

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Şef: Uzm.Dr. Cengiz YUMRU

ALT EXTREMİTE ORTOPEDİK CERRAHİ GİRİŞİMLERDE EPİDURAL İNFİZYON
YÖNTEMİ İLE UYGULANAN LEVOBUPİVAKAİNE VE LEVOBUPİVAKAİNE
+FENTANYL KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. ALİ OLUK

İSTANBUL -2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	
1-) Tanım	5
2-) Epidural anestezinin tarihçesi.....	5
3-)Epidural anestezinin fonksiyonel anatomisi.....	5-6
4-) Epidural anestezinin fizyolojisi.....	6-7.
5-)Endikasyonları	7
6-) Kontrendikasyonları.....	8
7-) Epidural anesteziyi etkileyen faktörler.....	8-9
8-)Komplikasyonlar.....	9-...15
9-)Avantajları.....	16
10-)Dezavantajları.....	16
11-)Lokal anestezipler.....	17-18-19
12-)Levobupivakain.....	19-20
13-)Epidural opioidlerin etki mekanizması.....	21-22-23
14-)Ağrı.....	23-..26
15-)Postoperatif ağrı.....	26-...41
16-)Fentanil.....	41-42
MATERYAL METOD	43-44-45
BULGULAR	46-...58
TARTIŞMA	59-...62
ÖZET	62-63
SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65-..68

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gelişimime katkısı olan hastanenin tüm bölümlerinin çalışanlarına,

Hastanın önce insan olduğunu ve bir bütün olarak değerlendirmek gerektiğini öğreten, deneyimlerinden ders çıkardığım değerli hocam, Klinik Şefimiz Dr. Nurten AŞÇI'ya;

Klinik şefimiz ve başhekimimiz, gerçek bir ağabeyim dediğim; cevaplardan çok soruları sormanın gelişmeyi getirdiğini söyleyen Dr. Cengiz YUMRU'ya;

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım şef yardımcılara, başasistanıma, ve uzmanlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım anestezi teknisyenleri, amaliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personellerine,

Yaptığım ve yapacağım tüm işlerde daima yanımda olan aileme...

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

Ali OLUK
İSTANBUL/2008

GİRİŞ

Son yıllarda ağrı mekanizması konusunda sağlanan gelişmeler ile yeni ajan ve yöntemlerin kullanıma sunulmasına karşın; ameliyat sonrası ağrıların tedavisi yetersiz kalmaktadır. Yetersiz ağrı tedavisi ise hastanın iyileşmesini etkileyen önemli unsurlardan biri olup hastanın hastanede kalış süresini morbidite ve mortalite oranlarını etkilemektedir.

Epidural ve subaraknoid aralıklar içinden periferik sinirler üzerine yerleştirilen kateter ile uygulanan infüzyon teknikleri günümüzde akut ve kronik ağrılı hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca bu sistem sempatik refleks distrofi, periferik nöropatik ağrı ve kanser ağrısı gibi kompleks ağrılı durumlarda da yararlı bulunmuştur. Akut ağrının önemli ve en sık karşılaşılan örneklerinden olan postoperatif ağrı ile mücadelede kateter yolu ile sürekli infüzyonun yararlı olduğu bilinmektedir.

Cerrahi sonrası her hastanın aynı düzeyde ağrıyı hissetmediği açıktır. Post-operatif ağrıyı etkileyen nedenler arasında yaş, cinsiyet, psikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler, uygulanan premedikasyon, hastanın ağrı eşiği, kullanılan anestezi ajanlar sayılabilirse de en önemlisi uygulanan cerrahinin lokalizasyonudur.

Postoperatif analjezinin etkinliğinde iyi bir intraoperatif analjezinin sağlanmış olması da önemlidir. Genel ve rejyonel anestezi analjezik etkinliği değerlendirme açısından farklılıklar oluşturmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinin amacı, hastanın ağrı kontrolünün sağlanmasının yanı sıra solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının bozulmasını önlemek ve erken mobilizasyona olanak sağlamaktır. Yine, postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıt ve ağrı, hastanın iyileşmesini geciktirip morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde hastanın talebine cevap olarak aralıklı dozlarla analjezik verilmesi ile oluşan klasik tedavi genellikle etkisizdir. Bu dönemde kesintisiz devam eden dengeli bir analjezi stres yanıtın oluşturacağı zararlı etkileri de (örneğin yara iyileşmesinin gecikmesi gibi) azaltmaktadır. Bu nedenle epidural analjezi sıklıkla tercih edilen bir tekniktir. (1-2-42-43)

Bu çalışmada; alt ekstremité ortopedik cerrahi girişim planlanan hastalarda epidural ve genel anestezi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde epidural infüzyon yöntemi ile Levobupivakain ve Levobupivakain +fentanil kombinasyonunun; analjezik etkinlikleri, hasta konforu ve yan etkileri açısından incelenmesini amaçladık. (1-2)

GENEL BİLGİLER

1-) TANIM

Epidural anestezi; Epidural blok, omurganın servikal, torasik veya lomber bölgesinde epidural aralık içine lokal anestezi solüsyonunun enjeksiyonu ile oluşur. İlacın etki yeri spinal sinirin intervertebral forameni terk ettiği noktadır. Lokal anestezi solüsyon bu noktada siniri çevreleyen dokuya penetre olabilecek kadar yüksek konsantrasyon ve volümde olmalıdır.(3)

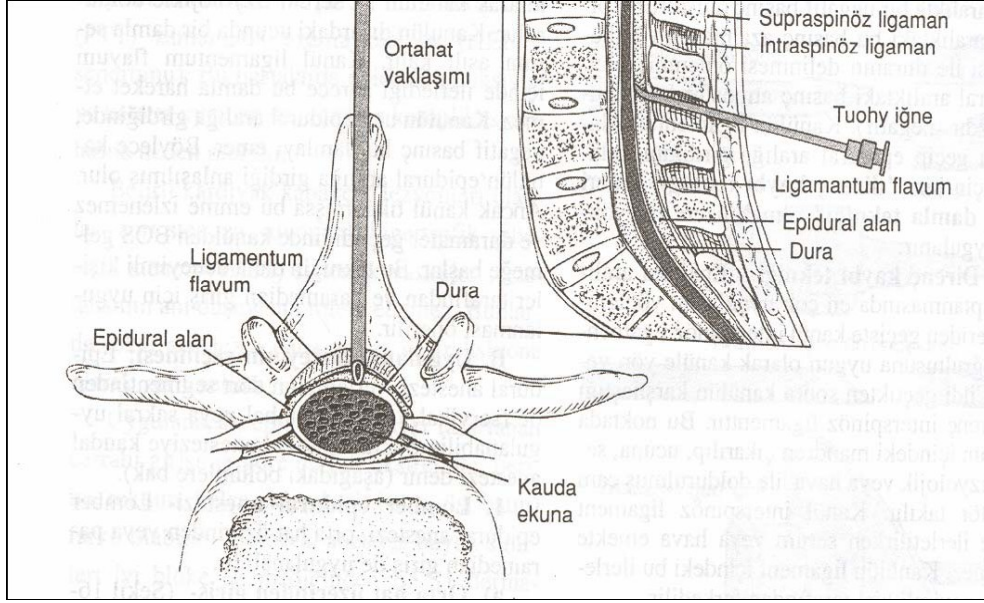
2-) EPİDURAL ANESTEZİNİN TARİHÇESİ

Asırlardır Güney Amerika yerlilerinin sempatik stimulan etkilerinin cazibesi ile bir keyif ve alışkanlıkla çiğnedikleri koka yaprağından 1860'da **Albert Niemann** 'nın kristalize formda alkaloidi izole etmesi rejyonel anestezinin ilk önemli aşamasıdır. Bundan yirmi yıl sonra kokainin tüm farmakolojik etkilerinin yayınlanması ile tıp dünyasının ilgisi bu ajan üzerine çevrilmiştir. Daha sonraki yıllarda **Sigmund Freud** kokain ile yaptığı çalışmalarını 1884 'de yayınlamış ve morfin alışkanlığı olan çok yakın bir arkadaşını (posttravmatik nöroma nedeniyle morfin kullanmakta olan) kurtarmak isterken tarihin ilk kokainmanını yaratmıştır. Kokainin lokal anestezi amacıyla ilk uygulaması ise Freud 'un yakın arkadaşı **Karl Köller** tarafından göz üzerinde denenmiş ve yayınlanmıştır (15 Eylül 1884). Bu sıralarda yaygın olan kloroformla inhalasyon anestezisinde ortaya çıkan toksikoloji vakaları, yüksek anestezi mortalitesi ve genel anestezi verebilecek yeterli sayıda deneyimli personel olmaması nedeniyle rejyonel anestezi cerrahlar arasında popüler olmuştur. İlk epidural anestezi 1885 'de ilk spinal anestezi ise 1898 'de **August Bier** tarafından uygulanmış ve akabinde Amerika ve Fransa'da geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Kokainden sonra bulunan ilk lokal anestezi 1904 'de **Einhorn** tarafından sentez edilen prokaindir. 1946 'da lidokainin bulunuşu önemli bir aşama oluşturmuş ve bundan sonra bir çok yeni ajanın klinik uygulamaya girmesi, tekniklerin geliştirilmesi ile rejyonel anestezi bugünkü yerine ulaşmıştır.(4)

3-) EPİDURAL ANESTEZİNİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Epidural aralık bir tarafta duramater, diğer tarafta ligamentler ve vertebral kanalı çevreleyen periosteum arasında foramen magnumdan sakrokoksigeal membrana kadar uzanır. Duranın iki tabakası üstte foramen magnumda kafatasına yapışarak aralığın beyin ile ilişkisini keserken altta da ikinci sakral vertebra (S2) seviyesinde sakrokoksigeal membrana yapışır. Bu durum epidural aralığın vertebral kanal içinde kapalı bir boşluk olmasını sağlar.

Epidural aralığın içi zayıf bağ dokusu, kan damarları ve lenfatiklerle doludur. Ancak aralık içine enjekte edilen bir solüsyon bu anatomik yapılar arasından yukarı ve aşağıya doğru geçebilir. Arteriyel destek zayıf olmasına karşın çok fazla miktarda venöz pleksus vardır ve bunlar esas olarak epidural aralığın lateralinde yer alır. (Resim:1) (5)



Resim:1: Epidural aralığın anatomisi

4-) EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu, volüme bağlı olarak yukarı ve aşağı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anestezi miktarı enjeksiyonu izleyen 20-30dk içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın sistemik etkiler yönünden yakından izlenmesi gerekir. İlacın toplam miktarı dikkate alındığında sistemik yan etki olasılığı, spinal anesteziden çok daha yüksektir.

Lokal anesteziğin asıl önemli ve anestezi etkiden sorumlu olan kısmı, hedefi olan sinir dokusuna ulaşmak için doku engellerini aşmak durumundadır. Bunun sonunda etkinliğinin üç yerde gerçekleştiği kabul edilmektedir;

1- İntervertebral foramen bölgesi: En önemli etki yerinin, spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri inter vertebral foramen bölgesinde olduğu kabul edilmektedir.

Burada lokal anestezi solüsyonunu sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır. Bir kısmı lokal anestezi de buradan dural difüzyonla, subaraknoid aralığa geçerek sinirleri BOS içinde, spinal anestezi gibi etkilemektedir.

2- Duradan difüzyon: Aynı şekilde epidural alanın diğer kısımlarından da dural difüzyonla lokal anestezi BOS içine girmektedir.

3- Paravertebral alan: Bu etki intervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde daha önemli olup, lokal anestezi solüsyonun, paravertebral foramenlerden çıkıp, spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir.

Bu şekilde anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, mikstspinal sinirler, ak ve gri komünikan dallar, visseral afferent lifler ve bazı çıkan yollar etkilenmektedir.

Etki hızı ve süresi: Enjeksiyon yerine yakın segmentlerde etki en hızlı olarak ortaya çıkar. Ancak L-5 ve S-1 segmentleri muhtemelen bu köklerin daha kalın olması nedeniyle daha yavaş etkilenirler. Motor blok genellikle spinal anesteziye göre daha azdır. Epidural anesteziye etkinin başlaması, daha yüksek yoğunluk, karbonize veya alkalize ilaç kullanılması ve adrenalin eklenmesi ile hızlandırılabilir. (5)

5-) ENDİKASYONLARI

Tablo:1: Epidural anestezinin endikasyonları (3)

CERRAHİ	TERAPÖTİK
(3. interkostal sinirin (T3) innervasyon alanı altındaki vücut bölgelerindeki ameliyatlarda)	
İntraabdominal Cerrahi	Postoperatif Ağrı
Herni Cerrahisi	İntraktabl veya Kronik Ağrı
Anorektal Cerrahi	
	Akut Pankreatit, Dissekan Aort
Genital Cerrahi	Anevrizması ve Mezenter
	Trombozundaki Visseral Ağrı
Mesane Cerrahisi	Periferik Damar Hastalıklarında
Alt Ekstremitte Cerrahisi	Sempatektominin Yararının
Vajinal Histerektomi	Belirlenmesinde ve Alt Ekstremitte
Sezaryen	Trombozla Birlikte Görülen Spazmı
Vajinal Doğum	Çözmekte

6-) KONTRENDİKASYONLARI

Tablo:2 Epidural anestezinin kontrendikasyonları (3)

KESİN KONTRENDİKASYONLAR(3)	GÖRELİ KONTRENDİKASYONLAR(3)
Sistemik Enfeksiyon (Septisemi, Bakteriyemi)	Vertebral Kolon Deformitesi(Artrit, Osteoporoz Vb.)
Lokal Enfeksiyon	Kardiyovasküler Hastalıklar(Outputu Sınırlı Olanlarda, Hipotansiyon)
Kanama Ve Şok	
Kanama Diyatezi	Kontrol Altında Olmayan Hipotansiyon, Hipertansiyon
Antikoagülan Tedavi	İntestinal Obstrüksiyon
SSS Hastalıkları	Artmış Kafa İçi Basıncı
Lokal Anestezik Maddeye Duyarlılık	Geçirilmiş Laminektomi
	Ciddi baş ve bel ağrısı

7-)EPİDURAL ANESTEZİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Amaca uygun anestezi düzeyi sağlanması için, lokal anestezik solüsyonun yeterli sayıda segmenti etkilemesi gerekir. Bu da aşağıdaki etkenlere bağlıdır(1-3).

Enjeksiyonun yeri: İlke olarak anestezize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasında enjeksiyon en uygundur. Ancak teknik olarak en uygun alanlar alt torasik ve lomber aralıklardır. Çünkü bu aralıklarda spinöz çıkıntıların eğimi daha az, ligamentler daha kalın olduğundan iğne ile hissedilmeleri daha kolay, epidural aralık daha geniş ve negatif basınç daha belirgindir. Genellikle enjeksiyon bu bölgelerden yapılıp, pozisyon ve volümle istenen düzey sağlanabilir.

Solüsyonun volümü: Volüm ne kadar büyükse bloke edilen alan o kadar geniş olacaktır. Torasik segmentler için 2ml, lomber ve sakral segmentler için 2,5ml /segment hesaplanır. 10-15ml bir volümün enjeksiyon yerinin iki tarafında 4'er segmenti etkilediği kabul edilmektedir.

İlacın yoğunluğu ve toplam miktarı: Ne kadar fazla ise o kadar geniş alan etkilenir.

Enjeksiyonun hızı: Ne kadar hızlı, ise yayılımı o kadar fazla, etki süresi o kadar kısadır. Ancak BOS basıncını, dolayısıyla intrakranial basıncı arttırarak spinal kord akımını bozacağından hızlı epidural enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Baş ağrısı hatta serebral kanamaya neden olabilir. Bir diğer sakınca da yavaş enjeksiyonla intravasküler enjeksiyonun gözden kaçırılmasıdır.

Hastanın pozisyonu: Düz pozisyonda aşağı ve yukarı yayılım eşittir. Ancak masaya eğim verildiğinde yerçekimi nedeniyle altta kalan kısma yayılım daha çoktur.

Klinik etkenler: Epidural alana yayılım yaşla artar. Bu hem intervertebral foromenlerin giderek kapanmasından hem de epidural damarların arterosklerozundan ileri gelir.(1-3)Bu

nedenle yaşlı hastalarda volümün 40 yaşından sonraki her on yıl için segment başına 0,1ml azaltılması önerilmektedir. Gebelik ve intraabdominal kitleler, vena cava basısı nedeniyle epidural venöz pleksuslarda dolgunluk ve epidural alanda daralmaya neden olur. Dozun azaltılması gerekir. Dehidratasyon, şok, kaşekside yayılım azalır. Etki geç görülür. Arterioskleroz ve tıkaçıcı damar hastalıklarında yayılım ve etki artar. Çok uzun ve kısa boylu kişilerde de volümü aynı miktarda arttırmak veya azaltmak gerekir. Örneğin 150 cm boyunda bir kişi 1ml/segment ilaç veriliyorsa bunun üzerindeki her 5cm için 0,1ml/segment eklenebilir. (3-5)

8-) KOMPLİKASYONLAR

Tablo:3: Epidural anestezinin komplikasyonları ((3-5)

BLOK SIRASINDA	BLOK SONRASINDA
Sistemik Toksik Reaksiyon	Baş ağrısı
Duranın delinmesi (Yüksek veya total spinal blok, subdural blok)	Epidural ponksiyon yerinde ağrı
Hipotansiyon	Menenjit veya menjismus
Bulantı, Kusma	Nörolojik sekeller
Solunum Arresti	Spinal hematom
Kardiyak Arrest	İdrar retansiyonu

Blok sırasında görülen komplikasyonlar

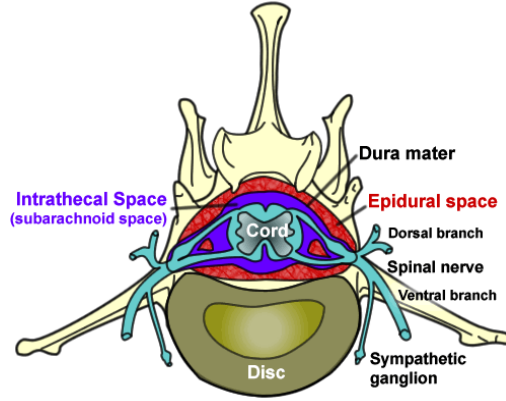
Sistemik toksik reaksiyon: İlaç volümünün büyüklüğü nedeniyle spinal anesteziden daha çok görülür. Ayrıca bölgenin damardan zenginliği nedeniyle damar içi enjeksiyon olasılığı daha fazladır(3)

Duranın delinmesi: İğnenin epidural aralığa yerleştirilmesi sırasında olabilir. (3-5)

a-)Yüksek veya total spinal blok: Hipotansiyon, bulantı, kusma, solunum arresti ve tedavi edilmezse kardiyak arrestle sonuçlanan bir tablo izlenir. Ölümü önlemek için bu komplikasyonların erken tanı ve tedavisi şarttır. Tedavi amacı ile subaraknoid aralığın lavajı ve spinal sıvı aspirasyonu gibi uygulamalar hasta için çok önemli olan zamanın kaybedilmesine neden olur. Solunum arresti olan hastada endotrakeal entübasyon veya maske yolu ile %100 oksijenle kontrollü solunum uygulanmalı, hipotansiyon bir vazokonstriktör ajan ve sıvı enfüzyonu ile düzeltilmelidir. Eğer tabloya kardiyak arrest de eklenirse, resüsitasyon (eksternal kalp masajı + adrenalin + atropin vb. uygulanması) gereklidir. Burada önemli olan komplikasyonun erken tanınması ve girişimlerin vakit geçirilmeden başlatılmasıdır. Yüksek veya total spinal blok sonucu oluşan klinik tablo, lokal anestetiğin

etki süresinin sona ermesi ile kendiliğinden ortadan kalkar, önemli olan bu sürede resüsitasyonun sağlanmasıdır. (5)

b-)Subdural blok: Çok nadir görülen bir komplikasyondur. Subdural boşluk, dura ve araknoid arasında ince bir sıvı film tabakasıyla ayrılmış bir alandır. Foramen magnumdan başlayıp duranın sonlandığı S2 ye kadar devam eder. Servikal bölgede geniştir, en kolay bu bölgede girilir. Takip ve semptomatik tedavi uygulanır. (3)



Hipotansiyon: Genellikle subaraknoid enjeksiyondan sonraki on dakika içinde ortaya çıkar. Kardiyak outputtaki azalma, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının düşmesine neden olur. Diastolik basınç çok az düşer. Bradikardi oluşabilir.

Etyoloji: Blok bölgesinde vasküler ve musküler sistemde oluşan ani gevşeme (sempatik blok) ve kalbe dönen kan akımının azalması sonucu oluşur. Bu iki nedenden sonra interkostal kas fonksiyonunun azalması ile kanın kalbe dönüşünü artıran solunumsal pompa fonksiyonunun bozulması olası nedenlerdir.

Tedavi: İlk yapılacak iş bir maske yolu ile % 100 oksijen verilmesidir. Kan basıncında ufak çaptaki düşmeler yalnız oksijen verilmesi ile düzeltilebilir. Epidural anestezi uygulamasını takiben oluşan hipotansiyonun tedavisinde ilk basamak, oksijen uygulaması olmalıdır.

Kan basıncını yükseltmek için bacaklar yukarı kaldırılabilir. Spinal blok bacakların kas ve kan damarlarında derin bir gevşeme oluşturur. Bu gevşeme, alt ekstremitelerde büyük bir miktarda kanın göllenmesine neden olur. Alt ekstremitelerde göllenen kan, inatçı bir hipotansiyonunun düzeltilmesinde yararlı olabilir. Eğer bacaklar vücut seviyesinin üstüne yükseltilecek olursa burada göllenmiş olan kan efektif kan dolaşımına katılır ve hipotansiyonu düzeltir. Bu yöntem hipotansiyonun tedavisinde ancak geçici bir etki sağlar, inatçı hipotansiyonun tedavisinde altta yatan neden mutlaka bulunmalı ve düzeltilmelidir.

İntravenöz sıvı enfüzyonu hızlandırılmalıdır (500 - 1000 ml). Normalde bu miktardaki sıvı spinal blokun neden olduğu vasküler dilatasyon sonucu oluşan rölatif hipovolemiyi düzeltmek için yeterlidir. Eğer rutin uygulamada spinal enjeksiyon öncesinde intravenöz mayi

enfüzyonuna başlanmış ve yeterli bir volüm (500 - 1000 ml) verilmiş ise ciddi veya inatçı hipotansiyon kolaylıkla tedavi edilebilir. Vazokonstriktör bir ajanın enjeksiyonundan önce kan basıncı mutlaka kontrol edilmelidir. % 100 oksijen inhalasyonu veya kompensatuar mekanizma kan basıncındaki geçici bir düşmeyi düzeltebilir.

Eğer hipotansiyon düzelmez ise vazokonstriktör bir ajan, öncelikle efedrin sülfat (10 - 25 mg) veya fenilefrin (1 - 2 mg) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bu ajanlara geçici bir yanıt alınması ve hipotansiyonun sürmesi halinde, %1 (1ml) 10 mg fenilefrin 500 - 1000 ml mayi içine konularak kan basıncı anestezi öncesi değerine ulaşıncaya kadar drip enfüzyon şeklinde uygulanır. (3-5)

Bulantı ve Kusma: Etiyoloji:

a-) Hipotansiyon (bulbus hipoksisi): Ciltte, dudaklarda solukluk, bulantı bu durumu takiben kusma ortaya çıkar. Kan basıncı düşüktür. Bu tip bir reaksiyon anestetik ve cerrahi girişim sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir, ancak en sıklıkla lokal anestetik ajanın subaraknoid aralık içine enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıkar. (3)

b-)Hipertansiyon: Kan basıncında yükselme, yüzde kızarıklık, bulantı ve kusma görülür. Bu tip bir reaksiyon anestezi ve cerrahi girişim sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak en sıklıkla vazokonstriktör bir ajanın intramusküler veya intravenöz enjeksiyonunu takiben oluşur.

c-) Visseral reflekslerin stimülasyonu: Peritonun gerilme ve çekilmesi, vb. (vagal stimülasyon) ile genellikle göğüs ağrısı ve bulantıyı takiben kusma oluşur. Kalp hızı ve solunumda bir değişme gözlenmez. Kan basıncı düşebilir veya değişmeyebilir. Bu tip bir reaksiyon cerrahi girişim sırasında ortaya çıkar. (3-5)

Tedavi: Tedaviden önce kan basıncı kontrol edilmelidir. Bundan sonra ;

Eğer neden hipotansiyon ise maske ile % 100 oksijen verilmeli ve kan basıncı yukarıda anlatıldığı gibi yükseltilmelidir.

Eğer neden hipertansiyon ise maske ile % 100 oksijen verilmeli, basıncın tehlikeli derecede yükselmesi halinde intravenöz olarak klorpromazin (12.5 - 15 mg) verilmelidir.

Eğer neden traksiyon reflekslerinin stimülasyonu ise yüzeysel bir inhalasyon anestezi veya intravenöz anestezi uygulanması gerekir. Bu amaçla, % 5 pentothal ve %50 N2O (2 lt) + %50 O2 (2lt.) inhalasyonu uygulaması özellikle etkindir.

Eğer neden bunların dışında ise intravenöz olarak uygulanan 50 mg dozda dimenhydrinate (dramamine) ile genellikle etkin bir tedavi sağlanır. (5)

Solunum arresti: Hasta solunum güçlüğü tanımlar, huzursuzlaşır ve solunum durur. Tabloyu hipoksi bulguları: taşikardi, geç dönemde bradikardi, huzursuzluk, hava açlığı, siyanoz ve konvülsiyonlar izler. (3-5)

Etyoloji:

- a-)Frenik ve interkostal sinirlerin paralizisi ile birlikteki yüksek spinal blok,
- b-)Hipotansiyonun neden olduğu serebral hipoksi nedeniyle gelişen santral depresyon
- c-) Total spinal blok.

Tedavi:

Eğer neden yüksek spinal blok ise anestezinin etkisi kaybolana kadar maske ve balon yoluyla yapay ventilasyon uygulanmalıdır. Hava yolu açıklığının sağlanması ve korunması önemlidir. Gerekirse bir oral airway veya endotrakeal entübasyondan kaçınılmamalıdır. Bulantı ve kusmuk aspirasyonuna karşı hasta izlenmelidir.

Eğer neden santral depresyon ise maske ve balon yoluyla oksijen uygulanmalı ve intravenöz olarak vazokonstriktör ajanlar verilmelidir. (3)

Kardiak arrest: Nadir görülen bir komplikasyondur.

Etyoloji: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sempatik liflerin bloke edilmesi halinde artan vagal aktivite nedeniyle oluşabilir. Bu durum T5 veya daha üst seviyeye çıkan spinal blokta ortaya çıkabilir. Duyusal analjezi yalnızca T5 seviyesinde kalsa bile bu seviyenin üzerindeki küçük sempatik lifler duyusal blok oluşturmaya yeterli olmayacak kadar küçük miktardaki lokal anestetiğin daha yükseğe migrasyonu sonucu bloke edilebilir. Spinal anestezinin neden olduğu stagnant tipteki hipoksi de provoke edici bir rol oynayabilir.

Tedavi: Sistemik toksik reaksiyon tedavisi (3-5)

Blok sonrasında görülen komplikasyonlar

Baş ağrısı: İlacın hızlı enjeksiyonu ile BOS basıncının artmasına bağlı olarak gelişir. Sırt üstü yatar pozisyonda genellikle görülmez, ancak ayağa kalkıldığında şiddetli ağrı hissedilir. Ağrı genellikle oksipital bölgede duyulur, zonklayıcı bir karakter gösterir ve birkaç günden birkaç haftaya kadar devam edebilir. (5)

Postspinal başağrısı tedavisi :

Klasik tedavisi yatak istirahati, hidrasyon, abdominal baskı, analjezik ve kafeini içerir. İstirahat tedavi değildir. Ancak kalkmakla ağrı artacağı için önerilir. Sıvı verilmesi BOS yapımını arttırarak, abdominal bası ise epidural venöz basıncı arttırarak etki gösterir. Kafein dilate intrakranial venleri konstrikte ederek analjeziye yardımcı olur.

Klasik tedavi ile rahatlamayan, şiddetli ağrısı olan hastalarda diğer bir yöntemde epidural kan-yamasıdır. (3)

Epidural ponksiyon yerinde ağrı: Etiyoloji: Vertebra periosteumunun travması (direkt veya hematoma). Normal lomber kavsin düzleşmesi. Bu, sakrospinal kasların gevşediği her tip anestezi altında oluşabilir. Enfeksiyon sonucu oluşabilir. Bel kaslarının gevşemesi veya ligamentlerin, kalın iğne ile hasarı sonucu gelişir. Hızlı enjeksiyon sırasında, özellikle yaşlı hastalarda, spinal kanal içindeki basıncın artması ile kalça ve bacaklara doğru vuran ağrı ve beraberinde bradikardi, kan basıncında yükselme, hatta konvüzyon gelişebilir.

Tedavi: Hastanın hareketlendirilmesi, Sıcak tatbiki ve fizik tedavi, Psikoterapi, Antibiyotik tedavisi ile sağlanır.(3-5)

Menenjit veya Menenjismus: Hafif ense sertliği ve baş ağrısından tipik menenjit tablosuna kadar giden bir klinik gösterir.

Etiyoloji:

- a-) Hatalı ve yetersiz aseptik teknik,
- b-)Lokal anestetik ajanın irritasyonu,
- c-)Kanlı -travmatik- girişim ve yama,
- d-)Septisemi veya lokal enfeksiyon varlığında spinal ponksiyon yapılması sonucu oluşur.

Tedavi: Eğer semptomlar hafifse tedaviye gerek yoktur. Tipik bir menenjit tablosu oluşursa uygun tedavi (antibiyotik vb.) nöroloji kliniğinde yapılmalıdır. (5)

Nörolojik sekeller: Palsi ve paraliziler postoperatif olarak oluşur ve genellikle periferik tiptedir. Bazen kranial sinir felçleri de oluşabilir. En sıklıkla 6. kranial sinir (n. abducens) tutulur. (3)

Etiyoloji:

- a-)Spinal sıvı basıncının düşmesi, kontaminasyon (alet, deterjan), soğuk sterilizasyon, bilinmeyen nedenler,
- b-)Önceden bir santral sinir sistemi hastalığı olması; pernisiyöz anemi, amiyotrofik lateral skleroz vb,
- c-)Hemorajik bir hastalığı olan veya antikoagülan tedavi alan hastada epidural girişimi takiben oluşan kanama,
- d-)Çok yüksek konsantrasyonda uygulanan lokal anestetik ajan veya spinal sıvı pH` sında fazla alkaliye kayma
- e-)İkinci lomber aralıktan daha üst seviyeden uygulanan epidural girişim sonucu omuriliğin yaralanması nedeniyle oluşur.

Tedavi: Thiamine (vit B1), psikoterapi, fizik tedavi, nörolojik tedavi.

Spinal hematoma: Nadir görülen çok ciddi bir komplikasyondur. Spinal kanal içine genellikle epidural aralığa kanama sonucu gelişir.(3-5)

Tedavi: Spinal korda basıyı kaldırmak için hematomun erken drenajı temel tedavi yöntemi olduğundan olayın erken tanısı ve nörolojik bulguların başlamasından itibaren en geç sekiz saat içinde laminektomi yapılarak hematomun boşaltılması gerekir. Aksi takdirde nörolojik bulguların kalıcı olma olasılığı yüksektir. Kranial BT'e göre takip, semptomimetik tedavi gerekirse cerrahi girişim yapılır.

Antikoagülan ve trombolitik ajanların kullanımının en önemli sakıncası kanamadır.

Tromboz riski nedeniyle profilaksi alan hastalarda santral blok yapılırken izlenilecek yollar Tablo:4'de gösterilmiştir.

İdrar retansiyonu: Mesane distansiyonu oluşur, işeme arzusu olmasına karşın hasta idrar yapamaz. Hasta idrar yapana kadar veya kateterize edilene kadar şiddetli ağrıdan yakınır.

Etyoloji: Spinal anestezi sonrası idrar retansiyonu, genellikle önceden de var olan bir işeme güçlüğü (prostat hipertrofisi) veya üriner enfeksiyon nedeniyle oluşur. Ayrıca anestezi, sırt üstü pozisyon, ağrı, cerrahi girişim ve opioidler gibi ajanlar da idrar retansiyonuna neden olur. İdrar retansiyonunda primer etken, cerrahi girişim veya doğum sırasındaki mesane travmasıdır. (3)

Tedavi: Eğer cerrahi girişim sırasında mesane travmatize edilmemiş ise kateter uygulanmalıdır. Spontan idrar atılımı, perineye sıcak tatbiki veya hastanın hareketi ile artırılabilir. Eğer mesane travmatize edilmiş ise ilk olarak mesane ek bir travmadan korunmalı ve rezidüel idrar önlenmelidir. Bu amaçla 4 - 6 gün süreyle kalıcı bir kateter konulmalıdır. (3-5)

Tablo:4: Tromboz riski nedeniyle profiklaksi alan hastalarda santral blok yapılırken izlenilecek yol (3)

Antiplatelet ilaçlar

NSAD kontrendike değil

Tikloditin (Tiklid) 14 gün önce kes

Klopidogrel (plavix) 7 gün önce kes

GPIIB/IIIa inhibitörleri 8-48 saat önce kez

Heparin SC

Kontrendikasyon yok

Tercihen bloktan sonra ver

Heparin IV

Bloktan 1 saat sonra ver

Kateteri heparinden 2-4 saat sonra çek

Düşük molekül ağırlıklı heparin

Günde 2 doz : cerrahiden 24 saat sonra başla

Kateteri ilk dozdan 2 saat önce çek

Günde tek doz: Kateteri 4 saat önce çek

İşlem travmatikse ilacı 24 saat geciktir.

Warfarin

İlacı kes, INR'a göre karar ver

Kateteri tedaviye yeniden başlamadan önce çek

Trombolitikler

Kesin veri yok

Fibrinojen düzerine göre hareket et.

9-)AVANTAJLARI

Genel anesteziye göre avantajları: Travma, cerrahi stres, genel anestezi bir dizi metabolik ve endokrin değişikliklere neden olur. Genel anestezi uygulanan operasyonlarda kortisol, aldesteron, renin, vasopressin, growth hormon, epinefrin, norepinefrin, dekstroz ve laktat plazma konsantrasyonlarında artma gözlenir(6). Değişiklikler cerrahi travma ile

ilişkilidir ve genel anestezi bu cevabı engelleyemez. Bu etki cerrahi geliştiği gibi etkileri postoperatif dönemde de devam eder(7-8-9). Midtorasik dermatoma uyan spinal anestezi ile bu stres yanıt baskılanır.

Hastalar, genel anestezi sonrasında gelişen bulantı ve kusma gibi bir durumla karşılaşmadıklarından çoğunlukla memnun olurlar. Hasta uyanık olduğundan aspirasyon riski daha azdır. Uyanık hastada hipoglisemi daha çabuk fark edilir. Ameliyat sonrasında daha çabuk normal beslenmeye dönülmesi diyabetik hastalar için bir avantajdır. Normal barsak hareketleri daha çabuk döner.

Kan basıncını, kalp hızını düşürerek, venöz drenajı arttırarak cerrahi kanamayı azaltır(10). Ameliyat sonrası derin venöz tromboz ve akciğer emboli riski daha azdır(11-12).

Spinal anesteziye göre avantajları; Epidural anestezide, anestezi alanı daha belirli, etki süresi daha uzun, bulantı-kusma minimal, hipotansiyon, baş ağrısı, menenjit, araknoidit gibi ciddi komplikasyonlar ve idrar retansiyonu daha azdır. Kateter yerleştirilmişse postoperatif analjezi içinde kullanılabilir.

10-) DEZAVANTAJLARI

Genel anesteziye göre; Bazı zamanlarda(anatomik deformiteler, obezite, gebelik, romatolojik hastalıklar gibi) epidural alanı bulmak çok zordur.

Yüksek bloklarda hipotansiyon ve bradikardi görülebilir.

Bazı hastalar uyanık kalmayı tolere etmeyebilir. Operasyonu yapacak olan cerrahın da deneyimli olması gerekir.(3-7-8)

Steriliteye dikkat edilmediği takdirde menenjit riski vardır.

Anestezi seviyesinin önceden bilinmesi ve tayini zordur.

Spinal anesteziye göre; Teknik daha güç, etki başlaması daha geç, kas gevşemesi her zaman tam değil, yüksek dozda ilaç kullanılması nedeniyle toksik reaksiyon olasılığı daha fazla, intratekal enjeksiyon, total spinal blok, epidural aralıkta kanama, segmental blok ve bel ağrısı daha fazladır.(3)

11-) LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler sinir lifleri ile uygun konsantrasyonda karşılaştıklarında bu liflerdeki uyarı iletimini geriye dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır. Esas olarak ağrılı

uyaranların periferden santral sinir sistemine iletimini geçici olarak önleme amacı ile kullanılırlar.

Etki mekanizması

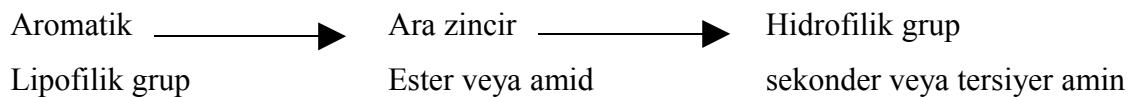
Sinir lifinin iki önemli fizyolojik özelliği depolarize edilebilmesi ve bir yerinde oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletebilmesidir. Bu iki olayda sinir lifi membranı ile ilgilidir.(13)

Sinir hücreleri sahip oldukları istirahat potansiyelini iyonların aktif transportu ve pasif difüzyonu ile sürdürürler. Na-K iyon pompası Na iyonlarını hücre dışına taşıırken K iyonlarını hücre dışına taşır. Bu da konsantrasyon gradienti yarattığından K iyonları hücre dışına çıkmak isterken Na iyonları hücre içine girmek ister. Hücre membranı K iyonuna Na'dan daha geçirgendir. Bu sayede daha fazla negatif yüklü iyon intraselüler alana geçer. Böylece negatif bir membran istirahat potansiyeli oluşur(-70Mv). Kimyasal, mekanik veya elektriksel impuls sinir aksonu boyunca ilerler, eşik seviyesini(-55Mv) geçtiğinde aksiyon potansiyeli meydana getirir. Na iyonları yüksek konsantrasyonda bulunduğu hücre dışı ortamdan düşük konsantrasyonda bulunduğu hücre içine konsantrasyon gradientine uyararak pasif bir şekilde girer. Bunun sonucunda hücre içi potansiyel +35Mv gibi bir değere kadar yükselir. Bu durum 1-2 milisaniyeden daha kısa sürer ve geçer. Depolarizasyonun başlamasından sonra membranın K konduktansında artar, bu iyonda konsantrasyon gradiyentine uyararak hücre dışına kaçar. Na permeabilitesinin azalması ve K permeabilitesinin artması membran potansiyelinin istirahat potansiyeline gerilemesine neden olur(repolarizasyon).Membranda etkinlik gösteren Na-K pompası aksiyon potansiyeli sırasında sitoplazmaya giren Na iyonlarını dışarı atar, yerine ekstraselüler sıvıdan K iyonunu alır hücre içine taşır.

Lokal anestezikler membranda Na iyonuna karşı permeabilite artmasını önlerler ve sinir hücre membranını stabilize ederler(13-14). Lokal anestezikler yüksek konsantrasyonda ikincil bir etki olarak K konduktansını da bloke edebilirler.

Lokal Anesteziklerin Genel Yapıları

Halen kullanılmakta olan lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkoloidlerin, suda eriyen tuzları olup, şu formülü taşımaktadır: (3)



Lokal anestezik ilaçlar ara zincirdeki amid ve ester yapısına göre ikiye ayrılırlar.

Amid Yapılı Lokal Anestezikler

Ester Yapılı Lokal Anestezikler:

Lidokain (xylocaine)	Kloroprokain(nesacaine)
Mepivakain (carbocaine)	Tetrakain(pantocaine)
Bupivakain(marcaine)	Kokain
Etidokain (duranest)	
Prilokain HCl (citanest)	Prokain(novocain)
Dibukain	

Ester yapılı lokal anestezipler plazma psödokolinesterazı ve ayrıca karaciğer esterazları tarafından parçalandıklarından kısa etki süreli dirler. Amid yapılı olanlar ise karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından parçalanırlar. Dolayısıyla lokal ve sistemik etkiler ester yapılılardan uzundur.(13)

Lokal Anesteziplerin Etki Sürelerini ve Potansiyellerini Etkileyen Faktörler(3)

1-İyonizasyon: Daha düşük alkali pH'ya sahip olan ilaçlar daha az iyonize olurlar. İyonize form daha etkindir. Bir ilacın iyonize ve noniyonize fraksiyonlarının eşit olduğu pH değerine o ilacın pKa değeri denir. Lokal anesteziplerin etki başlangıç zamanı pKa değerleri ile ilgilidir. Sıvı solüsyonlarda ilaç hem iyonize hem non iyonize formda bulunur. Her ikisinin oranı solüsyonun pH'sına bağlıdır. Lokal anesteziplerin pKa'sı 7.8-9.1 arasındadır ve fizyolojik pH'da (pH=7,4) ilacın büyük bir kısmı iyonize formdadır. Lokal anesteziğin nöronun lipoprotein membranını pasif difüzyon ile geçebilen, yağda çözünür kısmı non iyonize formudur. Bu nedenle iyonize formu hücre içerisine giremez. Lokal anesteziplerin Na kanalında bulunan resptörüne sadece iyonize şekli bağlanabilir. Bu bağlanma elektrostatik çekim esasına dayanır. Reseptöre bağlanmayan noniyonize şeklin lokal anesteziye doğrudan bir etkisi olmaz, ancak molekülün etki yerine ulaşmasını sağlaması bakımından etkinliğine indirekt olarak yardım eder. Lokal anestezi solüsyonlarına alkali eklenmesi ile noniyonize form oranı artırılarak sinir gövdesine nüfuz kolaylaşır, anestezi etki artar.

Lokal anestezi solüsyonlarının karbondioksitle doyurulması (karbonasyon) suretiyle ilacın hidrokarbonat türevini içeren müstahzarlar üretilmektedir.

Lokal anesteziğe bağlı taşiflaksi ve enfekte dokulara infiltre edilen lokal anestezi ilacın etkinliğinin düşük oluşu, o durumlarda ekstraselüler pH'nın düşmüş olmasına bağlıdır(13).

2-)Proteine bağlanma: Anestezi süresi kısmen ilacın doku proteinine bağlanma kapasitesine bağlıdır. Yüksek oranda bağlanan bileşikler membran proteinlerinde daha iyi fikse olurlar. Amid yapılı lokal anestezipler, plazmada proteinlere fazla bağlanırlar. Plazma protein düzeyinin değiştiği durumlar, ilacın karaciğere inaktive edilmek üzere sunulma hızını etkiler.

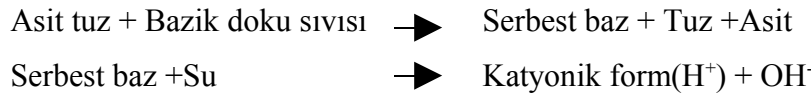
3-) Vasodilatasyon: Lokal anesteziplerin çoğu vasodilatördürler(kokain hariç). Bu da potansiyellerini ve etki sürelerini etkiler. Örneğin ropivakainin bupivakaine oranla lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma kapasitesi daha az olmasına rağmen bupivakainle

potansiyelleri ve etki süreleri eşittir. Bu durum ropivakainin vazodilatasyon etkisinin, bupivakaine göre daha az olmasından kaynaklanır(14). Adrenalin gibi bir vasokonstriktör eklenirse lokal anestezinin o bölgede emilimi azalır ve etki süresi uzar.

4-) Yağda çözünürlük: Tüm lokal anestezikler yağda yüksek oranda çözünürler. Bu özellik ilacın dokuya ve sinir hücresi içine difüzyonunu artırır(13-14).

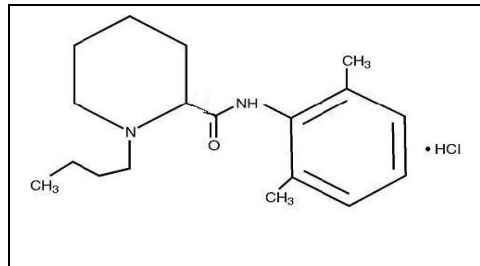
5-) Absorbsiyon: Lokal anestezik solüsyonlarına uygulama yerinden emilimini azaltmak için vazokonstriktör maddeler eklenir. Absorbsiyon azalması ilacın uygulama yerinde daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süre kalmasını sağlayarak lokal anestezinin şiddetini ve süresini artırır, sistemik yan etkileri azaltır.

Lokal anestezik madde doku içine verildiğinde, ekstraselüler sıvının alkali pH'sında gelişen olaylar şu şekilde şematize edilebilir;(3)



12-) LEVOBUPİVAKAİN(CHIROCAİNE)

Levobupivakain hidroklorid amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Bupivakain'in S-enantiomeridir. Molekül formülü $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. HCl' dir. Moleküler ağırlığı 324.9 (Şekil:2) pKa 8.09 olup ticari ismi "Chirocaine" dir. (16-17-18-19-20)



Levobupivakainin açık formülü

Sistemik emilimi takiben MSS' de stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilir. Faz II/III çalışmalarda % 5'ten fazla görülen yan etkileri; hipotansiyon, bulantı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, ağrı, baş ağrısı, kabızlık, baş dönmesi olmuştur. Bir cerrahi uygulama sırasında epidural dozu bölünmüş miktarlar halinde 375 mg'a kadar uygulanmalıdır. İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan maksimum doz 695 mgr' dır. Postoperatif epidural infüzyon için 24 saatte uygulanan maksimum doz 570 mgr' dır. Brakiyal pleksus bloku için hastalara tek bir bölünmüş enjeksiyon olarak uygulanan maksimum 300 mg'dır. İntravenöz bölgesel anestezide (Bier bloku) kontrendikedir.

Levobupivakain uzun etkili bir lokal anesteziiktir(18-20-21-22) Etki süresi doza bağlıdır. 15mg levobupivakainin intratekal verilmesinden sonra duysal blok zamanı 6,5 saattir. Etki 15dk.'da başlar. Etkisi bupivakainden daha uzun sürmektedir. (18-20-21-22) Levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür(20). Bupivakain benzeri anesteziik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup, letal dozun bupivakaine göre 1,3-1,6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (16-23-24-25-26)

Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain olup glukronik asit ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi tarafından metabolize edilir.(17-18-19-20-27)

SSS etkileri, levobupivakaninin ortalama konvülzif dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir(25-26). Hayvan çalışmalarında konvüzyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(19-28-29)

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır(18)

KVS etkileri, yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(16-22-25-28)

Levobupivakain çözeltileri, obstetrik paraservikal blok ve Bier blok haricinde bütün bloklarda kullanılabilir. Düşük yoğunlukta motor blok yapmadan analjezi sağlar.

Toksik konsantrasyonları kalp iletisi ve eksibialitesinde baskılanma sonucunda atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümle sonuçlanabilen kalp durmasına yol açabilmektedir(30). Buna ek olarak myokard kontraksiyonunun baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteryel kan basıncında düşme meydana gelmektedir(31).

Levobupivakain ve bupivakain eşdeğer dozları IV infüzyondan sonra levobupivakainin ortalama klirens, dağılım hacmi ve terminal yarı ömrü değerleri benzerdir. Terapötik uygulamaya takılan kandaki zirve düzeylerine epidural uygulamadan sonra ortalama olarak 30 dakikada ulaşır.

Levobupivakain intravenöz bölgesel anestezide (Bier Bloku) kontrendikedir.

Epidural anestezi, levobupivakain %0,5-0,75 konsantrasyonda 10-20ml, 50-150 mg dozda kullanılabilir. Baş ve boyun bölgesinde %0,25-0,5 konsantrasyonda 1-4ml max 20mg. kullanılabilir.

Kardiyotoksik olay riskindeki artış nedeniyle 2,5mg/ml çözeltisi önerilmektedir. İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan max doz 570mg'dır. İntratekal uygulamalarda 4ml 20mg'a kadar doz önerilmektedir.

13-) EPİDURAL OPIOİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Spinal yolla ağrı tedavisinde kullanılan değişik opioid ve nonopioid agonistler değişik bölgelerde etkilidirler. Örneğin intratekal morfin esas olarak spinal kord seviyesinde analjezik etki göstermekte, bunu drogun supraspinal göçüne bağlı etkiler takip etmektedir. Spinal reseptörler için düşük afinitesi olan, lipid eriyebilirliği yüksek drogların (örneğin fentanil) spinal seviyedeki etkileri daha az, beyin üzerindeki etkileri ise daha belirgindir. Yüksek reseptör afinitesi olan lipid eriyebilir droglar (örneğin lofentanil) spinal reseptörlerde hızlı dağılım ve yavaş dissosiyasyon gösterdiklerinden daha çabuk etkilidirler(32-33-34-35).

Opioidlerle ilgili şimdiye kadar 5 reseptör belirlenebilmiştir. Bunlar mü, kappa, delta, sigma ve epsilon'dur. Mü reseptörü supraspinal analjezi, öfori, solunum depresyonu ve fizik bağımlılık oluşturur. Kappa reseptörü myozis yapar, spinal analjezi ve sedasyon sağlar. Delta reseptörü analjezi sağlar, morfin analjezisinin gücünü artırır. Mü agonistler ile çapraz tolerans göstermez. Sigma reseptörü disfori, halüsinasyon oluşturur. Solunum ve vazomotor merkezleri uyarır. Sigma reseptörünün ketamin, fensiklidin gibi agonistleri spinal kord düzeyinde eksitatör transmitterlerin gücünü artırır. Etkisi naloksonla geri döndürülemez. Epsilon reseptörü henüz tam belirlenememiştir. Opiatlarla ilgili olduğu belirlenebilen reseptörler ve etkileri tablo:1 'de, opiotların bu reseptörlerle etkileşimleri de tablo:2'de gösterilmiştir(36-37).

Tablo 1: Opiat reseptörlerin etkileri

Mü 1	Mü 2	Kapa	Sigma	Delta
Morfin; B-endorfin		Bremazosin	N-alilsiklazosin	Morfin;

		Dinorfin		löenkefalin
Analjezi	(-)	Analjezi ısı artışı	(-)	(-)
Apne?	Apne	Apne?	Taşipne	Apne
Kayıtsız	Sedasyon	Sedasyon	Deliryum	
Miyozis	Miyozis		Midriyazis	
Bulantı ve kusma				Bulantı ve kusma
Üriner retansiyon		Diürez		
Pruritus				+
Isıda artış		Değişiklik yok	Değişiklik yok	
Tolerans		Az tolerans		Tolerans
Delta ile çapraz tolerans		Mü ile çapraz tolerans yok		Mü ile çapraz tolerans

Tablo 2: Opiatlar ile reseptör etkileşimleri

Drog	Mü	Kappa	Sigma	Delta	Epsilon
Eksojen					
Morfin	+++	+		++	
Fentanil	++++			+	
Alfentanil	+++			?	
Sufentanil	++++			+	
Lofentanil	+++			?	
Meperidin	++			++	
Hidromorfon	+++			++	
Metadon	+++			++	
Fensiklidin			+++		

+: Hafif ++:Orta +++:Kuvvetli ++++:Çok kuvvetli

-:Hafif --:Orta ---:Kuvvetli ----:Çok kuvvetli

DADL: TyrDAIa-Gly-Phe-DIeu.

Mü ve delta reseptör aktivasyonu membranların hiperpolarizasyonuna yol açar ve eksitator transmitterlerin etkilerini azaltır. Kappa reseptör aktivasyonu ise akson uçlarında kalsiyum kanallarını bloke ederek kalsiyum iyonunun hücre içine akımını engeller. Böylece salınımları için kalsiyum gereken eksitator transmitterlerin akson uçlarından sinaptik aralığa çıkmaları engellenmiş olur(35).Morfin kaynaklı analjezi mü reseptörünün tutulmasıyla oluşmaktadır.

14-) AĞRI

Ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan , insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir.(4)

2. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI: Ağrı başlama süresine göre; akut ve kronik olarak sınıflandırılır. (1)

a-Akut Ağrı: Ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur. Postoperatif ağrı, renal kolik, myokard infarktüsü gibi ağrılar bu gruptandır. Bu süre 3-6 ayı aşarak kronik özellik kazanabilir.(1-2)

b-Kronik Ağrı: Neden olan hastalık veya hasarın iyileşme sürecini aşan ağrılardır. Bu tür ağrı kişinin hayat kalitesini değiştirip anormal davranışlara yöneltebilir. Nedenleri olarak; travmanın sinir hasarı gibi geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklarla psikojenik etkenler sayılabilir.

Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Akut ağrıda sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır.(1-2-5)

3.AĞRI RESEPTÖRLERİ: Ağrının algılanması ve vücudun buna yanıtının bütününe “nosisepsiyon” adı verilir. Bu olayın başlangıcı, ağrıyı algılamaya özelleşmiş sinir uçlarından başlar. Bu özelleşmiş sinir uçlarına **nosiseptör** adı verilir.(2)

Nosiseptörler, kuvvetli mekanik, termal ve vücutta salgılanan ve nöromediyatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılmaktadır.

Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan depolarizasyon primer afferent lifler (A delta ve C lifleri) tarafından zararlı impulslar olarak MSS’ ne nakledilirler.(5)

Nöromediyatörlerin Sınıflandırılması

Nöromediyatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler:

1-Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)

2-Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)

3-Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VİP)

Bu nöromediyatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde ; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,

İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,

Primer afferent terminallerinde;VİP, somatostatin ve P maddesi.(4)

4.AKUT AĞRININ NÖROFİZYYOLOJİ VE NÖROANATOMİSİ: Ağrının algılanması periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan

salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir.(2)

Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe yukarıda değinildiği üzere nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon vücudun herhangi bir yerinde oluşan destrüksiyonun nosiseptörler yolu ile santral sinir sistemine iletilerek algılanması ve buna karşı gereken önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. (2-5)

Nosiseptörler, tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile küçük, miyelinli A- delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller A-delta lifleri boyunca 2.5-20m/sn iletim hızı ile götürülür. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptör adını alırlar. Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyanlarla aktive olurlar ve impulsları 2.5 m/sn'nin altında, çok yavaş olarak iletirler. Daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler. (4)

5.AĞRILI OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: Ağrılı olgunun tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hiç şüphesiz hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir. Hasta ile ilgilenen hekimin hastanın yakındığı ağrının, karmaşık yapılı ve çok boyutlu olduğunu bilmesi gerekir. Eksojen ve endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde değerlendirilmesi ile oluşan bu hoş olmayan his, organizmanın bir impulsa verdiği biyolojik aktif bir yanıtıdır. Ağrı kişiye özgüdür, subjektiftir ve şu 4 komponentten oluşur: (2-5)

a-Sensoriyel-Diskriminatif (Duyusal-Ayırıcı): Ağrılı uyarının nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesidir.

b- Kognitif (Bilişsel): Yeri, süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak ağrı hissinin belirlenmesidir.

c-Affektif (Emosyonel): Bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtıdır (korku, huzursuzluk, muzdarip olmak vs.).

d-Vejetatif Somatomotor: Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal yanıtıdır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks yanıtlar ile mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleks yanıtları kapsar. (4)

6.AĞRININ ÖLÇÜLMESİ: Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye bir çok 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. (2-4)

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

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar iki grupta toplanmaktadır.(5)

Tip I Ölçümler; Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemler;

a-) 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 ,

b-) 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.

I-Tek Boyutlu Yöntemler:

Sayısal Skalalar,

Kategori Skalaları,

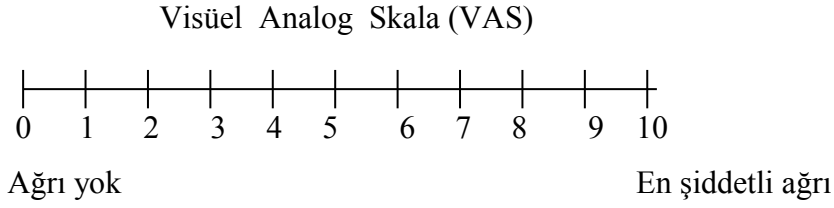
Visüel Analog Skala (VAS) ları.

Hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

Sayısal Skalada; 0 (ağrı yok)-100 (olabilecek 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 10cm (100 mm)' lik bir cetvel üzerinde algıladığı ağrının şiddetini tanımlar.(2-4-5)



II-Çok Boyutlu Yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı sorgulaması olup; ağrıyı sensoryal, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım soruyu içerir.(4)

15-)POSTOPERATİF AĞRI

1.TANIMI VE ÖNEMİ: Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. (4)

Postoperatif ağrının tanımı, tanımlamada kullanılan “akut” ifadesi, bu sorunun geçici olduğunu düşündürmekte, “postoperatif” ifadesi ise, ortaya somut bir neden koyduğundan, patolojik yönü göz ardı edilmektedir. Ağrı, adeta cerrahi girişimin, doğal bir bedeli olarak görülmekte, ortadan kaldırılması için harcanması gereken çaba ve disiplinin önemi küçümsenmektedir. Ağrıyı gidermek için uygulanan geleneksel ve yetersiz yöntemler, cerrahi klinikler genelinde, belirli bir disiplin altında uygulanamamakta, daha da önemlisi bu eksikliğin operasyon sonrası döneme olumsuz etkileri dikkate alınmamaktadır. Oysa postoperatif ağrı, bir çok organ sisteminin aktivitesini olumsuz etkileyerek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bunun sonucu olarak olgular bu dönemde ek sorunlarla karşı karşıya kalmakta, postoperatif dönemde iyileşme sürecinde uzama olup hasta konforu kötüleşmektedir. (4)

Postoperatif dönemde hastanın iyi bir konumda olabilmesi; fiziksel ve emosyonel olarak ameliyata iyi hazırlanması, anestezi ve cerrahinin güvenilir olması, fiziksel ve emosyonel travmanın minimal olması ve hastanın mümkün olduğunca kısa süre içerisinde iyileşerek normal hayatına geri dönebilecek şartlarda bulunması ile mümkündür. (4)

Ağrının algılanmasındaki kişisel farklılıklar, cerrahinin ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastanın hastaneye gelişi ile başlayan, operasyon ve anestezi ile ilgili bilgi yetersizliğinden kaynaklanan bilinmeyene karşı duyulan korku “anksiyete” nin artmasına neden olacaktır. Anestezi öncesi bilgi aktarımı ile sağlanan ‘Psikolojik Premedikasyon’ postoperatif analjezi sağlamada ilk adımı oluşturmaktadır. Olgunun kültürel, sosyoekonomik,

aile, kişisel nedenler (yaş, cinsiyet, ağırlık gibi) ile operasyonun süresi, türü ve yeri, stres yanıtın oluşmasına etki etmektedir. (4)

Bu faktörlerin herbiri hastalarda büyük önem kazanabilirse de, çoğunlukla cerrahi girişimin yeri çok önemlidir. Üst karın ve göğüs bölgelerine yapılan girişimler daha şiddetli ve uzun süreli ağrı oluşturur, ayrıca solunuma olumsuz etkileri hemen gözlenebilir. (4)

2.POSTOPERATİF AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ: Postoperatif analjezinin gerekliliği; hastanın postoperatif konforunu sağlamanın yanında ağrının değişik sistemlere olan olumsuz etkilerini de kaldırma gereksiniminden kaynaklanmaktadır.

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ve ilacın yanlış kullanımından doğan hatalarda mortalite ve morbiditeyi artırabilir.

Solunum Sistemi: Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir.

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması, interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel residüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeni ile öksüremeyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniye kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar .(4)

Kardiyovasküler Sistem: Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.

Koagülasyon Sistemi: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir(2-4)

Gastrointestinal sistem: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır. Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yõteme ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batın ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opiyoid ise sistemik opiyoid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.

İmmün Sistem: Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immun fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonun ve genel anesteziğin (opiyoid hariç) etiyolojide rol oynadığı düşünölmektedir. (2-3-4)

Endokrin Sistem: Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır; 1-Vücut sıvılarındaki değişiklikler. 2-Doku ve kandaki H₂-O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler. 3- infeksiyon. 4-Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler. 5-Ruhsal etkilenmeler. 6-Ağrı. Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve başta sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.(2-4)

Ağrının komplek inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Bugün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir. Bu katkının ne ölçüde olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan analjezi sağlanmasının da kendisine göre olguya getirdiği riskler vardır. Bu riskler deneyimsizlikte ve yetersiz gözleme halinde postoperatif mortalite ve morbiditeyi direkt olarak arttırabilecek niteliktedirler. (2-3-4)

3.POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER:

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. Örneğin sistemik analjezi yerine epidural analjezi uygulanması ile erken ambulasyon ve hastanede kalış süresinde kısalma görülebilir. Epidural veya intratekal uygulanabilen opioidler, sistemik uygulamaya göre çok daha düşük dozlarla sadece cerrahi bölgede etkin analjezi sağlarlar. Üst 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 opioid 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.(2-3-4)

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz. Bu yöntemleri aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz. (2-4)

I-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A)Uygulama Yolu;

1-Sistemik: İntravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal, transdermal.

2-Rejyonel: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj.

B)Uygulama Yöntemi;

1- Gerektiğinde (Pro renata-PRN) uygulama,

2- Belirli aralıklarla (İntermitan) uygulama,

3- Sürekli İnfüzyon,

4- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).

II- NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A- Stimülasyon Analjezisi;

1-Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),

2-Elektrod İmplantasyonu,

3-Akupunktur.

B- Psikolojik Yöntemler;

1-Psikolojik Premedikasyon,

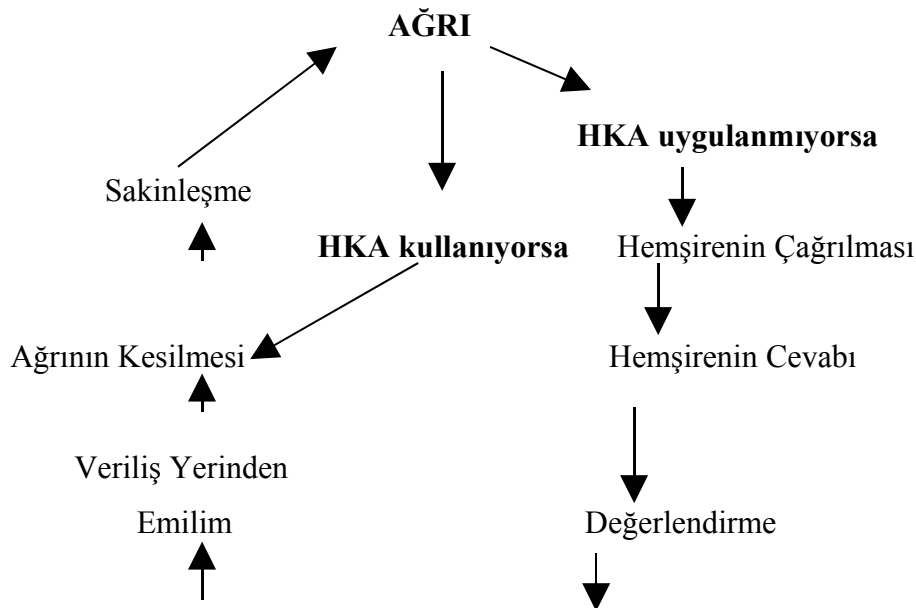
2-Grup Terapisi,

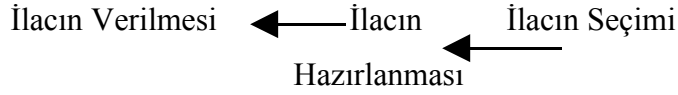
3-Hipnoz,

4-Biofeedback.

C- Kriyoanaljezi.

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA): Postoperatif ağrı geleneksel şekilde hastanın istemine bağlı olarak gerektiğinde (pro re nata: PRN) analjezik ajanın intramüsküler yol ile enjeksiyonuyla tedavi edilir. Analjeziklerin intramüsküler enjeksiyonu, intravenöz hasta kontrollü analjezi ve epidural uygulamaya göre etkisizdir. Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, ağrı ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu arasındaki dar tedavi aralığını yakalamaktır .(4) Cerrahi girişim sonrası analjezi oluşturmak amacı ile intramüsküler veya infüzyon şeklinde uygulanan opioidler sonrasında plazma ilaç konsantrasyon profilinde büyük değişiklikler görülmektedir. Örneğin; intramüsküler petidin kullanılması sırasında ilacın maksimum plazma konsantrasyonunda 2-5 katına ulaşan farklılıklar izlenebilmektedir. Bu değişkenlik, opioidlerin postoperatif ağrı tedavisi için intramüsküler kullanımlarının yeterli etkinlikten uzak olmasına yol açmaktadır. Öte yandan; hekimlerin ilaç farmakokinetiğini gözardı ederek analjezik kullanmaları, hemşirelerin narkotik kullanımı sırasında izlenebilecek yan etkilerden çekinmeleri nedeni ile bu tür analjezik kullanımı sırasında konservatif davranmaları, postoperatif analjezi için daha güvenli ve etkin yöntemler aranmasına yol açmıştır.(4)





“**Hasta Kontrollü Analjezi** (“İngilizce “**Patient Controlled Analgesia**” dan kısaltılarak yaygın olarak HKA olarak tanımlanır), kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir. Yöntem; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanmaktadır.

Pompadaki bir zamanlayıcı, belli bir süre geçmeden ek bir dozun uygulanmasını önler. Postoperatif ağrı tedavisini etkinleştirmek için tedaviyi bireyselleştirmek gerektiği kabul edilmektedir. HKA postoperatif dönemde karşılaşılan geniş analjezik gereksinim yelpazesini kapsayabilecek bir yöntemdir .(4)

HKA Sisteminin Genel Özellikleri :

a) Güç Kaynağı;

- Şehir şebeke elektriği ile çalışabilmeli,
- Şarj edilebilir veya uzun ömürlü (alkalin veya lityum) pil ile çalışabilmeli,
- Bataryanın ömrü uzun olmalı.

b) Uygulama Modu;

- Epidural,
- İntravenöz veya diğer yollar için adapte olabilmeli,
- Portatif olabilmeli.

c) Çalışma Şekli;

- Bolus dozlarla,
- Sürekli bazal infüzyonla,
- Bazal doz+ Bazal infüzyonla.

d) İlaç Verme Sistemleri;

- Ünit boyutları (küçük ve hafif olmalı),
- Standart ya da adapte edilmiş setler,
- Standart şırınga veya şırıngalı rezervuar,
- Hastane eczanesince hazırlanmış uygun konsantrasyonda ilaç.

e) Programlama;

- Konsantrasyon, volüm veya her ikisinin kaydı,

- İzin verilen maksimum doz,
- Bolus veya doz hacmi parametreleri,
- Kilitli kalma süresi,
- İnfüzyon hızı parametreleri.

f) Güvenlik Özellikleri;

- Dayanıklı bir mekanizma,
- Kilitlenebilme özelliği olmalı, anahtar kodları bulunmalı,
- Geriye akışı önleyen valf bulunmalı, serbest akış mümkün olmamalı,
- Batarya ve ilacın azaldığını, hattın tıkanıldığını veya hatta hava bulunduğunu gösteren alarmı bulunmalı.

g) Diğer İstenen Özellikler;

- Ekonomik olmalı,
- Hasta butonu kolay çalışabilmeli,ama sağlam olmalı,
- Hasta istek ve ilaç kullanımını düzenli olarak kaydedebilmeli,
- Damar yolunun tıkanmaması için minimum infüzyon yapabilmeli,
- Pili bittiğinde hafızası silinmemeli,
- En yakın ilaç isteğine kendiliğinden hazır olmalı,
- Standart malzeme gerektirmemeli (özel set, şırınga gibi),
- CACI (computer-assisted continuous infusion) özelliği olmalı. Bu sisteme sahip olanlarda demografik verilere, hedef organa veya SpO2'ye göre programlama ve HKA bolus yapma olanağı vardır.
- 6 ayda bir tıbbi mühendislerce kalibrasyon kontrolü olanağı olmalıdır.

HKA yöntemini kullanırken gelişebilecek sorunlar :

1)Pompayı Hazırlayan Personelin Yapacağı Hatalar;

- HKA pompasının yanlış programlanması,
- Yanlış ilaç veya yanlış ilaç konsantrasyonu,
- Bazal infüzyonun dikkatsizce eklenmesi veya çıkarılması,
- HKA seti klempinde yetersizlik,
- İlaç rezervuarının yetersiz doldurulması,
- Setin havasının tamamen çıkarılmaması,
- Pil ömrünün iyi hesaplanmaması ve kullanım anında bitmesi,
- Önerilen set veya malzemenin kullanılmaması,
- HKA pompasını yanlış kilitleme.

2)Olguya Ait Hatalar;

- HKA tedavisini anlamada yetersizlik,
- HKA pompasını anlamada yetersizlik,
- Kasıtlı olarak analjezik suistimali,
- Az ilaç tüketme isteği,
- Cihazın hor kullanılması, düşürülüp kırılması.

3)Mekanik Problemler;

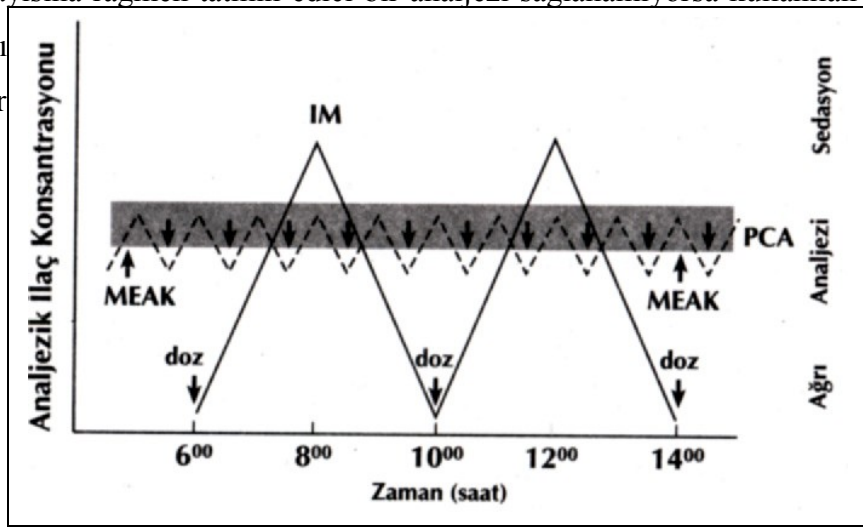
- Patentsiz cihazlar,
- Cihazın arızalanması: istek veya karşılamada yetersizlik, alarm ve hafıza bozukluğu,
- HKA setinde kırılma, ayrılma, sızıntı,
- İlaç rezervuarının delinmesi, Y-konnektör veya anti-sifon kısmında defekt.

PCA uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme Dozu (Loading Dose): Sistem çalışmaya başladığında olgunun ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Yeterli yüklem dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazı etkin şekilde kullanmasını engeller. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bundan dolayı yüklem dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyon” (MEAK) olarak ifade edilir. MEAK hedef konsantrasyondur. MEAK kişiden kişiye ya da aynı kişide farklı aktiviteler sırasında değişebilir. (4)

Bolus Doz (Demand Dose): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler; HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza kablo ile bağlı bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli bir şekilde sürdürülebilmesidir (Şekil 1).(4)

Bolus dozun her hasta için, hastaya özel optimal miktara ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yetersiz analjezi, daha fazla verilirse yan etkiler ortaya çıkar. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa kullanılan doz %25-50 oranında artırılır. Bolus dozun son artırılan doz %25-50 or



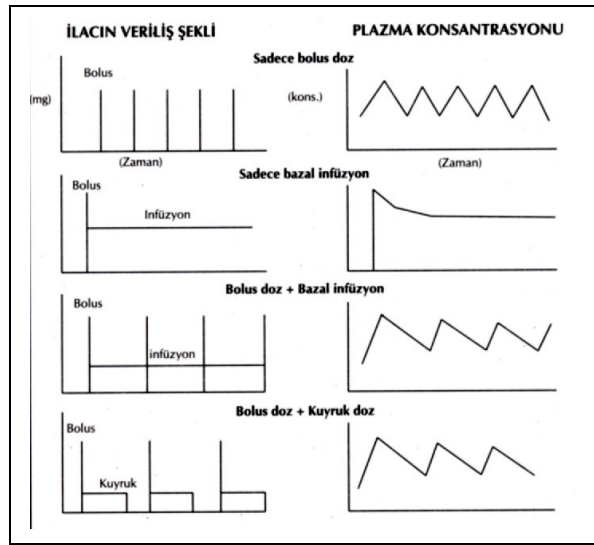
Şekil 1: Kanda analjezik ilaç konsantrasyonunun düzenlenmesi

(MEAK; Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyon, PCA; Hasta Kontrollü Analjezi)

Kilitli Kalma Süresi (Lockout time): Bu süre HKA cihazının olgunun devam eden yeni isteklerine yanıt vermediği dönemdir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre doz aşımı riskini engeller. Süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır. Ayrıca analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. (4)

Limitler: HKA cihazında emniyeti sağlamak için kullanılırlar. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Limitler bolus ve bazal dozları sınırlarlar. (4)

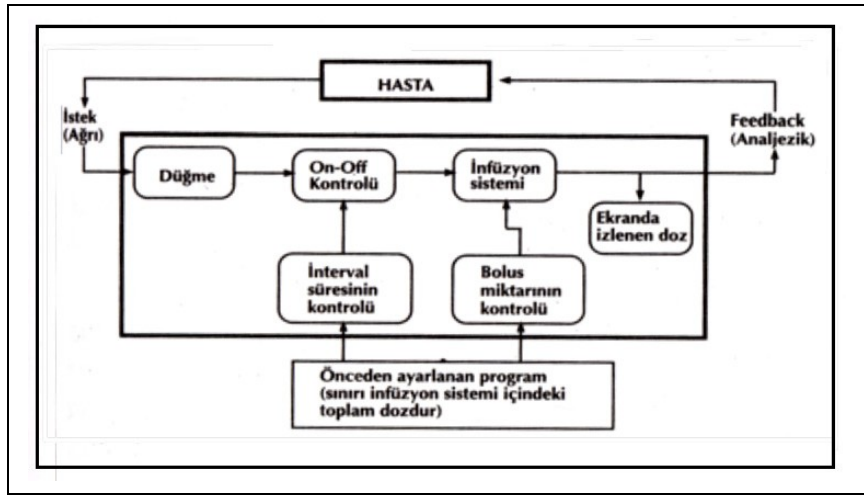
Bazal İnfüzyon: HKA'nın sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında; sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus, bolus doz+kuyruk doz ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısı ile bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. HKA pompası hekimin isteğine göre değişik doz prensiplerinde programlanabilir (Şekil-2). (1-2-4)



Şekil 2: HKA'da çeşitli doz uygulama seçeneklerindeki plazma konsantrasyonları

En sık ve kolay uygulanan program bolus dozun yalnız başına kullanılmasıdır. Buradaki dezavantaj hastanın uykuda olduğu dönemde pompayı kontrol edememesi, bunun da ağrının artmasına ve hastanın uyanık kalmasına neden olmasıdır.

Hasta ağrıyı hissettiğinde pompanın aktivasyon düğmesine basar. Pompa önceden programlanmış küçük miktardaki (bolus doz) analjezik ilacı hastaya verir ve kilitlenir. Önceden programlanan kilit süresi sona erene kadar aktivasyon düğmesine basılsa da pompa tekrar infüzyon yapmaz. Bu kilit süresinin sonunda hastanın ağrısı devam ediyor ise, hasta tekrar aktivasyon düğmesine basınca pompa yeniden bolus dozunu hastaya verir. Bu siklus böylece devam eder (Şekil -3). (1-2-3-4)



Şekil 3:Hasta kontrollü analjezi siklusu

HKA'nın AVANTAJ ve DEZAVANTAJLARI

AVANTAJLARI

- Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddette ağrıya hızlı bir kontrol sağlar,
- Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak tanır,

- İlacın plazma konsantrasyonu sürekli dir,
- Ağrılı intramüsküler enjeksiyon gereksinimini kaldırır,
- Hemşireye olan gereksinimi azaltır,
- İntramüsküler yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur,
- Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir,
- Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısalmaya, postoperatif komplikasyonların azalmasına neden olur,
- Hastalar sistemi kolayca öğrenmekte ve severek kullanmaktadır.

DEZAVANTAJLARI

- HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilmelidir,
- Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz,
- Diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir (Apne monitörü, pulse oksimetre) gibi. Bunlar yoksa nabız, tansiyon, solunum sayısı ve sedasyon derecesinin hemşire tarafından çok iyi izlenmesi gerekir,
- Özellikle HKA+sürekli infüzyon modunda, opioidlere çok çabuk tolerans gelişmektedir,
- Hekim, hasta ya da mekanik kaynaklı bütün sorunlar, tedavide kesinti ve başarısızlık nedeni olur,
- İnvaziv yolla ve uzun süre uygulandığında vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir,
- Yetişmiş ve deneyimli elemanlarla uygulanabilir,
- Özel enjektör ve set gerektirir,
- Kısa etki süreli bir ajan verilirse özellikle ilk saatlerde istek sayısının fazla olması gerekir,
- HKA cihazlarının elektrostatik deşarj yapan ve elektromanyetik ışın yayan kaynaklardan uzak tutulması gereklidir.
- Zaman içinde kalibrasyon gerekir,
- Hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir,
- HKA için kullanılan analjezik ajan geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilmezler.

I-İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi: HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. İlacın taşınması diğer yollardan hızlı olmakta fakat risk de taşımaktadır. Uygun bir venöz sistem sağlanmalıdır. İV HKA kanülünde oluşacak bir bükülme, verilen ajanın infüzyon setine geri dönmesine neden olur. Kanülün düzeltilip, temizlenmesi sonuçları etkileyebilir (38,21,23,39). İntravenöz yolun en önemli özelliği, ilacın sistemik sirkülasyona tam olarak geçmesi nedeni ile tam bir kontrol sağlamasıdır. Bu

yöntemde amaç MEAK'a eşit plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada MEAK'un farklı olması nedeni ile, bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilecek geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de intravenöz bolus veya sürekli intravenöz infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir.

İntravenöz HKA ve tek doz epidural opiyoid arasındaki ilk karşılaştırmayı 1988 yılında Eisenach ve Harrison yapmıştır. Epidural opiyoid uygulaması daha iyi analjezi sağlamış, ancak olgular intravenöz HKA'yi tercih etmişlerdir. Bu bulgu intravenöz HKA kullanan hastaların daha az yan etkiye maruz kalmalarına bağlanmıştır. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilme olanağı, anksiyetesini azaltıp kontrolünü arttırmaktadır. Diğer bir faktör de IV HKA'nin daha fazla sedasyon sağlamasıdır.

II-Epidural Hasta Kontrollü Analjezi: Opiyat reseptörlerinin bulunmasından sonra, opiyoidlerin epidural ve intratekal kullanımları ön plana çıkmıştır. Postoperatif ağrı tedavisinde giderek devamlı epidural opiyoid infüzyonunun popüler olması; daha uzun ve uniform analjezinin yanı sıra yan etki insidansının aralıklı boluslara göre düşük olmasındandır. Güvenlik sorun olarak kaldığı için epidural infüzyon sırasında opiyoid doz oranını en düşük düzeyde tutmak ve postoperatif dönem boyunca analjezi gereksinimleri değişebileceğinden bunu hastanın kişisel gereksinimine göre ayarlamak gerekli olmaktadır. Potent opiyoidlerin güçlü solunum depresyonu ve diğer yan etkilerinden kaçınmak için opiyoidlerin başka ajanlarla kombine kullanımı amacıyla epidural yoldan başta lokal analjezikler olmak üzere çok çeşitli ajanlar denenmiştir. Yapılan çalışmalarda dopamin reseptör blokerlerinden droperidol ve alfa-2 adrenerjik agonisti clonidin de bu amaçla opiyoidler ile kombine edilmiş veya karşılaştırılmıştır. Tramadol+Droperidol kullanımının daha az yan etki ile güçlü opiyoidlere eşdeğer analjezi sağladığı gösterilmiştir.

Epidural doz ayarlamasındaki asıl amaç, seçilen ajanın maksimal segmental analjezik etki yaratacak ve aynı zamanda da en az sistemik konsantrasyona yol açacak olan, en düşük BOS konsantrasyonuna ulaşmak olmalıdır. (32-38-39)

Epidural opiyoid ile HKA'nin kombine edilmesi hasta kontrolünün psikolojik faydaları nedeniyle daha üstün analjezi elde edilebileceği fikrini doğurmuştur. Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA) uygulamasını ilk kez 1988' de Gambling ve arkadaşları bupivakain kullanarak yapmıştır. Tekniğin güvenilir, emniyetli olduğunu ve aşırı sensoryal blok yapmadığını görmüşlerdir. Lokal anesteziğin kullanımının mobilizasyonu engellemesi ve taşiflaksi nedeniyle postoperatif ilk 12-24 saat ile sınırlandırılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu yöntem için en uygun hastalar koroner arter hastalığı olmayan ve majör üst batın veya

toraks cerrahisi geçirenlerdir. HKEA; intraabdominal cerrahi, major ortopedik girişimler ve torakotomi geçirenlere önerildiği gibi kronik kanser ağrılarında da başarıyla uygulanmaktadır. Bu teknik en çok obstetrik analjezide, doğum veya sezaryen sonrası ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanın ağrı düzeyine göre opioid dozunu titre edebilmesi bu yöntemin başta gelen avantajlarından. Bu optimal analjezi sağlanmasında önemli bir özelliktir. Çünkü serebrospinal sıvıdaki opioid düzeyleri kişiler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. (32)

Tekniğin dezavantajları arasında sabit hızlı infüzyonun neden olabileceği akut tolerans ve aşırı opioid gereksinimi önem taşır. En uygun ajanlar hızlı etki başlangıçlı ve orta etki süreli olmalıdır. Hızlı başlangıç önemlidir, çünkü; uygun analjeziye ulaşılırken, hastanın geçici olarak artmış gereksinimleri nedeni ile yanılığdan kaçınılabilir. Kısa etki süreli analjezik ajanlar hasta analjezik gereksinimlerinin yükselmesine ve analjezi işleminde ilerleyen evrelerde hastada bitkinlik hissini oluşturabilirler. Uzun etki süreli ajanlar istenmeyen etkiler ve izleyen toksisite oluşumuna neden olabilir. HKEA için en uygun analjezik ajan henüz belirlenmemiştir. Opioidlerin spinal meninkslerden spinal nosiseptif nöronlara geçişlerinde bir gecikmenin olma olasılığı epidural HKA'nın teorik dezavantajıdır. (1-38)

Etkinin başlamasındaki bu gecikme uzun bir kilitli kalma zamanını gerektirebilir. Bu uzun kilitli kalma süresi ile gecikmiş etkinin kombinasyonu epidural HKA'yı intravenöz HKA'ya oranla daha az seçilir kılmaktadır. Bununla beraber, epidural HKA'nin etkisinin en geç başlayan morfinle bile tatminkar olduğu ispat edildiğinden, bu yöntem, klinik olarak mevcut μ reseptör agonistlerinin çoğu ile kullanılmaktadır.

Günümüze kadar uygulanan klinik çalışmalarda HKEA mükemmel analjezi sağlar görünmektedir. Bazı araştırmacılara göre analjezik ajanların daha az miktarlarda kullanımına yönelik bir potansiyelde taşımaktadır (40).

Epidural ve İV kullanımı yanında PCA günümüzde subkütan, intramüsküler, oral, sublingual, intratekal, rektal, intranasal yolla da uygulanabilmektedir (38-39).

HKA, postoperatif ağrı tedavisi yanında doğum, yanık, orak hücreli anemi ve kanser ağrılarının kontrolünde, yoğun bakım ünitesinde ve evdeki bütün hasta grubunda başarı ile kullanılabilen, bu tedaviden çocuklar da yararlanmaktadır. Doğru hasta seçimi, doğru ilaç ve doğru doz şeması; yöntemin başarısını artırmada en önemli faktörlerdir. HKA birçok çalışmada incelenmiş ve güvenilir, etkili bir yöntem olarak tanımlanmıştır.

4-POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: Farmakolojik tedavi ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ve yaygın yoldur. Analjezik seçimi ve tedavinin düzenlenmesinde ağrı tipinin belirlenmesi, hastanın özellikleri ve ilacın klinik

farmakolojisinin iyi bilinmesi gerekir. İlaçların etkileri birbirinden farklı olup bazılarının sedasyon, kas gevşemesi vb. ikincil etkileri de vardır. Hastanın yaşından dolayı gelişebilecek etkiler ve organ toksisiteleri çok iyi değerlendirilerek uygun bir ilaç seçilmeli, daha sonra da bunun uygulama yolu ve dozu saptanmalıdır. Önemli olan, ağrı duyulmaya başlandıkça ilaç verilmesi değil, ilacın kan düzeyinin belirli bir değerde tutulmasıdır. Hastanın ağrı duymaya başlamasından sonra verilecek dozlar, stresin artmasıyla beklenen etkiyi daha güç sağlayacaktır.(5)

Analjezi sağlamada kullanılan ilaçlar;

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ),
- Lokal anestezipler,
- Opiyoidler, olarak üç grupta toplanabilir.

Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ); Kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik bölgelere etki ile analjezi oluşturduklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili ilaçlar da denir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiyatlardan farklı olarak bağımlılığa ve toleransa neden olmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına hafif ile orta şiddetli ağrılarda ya da adjuvanlarla beraber veya opiyoidler ile kombine edilerek şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılırlar.

Nonopiyoid analjezikler olarak da anılan NSAİİ'ler, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini, siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezini inhibe ederek oluştururlar. Siklooksijenaz enzimi, araşidonik asidin prostaglandin F, D ve E, prostasiklin ve tromboksana dönüşümünü katalize eder. Siklooksijenazın, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılan iki formu vardır. COX-1, kan damarlarında, midede ve böbrekte bulunan yapısal bir izoformdur; COX-2 ise, enflamasyon durumunda sitokinler ve enflamatuvar medyatörler tarafından uyarılır.

NSAİİ'lerin çoğu selektif olmayan bir biçimde COX-1 ve COX-2 izoformlarını inhibe ederler ya da COX-1 için hafif bir selektifliğe sahiptirler. Öte yandan, nabumeton ve meloksikam gibi bazı yeni NSAİİ'ler spesifik olarak COX-2'yi inhibe ederler. COX-2 spesifik NSAİİ'lerin ülserojenik yan etki insidansları daha düşüktür.

Lokal Anestezipler; Elektriksel uyarılabilen membranlarda Na iyonuna olan geçirgenliği önleyerek hızlı depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşmasını geçici olarak bloke eden, ester veya amid tipi yapıya sahip farmakolojik ajanlardır. Güncel kullanımda amid tipi lokal anestezipler (lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, kartikain) kullanılmaktadır. Bu grup lokal anestezipler karaciğerde mikrozomal enzimler ile metabolize olmaktadır. Ester

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır ve bu nedenle biyolojik membranları kolayca geçer. pH:7,4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde distribüsyona uğrar. Klirensi 10-12 ml/kg/dk, distribüsyon volümü 3-5lt/kg ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. Bu süre morfininkinden uzundur. Distribüsyon volümünün büyük olmasının nedeni lipide fazla erimesi ve böylece dokulara hızla geçmesidir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonunun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır, pH 7,4'de yaklaşık %80, pH 7,2'de ise %60 oranında proteine bağlanır.(1-2)

Metabolizma ve Atılım

Fentanil klirensi olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Alınan fentanilin %85'i 72 saat içinde vücuttan atılır. %7'si değişmeden (%6 idrar, %1gaita), %78'i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar, %8 gaita) atılır. Metabolitleri inaktiftir. Fentanilin mide duvarından entero-hepatik dolaşıma geçmesi, plazmada ikinci pik yapmasının nedenidir. Bu da gecikmiş solunum depresyonuna neden olur.(3)

Sistemler Üzerine Etkileri:

Solunum Sistemi: Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda (2µg/kg) solunum hızı azalır, kompensatuar olarak tidal volüm artar. Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir: Solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır. CO2 cevap eğrisinde iki saatten uzun bir süre eğrinin sağa kaymasıyla birlikte belirgin depresyon meydana gelir. Birçok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunumsal depresyon tanımlamıştır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik dolaşım ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun somnolans, ventilatuar destek gerektiren solunum depresyonunun açık seçik bir fentanil derlenmesinden sonra 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir.

Fentanil, hem düz hem de çizgili kas tonusunu etkileyerek akciğer ve göğüs duvarı kompliyansını değiştirmektedir. "Göğüs duvarı rijiditesi" meydana gelip, ventilasyon zorlaşmaktadır.(1-2)

Düşük doz fentanil (3-10 µg/kg), çocuklarda akciğer ve göğüs duvarı kompliyansını azaltır ve abdominal rektus kasının tonusunu artırır(Abdominal duvar rijiditesi).

Kardiyovasküler Sistem: Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmese de santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. 5µg/kg fentanilin kalp hızında %8-20 azalma

yaptığı gösterilmiştir. Aynı dozda sistemik vasküler rezistansta %8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. 10µg/kg'lık dozda ise kalp atım hızında %12-18 bir azalma ve buna eşlik eden kan basıncında %20'lik bir düşme gözlenmiştir.(1-2-4)

Santral Sinir Sistemi (SSS): Bilinç kaybı olmadan psşik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir. Ortalama arter basıncındaki düşüğe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür. Serebral damarların CO₂'e hassasiyetini artırır.

Fentanilin santral sinir sistemindeki etki yeri mezensefalondur. Etki mekanizması, mezensefalunun lateral sinir uçları ile limbik sistem arasındaki uyarı iletimi üzerinedir. Buradaki iletimi bozarak ağrının identifikasyonunu önlemektedir.

Otonom Sinir Sistemi: Bulantı, kusma, myozis, konstipasyon gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledoko-duedonal sfinkterde spazm yapar ve safra yolları basıncında artmaya neden olur:

İmmün Sistem: Histamin salınımına neden olmaz.(1-4)

MATERYAL METOD

Prospektif, randomize olan bu çalışma Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komite tarafından onaylanmıştır. Çalışmamızda 20-80 yaş arasında ASA I-II risk grubuna giren ortopedik alt ekstremite cerrahisi planlanan 63 hasta alındı.

Elektif ameliyatı planlanan hasta 1 gün önce servisinde değerlendirildi ve onayı alındı Postoperatif ağrının ne olduğu ve ağrıyı azaltmada kullanılacak epidural infüzyon yöntemi ile analjezi ve cihaz hakkında bilgi verildi. Ağrının değerlendirilmesi için uygulanacak olan visual analog skala (VAS) ve ağrı iyileşme skoru (Pain Relief Skore) skorlama sistemlerinin nasıl sorgulanacağı açıklandı.

Ağrı yoğunluk skalası (VAS)

0=Ağrı yok.

-10= Hayal edilebilecek en kötü ağrı

Ağrı iyileşmesi (Pain Relief)	Skor
Tam	4
İyi	3
Orta	2
Hafif	1

Mental yeterliliği olmayan, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan, solunum rezervi kısıtlı olan analjezik ve anesteziyelere aşırı duyarlılık hikayesi bulunan, rejyonel anestezi ile ilgili rölatif ve kesin kontrendikasyonu olan, alkol ve madde bağımlılığı olan, son 2 hafta içinde MAO inhibitörü kullanan ve kronik ağrı tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyata alınan hasta intraoperatif olarak hazırlandı.

Randomizasyon tablosuna uygun ilaç ile epidural anestezi yapıldı.

Randomizasyon tablosuna uygun olarak genel, epidural anestezi uygulandı.

Takip formuna göre hasta ameliyat boyunca ve post-op 24 saat takip edildi.

Postoperatif ilk 24 saatte hasta ağrı, motor, sensoryal blok ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Ameliyattan 15 gün sonra hasta telefonla aranarak şikayeti olup olmadığı öğrenildi.

Tüm hastalara operasyondan 1 saat önce 18G kanülle intravenöz damar yolu açılarak İzotonik 10ml/kg/h infüzyonuna başlandı ve hemodinamik parametreleri; EKG, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp tepe atımı ve periferik oksijen saturasyonu takip edildi.

Hastaların L4-L5, L5-S1 aralığından hangisi en uygunsa , 18G Tuohy iğne ile epidural aralığa negatif basınç tekniği uygulanarak 20G epidural kateter 5cm epidural aralıkta kalacak şekilde yerleştirilip adaptör takılıp tespit edildi. 3 ml (60mg) lidokain ile test edilip kateterin yerinde olduğundan emin olundu.

Epidural kateter takılıp genel anestezi uygulanacak hastalara induksiyonda propofol 2mg/kg+ esmeron 0,5mg/kg + saatte 1cc=0,05 mg fentanil uygulandı. İdamede saatte 1cc =0,05mg fentanil uygulandı.

Hastalar IV Gruba ayrıldı.

Grup I 'e (n=16) genel anestezi sonrası postop epidural kateterden 75 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg),

Grup II 'e (n=16) genel anestezi sonrası postop epidural kateterden 69 ml %0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg)+6ml fentanil (1ml=3µg toplam 0,3mg),

Grup III 'e (n=15) epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden 75 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg),

Grup IV 'e (n=16) epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden 69 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg)+6 ml fentanil (1ml=3µg toplam 0,3mg) uygulandı.

PCA cihazı ile Grup II , IV'de hazırlanan 100cc mediflex mai 3cc bazal infüzyon (9µg fentanyl+3,75mg levobupivakain), 1saat kilitli hasta kontrollü 1cc bolus (1,25mg levobupivakain+3µg fentanyl) verecek şekilde ayarlandı. Grup I, III'de 3cc bazal infüzyon (3,75mg levobupivakain) 1saat kilitli hasta kontrollü 1cc bolus (1,25mg levobupivakain) gidecek şekilde ayarlandı.

Grup I ve II'de hasta genel anesteziden uyandırılıp, extübe edilip vital bulguları stabil hale gelince post-op uyanma odasına alınarak HKA cihazı çalıştırıldı.

Grup III ve IV'de hastanın epidural anestezi düzeyini etkileyen faktörler göz önüne alınarak duyuşal blok seviyesi pinprick testi kontrolü ile 18-22ml (90-110mgr) levobupivakain uygulandı.

Hastaların operasyon sonrasında 5dk ,15dk ,30dk ,60dk ,2s ,8s ,12s ,24s bulantı-kusma, kaşıntı,analjezi ihtiyacı, idrar retansiyonu, bromage skalası, sedasyon skalası, KTA, SAB, DAB, OAB, Solunum sayısı,VAS,Ağrı iyileşmesi , değerlendirildi.

Motor bloğun derecesini belirlemede kullanılan **Bromage skalası** aşağıda verilmiştir.

O: Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.

1: Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz.

2: Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir.

3: Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır.

Sedasyon derecesi belirlemede kullanılan **Sedasyon skalası** aşağıda verilmiştir.

1- Tam uyanık

2- Arada uyuyor

3- Sürekli uyuyor, sözle uyandırılıyor

4- Sürekli uyuyor, ağrılı uyarılarla uyandırılıyor

5- Uyandırılmıyor

Gelişebilecek komplikasyonlar için;

1- Solunum sayısı 8'in altına inerse; Naloxan hazır bulunduruldu

2- Bradikardi (Nabız<50) gelişirse; atropin IV uygulanması

3- Hipotansiyon %30'dan fazla düşüş görülürse; Voluven 500cc IV puşe uygulanması.

4- Bulantı gelişenlerde; Metklopiramid 10mg IV uygulanması.

5- Analjezi ihtiyacı 60. dk sonra diklofenak sodyum IM uygulanması.

6- Kaşıntı gelişirse; feniramin hidrojens maleat 50mg IV uygulanması.

- 7- İdrar retansiyonu gelişenlerde önce sıcak uygulama ve mesane masajı daha sonra 16F sonda uygulanması.

BULGULAR

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda ANOVA ve tukey HSD, Kruskal Wallis test ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 1

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
YAS	53,38	16,13	52,06	16,34	53,6	16,86	51,94	16,8	0,988
KILO	77,19	13,22	76,88	10,23	67,13	8,34	71	10,51	,031*
BOY	162,69	19,41	168,88	8,05	165,13	7,41	166,25	6,59	0,514
BMI	30,85	13,84	26,96	3,13	24,7	3,39	25,79	4,23	0,134
Op süresi	123,13	34,44	133,75	25,79	126	11,83	105,31	17,75	,012*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Gruplar arasında yaş, boy, BMI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.(p>0.05)

Grup I ve II'nin kilo ortalamaları Grup III'e göre anlamlı derecede daha fazlaydı. (p<0.05)

Grup I, II ve III'ün operasyon süreleri Grup IV'e göre anlamlı derecede daha uzundu. (p<0.05)

Tablo:2

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
CINS										
Erkek	9	56,3	12	75,0	8	53,3	11	68,8	2,13	0,545
Kadın	7	43,8	4	25,0	7	46,7	5	31,3		
ASA										
I	2	12,5	4	25,0	5	33,3	6	37,5	-	-
II	14	87,5	11	68,8	8	53,3	9	56,3		
III			1	6,3	2	13,3	1	6,3		

Gruplar arasında cinsiyet ve ASA dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.(p>0.05)

Tablo:3

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bulantı								
Yok	12	75	16	100	15	100	16	100
Var	4	25						
Kusma								
Yok	14	87,5	16	100	15	100	16	100
Var	2	12,5						
Kaşıntı								
Yok	15	93,8	16	100	15	100	16	100
Var	1	6,3						

Gruplar arasında bulantı kusma ve kaşıntı sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.($p>0.05$)

Tablo:4

İdrar retansiyonu	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	14	87,5	14	87,5	13	86,7	16	100
Var	2	12,5	2	12,5	2	13,3		

Gruplar arasında idrar retansiyonu sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.($p>0.05$)

Tablo:5

Analjezi gereksinimi	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
5.dk										
0	1	6,3	4	25,0	14	93,3	15	93,8		
+	8	50,0	5	31,3	1	6,7	1	6,3		

++	7	43,8	7	43,8					40,70	0,000
15.dk										
Yok	3	18,8	5	31,3	14	93,3	16	100,0		
Var	13	81,3	11	68,8	1	6,7			34,55	0,000
30.dk										
Yok	4	25,0	6	37,5	14	93,3	16	100,0		
Var	12	75,0	10	62,5	1	6,7			28,85	0,000
60.dk										
Yok	10	62,5	6	37,5	14	93,3	16	100,0		
Var	6	37,5	10	62,5	1	6,7			20,19	0,000
2.saat										
Yok	10	62,5	7	43,8	15	100,0	16	100,0		
Var	6	37,5	9	56,3					20,62	0,000
Analjezi										
Yok			1	6,3	14	93,3	15	93,8		
Var	16	100,0	15	93,8	1	6,7	1	6,3	51,74	0,000

Grup I ve II'de 0.dk, 15.dk., 30.dk., 60. dk, 2.saat ve genel olarak analjezik gereksinimi Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha fazlaydı.(p<0.001)

Tablo:6

Sedasyon skalası	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
5.dk								
1	14	87,5	13	81,3	15	100	16	100
2	2	12,5	3	18,8				
15.dk								
1	16	100	14	87,5	15	100	16	100
2			2	12,5				
30.dk								

1	16	100	15	93,8	15	100	16	100
2			1	6,3				
60.dk								
1	16	100	16	100	15	100	16	100
2.saat								
1	12	75	16	100	15	100	16	100
2	4	25						
8.saat								
1	16	100	16	100	15	100	16	100
12.saat								
1	16	100	16	100	15	100	16	100
24.saat								
1	16	100	16	100	15	100	16	100

Gruplar arasında sedasyon skoru post-operatif 24 saat göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.($p>0.05$)

Grup I ve II'de post-operatif ilk 30 dakikada Grup III ve IV'e göre fark vardı ama tüm gruplar göz önüne alındığında istatistiksel fark yaratmadı.

Tablo:7

Bromage	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	1,00	,82	1,06	1,00	,67	1,18	,44	,96	,112
15.dk	1,00	,82	,75	,77	,53	1,06	,38	,89	,046*
30.dk	,88	,89	,75	,77	,53	1,06	,06	,25	,010*
60.dk	,88	,89	,63	,81	,40	1,06	,06	,25	,010*
2.saat	,38	,72	,19	,40	,20	,77	,00	,00	,155
8.saat	,25	,68	,19	,40	,00	,00	,00	,00	,142
12.saat	,25	,68	,19	,40	,00	,00	,00	,00	,142

24.saat	,19	,54	,25	,58	,00	,00	,00	,00	,135
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Grup I, II ve III'ün 15, 30.dk ve 60. dk, bromage skorları Grup IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.($p<0.001$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde Bromage skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.($p>0.05$)

Tablo:8

KTA	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	80,19	21,20	88,94	19,22	74,27	19,48	70,94	10,86	,037*
15.dk	77,56	19,08	83,81	18,30	71,53	17,17	72,38	9,91	,148
30.dk	76,00	17,32	82,94	13,54	72,07	14,54	73,38	8,04	,131
60.dk	79,50	14,95	86,50	10,56	72,67	16,61	71,38	8,79	,006**
2.saat	82,13	15,18	84,44	8,59	73,47	9,40	75,31	5,91	,011*
8.saat	78,19	13,64	85,31	9,55	72,67	7,84	74,81	5,42	,003**
12.saat	73,81	11,06	82,75	8,39	73,40	6,62	74,44	6,40	,006**
24.saat	75,50	8,33	83,19	9,99	72,60	6,17	74,56	4,88	,001***

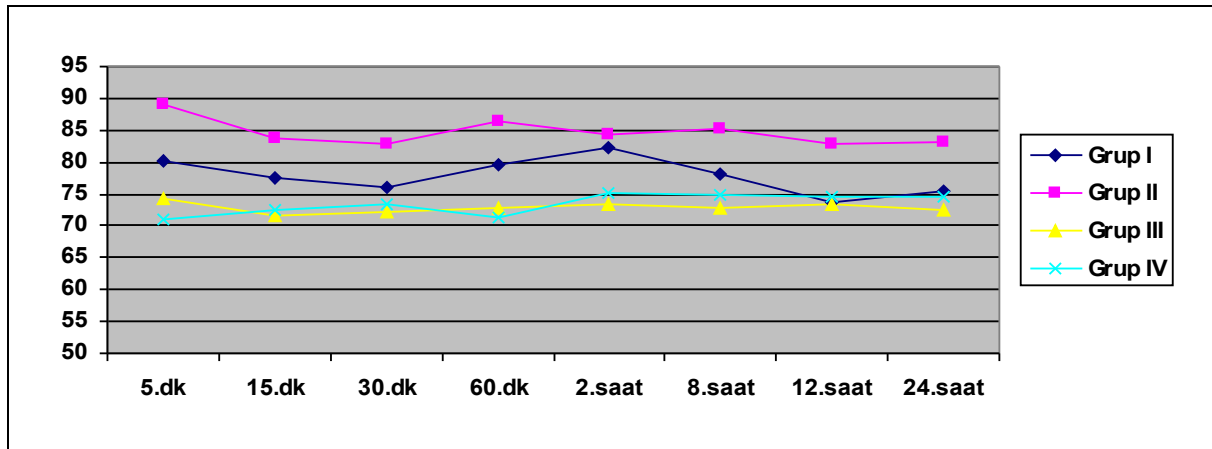
Grup I ve II nin 5. ve 60.dk, kalp tepe atım değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. Grup II'nin değerleri de Grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.($p<0.05$ ve $p<0.01$)

Grup I ve II nin 2.saat kalp tepe atım değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p<0.05$)

Grup II nin 8., 12. ve 24.saat kalp tepe atım değerleri Grup I, III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.($p<0.01$ $p<0.001$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde KTA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.($p>0.05$)

Grafik:1



Tablo:9

SAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	119,06	22,13	130,38	17,27	116,60	12,87	124,19	19,19	,167
15.dk	116,88	22,50	129,13	13,70	118,53	13,39	123,94	16,89	,181
30.dk	125,25	16,26	129,31	11,17	117,40	19,56	121,81	15,86	,207
60.dk	121,13	12,64	129,69	14,11	106,93	14,30	120,31	17,82	,001***
2.saar	128,44	5,94	129,63	12,67	115,47	9,30	122,44	13,73	,002**
8.saar	121,56	11,36	132,25	6,83	122,20	6,16	120,69	11,44	,002**
12.saar	115,00	17,27	123,38	10,00	123,87	9,72	124,38	14,97	,167
24.saar	120,81	9,37	123,69	11,34	121,60	12,13	128,94	10,39	,155

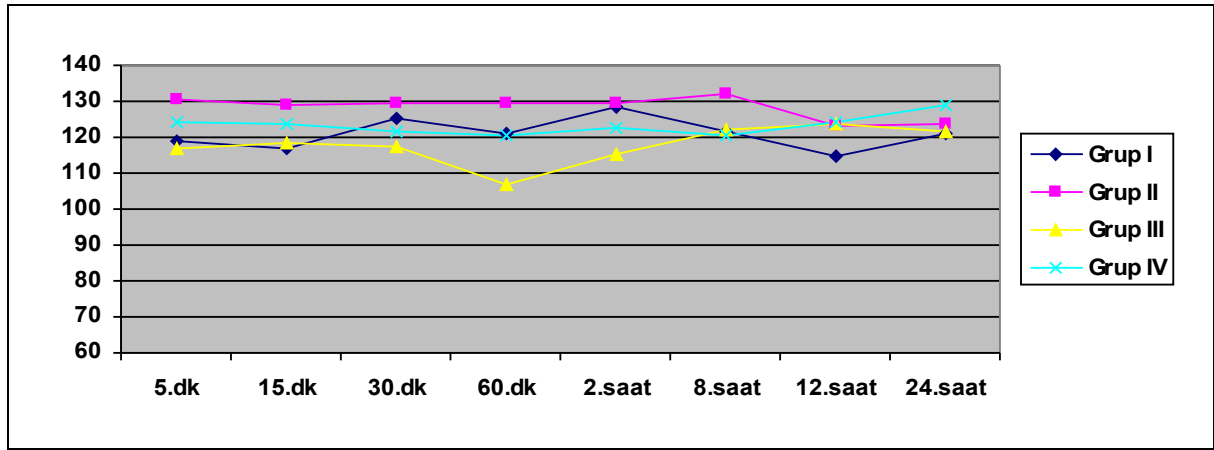
Grup I, II ve IV ün 60.dk, sistolik arter basıncı değerleri Grup III'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. Grup II'nin değerleri de Grup I ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. (p<0.001)

Grup I ve II nin 2.saat sistolik arter basıncı değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. (p<0.01)

Grup II nin 8.saat sistolik arter basıncı değerleri Grup I, III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. (p<0.01)

Gruplar arasında diğer dönemlerde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. (p>0.05)

Grafik:2



Tablo:10

DAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	81,06	12,95	80,00	16,95	67,07	14,51	73,00	13,86	,034*
15.dk	73,19	7,10	69,50	9,08	61,67	10,30	75,31	15,09	,005**
30.dk	84,69	8,06	71,63	11,05	61,07	10,81	67,50	14,71	,000***
60.dk	76,50	9,10	74,06	11,35	61,13	12,98	72,69	13,75	,004**
2.saat	82,94	10,11	82,19	5,66	73,00	6,45	70,88	7,82	,000***
8.saat	76,81	9,05	74,13	7,87	73,33	7,88	74,75	9,43	,704
12.saat	74,44	7,53	72,56	6,19	70,40	9,47	74,81	7,93	,387
24.saat	79,38	6,22	74,25	8,14	73,67	10,10	78,00	5,30	,108

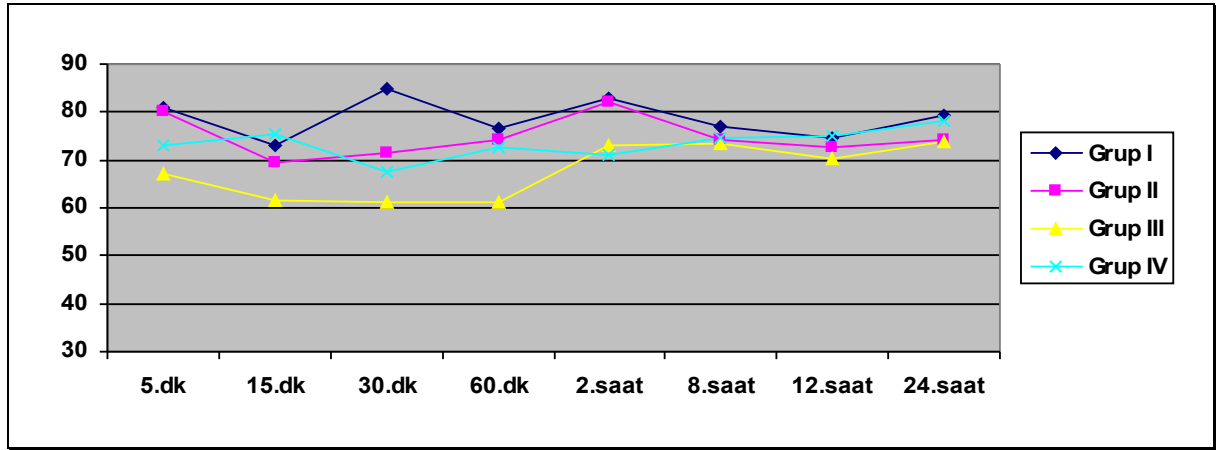
Grup I, II ve IV ün 15. ve 60.dk, diastolik arter basıncı değerleri Grup III'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. (p<0.001)

Grup I ve II nin 5.dk, ve 2.saat diastolik arter basıncı değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.(p<0.05 p<0.001)

Grup I in 30.dk diastolik arter basıncı değerleri Grup II, III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.(p<0.001)

Gruplar arasında diğer dönemlerde diastolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.(p>0.05)

Grafik:3



Tablo:11

OAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	86,25	20,67	97,44	14,97	83,87	12,79	86,31	15,80	,099
15.dk	77,63	21,94	88,31	8,46	80,33	9,30	87,31	15,24	,127
30.dk	91,75	15,29	90,88	9,86	78,67	10,19	80,88	13,27	,006**
60.dk	83,88	11,01	90,44	9,94	76,27	12,76	84,31	14,06	,019*
2.saat	92,19	11,23	97,63	6,24	83,40	9,48	87,38	8,80	,000***
8.saat	87,00	10,49	93,38	6,84	86,73	10,92	89,69	9,81	,194
12.saat	81,63	7,68	87,69	8,93	87,27	9,74	91,06	9,90	,040*
24.saat	86,00	9,75	90,81	6,99	89,40	10,33	92,50	6,58	,183

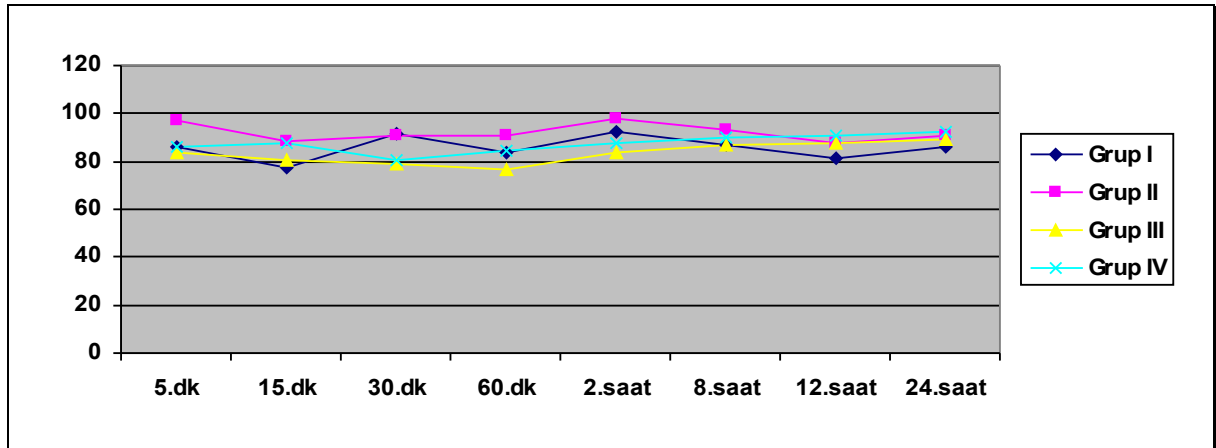
Grup I, II ve IV ün 60.dk ve 2.saat ortalama arter basıncı değerleri Grup III'e göre anlamlı derecede daha yüksektir. Grup II'nin değerleri de Grup I ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p < 0.05$ $p < 0.001$)

Grup I ve II nin 30.dk ortalama arter basıncı değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p < 0.01$)

Grup II, III ve IV ün 12.saat ortalama arter basıncı değerleri Grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p < 0.05$ $p < 0.001$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$)

Grafik:4



Tablo:12

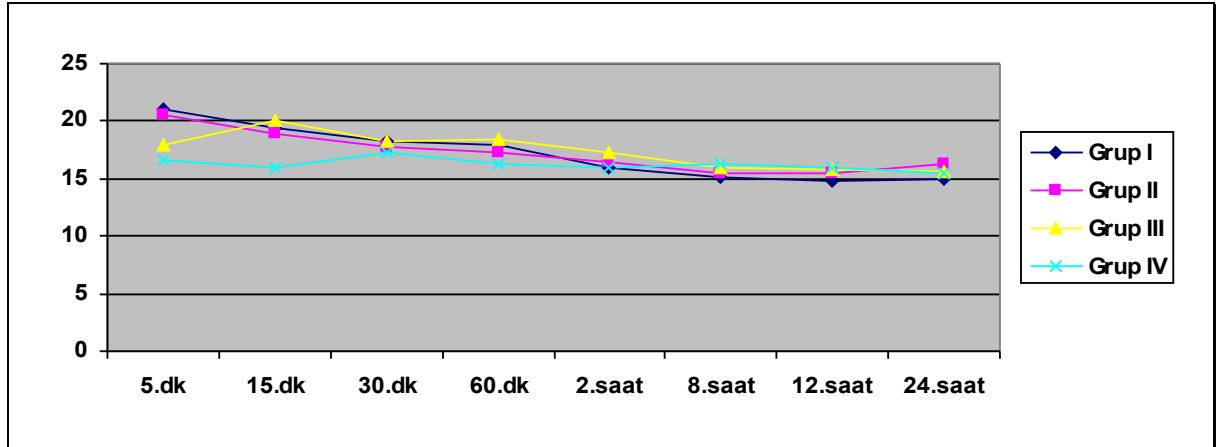
Solunum sayısı	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	21,06	4,20	20,56	1,75	17,87	4,61	16,69	4,64	,007**
15.dk	19,38	2,78	18,94	1,69	20,00	6,29	15,88	3,24	,019*
30.dk	18,25	3,87	17,75	1,98	18,33	3,48	17,31	3,74	,814
60.dk	17,94	5,13	17,31	1,70	18,47	3,81	16,25	2,70	,350
2.saat	16,00	2,31	16,38	2,36	17,27	2,05	15,94	1,57	,281
8.saat	15,13	1,93	15,50	1,67	16,00	1,89	16,25	1,44	,273
12.saat	14,88	1,78	15,44	1,31	15,73	1,44	16,00	1,67	,221
24.saat	14,94	1,88	16,31	2,06	15,67	,90	15,38	,96	,095

Grup I, II ve III ün 15.dk solunum sayısı değerleri Grup IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p<0.05$)

Grup I ve II nin 5.dk solunum sayısı değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti($p<0.01$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde solunum sayısı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0.05$)

Grafik:5



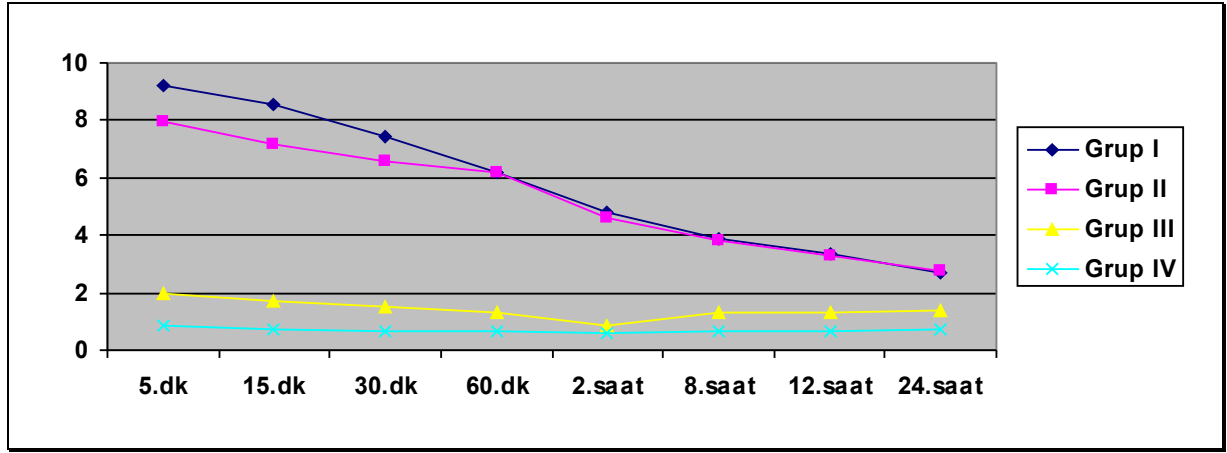
Tablo:13

VAS	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	9,19	1,52	7,94	2,21	2,00	2,45	,88	,72	,000
15.dk	8,56	1,09	7,19	2,54	1,73	2,12	,75	,58	,000
30.dk	7,44	1,09	6,56	2,25	1,53	1,77	,63	,62	,000
60.dk	6,19	1,33	6,19	2,01	1,33	1,45	,63	,62	,000
2.saat	4,81	,75	4,63	2,28	,87	,74	,56	,51	,000
8.saat	3,88	1,15	3,81	2,23	1,33	,62	,63	,50	,000
12.saat	3,38	1,15	3,31	1,99	1,33	,49	,69	,60	,000

24.saat	2,69	1,08	2,75	1,61	1,40	,51	,75	,68	,000
---------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	------

Grup I ve II nin tüm dönemlerde VAS değerleri Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha yüksekti.(p<0.001)

Grafik:6



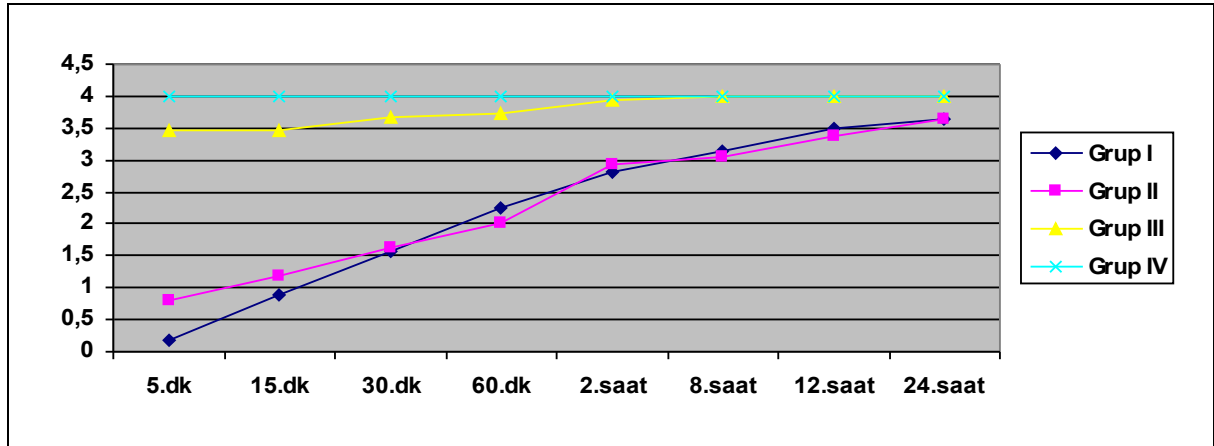
Tablo:14

Ağrı iyileşmesi	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
5.dk	,19	,75	,81	1,11	3,47	1,19	4,00	,00	,000***
15.dk	,88	,81	1,19	1,17	3,47	1,19	4,00	,00	,000***

30.dk	1,56	,63	1,63	,96	3,67	,82	4,00	,00	,000***
60.dk	2,25	,68	2,00	,97	3,73	,59	4,00	,00	,000***
2.saat	2,81	,66	2,94	,68	3,93	,26	4,00	,00	,000***
8.saat	3,13	,50	3,06	,68	4,00	,00	4,00	,00	,000***
12.saat	3,50	,52	3,38	,50	4,00	,00	4,00	,00	,000***
24.saat	3,63	,50	3,63	,50	4,00	,00	4,00	,00	,002**

Grup I ve II nin tüm dönemlerde ağrı iyileşme skoru Grup III ve IV'e göre anlamlı derecede daha düşüktü.(p<0.001)

Grafik:7



Tablo:15: Gruplara göre ağrı iyileşme skorlarının dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AGRI5								
0	15	93,8	9	56,3	1	6,7		
1			3	18,8				

2			2	12,5	2	13,3		
3	1	6,3	2	12,5				
4					12	80	16	100
AGRI15								
0	5	31,3	6	37,5	1	6,7		
1	9	56,3	4	25				
2	1	6,3	3	18,8	2	13,3		
3	1	6,3	3	18,8				
4					12	80	16	100
AGRI30								
0	1	6,3	3	18,8				
1	5	31,3	2	12,5	1	6,7		
2	10	62,5	9	56,3				
3			2	12,5	2	13,3		
4					12	80	16	100
AGRI60								
0			2	12,5				
1	2	12,5	1	6,3				
2	8	50	8	50	1	6,7		
3	6	37,5	5	31,3	2	13,3		
4					12	80	16	100
AGRI2								
2	5	31,3	4	25				
3	9	56,3	9	56,3	1	6,7		
4	2	12,5	3	18,8	14	93,3	16	100
AGRI8								
2	1	6,3	3	18,8				
3	12	75	9	56,3				
4	3	18,8	4	25	15	100	16	100
AGRI12								
3	8	50	10	62,5				
4	8	50	6	37,5	15	100	16	100
AGRI24								
3	6	37,5	6	37,5				
4	10	62,5	10	62,5	15	100	16	100

TARTIŞMA

Çalışmamızda alt extremite ortopedik cerrahi girişim planlanan hastalarda levobupivakaine ve levobupivakaine+fentanil kombinasyonunun epidural yoldan devamlı infüzyon şeklinde uygulanması halinde elde edilen postoperatif analjezinin etkinliği, hasta

konforu ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla birinci-üçüncü gruba %0,125 levobupivakaine, ikinci ve dördüncü gruba %0,125 levobupivakaine – 0,3 mcg/ml fentanil 24 saat boyunca epidural yoldan devamlı olarak HKA cihazı ile infüzyon şeklinde uygulandı. Ek analjezik gereksinimi içinde hasta kontrollü 1ml/h bolus uygulanmasına izin verildi. (50-51)

Birçok çalışma göstermiştir ki, postoperatif analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem VAS ile hastanın sorgulanmasıdır. Çalışmamızda analjezi kalitesini belirlemek amacı ile VAS sorgulamasına ek olarak ağrı iyileşme skoru kullanıldı. (50)

Kopacz ve ark. Major ortopedik cerrahi uygulanacak olgularda postoperatif analjezi yöntemlerini karşılaştırmak amacı ile birinci gruba fentanil(4mcg/ml), ikinci gruba levobupivakain (%0,125), üçüncü gruba levobupivakain (%0,125) – fentanil(4mcg/ml) kombinasyonu uygulamışlardır. Kombine ilaç uygulanan grubun analjezik ihtiyacı daha az ve VAS skoru daha düşük olarak kaydedilmiştir. (52)

Bardner ve ark. Abdominal ve torasik cerrahi uygulanacak 39 hastada postoperatif epidural analjezi yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla birinci gruba yalnız fentanil, ikinci gruba fentanil-bupivakain(%0,125), üçüncü gruba fentanil-bupivakain (%0,250) infüzyonu uygulanmıştır. VAS skorlarına bakıldığında sadece fentanil infüzyonu yapılan grupta yeterli analjezi sağlanamamış ve diğer iki grup ile karşılaştırıldığında VAS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bupivakainin farklı konsantrasyonlarda eklendiği gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. (53)

Çalışmamızda VAS değerleri bakımından Grup I ve Grup II tüm dönemlerde Grup III ve Grup IV'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta memnuniyetine göre Grup III Grup I-II'ye göre, Grup IV Grup I-II-III'e göre daha iyi olarak değerlendirildi.

Lokal anestezi enjeksiyonundan sonra hipotansiyon sıklıkla karşımıza çıkabilecek yan etkilerden biridir. Hemodinami takibi sık ve dikkatli yapılmalıdır. Tablo:16'da epidural bölgeye uygulanan lokal anestezi ile opioid analjezisinin farkları özetlenmiştir. (45-46-47-48-49)

Tablo:16

	Epidural lokal anestezi	Epidural opioid
Motor blok	Evet	Hayır
Duyusal blok	Evet	Hayır
Sempatik blok	Evet	Hayır
Yan etkiler		

Hipotansiyon	Evet	Hayır
Solunum depresyonu	Hayır	Evet
Kaşıntı	Hayır	Evet
İdrar retansiyonu	Evet	Evet
GİS motilitesi	Artmış	Azalmış
Sedasyon	Hayır	Evet/Hayır

Kopacz ve ark. Epidural fentanil, levobupivakain ve kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada olguların %44.6'sında hipotansiyon tespit etmişlerdir. Çalışmamızda müdahale etmeye gerek kalacak şekilde hipotansiyon ve bradikardiye rastlanmamıştır. Fakat tüm gruplar için geçerli olmak üzere Tansiyon arteriyal (TA) değerlerinde %20'yi aşmayacak şekilde TA düşmesine rastlanmıştır.

Lokal anesteziğin en uygun konsantrasyonunun seçilmesi, ağrı kontrolü ve yan etki arasındaki dengeyi sağlama açısından en önemli faktörlerden biridir.(54-55-56) Özellikle de lokal anesteziğinden bupivakainin %0,15'den daha yüksek konsantrasyonlarda epidural yoldan uygulanması motor blok ve ortostatik hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabilir. Hastalarda motor blok derecesinin değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan skala Bromage skalasıdır. Çalışmamızda motor blok skalasını değerlendirmek için Bromage skalası kullanıldı. (51)

Bander ve ark. Major abdominal veya torasik cerrahi sonrası epidural levobupivakain (%0,125, %0,250) ve/veya fentanil ile yaptıkları çalışmada %0,125 levobupivakain içeren grupta bir olguda, %0,250 levobupivakain içeren grupta ise 4 olguda motor blok geliştiğini görmüşler. Çalışmamızda Grup I-II-III için 15. 30. 60. dk 'da Bromage skorları Grup IV'e göre anlamlı derecede yüksek olup diğer dönemlerde anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Epidural analjezide kullanılan lokal anesteziğin bir diğer yan etkisi de idrar retansiyonudur. Çalışmalar incelendiğinde görülmüştür ki erken cerrahi dönemde idrar sondası takılması idrar retansiyonunu önlemektedir. Çalışmamızda preoperatif dönemde 46 hastaya idrar sondası takılmıştı. Takılmayan 17 hastadan 6'sında post-op idrar retansiyonu gelişmesi üzerine idrar sondası takıldı. (42-43-52-57)

Postoperatif ağrı tedavisinde epidural infüzyon uygulanması ile bazı dezavantajlar bildirilmişse de bunların göreceli olarak nadir olmaları nedeniyle bu tekniğin güvenilirliğine olan inanç hala sürmektedir. Postoperatif epidural infüzyon ile ağrı tedavisinde opioid uygulamalarında istenmeyen en korkulan etki solunum depresyonudur. Potansiyel solunum sıkıntısını arttıran faktörler hasta ve teknikle ilişkilidir. Hastanın yaşı, uyku-apne sendromunun varlığı, obezite, varolan solunum yetersizliği, sedatif ilaç kullanımı, hipovolemi ve renal yetersizlik gibi faktörler solunum depresyonunu arttırmaktadır. Bazı çalışmalarda

sürekli infüzyon ile %5'e varan oranlarda solunum depresyonu bildirildiğinde son yıllarda epidural opioid uygulamalarında sürekli infüzyonda doz azaltımına gidilmektedir. Etches ve ark. Yaptıkları çalışmada epidural infüzyon uygulamasında ciddi solunum sıkıntısını %0,5 oranında tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda sürekli infüzyonda opioid dozunu minimize etmeye çalıştık, hiçbir vakamızda solunum depresyonu, solunum sıkıntısı görülmedi. Ayrıca gruplar arasında solunum sayısı bakımından belirgin bir fark gözlenmemiştir. (58)

Literatürde epidural opioid uygulaması sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonların bulantı ve kusma olduğu bildirilmektedir. Lokal anestezipler epidural infüzyon şeklinde uygulandıklarında gastrointestinal paraliziye, postoperatif dönemdeki bulantı kusmayı, visseral refleks aktiviteyi ve sistemik opioid kullanımını azaltarak önlemektedirler. Çalışmamızda Grup I'deki 4 hastada bulantı görülmüştür. Bulantı, postoperatif ilk bir saatte görüldüğünde genel anestezi uygulamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. (59-60-51-62)

Berti ve ark. Ortopedik cerrahi girişim sonrası postoperatif ağrı tedavisinde epidural infüzyon yöntemi ile bir gruba morphine+bupivakain, diğer gruba fentanil+levobupivakain uygulamışlardır. Morphine uygulanan 6 hastada, fentanil kullanılan grupta ise 3 hastada bulantı gelişmiş ve 10mg metklopiramid ile tedavi edilmiştir. Hiçbir hastalarında kusma gelişmemiştir. (63)

Kopacz ve ark. Major ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada olguların %26,2'sinde bulantı geliştiğini saptamışlardır. Çalışmamızda Grup I'de 2 hastada kusma görüldü. (52)

Postoperatif epidural opioid uygulamasının önemli yan etkilerinden biri de kaşıntıdır ve doz artırımı ile beraber kaşıntı sıklığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda hiçbir vakada kaşıntıya rastlanmamıştır. (57-61-62-64-65)

Epidural opioid uygulamasının nadirde olsa önemli bir diğer yan etkisi sedasyondur. (51)

Cohen ve ark. Yaptıkları çalışmada fentanil grubunda %52, sufentanil grubunda %61 oranında hafif sedasyon görmüşler. Çalışmamızda sedasyon skoru düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (66)

ÖZET

Çalışmamızda ASA I-II grubuna dahil, yaşları 20-80 arasında değişen 63 hastada alt ekstremite ortopedik cerrahi girişimlerde epidural infüzyon yöntemi ile uygulanan

levobupivacain ve levobupivacain +fentanyl kombinasyonunun genel ve epidural anestezi sonrası postoperatif analjezi etkinliklerinin karşılaştırılmayı amaçladık.

Bu araştırma prospektif, randomize olarak planlandı. Araştırmaya dahil edilmesi planlanan 63 hasta rastgele dört gruba ayrılıp,

Grup I 'e (n=16) genel anestezi sonrası postop epidural kateterden 75 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg),

Grup II 'e (n=16) genel anestezi sonrası postop epidural kateterden 69 ml %0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg)+6ml fentanyl (1ml=3µgr toplam 0,3mg),

Grup III 'e (n=15) epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden 75 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg),

Grup IV 'e (n=16) epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden 69 ml % 0,9 NaCl +25 ml levobupivacain (1ml=1,25mg toplam 125mg)+6 ml fentanyl (1ml=3 µgr toplam 0,3mg) uygulandı.

Araştırmaya dahil edilecek hastalar operasyondan bir gün önce poliklinikte veya servislerinde muayene edildi. Epidural anestezi ve araştırma hakkında bilgilendirildi ve onayı alındı.

Hasta ameliyat masasına alındığında EKG, Tansiyon arterial, oksijen saturasyonu monitörize edildi. Damar yolu açıldı ve girişimden önce %0,9 NaCl solüsyonu 10ml/kg olacak şekilde gönderildi. Asepsi antisepsi kurallarına uyuldu. Uygun pozisyon verildi. L4-S1 aralığı belirlendi. 18G Tuohy epidural iğne ile belirlenen aralıktan orta hattan kraniale doğru yönlendirilerek girildi, direnç kaybı yöntemi ile; sol el sırtı, hastanın sırtına dayanarak destek alındı, sol elin baş ve işaret parmakları ile iğnenin enjektörle birleştiği yerden kavranarak sağ el enjektör pistonunu sürekli iterken iğne ilerletildi. Cilt ve cilt altında herhangi bir dirençle karşılaşmadan, supraspinöz ligamandan geçildikten sonra interspinöz ligamana gelindi. Burada direnç başladı. Ligamantum interspinozum geçildikten sonra ligamantum flavuma ulaşıldı. Ligaman bölgesine gelindiğinde enjektörün kayganlığı tedricen azaldı, direnç arttı. Ligamantum flavum geçildiğinde direncin birdenbire kaybolduğu görülüp, epidural boşluğa girildi. 20G epidural kateter 5cm epidural aralıkta kalacak şekilde yerleştirildi adaptör takılıp tespit edildi. 3 ml (60mg) lidokain ile test edilip kateterin yerinde olduğundan emin olundu. Hasta supin pozisyonda yatırıldı. Başı yukarı kaldırıldı. Sempatik bloğun seviyesi, motor bloğun derecesi, hemodinamik değişiklikler yan etkiler, hasta ve cerrahi memnuniyeti postoperatif takipler kaydedildi. Epidural kateterden 24 saat analjezi uygulandı. 48 saat sonra epidural kateter uygun şartlarda hastadan çıkarıldı.

Ameliyattan 15 gün sonra hasta telefonla aranarak postoperatif geç dönem komplikasyonlar açısından sorgulandı.

Hastaların operasyon sonrasında 5dk, 15dk, 30dk, 60dk, 2s, 8s, 12s, 24s bulantı-kusma, kaşıntı, analjezi ihtiyacı, idrar retansiyonu, bromage skalası, sedasyon skalası, KTA, SAB, DAB, OAB, Solunum sayısı, VAS, Ağrı iyileşmesi, değerlendirildi.

Genel anestezi ve epidural anestezi uygulaması sonrasında vakalarda hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark oluştu. Her dört grupta da yan etkiler azdı. Hasta memnuniyeti açısından epidural anestezi sonrası post-op epidural analjezi uygulanması daha etkili olduğu görüldü.

Ortopedik alt ekstremité cerrahi ameliyatlarında epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden düşük konsantrasyonlarda devamlı epidural infüzyon şeklinde levobupivacain + fentanyl uygulanmasının diğer gruplardan etkili olduğu sonucuna vardık.

SONUÇ

Postoperatif dönemde uygulanan kesintisiz ve dengeli bir analjezi hasta konforunun yanı sıra erken mobilizasyona olanak sağlar. Hastanede kalış süresini azaltır ve ekonomik olarak da daha avantajlıdır.

Postoperatif analjezinin etkinliğinde iyi bir intraoperatif analjezinin sağlamış olması da önemlidir. Genel ve rejyonel anestezi analjezik etkiyi değerlendirme açısından farklılıklar oluşturmaktadır. Biz bu çalışmamızda alt ekstremite ortopedik cerrahisinde epidural ve genel anestezi sonrası epidural PCA yöntemi ile, % 0,125 levobupivacain ve % 0,125 levobupivacain+fentanil kombinasyonunun postoperatif analjezi etkinliğini karşılaştırdık. Uyanık hastada analjezi kontrolünün kolay olması ve ilaç kombinasyonlarının birden fazla ağrı yolunu bloke etmesi ile maksimum postoperatif analjezi sağlanabileceğini gördük.

Ortopedik alt ekstremite cerrahi ameliyatlarında epidural anestezi sonrası postop epidural kateterden düşük konsantrasyonlarda devamlı epidural infüzyon şeklinde levobupivacain + fentanil uygulanmasının diğer gruplardan etkili olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000,3-162
2. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi, İstanbul, 2004,159-165
3. Kayhan Z. Klinik anestezi İstanbul 2004, 570-586
4. GÜZELDEMİR E. Ağrı ve tedavisi İstanbul 2002;4-33
5. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notları 2003
6. Kehlet H. The stress response to anesthesia and surgery: release mechanisms and modifying factors Clin Anaesth 1984;2:315

7. Svartling N, Lehtinen AM, Tarkanken L. The effect of anesthesia on changes in blood pressure and plasma cortisol levels induced by cementation and methylmethacrylate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;30:247
8. Davis FM, Laurenson VG, Lewis J, Wells JE, Gillespie WJ Metabolic response to total hip arthroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987;59:725
9. Pflug AE, Halter JB. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology* 1981;55:120
10. Thorburn J, Loudon Jr, Valence R. Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: frequency of deep vein thrombosis. *Br J Anaesth* 1980;52:1117
11. Davis FM, Mc Dermot E, Hickton C, Wells E, Heaton DC, Laurenson VG, Gillespie WJ, Foate J. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br. J Anaesth* 1987;59:561
12. Mc Kenzie PJ, Wishart HY, Gray I, Smith G. Effect of anaesthetic technique on deep vein thrombosis: a comparison of subarachnoid and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985;57:853
13. Kayalp SO. Lokal anestezikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 1992,cilt: 2 1759-1781
14. Colvin LA et al. Local anesthetics: Structure- activity relationships and their role in pain treatment. *Pain Reviews*, 1997;4:59-77
15. Denson DD, Behbehani NM, Gragg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 17:311-6,1992
16. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinetik* 36:67-83,1999
17. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in clinical Anesthesia and management of pain. 3th edition. Cousins MJ, Bridenbough PO (eds) Lippincott. Raven, Philadelphia 1998.p:55-95
18. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 59:531-579,2000
19. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent export open invest drug 8: 861-76,1999
20. Mc Clellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 56:355-62,1998
21. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 56:p 331-41,2001
22. Bardsley H, Gristwood R, Watsen N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcaine): first clinical evidence export open invest drug 6; 1883-5,1997
23. Morrisen SG, Dominguez JJ, Francorolo P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetised swine. *Anesth and Analg* 90:1308-14,2000
24. Morrisen SG, Dominguez JJ, Francorala P. et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract) *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23:50,1998
25. Huong YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 86:797-804,1998
26. Van F, Rolin PE, Brennan N, et al. Differentiation effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23:48,1998

27. Howe JB: Local anesthetics in Anesthetic Physiology and Pharmacology Mccoughey W, Clarke RSS, Free JPH, Wailace WFM(eds) Churchill livingstone NewYork. 1997,p:83-100
28. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acto pharmacol at toxical* 31:273-86,1992
29. Simonetti MPB, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS(±)bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atrio of the rat.(abstract) *Reg Anesth suppl* 22:58,1997
30. Atkinson RS, Rushmmon GB. Allfeddlee J; Spinal Analgesia in: A synopsis of Anaesthesia 1lh ad. Buttenvort Heinemann, Oxford, 1993, Sec:4, Chapter:25,pp: 691-719
31. Margan E, Maged M, Spinal Epidural and caudal Blocks in: *Clinical Anasthesiology inc.* Los Angeles, 1991,sec:3 Chapter:16, pp:189-211
32. Palmer CM, Voulgaropoulos D: Subarachnoid fentanyl augments lidocaine spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth* 20:389,1995
33. Rattan AK, McDonald JS, Tetwani GA: Differential effects of intrathecal midazolam on morphine induced nociception in the rat: Role of spinal opioid receptor. *Anesth Analg* 73;124-131,1991
34. Wood PL: Multiple opiate receptors emerging concept. *Life Sci* 2:2681,1981
35. Cousins MJ, Cherry DA, Gourlay GK, Acute and Chronic Pain: Use of spinal Opioids. Cousins MJ, Bridenbaugh PO: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain.* J.B Lippincott Company. 955-960,965-971,977,1988
36. Benedetti C, Butler SH: Systemic Analgesics Bonica J.J : *The Management of Pain* Lea and Febiger.1647-1660,1668-1672,1990
37. Zukin R, Zukin SR: Multiple opiate receptors emerging concept. *Life Sci* 2:2681,1981
38. Ben-David B, Frankel R, Arzomonov T, Markhevsky Y, Volpin G. Minidose bupivacaine –fentanyl spinal anaesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000; 92:6-10
39. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analgesia*,77:362,1993
40. Sanderson P et al. Interaction between baricity (glucose concentration) and other factors influencing intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 1994, 73;744-746
41. Weitz SR et al. Spontaneous intracranial hypotansion: A series. *Anesthesiology*, 1996;85:923-925
42. Broekema AA, Gielen MJM, Hennis PJ. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine; a prospective study in 614 patients. *Anesth Analg* 1996;82:754-9.
43. Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJM, Hennis PJ. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery.*Anesth Analg* 1998;87:1346-53
44. Wielback A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997;85:124-9
45. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1030 surgical patients. *Anesth* 1998; 88:688-95.
46. Sinijdelear Dg, Hasenbos MA, Van Egmond J, Wolff AP. High thoracic epidural sufentanil with bupivacaine. *Anesth Analg* 1994;78:490-3
47. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:193-200
48. Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G. The cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of sufentanil after thoracic or lumbar epidural administration. *Anesth Analg* 1995;80:724-9

49. Bachmann M, Laakso E, Niemi L, Rosenberg PH, Pitkanen M. Intrathecal infusion of bupivacaine with or without morphine for postoperative analgesia after hip and knee arthroplasty. *Brç Anest* 1997;78:666-70
50. Özalp G, Güner F, Kuru N, Kadioğulları N. Postoperative patient-controlled epidural analgesia with opioid bupivacaine mixtures. *Can J Anesth* 1998;45:938-42
51. Scott DA, Beilby D, McClymont C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine: a prospective analysis of 1014 patients. *Anesth* 1995;83:727-32
52. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4mcg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1497-503
53. Badner NH, Bhandary R, Komar WE. Bupivacaine 0.125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anesth* 1994;41:387-91
54. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thilby RC, Rupp SM, Shine TSJ, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL,. Effects of postoperative analgesic tecnic rate of recovery after colon surgery. *Anesth* 1995;83:757-62
55. Scott DA, ChamleyDM, Money PH, Deam RK, Mark AH, Hagglöf B. Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery- a dose finding study. *Anesth Analg* 1995;81:982-5
56. Turner G, Blake D, Buckland M, Chamley D, Dawson P, Goodchild C, Mezzatesta J, Scott D, Sultana A, Walker S, Handrata M, Mooney P, Armstrong M. Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopedic surgery. *Br J Anesth* 1996;76:606-10
57. Geller E, Chrubasik J, Graff R, Chrubasik S, Schülte-Mönting J. A randomised double blind comparison of epidural sufentanil versus or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993;76:1243-47
58. Etches RC, Gammer T, Cornish R. Patient controlled epidural analgesia after thoracotomy: A comparison of meperidine with and without bupivacaine. *Anesth Analg* 1996;83:81-6
59. Swenson JD, Hullander RM, Bready RJ, Leivers D. A comparison of patient controlled epidural analgesia with sufentanil by the lumbar versus thoracic route after thoracotomy. *Anesth Analg* 1994;78:215-8
60. Balzerana SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992;74:653-6
61. Çınar SÖ, Oba S, Ekşioğlu B, Paksoy İ, Özbakış Ç, İmamoğlu S. Bupivacaine eklenen klonidin ve fentanilin epidural kullanımının anestezi ve analjezik etkilerinin karşılaştırılması *Tür Anest. Rean. Cem Mecmuası* 2001;29:271-6
62. Cheng CJC, Sia ATH, Lim EHL, Löke GPY, Tan HM. Either sufentanil or fentanyl, in addition to intrathecal bupivacaine, provide satisfactory early labor analgesia. *Can J Anaesth* 2001;48:570-4
63. Berti M, Fanelli G, Casati A, Lugani D, Aldegheri G. Comparison between epidural infusion of fentanyl/bupivacaine and morphine/bupivacaine after orthopedic surgery. *Can J Anaesth* 2001;45:545-50
64. Bernard JM, LeRoux D, Barthea A, Jourdain O, Vizguel L, Michel C. The dose range effects of sufentanil added to 0.125% bupivacaine on the quality of patient controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2001;92:184-8
65. Tan PH, Chia YY, Lo Y, Liu K, Yang LC, Li TH. Intrathecal bupivacaine morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacemant. *Can J Anaesth* 2001;48:551-6

66. Cohen S, Amar D, Pantuck C, Pantuck EJ, Goodman EJ, Widroff JS, Kanas RJ, Brady JA. Post ceserean delivery epidural patient controlled analgesia fentanyl or sufentanil. *Anesth* 1993;78:486-9