±15	80,4±13,4	77,4±13,7	76,6±9,5	74,1±7,1	76,1±6,8	76,1±6,8	74,8±7,7	74,3±6,4	74,5±6,2
	Med (Min- Max)	78,5 (45-113)	80 (40-112)	75,5 (48-110)	75 (54-93)	70 (60-90)	80 (58-90)	80 (60-90)	77,5 (50-90)	79 (60-80)	70 (60-90)

c. Postoperatif Kalp Atım Hızı

Postoperatif KAH bakıldığında levobupivakain verilen grupta 0. dk'da ortalama KAH $74,2 \pm 8,9$ iken levobupivakain+morfin verilen grupta $73,1 \pm 8,2$ olarak saptandı. Elde edilen diğer ölçümlere bakıldığında gruplar arasında herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlendi. ($p > 0,05$) İstatiksel olarak anlamlı olmasa da grupların kendi içinde ölçülen değerleri ve her iki grup değerlendirildiğinde LM grubunda KAH değerleri L grubuna daha düşük olduğu gözlemlendi. Gruplar arasındaki karşılaştırma tabloda da ayrıntılı olarak verildi. (Tablo 10)



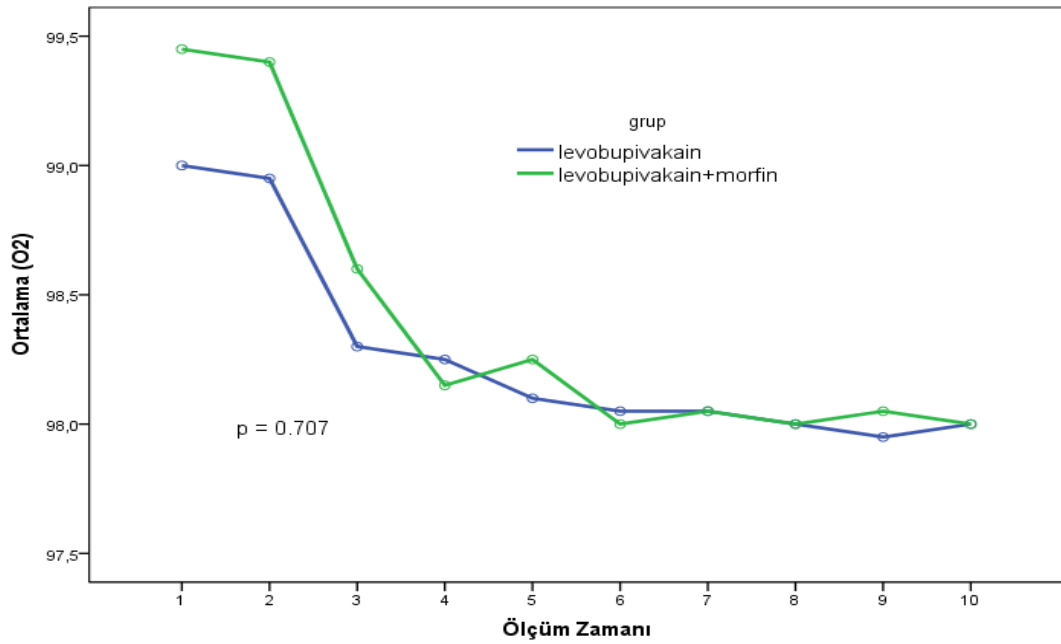
Şekil 16. Postop. Dönemde gruplarda izlenen ortalama KAH grafiği

Tablo 10. Postop. Dönemde Elde Edilen KAH Değerleri

Grup No		KAH 0.dk	KAH 15.dk	KAH 30.dk	KAH 60.dk	KAH 120.dk	KAH 240.dk	KAH 360.dk	KAH 720.dk	KAH 1080.dk	KAH 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	74,2±8,9	74,1±8,5	72±9,3	71,7 ±9,7	72,8±9,7	72,4±9,4	73,1±9,3	71,8 ±8,9	71,7±8,7	71,6±8,5
	Med (Min-Max)	76 (60-92)	76 (58-88)	73 (55-89)	74 (52-86)	73,5 (56-87)	71,5 (54-87)	73,5 (52-88)	73,5 (55-88)	74 (57-84)	72,5 (55-85)
LM	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	73,1±8,2	70,7±7,7	70,8±8,7	71,1±9	70,8±8,8	69,3±8,8	70,7±7,8	69,7±8,6	70,5±9,2	70,2±8,8
	Med (Min-Max)	72 (56-88)	70 (54-82)	72 (56-86)	70,5 (55-88)	71,5 (56-87)	70,5 (53-86)	70,5 (57-84)	69 (54-85)	70,5 (52-86)	70 (56-85)
Toplam	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	73,7±8,5	72,4 ±8,2	71,4±8,9	71,4±9,3	71,8±9,2	70,8±9,2	71,9 ±8,6	70,7±8,7	71,1±8,6	70,9±8,6
	Med (Min-Max)	74 (56-92)	72 (54-88)	73 (55-89)	72,5 (52-82)	72 (56-88)	71 (53-87)	72,5 (52-88)	72 (54-88)	71,5 (52-86)	72 (55-86)

d. Postoperatif oksijen satürasyonu

Postoperatif dönemde takip edilen ve kayıt edilen parametrelerden biri de oksijen satürasyonudur. Postoperatif 0.dk' L grubunda ortalama oksijen saturasyon değeri $99 \pm 1,2$ iken, LM grubunda $99,4 \pm 1,04$ olduğu gözlemlendi. Her iki grupta da oksijen saturasyonları açısından, aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı saptandı. ($p>0,05$) Postoperatif dönemde takip edilen oksijen satürasyon değerleri her iki grup ve toplam olarak ayrıntılı olarak tabloda verildi. (Tablo 11)



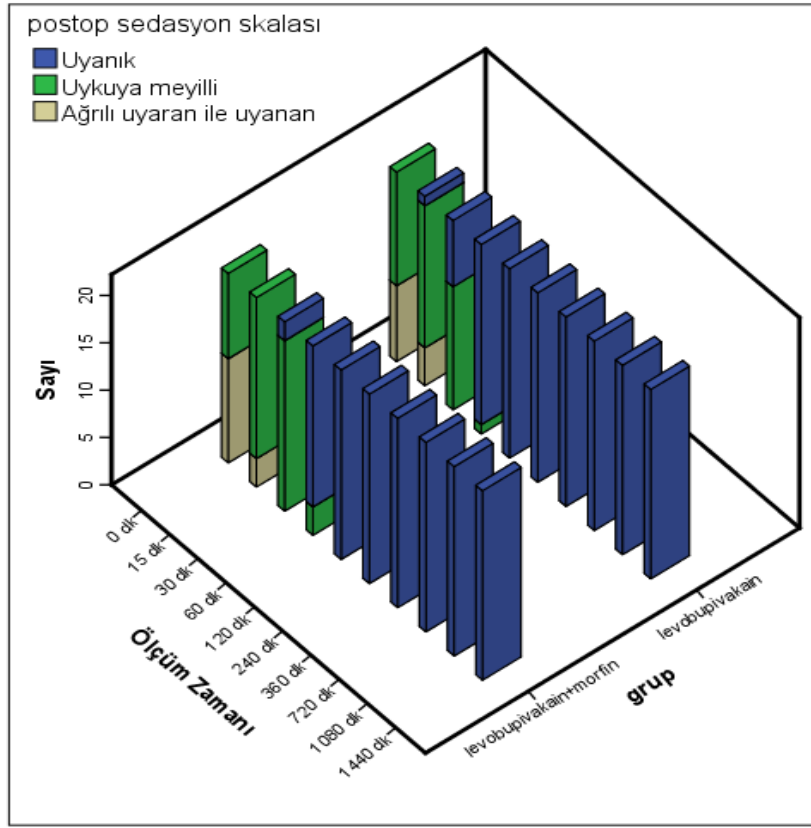
Şekil 17. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama oksijen saturasyonu grafiği

Tablo 11. Postop. Dönemde Elde Edilen Oksijen Saturasyonu Değerleri

Grup No		O2 0.dk	O2 15.dk	O2 30.dk	O2 60.dk	O2 120.dk	O2 240.dk	O2 360.dk	O2 720.dk	O2 1080.dk	O2 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	99±1,2	98,9±1,2	98,3±1,08	98,2±1,1	98,1±1	98±1	98±1	98±1,1	97,9±1	98±1,1
	Med (Min- Max)	99,5 (96-100)	99,5 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)	98 (96-100)
LM	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	99,4±1,04	99,4±1,04	98,6±1,3	98,1±1,4	98,2±1,3	98±1,4	98 ±1,4	98±1,4	98±1,3	98±1,4
	Med (Min- Max)	100 (96-100)	100 (96-100)	98,5 (95-100)	98 (94-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)
Toplam	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	99,2±1,1	99,1±1,1	98,4±1,2	98,2±1,2	98,1±1,1	98±1,2	98±1,2	98±1,2	98±1,2	98±1,2
	Med (Min- Max)	100 (96-100)	100 (96-100)	98 (95-100)	98 (94-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)

e. Postoperatif dönemde Sedasyon Skalası

Hasta takibimiz sırasında 0.dk'da L grubunda sedasyon skalası (SS) ortalaması $2,4 \pm 0,5$ iken, LM grubunda $2,5 \pm 0,5$ olarak değerlendirildi. Levobupivakain verilen grup I'de 0.dk'da hastaların 8(% 40) 'de ağırlı uyaran ile uyanan (Sedasyon Skalsı:3) hasta var iken, levobupivakain + morfin verilen grup II'de 11(% 55)'de ağırlı uyaran ile uyanan (Sedasyon Skalası:3) hasta olduğu gözlemlendi. Ayrıca 15.dk'da L grubunda ağırlı uyaran ile uyanan hasta(SS:3) sayısı 4(% 20), uykuya meyilli hasta (SS:2) sayısı 15(% 75) olup uyanık hasta(SS:1) sayısı 1(% 4)olarak elde edilirken, LM grubunda uyaran ile uyanan hasta(SS:3) sayısı 3(% 15), uykuya meyilli hasta(SS:2) sayısı 17(% 85), uyanık hasta(SS:1) olmadığı gözlemlendi. Postoperatif 30.dk'da L grubunda SS:2 olan hasta sayısı 13(% 65), SS:1 olan hasta sayısı 7(% 35) iken, LM grubunda SS:2 olan hasta sayısı 18(% 90), SS:1(% 10) olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında sedasyon açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) .Her iki grubun sedasyon açısından değerleri 120.dk'dan sonra eşitlendiği izlendi. Postoperatif dönemde takip edilen olguların sedasyon açısından gruplar arasındaki ayrıntılı değerleri tabloda verildi. (Tablo 12)



Şekil 18. Postop. dönemde gruplarda izlenen sedasyon skalası değerleri

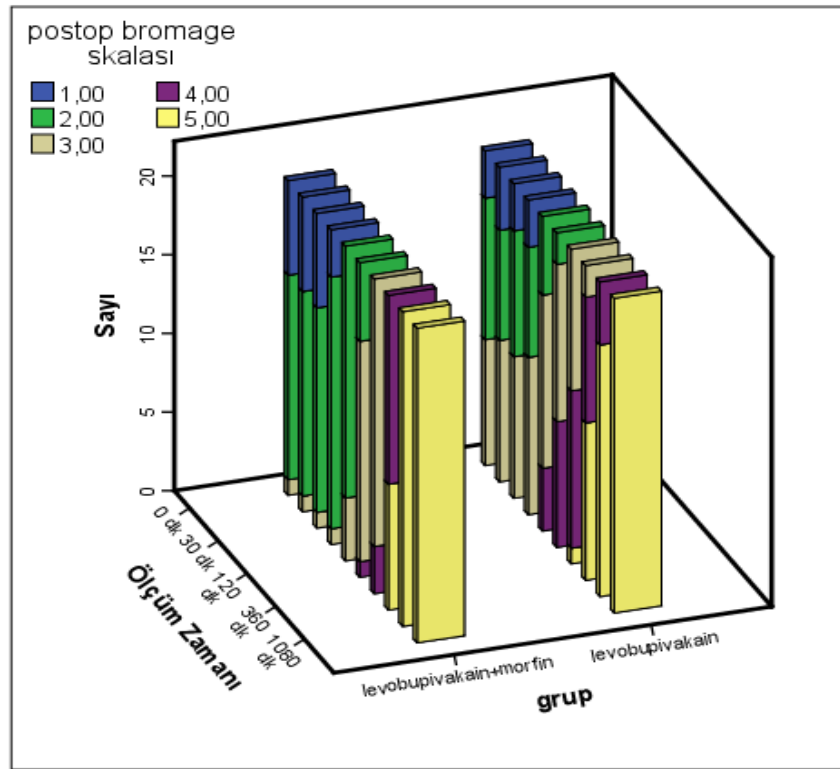
Tablo 12. Postop. Dönemde Gruplarda Elde Edilen Sedasyon Skalası Değerleri

Grup No		Sed.S 0.dk	Sed.S 15.dk	Sed.S 30.dk	Sed.s 60.dk	Sed.S 120.dk	Sed.S 240.dk	Sed.S 360.dk	Sed.S 720.dk	Sed.S 1080.dk	Sed.S 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	2,4±0,5	2,1±0,48	1,6±0,48	1±0,22	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
	Med (Min-Max)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
L+M	Ort±SS	2,5±0,5	2,1±0,36	1,9±0,3	1,1±0,36	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
	Med (Min-Max)	3 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	2,4±0,5	2,1±0,43	1,7±0,42	1,1±0,3	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Topl	Med (Min-Max)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)

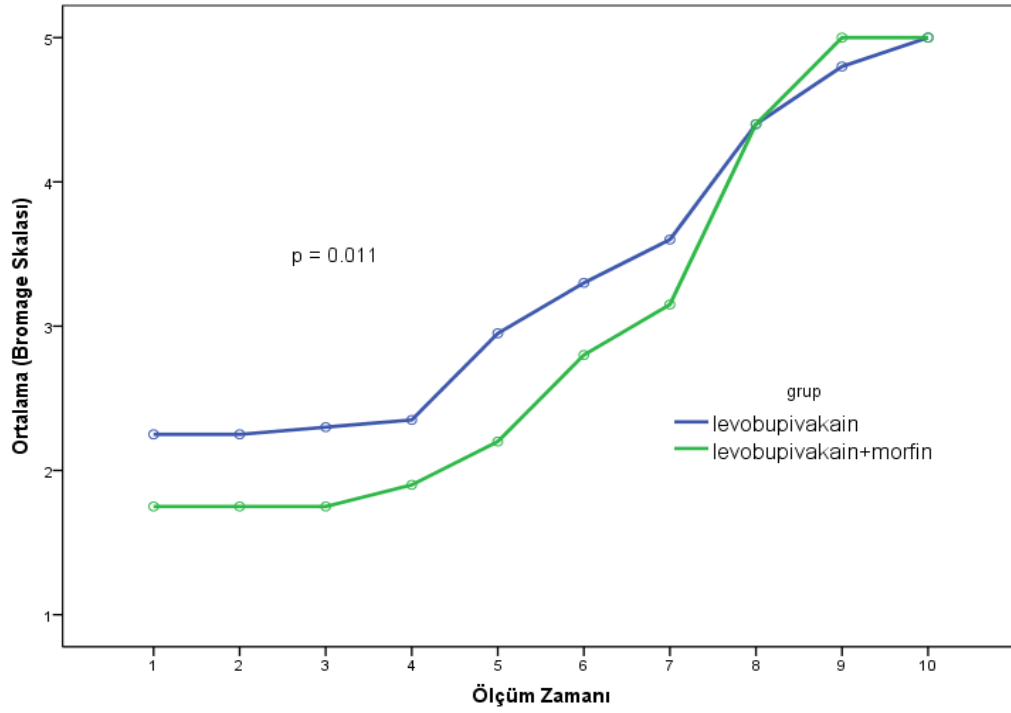
f. Postoperatif Bromage Skalası

Postoperatif 0. dk'da levobupivakain verilen grup I'de bromage skalası ortaması $2,25 \pm 0,7$ iken, levobupivakain + morfin verilen grup II'de bromage skalası ortalaması $1,75 \pm 0,55$ olarak saptandı. Bu ölçümde L grubunda bromage skalası (BS) 3 olan hasta sayısı 8(% 40), BS:2 olan hastaların sayısı 9(% 45), BS:1 olan hasta sayısı 3(% 15) iken,

LM grubunda BS:3 olan hasta 1(% 5), BS:2 olan hasta sayısı 13(% 65) ve BS:1 olan hasta sayısı 6(% 30) olarak saptandı. LM grubunda L grubuna göre 720. dk'ya kadar daha fazla motor blok olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Postoperatif 1080. dk'da L grubunda bromage skalası ortalaması $4,8 \pm 0,4$ iken LM grubunda bromage skalası ortalaması 5 ± 0 idi. Her iki grup da değerlendirildiğinde 1440. dk (24.st) motor blok ortadan kalktığı belirlendi. Her iki grup da karşılaştırılan değerler ayrıntılı olarak tabloda verilmiştir. (Tablo 13)



Şekil 19. Postop dönemde gruplarda izlenen bromage skalası değerleri



Şekil 20. Postop dönemde izlenen ortalama bromage skalası grafiği

Tablo 13. Postop. Dönemde Elde Edilen Bromage Skalası Değerleri

Grup No		BS 0.dk	BS 15.dk	BS 30.dk	BS 60.dk	BS 120.dk	BS 240.dk	BS 360.dk	BS 720.dk	BS 1080.dk	BS 1080.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	2,25±0,7	2,25±0,78	2,3±0,73	2,3±0,74	2,9±0,68	3,3±0,65	3,6±0,59	4,4±0,68	4,8±0,4	5 ±0
	Med (Min-Max)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2,5 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5)	4,5 (3-5)	5 (4-5)	5 (5-5)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
L+M	Ort±SS	1,75±0,5	1,75±0,5	1,75±0,5	1,9±0,44	2,2±0,4	2,4±0,5	3,1±0,36	4,4±0,5	5±0	5±0
	Med (Min-Max)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	3 (2-4)	3 (3-4)	4 (4-5)	5 (5-5)	5 (5-5)
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	2±0,65	2±0,71	2,03±0,69	2,1±0,64	2,5±0,67	3,05±0,63	3,37±0,5	4,4±0,59	4,9±0,3	5 ±0

g. Postoperatif Vizüel Analog Skala

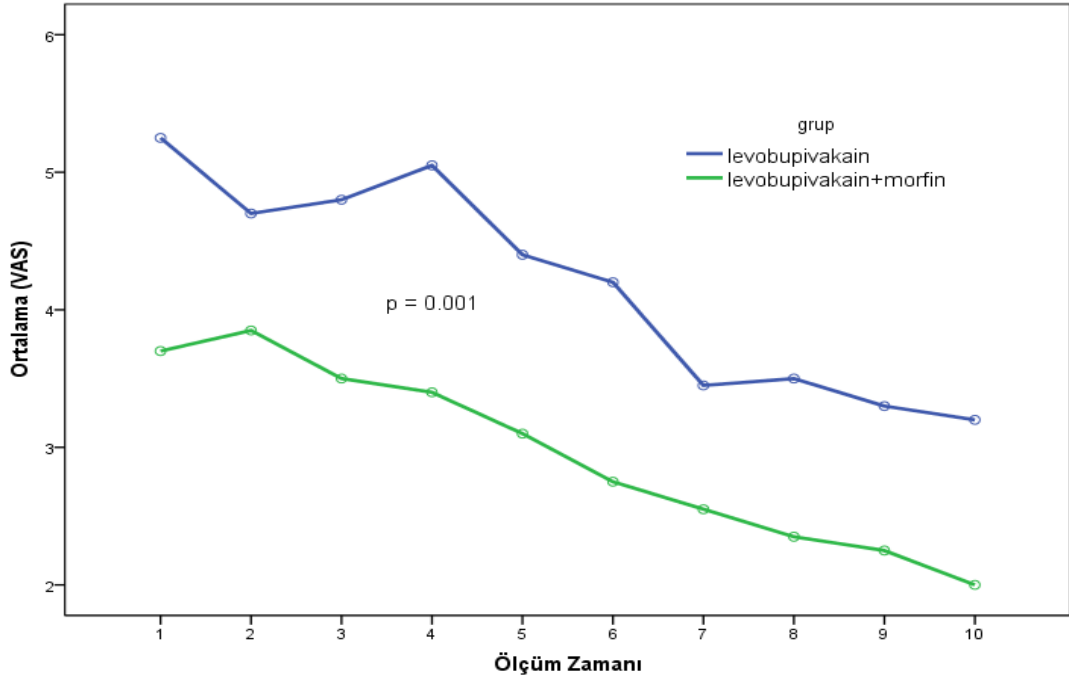
Postoperatif 0.dk'da L grubunda VAS:3 olan hasta sayısı 1(% 5), VAS:4 olan hasta sayısı 6(% 30), VAS:5 olan hasta sayısı 3 (% 15), VAS:6 olan hasta sayısı 7(% 35), VAS:7 olan hasta sayısı 3(% 15) iken, LM grubunda VAS:0 olan hasta sayısı 2 (% 10), VAS:2 olan hasta sayısı 2(% 10), VAS:3 olan hasta sayısı 3(% 15), VAS:4 olan hasta sayısı 6 (% 30), VAS:5 olan hasta sayısı 5 (% 25), VAS:6 olan hasta sayısı 2(%

10) olarak saptandı. Bu ölçünlerde L grubunun 0.dk'da ortalama VAS değeri $5,25 \pm 1,2$ olarak berlenirken, LM grubunda $3,7 \pm 1,68$ olarak saptandı. Hastaların takibinde 15. dk'da LM'deki VAS değeri ortalaması $3,85 \pm 1,34$ iken L'de VAS değeri ortalaması $4,7 \pm 1,26$ olduğu gözlemlendi. Grup LM' de zamana göre kendi içinde değerlendirildiğinde VAS değeri 15. dk'da artmıştır.

Postoperatif 60.dk'da L grubunda VAS:3 olan hasta sayısı 3(% 15), VAS:4 olan hasta sayısı 4(% 20), VAS:5 olan hasta sayısı 4(% 20), VAS:6 olan hasta sayısı 7(% 35), VAS:7 olan hasta sayısı 2(% 10) iken, LM grubunda VAS:2 olan hasta sayısı 5(% 25), VAS:3 olan hasta sayısı 6(% 30), VAS:4 olan hasta sayısı 5(% 25), VAS:5 olan hasta sayısı 4(% 20) olarak tespit edildi.

Postoperatif 6.st'de L grubunda VAS:1 olan hasta sayısı 1(% 5), VAS:2 olan hasta sayısı 4(% 20), VAS:3 olan hasta sayısı 4(% 20), VAS:4 olan hasta sayısı 7(% 35), VAS:5 olan hasta sayısı 4(% 20) iken, LM grubunda VAS:1 olan hasta sayısı 5(% 25), VAS:2 olan hasta sayısı 6(% 30), VAS:3 olan hasta sayısı 4(% 20), VAS:4 olan hasta sayısı 3(% 15), VAS:5 olan hasta sayısı 2(% 10) olarak belirlendi. LM grubundaki hastaların, L grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bir şekilde daha az ağrı duydukları belirlendi ($p < 0,05$). Çalışma sonunda grup L'deki VAS ortalaması $3,2 \pm 1,3$ iken grup LM'de VAS ortalaması 2 ± 1 olarak bulundu.

Gruplar arasındaki değerler aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak gösterildi (Tablo 14).



Şekil 21. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama VAS değerleri grafiği

Tablo 14. Postop. Dönemde Elde Edilen VAS Değerleri

Grup No		VAS 0.dk	VAS 15.dk	VAS 30.dk	VAS 60.dk	VAS 120.dk	VAS 240.dk	VAS 360.dk	VAS 720.dk	VAS 1080.dk	VAS 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	5,25±1,2	4,7±1,26	4,8±1,36	5±1,27	4,4±1,09	4,2±1,36	3,4±1,19	3,5±1,3	3,3±1,2	3,2±1,3
	Med (Min-Max)	5,5 (3-7)	4 (3-8)	4,5 (2-8)	5 (3-7)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (1-5)	3,5 (1-6)	3 (1-6)	3,5 (1-6)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
L+M	Ort±SS	3,7±1,68	3,85±1,34	3,5±1,3	3,4±1,09	3,1±1,48	2,75±1,4	2,55±1,3	2,35±1,2	2,25±1,3	2±1
	Med (Min-max)	4 (0-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	3 (2-5)	3 (1-6)	2,5 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-4)
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ort±SS	4,4±1,67	4,28±1,35	4,1±1,47	4,2±1,4	3,75±1,44	3,47±1,5	3±1,3	2,9±1,4	2,7±1,36	2,6±1,3
Toplam	Med (Min-Max)	4,5 (0-7)	4 (2-8)	4 (2-8)	4 (2-7)	4 (1-6)	3,5 (1-6)	3 (1-5)	3 (1-6)	3 (1-6)	2 (1-6)

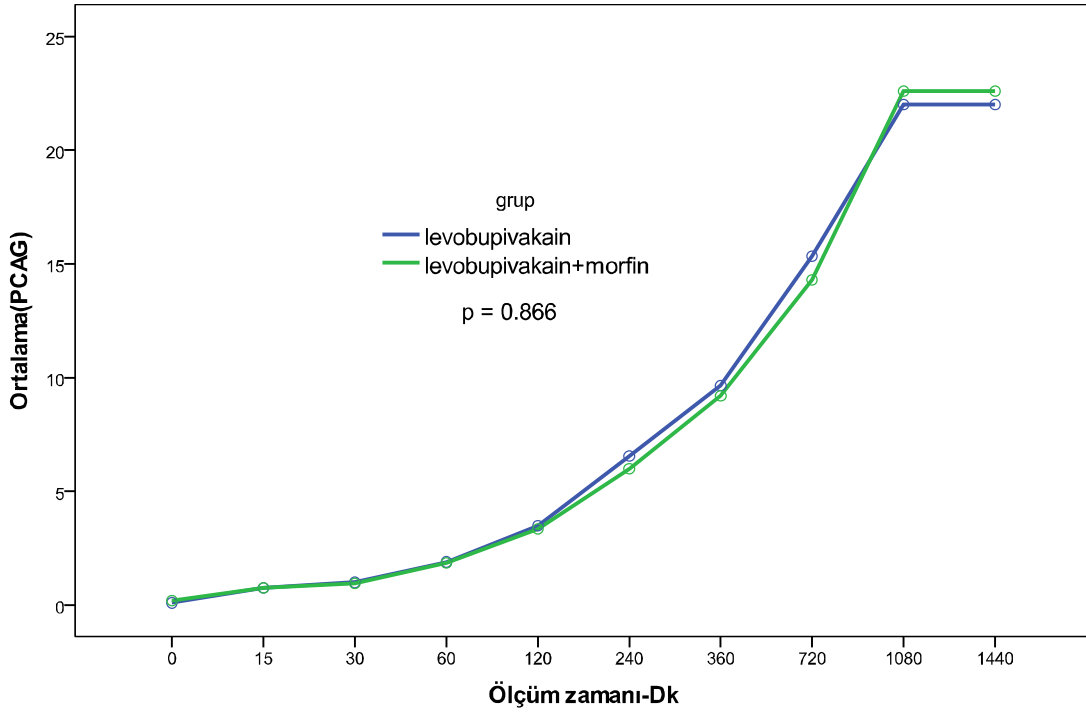
h. Postoperatif ek analjezi

Postoperatif dönemde grup L’de ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı bir olup ek anajezik olarak bu olguya postoperatif 12.st’de 100mg tramadol(contramal) (i.v) yapıldı. Bunun dışında hastalara ek analjezik ihtiyacı olmadı.

1. Postoperatif verilen levobupivakain doz sayısı

Postoperatif dönemde PCA ile grup I ve grup II 'deki hastalara verilen levobupivakain doz sayısı kümülatif olarak toplanarak grafikte gösterildi. Her iki grupta da benzer miktarda levobupivakain kullanıldığı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı saptandı($p > 0,05$)

Postoperatif 18 saatte grup I'de toplam verilen levobupivakain doz sayısı ortalaması 22 ± 6 iken; grup II'deki toplam levobupivakain doz sayısı $22,6 \pm 5,8$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki değerlerin birbirine benzer olduğu saptandı.($p > 0,05$)

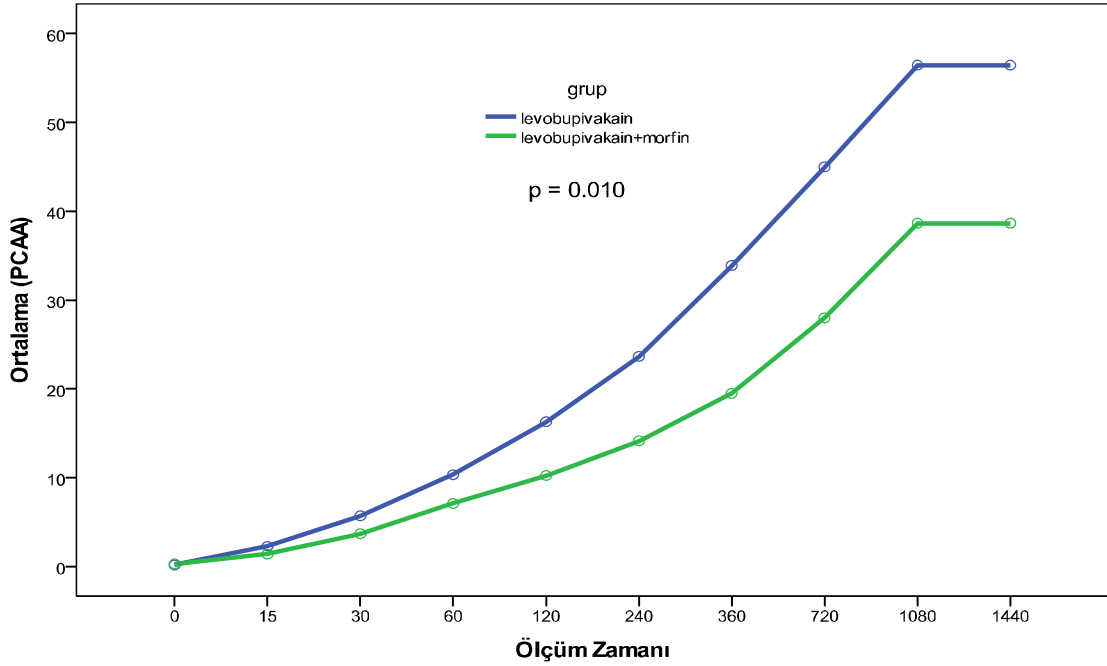


Şekil 22. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama PCAG dozları grafiği

1. Postoperatif hastaların talep ettiği analjezik doz sayısı

Hasta kontrollü analjezi uygulamasında grup I' deki hastaların grup II'deki hastalardan daha fazla analjezik talepleri olduğu saptandı. Çalışma sırasında izlenen olgularda 18. Saat sonunda levobupivakain verilen grup I'de PCA attempted (gereksinim) doz sayısı ortalaması $56,4 \pm 24,2$ iken levobupivakain+morfin verilen grupta PCA gereksinim doz sayısı ortalaması $38,6 \pm 16$ olarak bulundu($p < 0,05$).

Levobupivakain verilen grup I'de 1 hastada analjezik ihtiyacın (talep edilen) daha fazla olduğu belirlendi. Gruplar arasında her ölçümdeki farklılık tabloda ayrıntılı olarak verildi (Tablo 15).



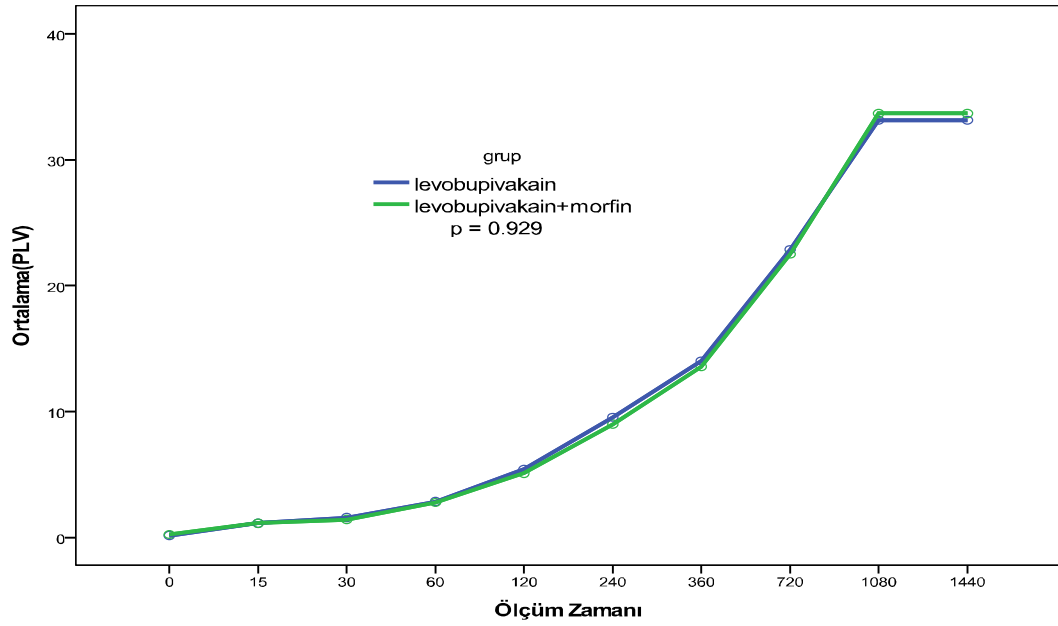
Şekil 23. Postop. dönemde gruplarda izlenen ortalama PCAA dozları

Tablo 15. Postop. Dönemde Elde Edilen PCAA Değerleri

Grup No		PCAA 0.dk	PCAA 15.dk	PCAA 30.dk	PCAA 60.dk	PCAA 120.dk	PCAA 240.dk	PCAA 360.dk	PCAA 720.dk	PCAA 1080.dk	PCAA 1440.dk
L	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort±SS	0,2±0,69	2,3±2,5	5,7±5,3	10,3±7,9	16,3±10,2	23,6±12,9	33,9±18,9	45±21,1	56,4±24,2	56,4±24,2
	Med (Min-Max)	0 (0-3)	2 (0-10)	4 (1-24)	8 (2-36)	14 (5-49)	21 (9-63)	30,5 (19-93)	42,5 (18-110)	59 (20-130)	59 (20-130)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
L+M	Ort±SS	0,3±0,8	1,4±1,6	3,7±4,1	7,1±6,4	10,2±8,4	14,1±10,3	19,5±12,4	28±13,8	38,6±16	38,6±16
	Med (Min-Max)	0 (0-3)	1 (0-7)	2 (0-14)	4 (2-23)	7 (3-32)	10 (3-42)	15 (8-56)	25 (12-68)	32,5 (15-76)	32,5 (15-76)
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Topla	Ort±SS	0,25±0,75	1,8±2,1	4,7±4,8	8,7±7,3	13,2±9,7	18,9±12,5	26,7±17,4	36,5±19,6	47,5±22,7	47,5±22,7
	Med (Min-Max)	0 (0-3)	1,5 (0-10)	3 (0-24)	5,5 (2-36)	10,5 (3-49)	16,5 (3-63)	22 (8-93)	31 (12-110)	46,5 (15-130)	46,5 (15-130)

m. Postoperatif verilen levobupivakain miktarı

Postoperatif dönemde verilen levobupivakain miktarının da PCA given doz ile korele bir şekilde olup her iki grupta kümülatif olarak arttığı saptandı. Toplamda verilen levobupivakain miktarı ortalaması; grup L’de $33,1 \pm 9$ iken LM’de verilen $33,6 \pm 8,7$ olarak bulundu. Her iki grup da birbirine benzer miktarlarda levobupivakain kullandığı belirlendi. ($p > 0.05$)



Şekil 24. Postop. dönemde gruplara verilen ortalama L miktarı grafiği

n. Yan etkiler

Postoperatif dönemde izlenen yan etki olarak levobupivakain verilen grup I ‘de sadece 1 hastada 4.saat ve 12.saatte bulantı- kusma gözlemlendi. Levobupivakaine morfin eklenen grup II’de ise 2 hastada bulantı-kusma şikayeti saptandı. Hastaların birinde 60.dk ve 120.dk ‘da, diğesinde ise 6. saatte bulantı-kusması saptandı. Grup I de 1 hastada postoperatif 15. dk ‘da titreme gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde hastaların ağrı tedavisi günümüzde daha çok anesteziist tarafından gerçekleştirilmektedir. Postoperatif dönemde hastaların ağrılarının tedavisi tedavide önemli bir parçasıdır. Postoperatif ağrı tedavisi cerrahi sonrası ortopedi ve travmatoloji hastalarında önemli bir yer kazanmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinin amacı cerrahi geçiren olgularda ağrı kontrolünün yanı sıra solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonları desteklemek ve erken mobilizasyona olanak sağlamaktır. Yetersiz ağrı tedavisi vücudun refleks cevaplarını arttırarak istenmeyen kardiyovasküler ve pulmoner sorunlara neden olabilir.¹²⁴ Postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıtın önlenmesi veya azaltılması iyileşmeyi hızlandırarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Daha çok ileri yaş hastalarda karşımıza çıkan postoperatif deliryumun nedenlerinden biri de operasyon sonrası ciddi ağrıdır.¹²⁵

Bilindiği gibi total diz protezinde(TDP) ameliyatları ileri yaş hasta grubunda karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bu hastalar daha çok ASA II-III-IV grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla da son yıllarda postoperatif ağrı tedavisindeki gelişmeler bölgesel anestezi/analjezi yöntemlerini tercih edilir hale getirmiştir. Bu hastalarda analjezi yeterince sağlanamazsa hastalar erken dönemde mobilize olamazlar. İmmobilizasyonun olması ileri yaş hastada derin ven trombozu (DVT) gibi sistemik yan etkilerin yanında bölgesel olarak da kas atrofisine, adezyonlara ve kapsüler kontraksiyonlara neden olabilir.¹²⁶ Bunun yanında eklemden uzun süre endurasyon oluşumuna, artrofibrozis ve kronik ağrıya neden olabilir. Total diz artroplastisinde, ameliyat sonrasındaki ağrının, hastaların % 60'ında çok şiddetli, % 30'unda ise orta şiddette olduğu bildirilmiştir.¹²⁷ Analjezik yöntemlerden opioidler veya NSAİ'ler (iv, veya im), iv HKA, nöroaksiyel bloklar, periferik sinir bloğu ve sürekli/HKA periferik sinir bloğu uygulanabilir. Klasik yöntem olan hastanın ağrısı olduğunda yapılan ağrı kesici uygulaması, istirahat sırasında analjezi sağlayabilmekle beraber hareket sırasında yeterince etkili olamamakta, refleks kas spazmının önlenmesinde yetersiz kalmaktadır¹²⁸

TDP'de ağrı, kuadriseps kasında kasılmaya yol açarak ağrıyı daha fazla arttırır ve kas fonksiyonunu bozar. Bölgesel sinir bloklarından femoral sinir bloğu veya lumbal pleksus bloğu dize uygulanan operasyonlarda postoperatif analjezide uygulanan

yöntemlerdendir. Lomber pleksus bloğu femoral sinir bloğuna obturator sinir bloğu da sağladığı için TDP’de tercih edilen diğer bir yöntemdir. Ancak çalışmalarda obturatuvar sinir blok ilavesinin postoperatif analjeziye etkisi net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda obturator sinir blok ilavesinin postoperatif analjezi etkinliğini iyileştirdiği gösterilememiştir.¹²⁹ Ancak Macalau ve ark. femoral bloğa obturator blok eklenmesinin TDP sonrası analjezik etkinliği arttırdığını öne sürmüşlerdir.¹³⁰ Ayrıca femoral sinir bloğu lomber pleksus bloğuna göre uygulaması kolay, basit ve yan etki sıklığı daha az bir bloktur. Lomber pleksus bloğu ile paravertebral, retroperitoneal, renal subkapsüler ve psoas bölgesinde hematoma oluşma potansiyeli olup nörolojik hasar gelişme riski daha yüksektir.¹³¹

Femoral sinir primer olarak dizin ön yüzünü inerve eder. Femoral blok kuadriseps kasındaki refleks kasılmayı engelleyerek ağrıyı azaltır.¹³² Femoral sinir bloğu (FSB), siyatik ve obturator sinir bloğuyla birlikte uygulanabileceği gibi tek başına da uygulanabilir.

Analjezi yöntemlerinin yanı sıra lokal anestezi ilaçlardaki gelişmelerin de hızlanması, hem potent etkili hem de daha az yan etkiye sahip lokal anestezi ajanların bulunması bu gelişmelere önemli oranda katkı sağlamıştır. Bu anlamda kullanılacak lokal anestezi ajanının etki başlangıcının hızlı ve uzun etki süreli olması, motor blok oluşturmaması, allerjik reaksiyona neden olmaması, toksik doz sınırının yüksek olması, minimal hemodinamik ve yan etki oluşturmaması gibi özelliklere sahip olması arzu edilir.^{105,106} Bahsedilen özelliklerin hepsine sahip tek bir ajan yoktur. Bu anlamda günümüzde en sık kullanılan lokal anestezi bupivakaindir. Ancak bupivakainin yoğun bir motor blok oluşturmaması ve kardiyotoksik potansiyelinin yüksek olması nedeniyle S (-) izomeri olan levobupivakain klinik kullanıma sunulmuştur.^{90,92,96,133} Bizim de çalışmamızda özellikle kardiyovasküler toksitesi az olan levobupivakain tercih edilmiştir.

Literatürde femoral bloğun etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran pek çok çalışma mevcut olup farklı analjezik yöntemlerle karşılaştırıldığı dikkati çekmektedir. Allen ve ark. siyatik bloğun inerve ettiği alanın ağrı tedavisinde önemsizmeyecek kadar küçük olduğunu ve femoral bloğun TDP sonrası ağrı tedavisinde siyatik + femoral blok kadar etkin olduğunu ifade etmişlerdir.¹³⁴ Sarı ve ark. yaptıkları bir çalışmada TDP ameliyatlarında spinal anestezi ile 3’in 1’ bloğu karşılaştırmışlar. Motor blok

periyodları, ek analjezik başlama süresi ve hemodinamik parametreler açısından anlamlı fark bulamamışlardır.¹³⁵ Urmey ve ark. ön çapraz bağ ameliyatlarında yaptıkları çalışma sonrasında FSB'nun çok etkin analjezi sağladığını bulmuşlardır.¹³⁶ Yine Kiskira ve ark. ön çapraz bağ ameliyatlarında yaptıkları bir çalışma sonrasında tek doz FSB'nun oldukça etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu söylemişlerdir.¹³⁷ Hadzic ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada total diz protezi ameliyatı sonrasında uygulanan tek doz FSB nun intravenöz HKA den daha etkin olduğunu bulmuşlardır.¹³⁸ Richman ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analizde sistemik opioid analjezi ile karşılaştırıldığında FSB ile opioid gereksimin ve opioide bağlı yan etkilerin azaldığı sonucuna varılmıştır.¹³⁹

Singelyn ve ark. TDP sonrası IV HKA, sürekli femoral blok ve epidural analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, sürekli femoral bloğun sistemik opioidlerden daha iyi ağrı kontrolü sağladığını, epidural analjezi kadar etkin olduğunu ve daha az yan etkisi olduğunu göstermişlerdir.¹⁴⁰ Aynı çalışmada sürekli femoral blok ve epidural analjezinin ameliyat sonrası diz rehabilitasyonunu eşit derecede iyileştirdiği bildirilmiştir. Fritze ve ark. TDP ameliyatı uygulanan 54 hastayı 3 gruba ayırarak grup I'e devamlı femoral ve siyatik blok, grup II'e devamlı femoral blok, grup III'e ise epidural analjezi uygulamışlar ve postop 3 gün içerisindeki fonksiyonel iyileşme, grup I ve III'te grup II'e göre daha iyi bulunmuştur. Rehabilitasyon açısından değerlendirildiğinde grup III en iyi bulunmuştur.¹⁴¹ Biz de FSB uygulamasının TDP'de postoperatif analjezi sağlamada tek başına yeterli olacağını düşünerek çalışmamızı bu şekilde uyguladık.

Ben-David ve ark.'da TDP sonrası ağrının efektif tedavisi için femoral ve siyatik olmak üzere iki sinire ayrı kateter yerleştirilmesini önermişlerdir.¹⁴² Çalışmamızda ise ultrason eşliğinde sadece femoral sinire katater uygulayarak HKA sağlandı.

Edward ve ark. ise total diz protezi uygulanan hastalarda standart genel anestezi ile , genel anesteziye ek olarak femoral blok + sürekli infüzyon uygulayarak (30 mL % 0,25 bupivakainle femoral bloğun ardından 6 mL/saat hızla % 0,125 bupivakain infüzyonu) ameliyat sonrası ağrıda anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir.¹⁴³

Tek enjeksiyon ve devamlı infüzyon ile FSB tekniklerini karşılaştıran çalışmalar da olmuştur. Dahl ve ark., 2 mg/kg bupivakainle yapılan femoral bloğu takiben 0,35 mg/kg/saat bupivakain infüzyonu uygulamış ve diz cerrahisi sonrası postoperatif ağrıda

belirgin azalma sağladığını bildirmiştir. Ancak %10 hastada infüzyonun 30. dakikasında plazma bupivakain konsantrasyonu 2,1 µgr/mL'e ulaştığını belirtmiştir. Fakat bu teknik yüksek volümde lokal anestezi kullanıma ve uzamış infüzyon sonucu ilacın birikmesiyle toksisite riskinin artmasına yol açmıştır. Buna rağmen bu çalışmada hiçbir hastada klinik toksisite belirtilerine rastlanmamıştır. Bupivakainin toksik dozu 2 µgr/mL'dir. 1,5-2 µgr/mL arteriyel konsantrasyonlarda minör toksik semptomlar bildirilmiştir.¹⁴⁴ Femoral blokta altın standartın % 0,125 konsantrasyondaki bupivakainin 0,14 mL/kg/saat infüzyon hızında uygulanmasının olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁵ Daha yüksek dozlarda kullanıldığında analjezi kalitesinde bir artış olmadığı belirtilmiştir.⁴¹

Quattrone ve ark. devamlı üçü bir arada blokta (femoral, siyatik, obturator) ropivakain ve L- bupivakaini karşılaştırmışlar ve 6 ml/st'ten yapılan infüzyon sonucunda her iki grupta etkin analjezi sağlandığını ve herhangi sistemik bir toksisite bulgusuna rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle biz de çalışmamızda HKA analjezi uygulamayı planladık. % 0,125 konsantrasyonda uyguladığımız levobupivakain 6 ml/saat infüzyon hızında uygulanmış olup analjezi her iki grupta da sağlamış ve herhangi bir toksik hadiseyle karşılaşmamıştır.

Singelyn ve ark. yaptıkları bir çalışmada sürekli femoral blokta, infüzyon, bolus+infüzyon ve tek başına bolus uygulamalarında bupivakainin etkinliğini çalışmışlardır.¹⁴⁶ Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış, tüm olgulara 40 mL % 0,25 bupivakainle femoral blok uygulamıştır. Bunu takiben HKA ile % 0,125 bupivakain ve 1 µgr/mL klonidinli infüzyondan 1. gruba 10 mL/saat, 2. gruba 5 mL/saat + 2,5 mL bolus 30 dakika kilit süresi, 3. gruba ise 10 mL bolus 60 dakika kilit süresi olacak şekilde ayarlanmıştır. Ağrı skorları ve ek doz analjezik ihtiyacı açısından gruplar arası fark gözlenmemesine rağmen grup 2 ve 3'deki bupivakain tüketimi grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Sonuçta HKA sayesinde kullanılan lokal anestezi dozları ve toksisite riski azaltılmıştır. Hasta kontrollü epidural analjezi sırasında hastanın ilk dozun analjezik etkisi başlamadan 2. dozun vermesini engellemek amacıyla kilit sürelerinin 15-30 dakikadan kısa olmaması önerilmiştir.^{147,148}

Lokal anestezi ilacı, gerek analjezik etkinin kalitesini arttırmak, gerek süresini uzatmak amacı ile anesteziğin etkilerini potansiyelize eden adjuvan ilaçlar eklenmektedir. Bu ilaçlar; opioidler, klonidin, tramadol, neostigmin, ketamin, adenozin,

deksmedetomidin, somatostatin olarak sıralanabilir. Lokal anestetikler, lokal anestezi + opioid kombinasyonlarına göre hemodinamik değişikliklerden çok sensoryel ve motor verilerde farklılıklara neden olurlar.^{14,149,150} Bu amaçla kullanılan opioidlerin hangi mekanizma ile etkiledikleri henüz tam olarak belirli değildir. Etkinin sinir ve pleksustaki opioid reseptörleri üzerinde mi, yoksa sistemik emilime bağlı olarak mı olduğu tartışılmaktadır.¹⁰² Tek başına levobupivakain ve levobupivakaine ek olarak morfin adjuvan ajan olarak eklenmiş ve lokal anestezi kullanımı, analjezi düzeyine ek ajan gereksinimi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda levobupivakaine morfin eklenmesiyle kullanılan levobupivakain miktarının etkilenmediği, ancak VAS değerlerinin azaldığı ($p < 0,05$) ve motor blok süresinin uzadığı ($p < 0,05$) saptanmıştır. İstatistiksel olarak önemli bir farklılık olmasa da klinik olarak morfin HCl uygulanan olguların daha sedatize oldukları dikkati çekmiş ve bu etkinin opioidin sistemik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Barrington ve ark. sürekli femoral blok (SFB) ve epidural analjeziyi (EA) karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki grup arasında analjezi ve erken rehabilitasyon açısından fark bulamamışlardır.¹⁵¹ Ancak bu çalışmada EA grubunda ropivakain sürekli infüzyon ile, SFB grubunda bupivakain ile HKA uygulanmış ve bunları çalışmalarının zayıf noktası olarak belirtmişlerdir.

Murphy ve ark, brakiyal pleksus bloğunda lokal anestezi ajana morfin, klonidin, neostigmin ve tramadol ekledikleri çalışmalarında, postoperatif analjezi süresinin tramadol ve morfinle uzadığını, klonidinin analjezi ve motor blok süresini uzattığını, ancak 150 µg'dan daha yüksek dozlarda komplikasyonların arttığını bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar brakiyal pleksus bloğunda lokal anestezide opioidlerin ilave edilmesinin daha uygun olduğu kanısına varmışlardır.¹⁵² Benzer şekilde Kelebek ve ark'da, brakiyal pleksus bloğunda morfin ilave etmiş ve bu grupta hemodinami etkilenmeksizin blok başlama süresinin daha kısa, sedasyon skorlarının daha yüksek ve postoperatif analjezi süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵³ Antonucci, aksiller brakiyal pleksus bloğunda ropivakaine klonidin, tramadol ve sufentanil ilave ettiği çalışmada cerrahi başlama sürelerini birbirine yakın bulmuştur. Tramadol ve sufentanil gruplarında postoperatif analjezi sürelerinin daha uzun olduğunu saptamıştır. Yan etki olarak klonidin grubunda ciddi bradikardi ve hipotansiyon atakları ile sufentanil grubunda kaşıntı gözlemişlerdir. Postoperatif analjezi süresinin diğer gruplara

benzer olmasına rağmen tramadol ile komplikasyonların daha az görülmesinden dolayı bu ajanın tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.¹⁵⁴

6. SONUÇ

TDP operasyonlarında, olgulara postoperatif analjezi sağlamak amacı ile ultrason eşliğinde önce femoral blok daha sonra kateter yerleştirilerek HKA uygulanmıştır. Bu olgularda morfin eklenen grupta VAS değeri istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuş ve bu durumun klinikde anlamlı olduğu saptanmıştır. Bunun yanında morfin eklenen hastalarda motor blok daha fazla oluşmuş ve geri dönüşü daha uzun olmuştur. Ancak bu süre, hastanın mobilizasyon sağlanması gereken 24 saate kadar sürmemiştir, Bu nedenle motor blok açısından hastalarda istatistiksel olarak önemli bulunmuş ancak klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup II daha sedatize olarak izlenmiştir. Çalışma boyunca her iki grupta da kullanılan lokal anestetik miktarı arasında bir fark saptanmamıştır; ancak morfin eklenen grupta hastaların analjezik talepleri azalmıştır. Bu da morfinin lokal anestezi etki süresini de uzattığını göstermektedir.

Sonuçta levobupivakaine eklenen morfin ile TDP sonrası çok daha etkin ve güçlü bir analjezi sağladığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Merskey H.** IASP Subcommittee on Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* **1979**; 6:249-252.
2. **Gary Jay Brenner.** Neurophysiologic basis of pain. In Ballantyne JC. ed. The Massahusettes General Hospital Handbook of Pain Management, 3rd ed. Philadelphia, *Lippincott. Williams & Wilkins*, **2006**:3-18.
3. **Yaksh TL, Luo DZ.** *Anatomy of the pain processing system.* In Steven D. Waldman, ed. Pain Managment. Philedelphia, Saunders Elsevier, **2007**: 11-20.
4. **Erdine S.** *Ağrı.* Ağrı Taksonomisi, In: Erdine S. Ed. Ağrı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi, **2007**: 19-26.
5. **Yaksh TL.** *Dynamics of the pain prcessing system.* In Steven O. Waldman, ed. Pain Management. Philedelphia, Sounders Elsevier **2007**: 3-10.
6. **Lange Klinik Anesteziyoloji.** G. Edward Margon Jr., MD, Maged S, Mikhail, MD, Micheal J. Murray, MD, PhD, **2007**: 18;360-361.
7. **Jones SL.** Anatomy of pain. In: Woolf CJ, Chongm: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, **1993**: 77; 362-379.
8. **Erdine S.** *Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya genel Yaklaşım.* In: Erdine S. Ed. Ağrı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi, **2007**:37-40.
9. **Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM.** *Acut pain mechanism and managment.* Mosby yearbook, Boston, **1992**: 8-28.
10. **Ready LB.** *Acute postoperative pain.* In: Anesthesia. Miller RD, (ed.) Churchill Livingston, London, **1994**:2327-44.
11. **Erdine S.** *Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya genel Yaklaşım.* In: Erdine S. Ed. Ağrı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi, **2007**:19-26.
12. **Helpler JR, Toomim CS, Mc. Carthy KD, et al.** Characterization of antisera to glutamate and aspartate. *J Histochem Cytochem*, **1988**: 36;13-22.
13. **Horward R, Carter B, Curry J.** *Postoperative pain.* Pediatric Anesthesia, **2008**: 18;36-63.
14. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. Genişletilmiş 3. Baskı Logos Yayıncılık, İstanbul, **2004**: 643-658.
15. **Eti Z.** *Postoperatif Ağrı Tedavisi,* In: Erdine S, ed. Ağrı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, **2007**:150-167.
16. **Ready LB.** *Acute postoperative pain.* In: Principles of Anesthesiology general and regional anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia, **1993**: 1317-1349.
17. **Önal A.** *Algoloji.* Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed.) İstanbul, Nobel Yayınları, **2004**: 21-29.
18. **Türkoğlu M.** *Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi.* Ağrı Tedavisi. Yegül İ., (ed.) İzmir, Yapım Yayınları, **1993**:19-27.
19. **Miller E.** Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkileri. *Rejyonel anestezi bülteni.* **1992**.

30. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. *Miller's Anaesthesia*. 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2005**;2729-2762.
31. Barash PG, Cullen BF, Stoeltng RK. *Clinical Anesthesia*, Chronic pain management, chapter 56, 5 ed, Lippincott Williams & Wilkins, **2006**;1441-1472.
32. Erdine S.(Eds). *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. İstanbul. Gizben Matbaacılık **2003**;1-62,261-280.
33. Kurt E. <http://www.gata.edu.tr/wpcg/images/anesteziyolojiAD/sunu/Ortopediatroplasti/postopagri.ppt>, Erişim Tarihi: 15.02.2013.
34. Aldemir T. *Akut ağrı fizyopatolojisi*. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2000**; 111-120.
35. Önal A. *Ağrı*. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2004**; 1-21.
36. Hanania M. *Postopertif ağrı tedavisi*. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. **2005**; 123-129.
37. Morgan GE, Mikhail S. *Clinical Anesthesiology*, 2nd ed. Appleton Lange, USA, **1996**; 214-124.
38. Winnie AP. Regional anesthesia: *Surg Clin North Am*. **1975**; 55:861-92.
39. Morgan GE, Maged S, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. LANGE 3rd edition. **2002**;284-5.
40. Finucane BT. Complications of brachial plexus anesthesia: Complications of Regional Anesthesia. Birinci baskı. Finucane BT (ed) Churchill Livingstone, New York, **1999**; 56-76.
41. Winnie AP, Ramamurthy S, Durani Z. The inguinal paravascular technic of lomber plexus anesthesia: the "3-in-1 block". *Anesth Analg*. **1973**; 52:989-96.
42. Erdine S, Yücel A. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar. *Rejyonel Anestezi*, Erdine S(ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. **2005**;23-43.
43. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Sinir Dokusu. *Basic Histoloji*. Barış Kitabevi, İstanbul. **1993**;196-230.
44. Kayaalp O. Lokal anestezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. 5. baskı. **1990**; 1691-714.
45. Erdine S. *Sinir blokları*, İstanbul. **1993**;49-80.
46. Collins VJ. Principles governing regional anesthesia. *Principles of Anesthesiology*. 3rd Edition (Ed. Collins VJ). **1993**; 1199-231.
47. Macney DC. *Physiologic effects of regional block*. In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders. **1996**; 397-422.
48. Kayhan Z. Sinir-kas sistemi ve kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul. **2004**; 151-181.
49. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD. Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg*. **1987**; 66.
50. Balcıoğlu O. *Hasta kontrollü analjezi*. Tark 2003 konuşma özetleri. **2003**; 269-75.
51. Andrew T. Grey, Adam B. Collins ve Helge Eilers. *Miller Temel Anestezi*

52. **Professor Stuart Campbell MD**, History of Ultrasound in Obstetrich and Gynecology, FİGO.Dr. Serdar sari. **2000** Conference.
53. **A short history of the development of ultrasound in obstettrics and gynecology.** Dr. Joseph WOO.
54. **Schafhalter Zoppoth I, Gray AT.** The musculacutaneus nevre:Ultrasound appearence for peripheral nevre block. *Reg Anesth Pain Med* **2005**;30;385-390.
55. **Schafhalter Zoppoth I, Younger SJ, Collins AB, Gray AT.** The “seesaw” sign: Improved sonographic identification of the sciatic nevre. *Anesthesiology* **2004**;101;808-809.
56. **Hagen S. Ansert.** *Diagnostic Ultrasonography.* Çevirmen: O. Akhan. **2004.**
57. **Robert K. Stoelting Ronald D. Miller.** *Temelanestezi* Çeviri. Ö. Taylan Akkaya, Yeşim Ateş, Yesim Batislam. **2010**;18;273-290.
58. **Soubiron L, Singelyn FJ.** Postoperative analgesia after elective orthopaedic surgery. Comparison between IV PCA, continuous peripheral nerve blocks and continuousepidural analgesia. *Br J Anaesth* **1997**;78.
59. **Eledjam JJ, Cuvillon P, Capdevila X, Macaire P, Serri S, Gaertner E, Jochum D.** French study group. Postoperative analgesia by femoral nerve block with ropivacaine 0.2% after major knee surgery: continuous versus patient-controlled techniques. *Reg Anesth Pain Med.* **2002**; 27:604-11.
60. **Hadzic A, Vloka JD, Kuroda MM, Koorn R, Birnbach DJ.** The practice of peripheral nerve blocks in the United States: a national survey. *Reg Anesth Pain Med.* **1998**; 23:241-6.
61. **Hadzic A, Vloka JD.** Femoral nerve block. Peripheral nerve blocks. McGraw-Hill Inc; **2004**:266-81.
62. **Williams R, Saha B.** Best evidence topic report. Ultrasound placement of needle in three-in-one nevre block. *Emerg Med. J.* **2006**;401-03.
63. **Cesati A, Baciarello M, Di Cianni S, Darelli G, De Marco G, Leone S, Rossi M, Fanelli G.** Effects of of ultrasound guidance on the minimal effective anaesthetic volume required to block the femoral nevre. *Br J Anaesth.* **2007**;98;823-827.
64. **Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, Kapral S, Weinstabl C, Mayer N.** Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one block. *Anesth Analg* **1997**;85;854-857
65. **Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, Willschke H, Felfernig M, Weintround M, Kapral S, Kettner SC.** Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nevre blocks in children. *Br. J. Anaesth.* **2007**;98;797-801.
66. **Marhofer P, Karal S, Sala-Bloch X.** Three-in-One Block. In Hadzic A(ed): *Textbook of Regional Anesthesia.* Beatrice Hoffman M.D., Ph. D., RDMS Ultrasound Guide for Emergency Phsicians. McGrew-Hill **2007**;513.
67. **G. Edward morgon Jr. Maged S. Mikhail Michael J. Murray.** LANGE. *Klinik Anesteziyoloji.* **2008**;14;263-272.
68. **Goldstein RA. Des Lauriers C. Burda A, Johson_Arbor K. Cocaine.** History, social implications and toxicity: areview. *Semin Diagn Pathol.* **2009**;26;10-17
69. **Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A.** From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* **2001 Aug**;1(3);175-182
70. **Heavner JE.** Local anesthetics. *Curn opin Anaesthesiol* **2007**;20;336-342.

71. **Subramaniam S, Tennat M. A.** Concise review of the basic biology and pharmacology of local analgesia. *Aust Dent J.* **2005**;50(4supple2);23-30.
72. **Moore PA, Hersh EV.** Local Anesthetics: Pharmacology and toxicity. *Dent Clin Nort Am.* **2010**;54;587-599.
73. **Becker DE, Reed KL.** Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* **2006**;53;98-108.
74. **Borgeat A, Aguirre J.** Update on local anesthetics. *Curr opin Anaesthesiol.* **2010**;23;466-471.
75. **A. Scholz.** Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* **2002**;89;52-61.
76. **Casati A, Baciarello M.** Enantiomeric Local Anesthetics: Can Ropivacaine and Levobupivacaine improve Our practise? *Current Drug Therapy,* **2006**;1;85-89.
77. **Nau C, Strichartz GR.** Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* **2002**;97;497-502.
78. **Işık G.** *Rejyonel Anestezi.* <http://med.c.edu.tr/anestezi/rejbrakial.htm>. **2002.**
79. **Veering BT, Brown DL.** *Regional Anesthesia and Analgesia*, 1th Ed., Rochester:W.B. Saunders Company, **1996.**
80. **Strichartz GR, Bedre CB.** *Lokal Anesthetics.* Miller RD, Anesthesia 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, **1994**;489-521.
81. **Wu CL, Caldwell MD.** Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* **2002**; 16: 549-63.
82. **Erdine S.** Brakiyal pleksus bloğu, *Sinir Blokları*, Emre Matbaacılık, İstanbul, **1993**; 111-113.
83. **Işık G.** *Anesteziyoloji Ders Notları*, <http://med.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opioid.htm>. **2002.**
84. **Strichartz GR, Bedre CB.** *Lokal Anesthetics.* Miller RD, Anesthesia 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, **1994**;489-521.
85. **Mulroy FM.** *Regional Anesthesia* 2nd Ed. Brown and Company. **1996.**
86. **Collins JV.** *Epidural anaesthesia.* In: Principles of anaesthesiology. 3rd. edition. Lea and Febiger. Philadelphia, **1993**: 1341-1571-1610.
87. **Erdine S.** *Sinir blokları*, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. **1993**: 59-80, 187-9.
88. **Veering BT, Brown DL.** *Regional Anesthesia and Analgesia*, 1th Ed., Rochester:W.B. Saunders Company, **1996.**
89. **Morgan EG, Michail SM.** *Clinical Anesthesiology.* 2nd Ed. Appleton and Lange. **1996**
90. **Bardsley H, Gritswood R, Watson N.** The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug.* **1997**; 6: 1883-1885.
91. **Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds.** *Acta Pharmacol et toxicol.* **1972**; 31: 273-286.
92. **Huang YF, Pryor ME, Mather LE.** Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg.* **1998**; 86: 797-804.

93. **Macney DC.** *Physiologic effects of regional block.* In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders. **1996**; 397-422.
94. **Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD.** Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg.* **1987**; 66.
95. **McCaughey W, Mirakhur RK.** *Drugs in anaesthetic practice and analgesia.* In: Speight TM, Holford NGH, editors. In avery's drug treatment. 4 th Edition. Auckland: Adis International. **1997**; 451-514.
96. **Foster RH, Markham A.** Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* **2000**; 59:531-579.
97. **McCellan KJ, Spencer CM.** Levobupivacaine. *Drugs* **1998**; 56:355-362.
98. **McLeod OA, Burke D.** Review Article; Levobupivacaine. *Anaesthesia* **2001**; 56:331-341.
99. **Lyons O, Mirakhur RK, McCaughey W.** Epidural pain relief in labour; Potencies of levobupivacaine and rasemic bupivacaine. *Br Anaesth* **1998**; 81:899-901.
100. **Morrison SO, Dominguez JJ, Frasearola P.** Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine. *Region Anesth Pain Med Supp* **1998**; 32:50.
101. **Ivani G, Borghi B, Van Oven H.** Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol* **2001**; 67:20-3.
102. **Cox CR, Faecenda KA, Gilholy C.** Extradural S(-) bupivacaine: comparison with rasemic bupivacaine *Br J Aneesth* **1998**; 80:289-293.
103. **Thornberry EA, Thomas TA.** Posture and postspinal Headache: A controlled trial in 80 obsttetric patients. *Br J Anesth* **1988**; 60:195-201.
104. **McLeod GA, Burke D.** Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia.* **2001**; 56: 331-341.
105. **Aberg G.** Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et toxicol.* **1972**; 31: 273-286.
106. **Gristwood RW, Greaves JL.** Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drugs.* **1999**; 8: 861-876.
107. **Morrison SG, Dominguez JJ, Frascorolo P.** Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropvacaine an experimental study in penthobarbital anesthetized swine (abstract), *Region Anesth Pain Med suppl.* **1998**; 23: 50.
108. **Howe JP.** *Lokal anesthetics: in Anesthetic Pyssiology and Pharmacology.* McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York. **1997**; 83-100.
109. **Van F, Roln PE, Brennan N.** Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* **1998**; 23:48.
110. **Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N.** Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br. J Pharmacol.* **1991**; 103: 1275-1281.
111. **Bardlesy H, Gristwood R, Baker H.** A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy voluteers. *Br J Clin Pharmacol.* **1998**; 46: 245-249.

112. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C. Extradural S (-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth.* **1998**; 80: 289-293.
113. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM. Levobupivacaine for ilioinguinal/ iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth and Analg.* **1999**; 89: 647-649.
114. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia.* **1998**; 53:1160-1164.
115. Convery P, Burke D, Donaldson L. Comparison of 0.125% levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labour analgesia (abstract). *Br J Anaesth.* **1999**; 82: 1-163.
116. Eyres R, Chalkiandis G, Taylor R. Efficacy and safety of levobupivacaine as caudal anaesthesia in pediatric surgery. *Int Monitor of regional Anaesthesia.* **1999**; 11: 31.
117. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anaesthesia with 0.5% s(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Region Anaesth Pain Med.* **1999**; 24: 519-523.
118. Işık G. Opiyoidler & Analjezikler, <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opiyoid.htm>
119. Seale C. Characteristics of end-of-life decisions: survey of UK medical practitioners. *Palliative Medicine* **2006**; 20(7): 653-9.
120. Ready LB. *Acute Perioperative Pain in Miller RD.* Anesthesia, Churchill Livingstone, Inc Fifth Edition, **2000**; 2323-50.
121. Sinatra RS, Ayoub CM. *Postoperative Analgesia: Epidural and Spinal Techniques in Chestnut DH.* Obstetric Anesthesia Principles and Practice. Mosby Inc, Second Edition: **1999**; 321-55.
122. Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia: a clinical comparison. *Anesthesiology* **1988**; 68: 924-9.
123. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Obstetric Anesthesia in Clinical Anesthesiology.* Lange Medical Books, Third Edition: **2002**; 819-848.
124. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, Coupe K, Clyburn TA, Buckle R, Criswell A. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Jun;16(4):436-45.
125. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth.* **1989**; 63:189-95.
126. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Penderville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* **1998**; 87:88-92.
127. Bonica J. Postoperative pain. In: Bonica J, ed. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, **1990**:461-80.
128. Metcalf MH, Larson RV. Painful disorders of the thigh and knee. In: Loeser JD, Butler SH, Champman CR, Turk DC, eds. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2001**;1593-1613.
129. Yüksel Kekiç, Neslihan Alkış, Dilek Yörükoğlu, Zekeriyya Alanoğlu. Ortopedik cerrahide anestezi. *Temel anestezi,* **2012**;653-685

130. Macalou D, Trueck S, Meuret P, Heck M, Vial F, Ouologuem S, Capdevila X, Virion JM, Bouaziz H. Postoperative analgesia after total knee replacement: the effect of an obturator nerve block added to the femoral 3-in-1 nerve block. *Anesth Analg*. **2004**; 99:251-254.
131. David L. BROWN. Lomber pleksus bloğu. Rejyonel Anestezi Atlası.2008:99-103
132. Serpell MG, Millar FA, Thomson MF. Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia*. **1991**; 46:275.
133. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. **2000**; 59: 531-579
134. Allen HW, Liu SS, Ware PD, Nairn CS, Owens BD. Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery. *Anesth Analg*. **1998**; 87:93-107.
135. Sari, F.1; Apan, A.2; Ekmekci, A. B.3 Single shot 3-in-1 femoral nerve block with 0.25% or 0.375% levobupivacaine provides similar analgesia for total knee replacement: Regional Anesthesia & Pain Medicine: Peripheral nerve block: Poster 2007 ; 32-5-78
136. Urmeý WF, Stanton J, Portnoy BSR. Femoral nerve block for postoperative analgesia in outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. **1998**; 23:88.
137. Kiskira, O.1;Alexandropoulou, A.1; Polyzois, V. D.2; Papastylianou, A.1; Ntelis, H.1; Stathopoulos, A.1; Aslani, A.3; Makri, G.1; Adamidou, M.3; Stamataki, E.1; Plessia, E.1 Single injection femoral nerve block after anterior cruciate ligament reconstruction: is it adequate pain management? *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **2007**;112:404
138. Hadzic A, Timothy TH, Xavier C, Ilfeld BM. Femoral Nerve Block for Analgesia in Patients Having Knee Arthroplasty. *Anesthesiology*. **2010**; 113:1014-1015.
139. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, Cohen SR, Wu CL. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg* **2006**;102:248-257
140. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Penderville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. **1998**; 87:88-92.
141. Fritze P, Anderl S, Marouf A, Cumlivski R, Mueller C. Epidural analgesia compared with continuous femoral and sciatic nerve block using stimulating catheters for postoperative pain therapy after knee arthroplasty. *Postoperative Pain Management* **2002**; 20:66.
142. Ben-David B, Schmalenberger K, Chelly JE. Analgesia after total knee arthroplasty: is continuous sciatic blockade needed in addition to continuous femoral blockade? *Anesth Analg*. **2004**; 98:747-749.
143. Edward Crosby, Alan Sandler, Brendan Finucane, Desmond Writer, Dennis Reid, Jocelyne McKenna, M. Friedlander, A. Miller, S. O'Callaghan-Enright and H. Muir, Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for Caesarean section Canadian Journal of Anesthesia **1998**;11:1066-1071
144. Dahl JB, Christiansen CL, Dagaard JJ, Schultz P, Carlsson P. Continuous blockade of the lumbar plexus after knee surgery-postoperative analgesia and bupivacaine plasma concentrations. A controlled clinical trial. *Anaesthesia*. **1988**; 43:1015-1018.
145. Anker-Moller E, Spangsberg N, Dahl JB, Christensen EF, Schultz P, Carlsson P. Continuous blockade of the lumbar plexus after knee surgery: a comparison of the plasma concentrations and analgesic effect of bupivacaine 0.250% and 0.125%. *Acta Anaesthesiol Scand*. **1990**; 34:468-472.

146. Singelyn FJ, Gouverneur JM. Extended “three-in-one” block after total knee arthroplasty: continuous versus patient-controlled techniques. *Anesth Analg*. **2000**; 91:176-180.
147. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Apr;73(4):502-6. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* **1991**; 73:952.
148. Marlowe S, Engstrom R, White PF. Epidural patient-controlled analgesia (PCA): an alternative to continuous epidural infusions. *Pain*. **1989**; 37:97-101.
149. Alıç V. Brakiyal pleksus blokunda bupivakaine eklenen verapamil ve morfin HCL ’ün analjezi üzerine etkileri. *Uzmanlık Tezi*, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, 2002
150. Morgan EG, Michail SM. *Clinical Anesthesiology*. 2nd Ed. Appleton and Lange. **1996**.
151. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg*. **2005**; 101:1824-1829.
152. Murphy DB, McCartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuvants for brachial plexus block: a sistemic review. *Anesth Analg* **2000**;90:1122-8.
153. Kelebek N, Uçunkaya N, Tokat O. Perinöral morfinin brakiyal pleksus blokajında anestezi ve analjezi üzerine etkisi XXXIV Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi Kuşadası-Türkiye, **2000**; 471.
154. Antonucci S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. *Minerva Anesthesiol* **2001**;67(1-2):23-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı - Soyadı : Naciye SERİNER
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.01.1983 – Silifke/MERSİN
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Beyazevler Mah.80050 Sokak. Çamlık Sitesi D
Blok kat:4 d:14 Seyhan/ADANA
Telefon : 0(507) 2749309
e-mail : dr_naciye@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Celal Bayar Üniversitesi-MANİSA
Görev Yerleri : Kızkalesi Sağlık Ocağı-Erdemli/MERSİN(2yıl)
Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon ABD ADANA
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce