

156717
156717

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

ARTROSKOPİK DİZ CERRAHİSİNDE

İNTRAARTİKÜLER BUPİVAKAİN VE TRAMADOLÜN

ANALJEZİK ETKİLERİNİN VE PREEMPTİF TRAMADOLÜN

DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLGE TUNCER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AVNİ BABACAN

ANKARA-2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
I. AĞRI	3
I.1 Ağrının Tanımı	3
I.2 Ağrı Fizyolojisi	3
I.3 Periferik Sensitizasyon	5
I.4 Santral Sensitizasyon	5
II. PREEMPTİF ANALJEZİ	7
III. POSTOPERATİF AĞRI	11
III.1 Postoperatif Ağrının Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler	11
III.2 Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri	13
IV. ARAŞTIRMADA KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR	13
IV.1 TRAMADOL (CONTRAMAL®)	13
IV.1.a Farmakokinetik Özellikleri	14
IV.1.b Farmakodinamik Özellikleri	15
IV.1.c Analjezik Etki	15
IV.1.d Tramadolün Sistemik Etkileri	16
IV.1.e Yan Etkileri	17
IV.1.f Doz ve Uygulama	17
IV.1.g İlaç Etkileşimi	18
IV.2 LOKAL ANESTEZİKLER	19
IV.2.a Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Özellikleri	19

	Sayfa No
IV.2.b Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	20
IV.2.c Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	21
IV.2.d Lokal Anesteziklerin Sistemik Etkileri	22
IV.2.e İlaç Etkileşimleri	24
IV.2.f Bupivakain (Marcaine®)	24
V. ARTROSKOPİ VE ARTROSKOPİK CERRAHİ	26
V.1 Diz eklem artroskopisi endikasyonları	26
V.2 Diz Eklemine Anatomisi	27
V.3 Diz Eklemine Giriş Yolları	27
V.4 Diz Artroskopisinde Anestezi Şekli	27
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	35
TARTIŞMA	48
SONUÇ	60
ÖZET	61
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

ASA : Amerikan Anesteziyologlar Derneği

OAB : Ortalama arter basıncı

KAH : Kalp atım hızı

SpO₂ : Periferik oksijen saturasyonu

ia : İntraartiküler

iv : İntravenöz

VAS : Visuel Analog Skala

VASİ : İstirahat halinde VAS değeri

VASH : Hareket halinde VAS değeri

NSAİİ : Nonsteroid antiinfamatuar ilaçlar

SF : Serum fizyolojik

NMDA : N-metil-D-aspartat

LA : Lokal Anestezikler

GİRİŞ

Diz artroskopisi, açık cerrahi operasyonların geniş insizyonlarından hastayı kurtarıp morbiditeyi ve hastanedeki kalış süresini azaltmış, ancak ağrıyı tamamen ortadan kaldıramamıştır. Diz ekleminin içinde yer alan sinoviyal doku, anterior yağ yastığı ve eklem kapsülü gibi yapılarda ağrılı uyaranlara karşı duyarlı serbest sinir uçları bulunmaktadır (77). Artroskopik işlemler rehabilitasyonu geciktirecek kadar şiddetli ağrı ve şişliğe neden olabilmektedir. Rehabilitasyon programını tamamlayamayan hastada postoperatif güç kaybının geri kazanılmasında gecikme, uzamış diz sertliği, diz ağrısı gibi komplikasyonların riski artmaktadır (20,77). Hasta konforunu artırmak, diz ekleminin erken mobilizasyonunu sağlamak ve erken dönemde taburculuğu kolaylaştırmak için erken postoperatif dönemde yoğun ağrı tedavisi gerekmektedir (77).

İntraartiküler (ia) yol, artroskopik diz operasyonlarından sonra kullanılan analjezik tekniklerden birisidir (73,75). Diagnostik ve minör terapötik işlemlerde intraartiküler lokal anesteziklerin, insizyonel lokal uygulamasıyla beraber veya tek başlarına etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16,34,43,74). Halen pek çok merkezde anestezi ve analjezi amacıyla ia lokal anestezikler uygulanmaktadır. Lokal anesteziklerin dışında postoperatif analjezi amacıyla ia yolla morfin (90), klonidin (23,37,76), ketorolak (27,87), tenoksikam (95), fentanil (101) ve petidin (88) de uygulanmıştır. Lokal anestezikler içinde uzun etki süresi nedeniyle bupivakain sıklıkla tercih edilmektedir (77). İntraartiküler yolla uygulanan bupivakainin erken postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağladığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (4,24,86).

Periferik dokularda lokal opioid reseptörlerinin gösterilmesiyle (48,50,89), opioidler de intraartiküler yolla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (90). Noradrenalin ve

serotonin geri alımını inhibe eden selektif bir μ reseptör agonisti olan tramadolün postoperatif analjezi amacıyla intraartiküler yolla verilmesine ait az sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3,46,53).

Ağrılı uyarandan önce analjeziklerin kullanımı esasına dayanan preemptif analjezi, hipersensitizasyon oluşumunu ve postoperatif ağrının amplifikasyonunu önlemektedir (103). Preemptif analjezi amacıyla, pek çok ajan tek başına veya kombine edilerek lokal infiltrasyon, sinir blokları, epidural, intratekal veya sistemik olarak kullanıldığı halde (26,42), ia yolla preemptif analjezi varlığının araştırıldığı az sayıda çalışma vardır (19,22,28,78,97). Literatürde, tramadolün preemptif olarak ia yolla kullanımına ait bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, tramadolün ilk defa preemptif ia yolla uygulanması ve etkisinin araştırılması açısından önemlidir.

Çalışmamızda artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda ia bupivakain ve tramadolün analjezik etkilerini ve preemptif tramadolün etkinliğini; intraoperatif genel anestezi ihtiyacı, postoperatif istirahat ve hareket halindeki ağrı düzeyleri, ilk analjezik ihtiyacı ve postoperatif dönemde tüketilen analjezik miktarı ile değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I. AĞRI

I.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Teşkilatı tarafından ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyu olarak tanımlanmaktadır (21,84).

Ağrı, fizyolojik ve patolojik veya klinik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik ağrı, yüksek eşik değerli, iyi lokalize edilebilen, geçici ve uyarı-yanıt ilişkisinin bulunduğu, koruyucu bir sistem oluşturmaya yönelik bir ağrıdır. Klinik ağrı ise, duyarlılıkta patolojik bir artış vardır ve normalde ağrı oluşturmeyen şiddetteki uyarı ile ağrı meydana gelir. Klinik ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile karakterizedir ki cerrahi sırasında oluşan ağrı bu şekildedir. Nöropatik ağrı ise sinir sisteminde hasar bulunmaktadır (103).

I.2. Ağrı Fizyolojisi

Çeşitli özelleşmiş reseptörler santral sinir sistemine çevre ile ilgili bilgi verirler. Ağrı reseptörleri (nosiseptörler) mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara yanıt veren sinir uçları olup periferden gelen ağrılı uyaranları santral sinir sistemine iletirler. Ağrı bilgisinin yayılımı A-delta ve C sinir lifleri olmak üzere iki tip nöron sayesinde gerçekleşir. A-delta lifleri geniş çaplı, hızlı iletim sağlayan miyelinli lifler olup keskin ve batıcı ağrıyı iletirler. C lifleri ise küçük çaplı, yavaş ileten miyelinsiz lifler olup, künt ve viseral ağrı iletiminden sorumludurlar. Periferdeki primer afferent duysal nöronlar daha sonra spinal korda girerek arka boynuzdaki nöronlarla sinaps yaparlar. Bu ikinci sıra nöronların aksonları daha sonra

ön kommisürden geçerek kontrolateral anterolateral yolla sefalik olarak ilerler. C lifleriyle sinaps yapan bazı nöronlar karşıya geçmeden ipsilateral anterolateral spinal yolla kraniyale doğru ilerler. Spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik yollarla çıkarak talamus ve kortekste sonlanırlar. Talamusta ağrının sensoryal diskriminatif özelliğini taşıyanlar ventrokaudal ve ventroposterior talamus çekirdeklerinde sonlanırken, ağrının affektif motivasyonel yönleriyle ilgili olanlar talamus medial çekirdeklerinde sonlanırlar. Buradan daha sonra santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerine uyarılar iletilir. Üst merkezler sensoryal diskriminatif (somatosensoryal korteks) ve affektif komponent (singulat korteks) olarak ayrılırlar. Üst merkezler ağrının algılanması ve emosyonel yanıtından sorumludur (21,29,41,84).

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru iletilir. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktalar olup aşağıda tarif edilmiştir (Şekil 1) (21,41):

1. Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Nosiseptörler uyarının olduğu yerdeki kimyasal, mekanik ve termal enerjiyi nöral impulslara dönüştürürler.

2. Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. A-delta lifleri termal ve mekanik uyarımlarla uyarılırken, C lifleri polimodal özellik gösterir.

3. Modülasyon: Omurilik seviyesinde meydana gelir. A-delta lifleri lamina I, II ve V'te, C lifleri ise lamina I ve II'de arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yaparlar.

4. Persepsiyon: Spinal korddan geçen uyarının çıkan yollarla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır.

I.3. Periferik Sensitizasyon

Nosiseptörler ağırlı uyarılarla uyarılırken, eşlik eden doku hasarı sonucu tahrip olan bölgede hasarlı hücrelerden, makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler açığa çıkar. Açığa çıkan prostaglandinler, lökotrienler, hidroksiasitler, histamin, serotonin, bradikinin, K^+ ve primer afferent nöronlardan salgılanan ve inflamatuvar yanıtı arttıran P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin gene related peptid (CGRP) sempatik ve sensoryal sinir liflerinin uyarılmasında değişikliğe, vazodilatasyona, nörojenik ödeme ve hiperaljeziye yol açarlar. Nosiseptörleri duyarlı hale getirirler, eşiklerini düşürüp uyarılara yanıtlarını arttırmırlar. Periferik sensitizasyon denilen bu olayda, düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken ağırlı olarak algılanmaya başlanır (21,41,84,103).

Periferik sinir harabiyetiyle salgılanan ve sinir hücresinde büyümeyi sağlayan nerve growth factor de sensoryal uyarılara karşı hassasiyetin artışında rol alabilir. Sinir liflerinde meydana gelen morfolojik ve fizyolojik değişiklikler sonucu kendiliğinden ateşlenen nöromalar meydana gelir. Ayrıca miyelinli liflerde kan dolaşımının azalması da demiyelinizasyona ve ektopik uyarıların oluşmasına yol açmaktadır (21,41,84,103).

I.4. Santral Sensitizasyon

Primer afferent nosiseptörler genellikle Lamina I, II ve V'te sonlanırlar ve arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Arka boynuzdaki ikinci sıra nöronları fonksiyonlarına göre iki gruba ayrılmaktadır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik, ya da yüksek eşik değerde, ikinci tip ise hem ağırlı hem ağrısız uyarılara yanıt veren wide dynamic range (WDR) nöronlardır. WDR nöronlar aşırı hassas hale gelerek uyarılara yanıtlarını artırabilirler, ağrısız seviyede dokunmayla olan uyarılara ağırlı cevap verebilirler (21,41,84,103).

Aspartat ve glutamat gibi eksitatör amino asitler arka boynuzda ağırlı uyaranın iletiminde rol alırlar. Birinci sıra nosiseptif nöronlardan salgılanan P maddesi, nörokinin A ve CGRP gibi çeşitli nörotransmitterler artan eksitabiliteye katkıda bulunurlar ve aspartat ve glutamat salınımını artırırlar. NMDA (N-metil-D-aspartat) ve AMPA (2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit) reseptörlerindeki yanıt uzar. NMDA reseptörünün harekete geçmesiyle magnezyum tıkaçı ortadan kalkar ve hücre içine kalsiyum girer. Onkojen indüksiyonu, nitrik oksit oluşumu, fosfolipaz, polifosfoinosit, cGMP, ekozanoidler, proteinkinaz C gibi maddelerin aktivasyonu meydana gelir. Arka kök hücrelerinin uzamış eksitabilitesi ve hassasiyetlerindeki artış “wind-up” olarak adlandırılır. Wind-up olayı nöronları diğer inputlara daha hassas hale getirir ve santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir (21,41,84,103).

Ayrıca arka kök nöronlarında tekrarlayan nosiseptif uyarı sonucu lamina I ve II’ de ağrı hafızasında rolü olan *C-fos* proteini üreten nöronların sayısında da artış meydana gelir (41,103).

Santral sensitizasyonda meydana gelen diğer değişiklikler ise, algılama alanının boyut ve lokalizasyonunda değişiklikler, cevaba karşı şiddet ve sürede uzama, eşik değerde düşme; mekanik, kimyasal ve termal uyarana selektif veya birden çok yanıt, yani modalite duyarlılığı oluşmasıdır (21,41,84,103).

Arka boynuza gelen ağırlı uyaranlar, presinaptik ve postsinaptik bölgede yer alan opioid, alfa adrenerjik, gama-amino bütirik asit (GABA), glisin, serotonin ve adenozin reseptörleri ile endojen ve ekzojen ajanlar aracılığıyla modülasyona uğrarlar. GABA ve glisin iki önemli inhibitör nörotransmitterdir (21,41,84). Somatostatin ve galanin de arka kök nöronlarında inhibitör etkiye sahiptirler. Ayrıca hipotalamus, periakvaduktal gri madde

ve lokus seruleus gibi çeşitli supraspinal yapılardan kaynaklanan inen kontrol sistemleri de bulunmaktadır (21,41).

Periferik ve santral sensitizasyon popstoperatif dönemde görülen hasar sonrası hipersensitivitede rol alır. Ağrılı uyarana yanıtta artış ve ağrı eşliğinde azalma ile karakterizedir. Primer hiperaljezi hasarın meydana geldiği bölgede oluşan reseptör alan değişikliğidir. Sekonder hiperaljezi ise hasar gelişmeyen çevre alandaki değişikliklerdir. Bu değişiklikler ağrılı olmayan uyarıya ağrılı yanıt oluşmasından (allodini) sorumludur. Primer hiperaljezi periferik nosiseptörlerdeki sensitizasyon ile açıklanırken, sekonder hiperaljezi periferik dokulardan gelen mekanoreseptör uyarıların santral sinir sistemindeki işlem değişikliği ile açıklanmaktadır (41,103).

Periferik ve santral sensitizasyon arasındaki en temel fark, periferik sensitizasyonda düşük şiddette uyarılarla duyarlı hale gelmiş A-delta ve C lifleri aracılığıyla ağrı oluşması; santral sensitizasyonda ise, spinal kordda oluşan değişiklik sonucu normalde ağrılı uyarıyı iletmeyen düşük eşikli mekanoreseptör olan A-beta nosiseptörleriyle ağrı meydana gelmesidir (103).

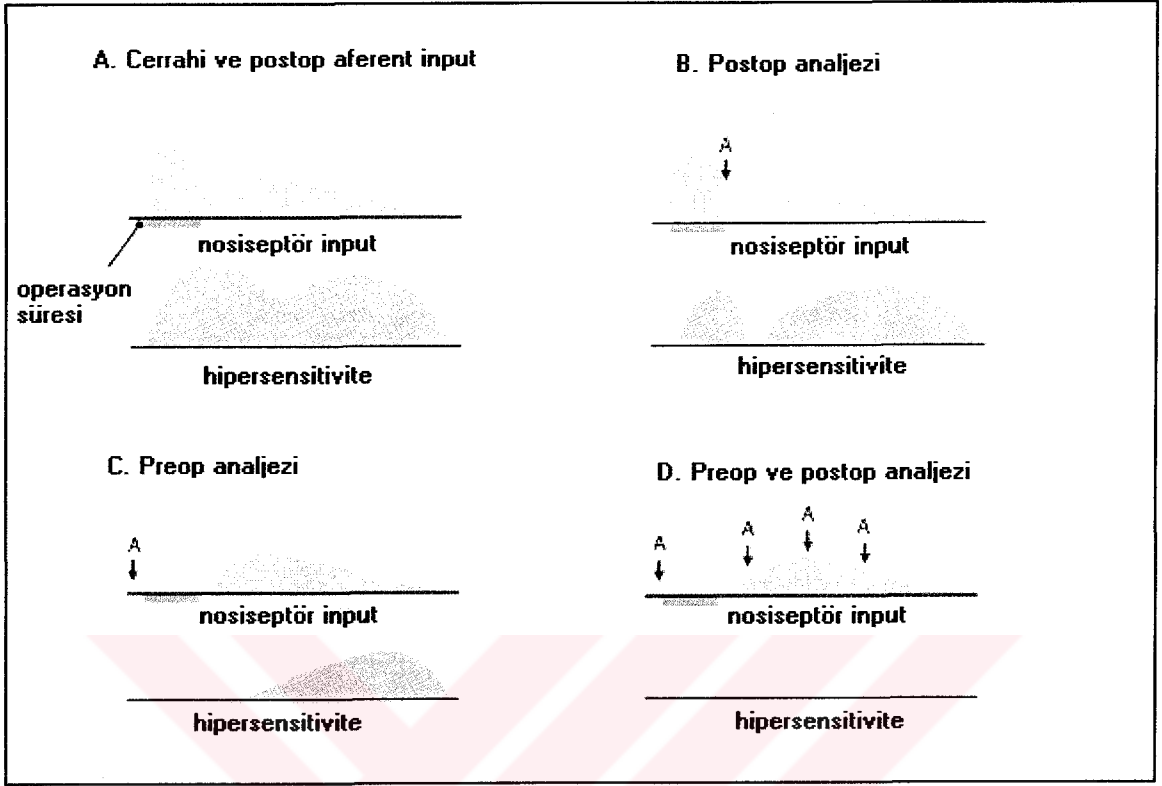
II. PREEMPTİF ANALJEZİ

Preemptif analjezi, santral ve periferik sensitizasyon gelişmesini önlemeyi hedefleyen antinosiseptif tedavidir (26,41,45). İlk defa 1983 yılında, postoperatif ağrı süresini ve şiddetini azaltmak amacıyla preemptif analjezi kavramı ortaya konulmuş ve hasar sonrası ağrı hipersensitivitesinin santral bir komponenti olduğu kanıtlanmıştır (62). Hayvan deneyleri temel alınarak, genel anesteziyle beraber bölgesel blokların kullanımının yararı ortaya atılmış, bu yolla intraoperatif ağrının ve santral sinir sistemi değişikliklerine bağlı cerrahi sonrası ağrılı skar oluşumunun engelleneceği ileri sürülmüştür (45,85).

Deneyisel çalışma sonuçları ikna edici olmakla beraber, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Sonuçlardaki farklılıkların temel nedeni preemptif analjezi tanımının zaman içinde değişikliğe uğraması ve farklı yazarlar tarafından farklı tanımlanarak çalışmaların yürütülmüş olmasıdır (42,45,62).

Günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda üç ayrı preemptif analjezi tanımı yapılmıştır: 1. cerrahiden önce başlayan; 2. insizyonel hasara bağlı santral sensitizasyon oluşumunu engelleyen (sadece cerrahi süreyi içerir); 3. insizyonel ve inflamatuvar hasara bağlı santral sensitizasyon oluşumunu engelleyen (cerrahi dönem ve erken postoperatif dönemi içerir, cerrahi tipine göre 12-48 saat olabilir) analjezik tedavi şeklindedir (45).

Doku hasarı, iki tip sensoryal uyarı oluşturur. Birincisi, doğrudan doku hasarı uyarısıdır ki cerrahi uyarı bu şekildedir. İkincisi ise, hasarlı dokuya yanıt olarak gelişen inflamatuvar reaksiyondur. Bu uyarı ile çeşitli kimyasal maddeler salınır ve direkt olarak kemoreseptörler veya indirekt olarak yüksek eşikli nosiseptörler aktive olur. Tedavi inflamatuvar fazda sonlandırıldığında santral sensitizasyonun önlenemeyeceği bildirilmiştir. Tek preemptif tedavinin postoperatif ağrı hipersensitivitesini ortadan kaldırmak için yeterli olamayabileceği ve optimum tedavinin hem birinci, hem de ikinci fazı içermesi gerektiği rapor edilmiştir (42,103). Woolf, tek dozluk preemptif tedavinin optimal preemptif analjezi için yeterli olmayacağını ve erken postoperatif dönemdeki ağrının tedavisinde yetersiz kalabileceğini ileri sürmüştür ve etkili tedavinin postoperatif dönemde de idame ettirilmesi gerektiğini bildirmiştir (103). Şekil 1' de perioperatif dönemde sinir sisteminin sensitizasyonunun önlenmesinde analjezik yöntemlerin karşılaştırılması verilmektedir (26).



Şekil 1: Analjezik Yöntemlerin Karşılaştırılması (26)

Teorik olarak santral sensitizasyonun önlenerek fizyolojik ağrı mekanizmalarının sağlam bırakılması ile, hasta tamamen analjezik olmamakta ve postoperatif cerrahi komplikasyonların takibine olanak sağlamaktadır (26,103). Tedavinin amacı, hastayı rahatlatmak, aynı zamanda erken uyarı sistemi olarak fizyolojik nosiseptif mekanizmaları sağlam bırakmaktır (42).

Preemptif analjeziyle ilgili bir derlemede, bu konuda yapılan klinik çalışmalarda temelde üç yaklaşım bulunduğu ortaya konulmuştur. Preoperatif tedavi verilen grup ile hiç tedavi verilmeyen grubun karşılaştırıldığı çalışmalar, preoperatif ve postoperatif dönemde tedavi verilen grupların karşılaştırıldığı çalışmalar ve preoperatif, intraoperatif ve

postoperatif dönemde devamlı analjezik uygulaması yapılan çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir (103).

Etkin analjezik tedavi, periferde ve santral sinir sisteminde etkili analjeziklerin tekli veya kombinasyon şeklinde kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir (41). Ancak, volatil anestezi altında yeterli düzeydeki genel anestezi santral sensitizasyon gelişmesini engellememektedir. Cerrahi uyarana klinik olarak yanıtı olmayan şuursuz hastada santral sensitizasyon gelişme olasılığı bulunmaktadır (26).

Preemptif analjezi amacıyla, lokal anestetikler, opioidler, non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlar, NMDA reseptör antagonistleri, alfa-2 reseptör agonistleri tek başlarına veya kombine edilerek lokal infiltrasyon, sinir blokları, epidural, intratekal veya sistemik olarak kullanılmıştır. Ayrıca cerrahi öncesi, cerrahi sırasında ve postoperatif dönemde uygulanmıştır (26,42,84). Ancak, ajanlardaki farklılık, uygulama zamanı ve metodundaki, cerrahi ve anestezi yöntemindeki farklılıklar nedeniyle preemptif analjezinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların karşılaştırılması güç olmuştur (84).

Preoperatif dönemde lokal anestetik infiltrasyonunun veya sinir bloğunun postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Preemptif epidural analjezinin postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Tek doz epidural veya spinal bloklara ilave edilen preinsizyonel lokal infiltrasyonu da postoperatif ağrıyı azaltmıştır. Preoperatif dönemde opioidler ve NSAİD kullanıldığında postoperatif ağrının azaldığı görülmüştür (26,103). Bununla beraber, preemptif analjezi uygulamalarının derlendiği bir yayında postoperatif analjezik etkinliğin gösterilemediği sonucuna varılmıştır (62).

Birden çok ajanı ve tekniği birlikte kullanarak ağrı basamaklarında farklı bölgelerde etki edip sinerjik etkilerinden faydalanmanın ve daha düşük dozlarda kullanarak toksisite riskini azaltmanın en uygun yaklaşım olduğu rapor edilmiştir (42).

III. POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar ve bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider. Bazı uyarılar ise segmental refleks yanıtların oluşmasına neden olur. İskelet kas tonus artışı ve spazm, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit birikimine neden olan bir segmental refleks yanıtıdır. Sempatik sinirlerin uyarılmasıyla meydana gelen taşikardi ve artmış kalp işi, oksijen tüketimini artırır. Suprasegmental refleks yanıtlar da tekrar sempatik tonusu artırarak hipotalamusu uyarır (75).

Postoperatif ağrıyı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır (15,75) :

1. Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı
2. Preoperatif dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık
3. Cerrahinin tipi, yeri ve süresi
4. Postoperatif komplikasyonların varlığı
5. Peroperatif dönemde uygulanan anestezi yöntemleri
6. Postoperatif bakımın kalitesi

III.1. Postoperatif Ağrının Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler

Solunum Sistemi

Özellikle üst batin ve toraks operasyonlarından sonra bazı olumsuz pulmoner değişiklikler meydana gelir. Tidal volüm, vital kapasite, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu 1. saniye ekspiratuar volümde azalma görülür. Üst batin bölgesini içeren insizyonlarla oluşan ağrı, ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda tonus

artışına ve diyafragma fonksiyonlarında azalmaya yol açar. Bunun sonucunda pulmoner kompliyansa azalma görülür. Hasta derin soluk alamaz, güçlü öksüremez ve sekresyonunu atamaz. Bazı hastalarda hipoksemi, hiperkarbi, atelettazi ve pnömoni gelişebilir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de arttırır. Sıkı bandaj ve sargılar, hastanın derin soluma ve öksürmeyle ağrısının artacağı korkusu, ventilasyonu daha da bozabilir (73,75).

Kardiyovasküler Sistem

Şiddetli ağrı artmış katekolamin yanıtına neden olur ve plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağılı olarak taşikardi ve sistemik vasküler dirençte, kalp yükünde ve miyokard oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Bu durum, miyokard iskemisi ve infarktüs riski artabileceğı için özellikle koroner arter hastalığı olan kişilere zararlıdır. Ayrıca ayağı kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğın azalması venöz staz, trombosit aggregasyonu ve derin ven trombozu riskini arttırır (73,75).

Gastrointestinal ve Üriner Sistem

Operasyon sonrası ileus, bulantı ve kusma iç organlarla somatik yapılardan kaynaklanan noisiseptif impulsları da içeren pek çok nedenden dolayı meydana gelebilir. Ağrı üretra ve mesanede motilite azalmasına yol açarak idrar yapmayı güçleştirebilir (73,75).

Nöroendokrin Sistem

Ağrıya suprasegmental cevaplar, artmış sempatik tonus, ve hipotalamik stimölasyon sonucu, katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenoziin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) artışı ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) azalması şeklindedir. Bu değışiklikler sonucu sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ

asitleri, keton cisimleri ve laktatta artış olur. Metabolik substratlar depolardan mobilize edilir. İlerleyen dönemde negatif azot dengesi görülür (75).

Psikolojik Yanıtlar

Ağrı hastada endişe, korku ve gerginlik yaratır. Geceleri uykusuzluk eşlik edebilir. Postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu ve daha önceki ağrı duyumları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır (73,75).

III.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri (73,75)

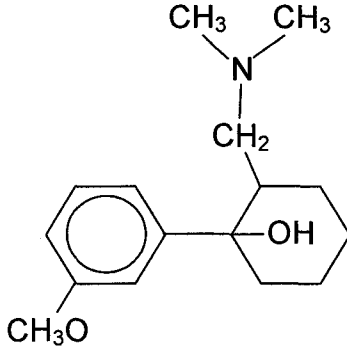
1. Sistemik uygulama: intramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal
2. Santral bloklar: epidural, spinal, kombine spinoepidural, kaudal
3. Yara infiltrasyonu
4. Periferik sinir bloğu
5. **İntraartiküler analjezi**
6. Hasta kontrollü analjezi (PCA)
7. Transkütan elektriksel sinir uyarısı (TENS)
8. Kriyoanaljezi

IV. ARAŞTIRMADA KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

IV.1. TRAMADOL (CONTRAMAL®)

1962 yılında Almanya’da Dr Flick ve Dr Frankus tarafından ilk defa sentezlenmiştir. Kodeinin, sentetik 4-fenil-piperidin analogudur (83).

Kimyasal adı: (1 RS, 2 RS) -2- [(dimetilaminometil)-1-(3-metoksifenol)-siklohekzanol hidroklorid] (69,83)



Şekil 2: Tramadolün kimyasal formülü

IV.1.a. Farmakokinetik Özellikleri

Oral uygulamayı takiben ince barsaktan %95-100 abzorbe olur. Tek dozu takiben biyoyararlanımı %70 (ilk geçiş metabolizmasına bağlı yaklaşık %30) ve multipl dozlardan sonra %90'dır (82,83). Oral uygulamadan 2 saat sonra pik serum konsantrasyonuna ulaşılır. Tramadolün doku affinitesi çok yüksektir. Dağılım hacmi oral ve intravenöz uygulamalardan sonra sırasıyla 306 ve 203 L'dir. Yaklaşık olarak %20 oranında proteine bağlanır (82,83).

Tramadol karaciğerde iki ana metabolik yolla *N*- ve *O*-desmetile edilmiş bileşiklere metabolize olur (faz I reaksiyonu). *O*-desmetile edilmiş bileşikler daha sonra konjugasyona uğrarlar (faz II reaksiyonu). Toplam meydana gelen 11 metabolitten 5 tanesi faz I , 6 tanesi de faz II reaksiyonu sonucu oluşur. Farmakolojik olarak aktif olan tek metabolit M1'dir ve oluşumu, polimorfik bir izoenzim olan sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) veya spartein oksijenaza bağlıdır. Bu enzim popülasyonun % 93'ünde vardır ve kinidin gibi çeşitli ilaçlarla inhibe olur (51,83).

Tramadolün eliminasyon farmakokinetiği iki-kompartman modeliyle açıklanır. İster oral, ister iv verilsin tramadolün eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) tramadol için 6.3 ± 1.4 ve

Metabolit 1 (M1) için 7.4 ± 1.4 saat olarak rapor edilmiştir (51). Ciddi renal ve hepatik yetmezliklerde $t_{1/2\beta}$ 2 veya 3 kat artar (17,51,82,83).

Abzorbe olan tramadolün %86'sı karaciğerde metabolize olur ve tramadol ve metabolitlerinin %90'ı böbreklerden, geri kalanı feçes ile atılır. Tramadolün %1'den azı bilier yolla elimine olur (83).

IV.1.b. Farmakodinamik Özellikleri

Tramadol, iki sinerjistik etki mekanizmasına sahip santral etkili sentetik bir ajandır. Selektif olarak μ -reseptörleri üzerinden zayıf opioid agonistik etki gösterir ve noradrenalin ve serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) gerialımını zayıf olarak inhibe eder (17,51,67,69,71,82). Bu dual etki mekanizması rasemik tramadolün 2 enantiomerine bağlıdır. (+)-enantiomerin μ -reseptörüne daha yüksek bir afinitesi vardır ve 5-HT gerialımını daha etkili bir şekilde inhibe eder. (-)-enantiomer ise noradrenalin gerialımını daha etkili bir şekilde inhibe eder ve α_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Ajan, her iki enantiomerden daha etkili olan *trans* izomerinin rasematı olarak pazarlanmaktadır (17,51,71,82).

Tramadolün karaciğerde metabolize olmasıyla oluşan metaboliti *O*-desmetil'in (M1) opioid reseptör affinitesi ana ilaçtan 200 kat daha fazladır. Tramadolün analjezik etkisi ana ilaç ve M1 metaboliti ile gerçekleşir (51,82,83).

IV.1.c. Analjezik Etki

Tramadolün analjezik etkisinin, morfinin analjezik etkisinin 1/6-1/20'si kadar olduğu bildirilmiştir (49).

Parenteral ve oral tramadolün orta-şiddetli postoperatif ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir. Ağrı şiddetini 4-6 saat süreyle azaltmaktadır. Postoperatif titreme sıklığı ve şiddetini de doza bağımlı olarak azaltmaktadır (82,83).

Tramadolün analjezik etkisi eşanaljezik dozdaki parenteral morfin ve alfentanil ile benzer bulunmuştur. İntramusküler tramadol de postoperatif dönemde im ketorolak ile benzer etki göstermiştir (82). Şiddetli postoperatif ağrılarda tramadol, meperidin ile eş analjezik etki göstermektedir (69).

IV.1.d. Tramadolün Sistemik Etkileri

Solunum Sistemine Etkileri

Tramadol, diğer opioidlerden farklı olarak, tavsiye edilen terapötik dozlarda uygulandığında solunum depresyonuna neden olmamaktadır (17,71,82). İnspiryum-ekspiryum oksijen farkı, ETCO₂, dakika volümü ve solunum sayısı oksikodon, petidin ve morfinde azalırken tramadolde stabil kalmıştır. Morfin eşanaljezik dozunun üzerinde tramadol uygulandığında solunum sayısı azalmakta, ancak ETCO₂ üzerine etkisi olmamaktadır (71,82).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Parenteral uygulanan tramadolün erişkin ve çocuklarda kalp hızı veya kan basıncına klinik etkisi bulunmamaktadır (71,82). Nadiren iv uygulamadan sonra, periferik vazodilatasyona sekonder olarak hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyon görülebilmektedir. Ancak bu etki ilacın birkaç dakika içinde yavaş olarak verilmesiyle ve bolus doz miktarının azaltılmasıyla önlenabilir (83).

Diğer Etkileri

Otonomik termoregülasyon sistemi üzerine etkisi olan diğer opioidler gibi tramadol de titreme tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (71,82).

Morfin gibi μ -reseptörleri üzerinden etki eden ajanlar gastrointestinal sistem fonksiyonunu bozarken tramadolün böyle bir etkisi olmamaktadır. Konstipasyon

görülmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde gastrik boşalma hızını minimal azalttığı görülmüştür (82). Ancak bulantı ve kusmaya neden olmaktadır (71).

IV.1.e. Yan Etkileri

Tek veya birden çok dozda oral veya parenteral uygulanan tramadolün en sık görülen yan etkileri bulantı (% 6.1), sersemlik (% 4.6), uyku hali (%2.4), yorgunluk (%2.3), terleme (% 1.9), kusma (% 1.7) ve ağız kuruluğudur (%1.6). Nöbet insidansı <%1 olarak tahmin edilmektedir (17,82).

Bağımlılık ve kötüye kullanma riski çok düşüktür. Doz aşımında en çok görülen semptomlar uyuşukluk (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbet (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonudur (%2). Ciddi kardiyotoksikite gözlenmemiştir (17,82). Ölümcül dozu oral alımda 300-350 mg kg⁻¹, iv uygulamada 50-100 mg kg⁻¹ dır (83).

IV.1.f. Doz ve Uygulama

Tramadol akut ve kronik, orta-şiddetli ağrıların tedavisinde tavsiye edilmektedir. Günlük doz 400 mg üzerinde olmayacak şekilde her 4-6 saatte bir 50-100 mg oral veya parenteral olarak verilebilir. Renal ve hepatik yetmezlikte ve 75 yaş üzerinde doz ayarlaması gerekmektedir (25,51,67,82).

Postoperatif analjezide intravenöz 3 mg kg⁻¹ yükleme dozunu takiben 10-20 dakikada bir 50 mg vererek ilk saatte 250 mg verilebilir (83). Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle tramadol iv ve sk olarak etkili bir şekilde kullanılabilir (49,83). Ayrıca tramadol epidural yolla da uygulanmaktadır. Epidural tramadol etkisinin bupivakainden çok, morfinden az olduğu gösterilmiştir (83).

IV.1.g. İlaç Etkileşimi

Tramadol ile çok az sayıda ilacın etkileşimi vardır. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalara tramadol tavsiye edilmemektedir. MAO inhibitörleri, norepinefrin ve serotoninin hücre içi metabolizmasını bloke ederler. Tramadol de bu aminlerin gerilimını bloke ettiği için birlikte kullanımları aditif etki ile ciddi yan etkilere neden olabilir. Nöbet riski, epilepsili hastalarda ve nöbet eşiğini düşüren MAO inhibitörleri, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar ve serotonin gerilim inhibitörleri gibi ilaçları kullanan hastalarda artmaktadır (51,82). Ayrıca serotonin gerilim inhibitörleri gibi ilaçları kullanan hastalarda tramadol beraber kullanıldığında; ajitasyon, taşikardi, konfüzyon ve hipertansiyon ile karakterize serotonin sendromu gelişebilir (83).

Tramadol kullanımı akut alkol intoksikasyonunda, hipnotik, santral etkili analjezik ve psikotropik ilaç kullananlarda kontrendikedir. İntrakraniyal basınç artışı, solunum depresyonu olan ve santral sinir sistemi üzerine depresan etkili ajanların kullanıldığı hastalarda tramadol kullanımına dikkat edilmelidir (82).

Karbamazepin hepatik enzim indüksiyonu yaptığı için, tramadol ve karbamazepin beraber kullanıldığında tramadolün metabolizması artmaktadır. Karbamazepin (800 mg.gün⁻¹) kullanan hastalarda tramadol dozunun iki kat artırılması tavsiye edilmektedir (25,51).

Kinidin, tramadolün M1 metabolitine dönüşümünü sağlayan CYP2D6 P-450 izoenzimini bloke ettiği için, tramadol ve kinidin birlikte kullanıldığında tramadol konsantrasyonu artmakta ve M1 konsantrasyonu azalmaktadır (25,51).

Simetidin, hepatik enzim inhibisyonu yaptığı bilindiği halde tramadol metabolizmasını etkilemediği gösterilmiştir. Beraber kullanıldıklarında doz ayarı gerekmemektedir (25,51).

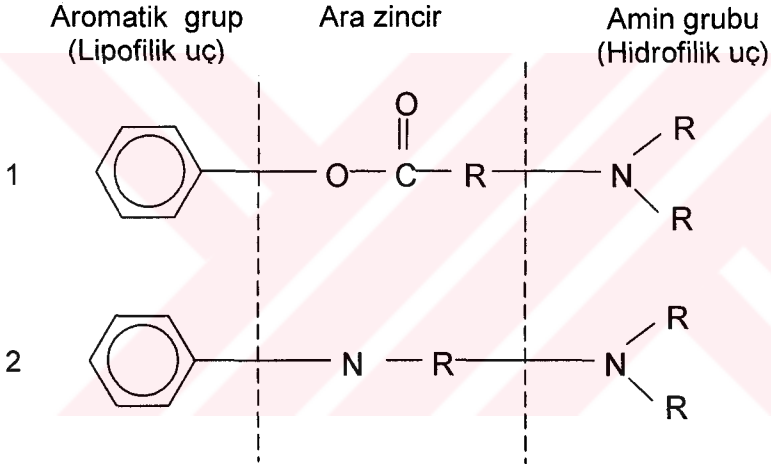
IV.2. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler (LA), sinir liflerinde impuls iletimini geçici olarak bloke ederek duyu, motor ve otonom fonksiyon kaybına yol açan ilaçlardır (10,12,32).

IV.2.a. Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Özellikleri

Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı

Lokal anestezikler yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzları olup, zayıf baz yapıdaki aromatik aminlerdir. LA' nın genel formülü Şekil 3'te gösterilmiştir (10,12,32).



Şekil 3: Lokal Anesteziklerin Genel Formülü

LA aromatik grupla ara zincir arasındaki bağın ester veya amid tipinde oluşuna göre ikiye ayrılırlar (10,12,32,99):

1. Ester tipi LA (Amino ester)
2. Amid tipi LA (Amino amid)

Ester Tipi LA

Kokain

Benzokain

Prokain

Klorprokain

Ametokain

Amid Tipi LA

Dibukain

Lidokain

Mepivakain

Prilokain

Bupivakain

Etidokain

Ropivakain

İki grup arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik potansiyel açısından farklar bulunmaktadır. Amino amid yapılı LA oldukça stabil solusyonlar olup karaciğerde mikrozomal enzimlerle yıkılırlar ve allerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri çok nadirdir. Amino ester yapılı LA ise, stabil olmayan solusyonlardır ve esterazlarla metabolize edilirler. Metabolik yan ürünleri olan para amino benzoik asit (PABA) allerjen bir üründür (10,12,32).

LA alifatiktirler, yani hem yağda hem de suda eriyebilme özelliklerine sahiptirler. Yağda eriyebilme özelliği fosfolipid hücre membranını geçebilmek için gerekliyken, ilacın iyonizasyonu ve suda çözünürlüğü ise sodyum kanal inaktivasyonu için gerekmektedir (10,12,32) .

IV.2.b. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

LA sinir membranında yer alan sodyum kanallarına etki ederek, hücre içine sodyum akımını azaltıp impuls iletimini bloke ederler. LA önce iyonize olmayan formları ile membranı geçerler. Lokal anestezik moleküllerinin sinir hücre membranından geçişi pK_a ve

ilacın lipofilik özelliğine bağlıdır. Ortam asidotik olduğunda LA'nın iyonize formu artacağından ilacın etki etme zamanı uzar. Lokal anestetik molekülleri hücre içine girdikten sonra iyonize forma dönüşerek sinir hücre membranının intraselüler yüzeyinden voltaj bağımlı Na^+ kanallarına bağlanırlar. Kanal aktivasyonunda yer alan yapısal değişikliklerin oluşmasını engelleyerek kanalın açık ve iletici forma dönmesini önlerler (10,12,32).

LA hücre içine sodyum girişini önleyerek depolarizasyona engel olurlar. İstirahat membran potansiyeli veya eşik potansiyel üzerine etkileri yoktur, ancak doza bağımlı olarak aksiyon potansiyeli hızı ve amplitüdünü azaltırlar (32,99).

LA her tip sinir lifi üzerinde etkilidirler, ancak etkileri ince ve miyelinsiz liflerde daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür.

IV.2.c. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği (10,12,32)

Emilim: Emilim oranı ve hızı, ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma özelliğine, enjekte edildikleri bölgeye, bölgenin damarlanma miktarına, emilim için gerekli yüzey alanına ve beraberinde vazokonstriktör bulunup bulunmamasına bağlıdır.

Dağılım: Akciğerler, abzorbsiyon sonrası LA'nın ilk karşılaştıkları organdır ve özellikle prilokaine karşı yüksek doku affinitesi bulunmaktadır. LA'nın büyük bir kısmı burada sekestre olur. Böylece sistemik arteriyel dolaşıma ve diğer organlara birdenbire büyük miktarlarda ilaç geçmesi önlenir.

LA 1-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrüyle hızla distribüsyona uğrar. Bunu metabolizma ve atılımlarına bağlı olarak plazma konsantrasyonundaki yavaş düşüş takip eder. Ester tipi LA, doku ve plazma esterazlarıyla çok hızlı metabolize olurlar. Yaklaşık 10 dakikalık terminal yarı ömürleri vardır. Amid tipi LA'nın terminal yarı ömürleri daha uzun

olup lidokainle 100 dk, bupivakainle 180 dk'dır. Ester tipi LA proteinlere bağlanmazken, amid tipi LA değişen oranlarda proteinlere bağlanırlar. Esas olarak α_1 asit glikoproteine bağlanırlar.

Yıkım: Ester tipi LA, eritrositlerde ve karaciğerde bulunan esterazlarla ve plazmada bulunan plazma kolinesterazlarıyla yıkılırlar. Metabolik yan ürün olan para amino benzoik asit allerjen bir üründür. Kokain, istisna olarak karaciğerde metabolize olur.

Amid tipi LA, esas olarak karaciğerde mikrozomal enzimlerle dealkilasyon, aromatik hidroksilasyon ve amid hidrolizi basamaklarıyla yıkılırlar. Metabolitleri farmakolojik olarak aktif olup, lidokainin metaboliti olan mono etil glisin ksilidid (MEGX), santral sinir sistemi etkilerinden sorumludur. Prilokain ise önce o-toluidin ve sonra hidroksitoluidine metabolize olur. Yıkım ürünleri suda çözünerek böbreklerden atılır. Amid tipi LA'nın klirensi hepatik kan akımına bağlıdır.

IV.2.d. Lokal Anesteziklerin Sistemik Etkileri

LA uygun dozda ve uygun anatomik lokalizasyonda uygulanırsa güvenlidirler ve yan etkileri bulunmaz. Ancak yanlışlıkla damar içine veya yüksek dozlarda uygulanırsa sistemik ve lokal toksik reaksiyon oluşturma riski vardır (10,12,14,32).

Santral Sinir Sistemi

LA kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek SSS' de bifazik etki oluşturmaları. Önce kortikal inhibitör yolların deprese olmasıyla eksitasyon bulguları gözlenirken, artan dozlarda bütün SSS' de depresyon görülür. İlk bulgular dilde ve ağız çevresinde uyuşukluk, görme bozuklukları, kulak çınlaması, sersemlik ve oryantasyon bozukluğudur. Daha sonra huzursuzluk, konfüzyon, titreme ve kas seğirmeleri olur. Devamında da konvülsiyon, bilinç kaybı, solunum depresyonu, kardiyak arrest ve koma gelişir (10,12,14,32).

SSS toksisitesi enjeksiyon hızı ve anestezik potensle ilişkidir. Respiratuar ve metabolik asidoz da LA'nın SSS toksisitesini artırmaktadır (10,14).

Kardiyovasküler Sistem

Miyokardda kontraktilete ve iletim hızını azaltır ve hasara uğramış miyokard liflerinde otomatizmayı deprese ederek aritmileri önlerler (10,12,14,32).

LA'nın birincil kardiyak elektrofizyolojik etkisi, hızlı Na^+ kanalları üzerinden etki ederek ventrikül kası ve Purkinje liflerindeki hızlı iletim dokularında depolarizasyon hızını azaltmaktır. Aksiyon potansiyeli süresi ve etkili refraktör period kısalır. Ancak etkili refraktör periodun aksiyon potansiyeli süresine oranı artar. PR intervali ve QRS intervali uzar. K^+ ve Ca^{++} kanallarının blokajı da kardiyotoksitede rol oynar ve artan dozlarda sinus nodundan spontan pacemaker aktivite deprese olur. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, bradikardi, hipotansiyon ve sinuzal arrest görülebilir. Bupivakainle oluşan kardiyotoksite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Hipoksi, asidoz ve hiperkalemi de LA'nın kardiyotoksik etkileri artmaktadır (10,12,14,32).

Bupivakainle lidokaine göre Purkinje lifleri ve ventrikül kaslarında hızlı depolarizasyon fazı daha fazla deprese olmakta ve papiller kaslardaki derlenme daha yavaş olmaktadır (10,12,14,32).

LA, periferik vasküler düz kaslarda bifazik etkiye sahiptirler. Düşük konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon meydana gelirken, yüksek konsantrasyonlarda vazodilatasyon olur. İstisna olarak kokain tüm konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon yapar (10,12,14,32).

Sistemik Reaksiyonlar

Genellikle LA'ya karşı allerjik reaksiyonlar nadirdir. Ester tipi LA, metabolitleri olan PABA nedeniyle allerjik ve anaflaktoid reaksiyonlara sebep olabilirler. Amid tipi LA ile allerjik reaksiyonlar oldukça nadirdir. Ancak koruyucu olarak kullanılan ve kimyasal yapı olarak PABA'ya çok benzeyen metilparabenle ve epinefrin içeren LA solusyonlarında yer alan sodyum metabisülfitle allerjik reaksiyonlar olabilmektedir. (10,12,14,32)

Prilokain metaboliti olan 6-hidroksitoluidin methemoglobinemiye neden olmaktadır (12).

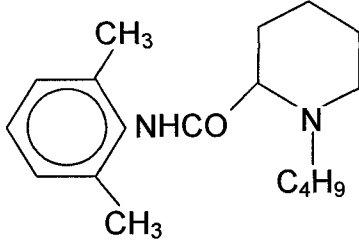
IV.2.e. İlaç Etkileşimleri

PABA, sulfonamidlerin etkilerini antagonize edebilir. Propranolol ve genel anestezikler gibi karaciğer kan akımını azaltan ilaçlar ve barbiturat, fenitoin ve simetidin gibi karaciğer enzimlerini inhibe eden ilaçlar amid tipi LA'nın klirensini azaltırlar. Verapamil ise amid tipi LA'nın proteine bağlandıkları yerden ayırarak serbest ilaç miktarını arttırlar. Epinefrin, kardiyovasküler sistem dinamiğini değiştirerek LA klirensini artırır. Lidokain, nitroz oksit ve halotan ihtiyacını azaltır (12,32).

IV.2.f. Bupivakain (Marcaine®)

Bupivakain, aminoamid yapıda uzun etkili bir lokal anestezik olup, R(+) ve daha uzun etkili olan S(-) enantiomerlerinden oluşan rasemik bir ajandır (98).

Kimyasal adı: (RS)-1-butyl-N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinkarboksamid (98)



Şekil 4: Bupivakainin kimyasal formülü

Kimyasal yapısı mepivakaine çok benzeyen bir bileşiktir; ondan piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu içermesi ile ayrılır (98).

Farmakokinetik özellikleri

Bupivakainin molekül ağırlığı 288, solusyonun pH'sı 4.5-6 olup, pKa değeri 8.1' dir. Yağda çözünürlüğü yüksek ve sistemik abzorbsiyonu yavaş potent bir lokal anesteziktir. Plazma proteinlerine % 95 gibi yüksek bir oranda bağlanır. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Dağılım hacmi 73 L, klirensi 0.6 L/dk'dır (12,14,32,98).

Anestezik Etki

Bupivakain lidokainden 4, prokainden 8 kat daha potent olup belirgin motor blok yapmadan analjezi sağladığı için doğum analjezisinde, postoperatif epidural analjezide ve kronik ağrı vakalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (10,12,14).

İnfiltrasyon, periferik sinir bloğu, epidural ve spinal blok gibi çeşitli rejijyonel anestezi tekniklerinde %0.125, %0.25, %0.5 ve %0.75'lik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Kullanımı intravenöz rejijyonel anestezi için uygun değildir. Epidural enjeksiyonlarında etki yaklaşık 20 dakikada yerleşmekte ve 3-5 saat kadar sürmektedir. Yüksek doku afinitesi bulunması nedeniyle etki süresi vazokonstriktörlerle belirgin olarak değişmez. Spinal anestezi amacıyla kullanıldığında etki 5 dakika içinde başlamakta ve 2-3 saat cerrahi

anestezi devam etmektedir (12,14). Brakiyal plexus bloklarında ise etki 20-30 dakikada başlamakta ve ortalama 10 saat sürmektedir (10).

Diğer amid yapılı LA gibi karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri ve ilacın çok küçük bir miktarı değişmeden idrarla atılır.

Sistemik Toksisite

Konvülziyon, koma ve solunum depresyonu plazma bupivakain düzeyi 2-4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ olduğunda gerçekleşmektedir (14). Genel uygulamada maksimum tek doz 150 mg (2 mg/kg), günlük maksimum doz 400 mg (9 mg/kg) kadardır (32).

V. ARTROSKOPİ VE ARTROSKOPİK CERRAHİ

Video teknolojisi, mekanik ve motorlu aletler, lazer teknolojisindeki ilerlemeler, tanısal artroskopi ve artroskopik cerrahiyi cazip hale getirmiştir. Artroskopik işlemler, daha doğru tanı koyabilme ve daha doğru tedavi yapabilme imkanı sağlamakta, daha az dokunun zedelenmesi ve sadece patolojik dokunun çıkarılmasına olanak vermekte, daha az kanama, şişlik, ağrı, enfeksiyon ve komplikasyona neden olmakta ve iyileşme daha çabuk gerçekleşmektedir. Enstrumantasyon, artroskop, kanül, trokar, obturator, ışık kaynağı, video kamera, monitor, prob, küret, yakalayıcı ve kesici gibi aletlerden oluşmaktadır (7).

V.1. Diz eklem artroskopisi endikasyonları (7,91):

1. Diagnostik artroskopi
2. Hemartroz
3. Kilitlenme
4. Tekrarlayan efüzyon
5. Kartilaj yaralanması

6. Menisküs yırtılmaları
7. Bağ lezyonları
8. Sebebi belli olmayan diz ağrısı
9. Operasyon endikasyonunun kontrolü
10. Daha önce yapılmış operasyonların sonucunun kontrolü
11. Enfeksiyon

V.2. Diz Eklemine Anatomisi (7)

Diz eklemi femur kondilleri ve tibia platosu arasında iki kondiler eklem ile patella ve femur arasındaki düz bir eklemden oluşur. Menisküsler temas yüzeyini genişletirler ve eklem yüzeylerinde uyum sağlarlar. Kıkırdakları koruyucu, şok absorbe edici ve yük taşıyıcı özellikleri vardır.

V.3. Diz Eklemine Giriş Yolları (7,94)

Diz artroskopisinde standart giriş yerleri anterolateral, anteromedial ve superolateraldir. Ayrıca, daha nadir olarak da Gillquist tarafından tanımlanan patellar tendon ortasından santral transligamentöz yaklaşım, Patel tarafından tarif edilen midpatellar lateral yaklaşım ve posterior yaklaşımlar da uygulanabilmektedir.

V.4. Diz Artroskopisinde Anestezi Şekli

Diz eklemine artroskopisi genel anestezi altında yapılabileceği gibi; spinal, epidural ve lokal anestezi ile de gerçekleştirilebilir. Genel anestezinin avantajı, tam bir kas gevşemesi sağlanacağından operatörün ligament gevşekliğini doğru olarak test edilebilmesidir. Ayrıca hasta turnikeye ait herhangi bir rahatsızlık duymaz. Rejyonel anestezinin avantajı, her hastanın operasyonu takip etmesine olanak vermesidir. Epidural anesteziden farklı olarak spinal anestezi ile tam bir kas gevşekliği sağlanabilmektedir. Ancak, operasyondan hemen sonra hareket edememe ve postspinal baş ağrısı riski

bulunması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca, hem genel, hem de rejyonel anestezide, eklem sıvısı çevre dokulara basınç yaptığında, hasta ağrı duymaz (30,93).

Lokal anestezi, teknik olarak genel ve rejyonel anesteziden daha kolaydır. Ancak, kas gevşekliğı olmaması, dar eklemlerde menisküs posterior boynuzlarının görüntülenmesinin güç olması ve turnike uygulanamaması veya uygulanması için ilave sinir bloklarının gerekliliğı gibi dezavantajlarından dolayı ancak genel ve rejyonel anestezinin kontrendike olduğı hastalarda uygulanmaktadır (30,93).

Lokal anestezi tekniğinde cilt hazırlığı yapıldıktan sonra, artroskop giriş bölgesine her bir insizyon yerine 5-10 ml, eklem boşluğına da 50 ml olmak üzere toplam 80 ml % 0.5'lik lidokain verilir (8). Enjeksiyonu yapan şahıs, eklem boşluğına girdiğinde şırınganın pistonunun adeta boşaldığını hisseder. İğne ucunun eklem boşluğunda olduğunun kontrolü, şırınganın iğneden ayrılmasıyla da yapılabilir. İğnenin dışarıdaki serbest ucundan çözeltinin geri damlaması enjeksiyonun eklem boşluğı içine yapıldığını kanıtlar (30,93).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ortopedi ameliyathanesinde, 2003/48 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif artroskopik menisektomi yapılacak ASA I-II risk grubundaki, 18-70 yaş ve 50-90 kg arasındaki 60 olgu dahil edildi. İşlem öncesi olgulara, ağrı şiddetini değerlendirebilmek için kullanılacak olan visual analog skala (VAS) ve yapılacak araştırma hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

Operasyondan önce uzun dönem analjezik tedavi alanlar, son 24 saat içinde analjezik kullananlar, ciddi kardiyovasküler sistem veya solunum sistemi hastalığı bulunanlar, nörolojik hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara, lokal anesteziyelere ve opioidlere allerjisi veya kontrendikasyonu bulunan olgular, çalışma ilaçlarının vasküler absorpsiyonunun artışına neden olma olasılığı nedeniyle cerrahi debridman veya sinovektomi yapılacak olgular, postoperatif intraartiküler drenaj uygulanan olgular, mide veya duodenal ülser anamnezi bulunanlar, epilepsi hikayesi olanlar, monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) grubundan ilaç kullananlar, onayı alınmayan veya kooperasyon kurulamayan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Tüm olgular operasyondan en az 8 saat önce aç bırakıldı ve premedikasyon uygulanmadı. Olguların tümüne operasyon öncesi el sırtından 18G intravenöz (iv) kanül takılarak 5 ml kg⁻¹ Ringer laktat solusyonu verildi. Tüm olguların operasyondan önce kalp atım hızı (KAH), arteriyel kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorize edildi (Physiogard SM 785, 1995, France).

Operasyondan önce olguların ağrı şiddeti VAS ile değerlendirildi. Olgudan, alt ve üst sınırları sırasıyla “0= Hiç ağrı yok” ve “10= Dayanılmaz ağrı” olarak tanımlanan ve horizontal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki çizgi üzerinde, ağrısının şiddetine uyan bölgeyi işaretlemesi istendi (100). Preoperatif dönemde çalışma ilacı uygulanmadan önce olguların istirahat halinde ve opere edilecek dizin fleksiyona getirilmesiyle hareket sonrası VAS değerleri ölçüldü.

Olgular randomize olarak 20’şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Çalışma gruplarının randomizasyonu grup numarası içeren kartların çekilmesi ile gerçekleştirildi.

Grup I (Kontrol): Olgulara operasyonun sonunda ia 20 ml % 0.25 bupivakain (Marcaine® flakon % 0.5 20 ml enjektabl solusyon, Astra Zeneca, Eczacıbaşı, Türkiye) uygulandı. Enjekte edilen solusyon 10 ml % 0.5 izobarik bupivakain ve 10 ml serum fizyolojik (SF) karıştırılarak elde edildi.

Grup II: Olgulara operasyonun sonunda ia 20 ml % 0.25 bupivakain ve 100 mg tramadol hidroklorür (Contramal® 100 mg 2 ml ampul, Abdi İbrahim, Türkiye) uygulandı. Enjekte edilen solusyon 10 ml % 0.5 bupivakain, 2 ml tramadol hidroklorür ve 8 ml SF karıştırılarak elde edildi.

Grup III: Olgulara operasyondan 30 dk önce ia 20 ml SF içinde 100 mg tramadol hidroklorür verildi ve operasyonun sonunda ia 20 ml % 0.25 bupivakain uygulandı.

Gruplarda uygulanan ia çalışma solusyonları Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I. Gruplarda uygulanan intraartiküler solusyonlar

	Grup I	Grup II	Grup III
Operasyondan 30 dk önce	-	-	100 mg tramadol ia 20ml SF içinde
Operasyon bitiminde	ia 20 ml %0.25 bupivakain	100 mg tramadol ia 20 ml %0.25 bupivakain içinde	ia 20 ml %0.25 bupivakain

İntraartiküler enjeksiyonlar cerrah tarafından diz bölgesinde asepsi sağlandıktan sonra gruba göre operasyondan 30 dk önce ve artroskopi sonunda dizin lateralinden sinoviyal boşluk içine girilerek yapıldı (Resim 1). Operasyonun sonunda yapılan enjeksiyondan sonra diz çevresine sıkı bandaj uygulandı.

**Resim 1: Solusyonların intraartiküler enjeksiyonu**

Tüm hastalara standard genel anestezi uygulandı. İndüksiyonda 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil (Fentanyl citrate®, Abbott , Türkiye), 20 mg lidokain (Aritmal®, Biosel, Türkiye) ve 2 mg kg^{-1} propofol (Propofol %1 Fresenius ®, Fresenius Kabi, Türkiye) yapıldıktan sonra, idamede 6-10 mg $\text{kg}^{-1} \text{st}^{-1}$ propofol infüzyonla verildi. Hastalar operasyon sırasında maskeyle O_2 / hava ile ventile edildi. İşlem boyunca spontan ventilasyon idame ettirildi. Kan basıncı ve kalp atım hızı kontrol değerin %25 üzerine çıktığında 30 mg propofol iv bolus uygulandı. Operasyona başlamadan önce 5 ml %1' lik lidokain solusyonu cilt, ciltaltı dokuya, cerrahi bölgeye cerrah tarafından infiltre edildi. İşlem sonunda toplam kullanılan propofol miktarı, cerrahi ve anestezi süresi ve ilave kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Olguların KAH, OAB ve SpO_2 değerleri işlemden önce (kontrol değeri) ve işlem süresince ilk 20 dakika süresince 5 dakikada bir, daha sonra 10 dakikada bir kaydedildi.

Olgular postoperatif dönemde ilk 1 saat derlenme ünitesinde ve takip eden dönemde 24. saate kadar serviste izlendi. Olgularda ağrı takibi postoperatif 1., 2., 4., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde istirahat halinde ve hareket sonrası (opere diz fleksiyona getirilerek) VAS ile değerlendirildi.

Postoperatif dönemde olgulara ağrı duyduklarında ($\text{VAS} > 4$ olduğunda) intramuskuler (im) 75 mg diklofenak sodyum (Dikloron®, Deva, Türkiye) yapıldı. Maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde diklofenak sodyum uygulandı. Bu yetersiz kaldığında 500 mg oral parasetamol (Parol®, Atabay, Türkiye) verildi. İlk analjezik ihtiyacının olduğu zaman ve postoperatif ilk 24 saat boyunca tüketilen toplam analjezik miktarı kaydedildi. Analjezi süresi, cerrahi bitiminden ilk diklofenak sodyum talebine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Ayrıca postoperatif 1., 2., 4., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde olguların sedasyon skoru Ramsay Sedasyon Skalası (Tablo II) ile değerlendirildi (54). Aynı saatlerde olguların OAB, KAH ve solunum sayısı kaydedildi.

Tablo II: Ramsay Sedasyon Skalası (54)

1: Ajite, yerinde duramayan
2: Koopere, oryante
3: Sadece söylenenlere yanıt
4: Hafif glabellar dokunma veya sesli işitsel uyarıya faal yanıt
5: Hafif glabellar dokunma veya sesli işitsel uyarıya zayıf yanıt
6: Hafif glabellar dokunma veya sesli işitsel uyarıya yanıt yok

Olgular postoperatif dönemde yan etki yönünden takip edildi. Bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali, ağız kuruluğu, solunum depresyonu, allerjik reaksiyon, kaşıntı, döküntü, hipotansiyon ve idrar retansiyonu meydana geldiğinde kaydedildi. Postoperatif bulantı ve kusması olan olgulara 0.15 mg kg^{-1} i.v. metoklopramid hidroklorür (Metpamid®, Yeni, Türkiye) verildi.

Yirmidört saatin sonunda olgulardan hasta memnuniyetini 0: yetersiz, 1: vasat, 2: iyi, 3: çok iyi, 4: mükemmel olarak değerlendirmesi istendi.

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standard sapma (Ort $\pm$ SS) olarak sunuldu. Demografik veriler, anestezi süresi, operasyon süresi, ilk analjezi ihtiyacı, toplam kullanılan propofol miktarı, propofol infüzyon miktarı, gruplar arası tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldı. Farklılık olması durumunda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. KAH, OAB ve tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, OAB ve verilerinin grup içi kontrol değerleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstirahat ve hareketteki VAS, Ramsay sedasyon skorlaması, ilk 6, 12, 24 saatte uygulanan analjezik sayısı verileri gruplar arası eşzamanlı Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Farklılık olması durumunda gruplar arası Bonferroni düzeltmeli Mann Witney-U testi ile karşılaştırıldı. Hasta memnuniyeti verilerinin gruplar arası karşılaştırılmasında kikare testi kullanıldı. İstirahat ve hareket halindeki VAS ve Ramsay sedasyon skorlaması verilerinin grup içi kontrol değerleri Wilcoxon X işaret testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, ameliyat edilen diz, turnike kullanılması, ek analjezik kullanan kişi sayısı ve postoperatif yan etki oranlarının gruplar arası karşılaştırılmasında kikare ve Fisher kesin kikare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 60 olgunun demografik özellikleri, ASA dağılımları, operasyon ve anestezi süreleri Tablo III'te verildi. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi.

Tablo III: Grupların demografik özellikleri, ASA dağılımları, operasyon ve anestezi süreleri [Ort $\pm$ SS(min-maks)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Cinsiyet (E/K)	5/15	7/13	10/10
Yaş (yıl)	45.4 $\pm$ 15.6 (19-68)	43.0 $\pm$ 12.1 (17-57)	40.6 $\pm$ 14.3 (17-69)
Ağırlık (kg)	71.7 $\pm$ 9.8 (60-88)	74.3 $\pm$ 11.4 (48-90)	71.20 $\pm$ 10.8 (55-90)
Boy (cm)	164.6 $\pm$ 10.2 (154-188)	163.6 $\pm$ 6.9 (150-176)	167.0 $\pm$ 11.0 (149-196)
ASA (I/II)	12/8	16/4	15/5
Diz (sol/sağ)	10/10	9/11	7/13
Turnikesiz/Turnikeli	7/13	12/8	10/10
Anestezi süresi (dk)	32.6 $\pm$ 12.6 (16-55)	29.6 $\pm$ 11.6 (15-57)	34.5 $\pm$ 12.9 (14-60)
Operasyon süresi (dk)	25.1 $\pm$ 12.0 (10-52)	25.3 $\pm$ 10.4 (13-47)	28.8 $\pm$ 11.8 (12-51)

Olgular; kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmezken; grup içi karşılaştırmalarda Grup I' de ve Grup II' de 5, 10 ve 15. dakikalarda ölçülen KAH değerleri, preoperatif ölçülen kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi, ancak bu azalma klinik sınırlar içinde seyretti ($p<0.05$). Grup III' te preoperatif ölçülen kontrol KAH değeri intraoperatif 5 ve 10. dakikalarda ölçülen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo IV) ($p<0.05$).



Tablo IV: Grupların kalp atım hızları açısından karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS(min-maks)]

KAH (atım dk⁻¹)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Preop. (Kontrol)	80.2 $\pm$ 13.7 (55-117)	83.1 $\pm$ 13.3 (56-112)	80.1 $\pm$ 14.1 (61-103)
İntraop. 5.dk	71.4 $\pm$ 9.6 ^a (60-98)	73.1 $\pm$ 11.8 ^a (56-104)	69.3 $\pm$ 10.0 ^a (52-87)
İntraop. 10.dk	70.6 $\pm$ 8.4 ^a (56-92)	73.2 $\pm$ 10.8 ^a (60-101)	69.5 $\pm$ 11.8 ^a (51-92)
İntraop. 15.dk	69.5 $\pm$ 8.2 ^a (50-85)	71.6 $\pm$ 10.6 ^a (56-94)	71.5 $\pm$ 10.3 (53-88)
Postop. 1.saat	73.2 $\pm$ 11.3 (60-102)	73.9 $\pm$ 12.8 (60-115)	73.8 $\pm$ 12.2 (50-96)
Postop. 2.saat	76.9 $\pm$ 8.3 (61-88)	76.9 $\pm$ 6.3 (64-92)	74.4 $\pm$ 7.1 (60-88)
Postop. 4.saat	76.6 $\pm$ 5.9 (64-88)	77.9 $\pm$ 6.8 (64-88)	75.8 $\pm$ 7.8 (60-88)
Postop. 6.saat	78.5 $\pm$ 5.8 (62-88)	78.0 $\pm$ 7.8 (60-92)	76.9 $\pm$ 6.8 (56-84)
Postop. 8.saat	78.8 $\pm$ 6.1 (62-84)	79.9 $\pm$ 6.1 (70-88)	79.2 $\pm$ 6.9 (58-84)
Postop. 12.saat	79.7 $\pm$ 6.0 (72-96)	79.4 $\pm$ 4.4 (68-88)	80.0 $\pm$ 5.1 (70-88)
Postop. 24.saat	79.1 $\pm$ 6.4 (68-92)	79.9 $\pm$ 6.8 (62-88)	79.4 $\pm$ 5.5 (64-88)

a: p<0.05 (grup içi kontrol değerine göre)

Ortalama arteriyel kan basıncı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında postoperatif 1. saatte ölçülen değerler Grup III' te Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Grup içi ölçümler karşılaştırıldığında; Grup I' de intraoperatif 5, 10 ve 15. dakikalarda ve postoperatif 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde ölçülen değerler, kontrol OAB değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0.05$). Grup II' de OAB' de kontrol değerine göre, intraoperatif 5, 10 ve 15. dakikalarda ve postoperatif 2, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma bulundu ($p<0.05$). Grup III' te ise kontrol OAB değeri ile karşılaştırıldığında; intraoperatif 5, 10 ve 15. dakikalarda ve postoperatif 1, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde ölçülen değerlerde anlamlı şekilde azalma saptandı (Tablo V) ($p<0.05$).

**Tablo V: Grupların ortalama arteriyel kan basınçlarının karşılaştırılması [Ort
±SS(min-maks)]**

OAB (mmHg)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Preop. (Kontrol)	104.50±9.52 (88-122)	108.10±15.9 (86-139)	100.4±13.4 (83-133)
İntraop. 5.dk	78.55±11.22 ^a (57-97)	85.4±15.7 ^a (59-131)	82.4±18.6 ^a (63-128)
İntraop. 10.dk	85.00±11.80 ^a (70-109)	88.1±13.8 ^a (68-117)	82.5±14.7 ^a (63-111)
İntraop. 15.dk	88.20±12.40 ^a (67-107)	94.0±15.5 ^a (72-124)	85.6±13.1 ^a (68-111)
Postop. 1.saat	94.3±11.3 (74-116)	100.0±12.8 (69-125)	88.7±8.2 ⁺ (69-120)
Postop. 2.saat	84.9±9.4 ^a (61-97)	87.3±8.2 ^a (64-108)	87.5±8.4 (60-105)
Postop. 4.saat	85.7±8.9 ^a (64-108)	88.7.0±8.7 (64-118)	82.8±9.8 ^a (60-98)
Postop. 6.saat	84.3±8.8 ^a (62-103)	88.5±8.7 ^a (60-98)	86.2±7.8 ^a (62-96)
Postop. 8.saat	83.3±8.1 ^a (62-98)	89.0±7.1 ^a (63-102)	84.8±7.9 ^a (61-101)
Postop. 12.saat	83.2±7.0 ^a (61-96)	88.4±6.4 ^a (61-104)	84.9±7.1 ^a (63-102)
Postop. 24.saat	84.2±7.4 ^a (60-101)	84.9±7.7 ^a (62-102)	81.7±6.5 ^a (64-97)

a: p<0.05 (grup içi kontrol değerine göre)

+: p<0.05 (Grup II'ye göre)

Grupların toplam kullanılan propofol miktarı ve propofol infüzyon miktarı Tablo VI’ da verildi. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi.

Tablo VI: Grupların operasyon süresince kullanılan propofol miktarları açısından karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS(min-maks)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Toplam kullanılan propofol miktarı (mg)	506.8 $\pm$ 150.0 (320-830)	493.7 $\pm$ 123.3 (317-710)	507.6 $\pm$ 116.9 (287-700)
Propofol infüzyon miktarı (mg kg⁻¹st⁻¹)	7.1 $\pm$ 1.7 (4.7-11.1)	6.7 $\pm$ 1.7 (4.3-10.0)	7.2 $\pm$ 1.6 (4.0-9.2)

İlk analjezik ihtiyacı (dk) gruplar arası karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III’ te, Grup I’ e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ($p<0.05$). İlk 6 saatte ve ilk 12 saatte kullanılan analjezik miktarları ve 24 saatte kullanılan toplam analjezik miktarı gruplar arası karşılaştırıldığında Grup II’ de Grup I’ e göre; Grup III’ te ise hem Grup I, hem de Grup II’ ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Ek analjezik kullanan olguların sayısı gruplar arası karşılaştırıldığında ise, Grup III’ teki olguların sayısı hem Grup I’ den, hem de Grup II’ den istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (Tablo VII) ($p<0.05$).

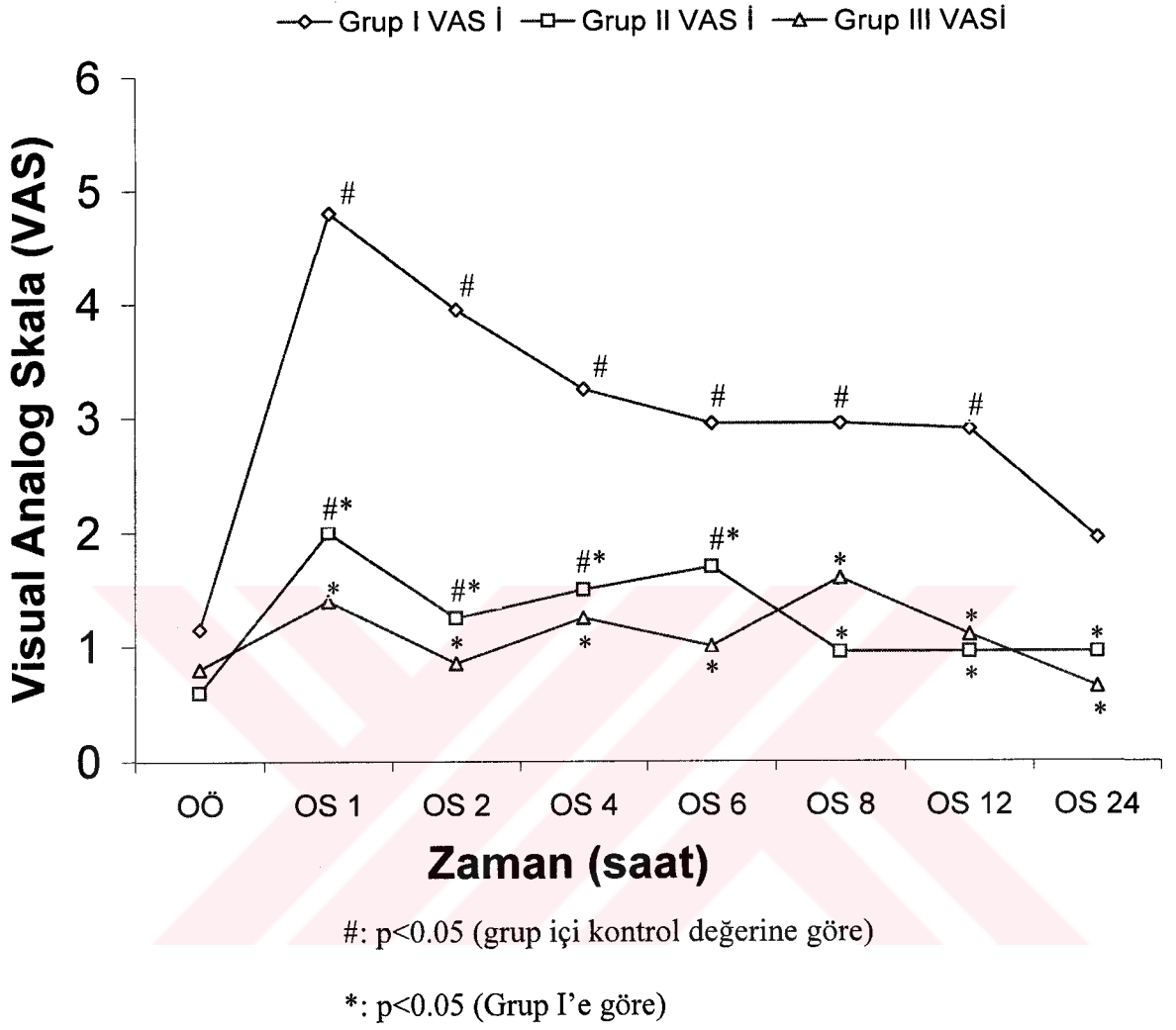
Tablo VII: Grupların ilk analjezik ihtiyacı [Ort $\pm$ SS(min-maks)]ve postoperatif analjezik ihtiyaçları açısından karşılaştırılması [Median $\pm$ SS(min-maks)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
İlk analjezik ihtiyacı (dk)	142.6 $\pm$ 197.7 (10-696)	351.9 $\pm$ 297.4* (60-960)	444.13 $\pm$ 368.4* (30-1028)
İlk 6 saatte kullanılan analjezik miktarı (mg)	75.0 $\pm$ 48.6 (0-150)	33.8 $\pm$ 38.5* (0-75)	11.3 $\pm$ 27.4*,+ (0-75)
İlk 12 saatte kullanılan analjezik miktarı (mg)	108.8 $\pm$ 51.5 (0-150)	52.5 $\pm$ 35.3* (0-75)	22.5 $\pm$ 35.5*,+ (0-75)
24 saatte kullanılan toplam analjezik miktarı (mg)	112.50 $\pm$ 51.8 (0-150)	60.0 $\pm$ 30.8* (0-75)	30.0 $\pm$ 37.5*,+ (0-1)
Ek analjezik kullanan olgu sayısı (n)	18/20	16/20	8/20*,+

*: p<0.05 (Grup I'e göre)

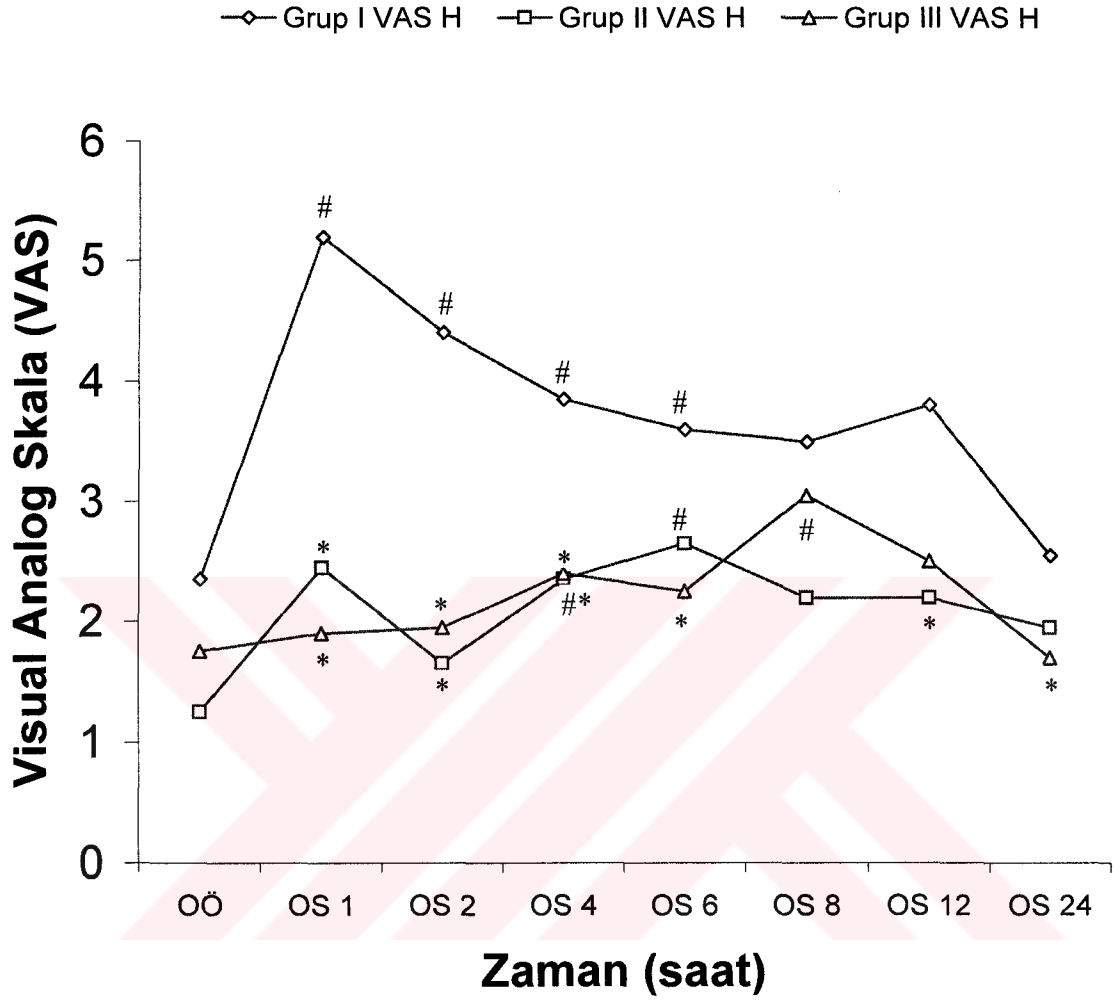
+: p<0.05 (Grup II'ye göre)

Olgular; istirahat halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında, grup içi karşılaştırmalarda, Grup III' te istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; VAS değeri Grup I' de postoperatif 1, 2, 4, 6, 8 ve 12. saatlerde kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu (p<0.05). Grup II' de ise postoperatif 1, 2, 4 ve 6. saatlerde kaydedilen VAS değerleri, kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu (p<0.05). İstirahat halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; Grup II ve Grup III' ün postoperatif 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri Grup I' in VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (Şekil 5) (p<0.05).



Şekil 5: Grupların istirahat halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri

Olgular; hareket halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında, grup içi karşılaştırmalarda, Grup I' de postoperatif 1, 2, 4 ve 6 saatlerdeki VAS değerleri kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu ($p<0.05$). Grup II' de postoperatif 4 ve 6. saatlerde kaydedilen VAS değerleri, kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu ($p<0.05$). Grup III' te ise postoperatif 8. saatte kaydedilen VAS değeri, kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu ($p<0.05$). Hareket halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; Grup II' nin postoperatif 1, 2, 4 ve 12. saatlerdeki VAS değerleri Grup I' in VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Grup III' n postoperatif 1, 2, 4, 6 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri Grup I' in VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (şekil 6) ($p<0.05$).



#: $p < 0.05$ (grup içi kontrol değerine göre)

*: $p < 0.05$ (Grup I'e göre)

Şekil 6: Grupların hareket halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri

Olgular yan etkiler açısından karşılaştırıldığında; kusma, alerji, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu her üç grupta da görülmezken; bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali ve hipotansiyonun görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Graplarda postoperatif dönemde görülen yan etkilerin insidansı (%)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Bulantı	0	0	2 (%10)
Kusma	0	0	0
Baş dönmesi	0	2 (%10)	0
Baş ağrısı	0	0	2 (%10)
Uyku hali	0	1 (%5)	0
Allerji	0	0	0
Ağız kuruluğu	0	0	0
Hipotansiyon	1 (%5)	0	1 (%5)
İdrar retansiyonu	0	0	0
Solunum depresyonu	0	0	0

Grupların Ramsay Sedasyon Skalası açısından karşılaştırılması Tablo IX' da verilmiştir. Hem grup içi, hem de gruplar arası karşılaştırmada sedasyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo IX: Grupların Ramsay Sedasyon Skalası açısından karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS(min-maks)]

RSS	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Preoperatif (Kontrol)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.1 $\pm$ 0.5 (2-4)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 1.saat	2.1 $\pm$ 0.2 (2-3)	2.1 $\pm$ 0.2 (2-3)	2.1 $\pm$ 0.2 (2-3)
Postoperatif 2.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 4.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 6.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 8.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 12.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)
Postoperatif 24.saat	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)	2.0 $\pm$ 0.0 (2-2)

Grupların hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması Tablo X' da verilmiştir. Grup II ve Grup III' teki hastaların, Grup I' e göre, uygulanan anestezi tekniğinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla memnun kaldıkları saptandı ($p<0.05$). Grup II ve Grup III'te uygulanan anestezi tekniğini iyi bulanların yüzdesi Grup I'e göre anlamlı şekilde düşük, mükemmel bulanların yüzdesi anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo X: Grupların hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması (%)

Hasta Memnuniyeti	Grup I (n=20)	GrupII (n=20)	Grup III (n=20)
2	11 (%55.0)	1 (%5.0)*	0*
3	8 (%40.0)	12 (%60.0)	12 (%60.0)
4	1 (%5.0)	7 (%35.0)*	8 (%40.0)*

*: p<0.05 (Grup I'e göre)



TARTIŞMA

Çalışmamızda artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda ia bupivakain ve tramadol uygulamasının analjezik etkileri ve preemptif ia tramadolün etkinliği gösterilmiş; postoperatif dönemde tüketilen toplam analjezik miktarı ve ek analjezik kullanan olguların sayısı preemptif grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

İntraartiküler lokal anestezikler içinde uzun etki süresi nedeniyle bupivakain sıklıkla tercih edilmektedir (77). İntraartiküler olarak kullanılan bupivakainin dozu ve konsantrasyonu analjezik etkide önemli bir faktördür. Smith ve ark. (86) intraartiküler 150 mg %0.5' lik bupivakain ile salin solusyonunu karşılaştırmışlar ve bupivakain ile postoperatif analjezik ihtiyacının daha düşük ve taburculuğun daha erken olduğunu bulmuşlardır. Geutjens ve Hambidge (24) ise 10 ml %0.5'lik bupivakaini, Allen ve ark (4) da 30 ml %0.25'lik bupivakaini intraartiküler yolla uygulamışlar ve erken postoperatif dönemde analjezi sağlandığını göstermişlerdir.

Meinig ve ark. (59) tek doz intraartiküler bupivakain uygulayarak plazma bupivakain düzeylerini ölçmüşler ve rutin klinik uygulamada 150 mg ve altındaki dozlarda bupivakainin farmakolojik olarak güvenle kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. Enjeksiyondan 20-30 dk sonra pik plazma konsantrasyonunu $0.625 \pm 0.225 \mu\text{g ml}^{-1}$ bulmuşlardır, ki bu değer toksik plazma düzeyi olan $2-4 \mu\text{g ml}^{-1}$ ' den oldukça düşük bir değerdir (59). Wasudev ve ark (102) da önemli bir sinoviyal cerrahi girişim yapılmadığı sürece 225 mg doz ile plazma düzeyinin yükselmediğini göstermişlerdir. Ancak sinoviyal cerrahi girişimlerde toksik düzeye yakın plazma bupivakain düzeyleri tespit ettikleri için doz kısıtlamasının yapılmasının uygun olacağını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca yapılan bir

hayvan çalışmasında bupivakainin % 0.5 ve altındaki konsantrasyonlarda eklem kartilajına zararlı olmadığı da gösterilmiştir (64).

İntraartiküler bupivakainin etkili olduğunun gösterildiği çalışmalarda bupivakain %0.25-0.5 konsantrasyonlarda ve 20-40 ml volümde kullanılmıştır (4,11,13,24,36,39,86,87). Biz de çalışmamızda intraartiküler uygulama için güvenli ve etkili olduğu gösterilen dozda, 20 ml %0.25'lik bupivakain kullandık ve toksik plazma düzeyi beklenmeyen bir dozda kullandığımız için bupivakainin plazma düzeyine bakmadık. Hastalarımızın hiç birinde bupivakaine bağlı bir toksik reaksiyona rastlamadık. Pooni ve ark. (68) da 20 ml'nin üzerindeki volümlerde ilacın tamamının enjekte edilmesinin daha zor olabileceğini ve eklem boşluğunda intraartiküler basıncı artırarak ilacın absorbiyonunu arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz de 20 ml'yi intraartiküler enjeksiyon için kabul edilebilir bir volüm olarak düşündük.

Bunun yanında ia bupivakain ile yeterli analjezik etkinin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır (31,60). Bu çalışmalarda kullanılan bupivakainin volüm ve konsantrasyonunun, çalışma metodunun, perioperatif dönemde kullanılan diğer ilaçların bunda sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (77).

İntraartiküler bupivakain enjeksiyonu güvenli ve etkili olmakla beraber, etki süresi kısadır. Artroskopi sonrasında erken postoperatif dönemde, genellikle postoperatif ilk 1-4 saat, bupivakainin analjezik etkisinin olduğu gösterilmiştir (6,11,13,36,39,87). Çalışmamızda erken postoperatif dönemde analjezi sağlamak amacıyla bütün olgulara ia bupivakain uygulanmıştır. Sadece ia bupivakain uygulanan kontrol grubunda 142.6 ± 197.7 dk olarak saptanan analjezi süresi yapılan benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Raja ve ark. (72) bupivakainin diz ekleminden uzaklaşmasını engellemek ve kan düzeylerinin yükselerek toksik seviyelere ulaşmasını önlemek için intraartiküler solusiyona

epinefrin eklemişler, ancak epinefrinin inflamasyonu baskılayarak periferik opioid reseptörlerinin aktivasyonunu engelleyeceğini ve buna bağlı olarak da analjeziyi azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buradan yola çıkarak, çalışmamızda grupların ia solusyonlarına epinefrin katılmamıştır.

Artroskopik işlemin niteliği de postoperatif analjezi etkinliğini değerlendiren çalışmalarda önemlidir. Diagnostik artroskopilerde postoperatif minimal analjezi ihtiyacı olmakta ve analjezik etkinliği değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ağrı hiç olmadığında veya az olduğunda analjeziyi göstermek de zorlaşmaktadır (61). Geutjens ve Hambridge'in (24) çalışmasında serum fizyolojik solusyonu verilen kontrol grubunun postoperatif 10 saat süreyle analjezik ihtiyacı olmamıştır. Daha ağırlı artroskopik cerrahi işlemlerde analjezik etkinliğin farkının daha iyi görülebileceği ileri sürülmüştür (38). Biz de çalışmamızda sadece artroskopik menisektomi yapılacak vakaları dahil ederek bu farkı ortadan kaldırmayı amaçladık.

İlk defa, Levine ve Taiwo (50) opioid reseptörlerinin periferik sinir uçlarındaki varlığını göstermişlerdir. Artroskopik diz cerrahisi geçirecek olan hastaların sinoviyal sıvısı gibi inflamasyon olan periferik dokularda lokal opioid resptörlerinin bulunduğunu destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır (89). Lawrence ve ark. (48) inflame sinoviyal dokudan alınan biyopsilerin immünohistokimyasal analizleriyle naloksonun sinoviyumda spesifik bağlanma bölgelerini göstererek opioid reseptörlerinin varlığını kanıtlamışlardır. Ancak günümüzde halen periferde serotonerjik ve adrenerjik reseptörlerin bulunduğunu destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

Stein ve ark.'nın (90) artroskopik diz cerrahisi yapılan hastalarda intraartiküler morfinin analjezik etkisini göstermeleriyle, opioidler intraartiküler yolla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tramadol selektif olarak μ -reseptörleri üzerinden zayıf opioid agonistik etki göstererek noradrenalin ve serotonin geri alımını zayıf olarak inhibe eder (17,51,71,82). Diğer opioidlerden farklı olarak α_2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek noradrenalin geri alımını da etkili bir şekilde inhibe eder (17,51,71,82). Periferik tramadol etkisinin incelendiği Kapral ve ark.'nın (40) çalışmasında, mepivakaine 100 mg tramadol eklenerek aksiller brakial pleksus bloğu yapılmış ve sensoriyal blok süresinin uzadığı görülmüştür. Bu çalışmada tramadolün periferik sinir uçlarında klonidin gibi etki ettiği ve brakiyal pleksus bloğunda mepivakaine yararlı bir adjuvan olabileceği sonucuna varılmıştır (40).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tramadolün lokal anestezik etkisinin de bulunduğu gösterilmiştir (1,5,65,66). İntradermal yolla uygulandığında 0.5 ml 25 mg tramadolün, 5 mg %1'lik lidokaine benzer şekilde 15 dk süreyle "pinprick", hafif dokunma ve soğuk duyusunu azalttığı gösterilmiştir (66). Yine intradermal %5'lik tramadolün lokal anestezik etkisinin prilokaine benzer olduğu, ancak lokal yan etkilerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). Pang ve ark.'nın (65) çalışmasında 50 mg tramadolün propofolün enjeksiyon ağrısında etkili olduğu bulunmuştur. İntravenöz rejyonel anestezide lidokaine ilave edildiğinde sensoriyal blok etki başlama zamanının kısaldığı gösterilmiş ve tramadolün lokal anesteziklerin etkisini modifiye edebileceği ileri sürülmüştür (1).

Artroskopik diz cerrahisinden sonra analjezi amacıyla tramadolün intraartiküler yolla verilmesine ait az sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3,46,53). Likar ve ark.'nın (53) operasyon sonunda ia 1 mg morfin ve 10 mg tramadolü karşılaştırdıkları çalışmalarında,

morfinle postoperatif 2. saatte daha fazla olmak üzere her iki ajanla da analjezi sağlanmıştır, ancak çalışmalarında kontrol grubu kullanılmamıştır.

Akıncı ve ark.'nın (2) genel anestezi altında artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında, ia 50 mg tramadol, 5 mg morfin ve salin karşılaştırılmış; tramadol ve morfinle benzer analjezik etkinlik görülmüş, ancak ilk analjezik ihtiyacı morfinle istatistiksel olarak anlamlı uzun bulunmuştur.

Kürşad ve ark. (46) da artroskopik diz cerrahisinden sonra ia 50 mg tramadol ile 5 mg morfini karşılaştırmışlardır. Postoperatif dönemde ia morfinle, ia tramadole göre daha iyi bir analjezi elde etmişlerdir.

Alagöl ve ark.'nın (3) yaptıkları çift kör prospektif çalışmada, intraartiküler tramadolün optimum dozu, analjezik etkinliği ve yan etkileri araştırılmıştır. Genel anestezinin uygulandığı vakalara operasyon sonunda intraartiküler ve iv yolla 100 mg, 50 mg ve 20 mg tramadol ve salin verilmiştir (3). İntraartiküler uygulamadan sonra, aynı dozda iv uygulamaya göre daha fazla analjezik etki görülmüş ve ilacın absorpsiyonunun çok kısıtlı olduğu ve intraartiküler uygulanan tramadolün etki mekanizmasının sistemik etkiye bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. 10 mg ia tramadolün ağrı tedavisinde yeterli olmadığını ve 24 saatlik toplam tüketilen analjezik miktarında fark olmasa da, 100 mg tramadol ile mükemmel analjezi sağlandığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, bu doz çalışması ile uyumlu olarak 100 mg ia tramadol kullandık.

Çalışmamızda; ilk analjezi ihtiyacı, operasyon bitiminde bupivakain ve tramadol verilen Grup II'de, sadece bupivakain verilen Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu (351.9 ± 297.4 dk'ya karşılık 142.6 ± 197.7 dk). Tramadol uyguladığımız grupta bulunan ilk analjezi zamanı, literatürde ia 50 mg verilen Akıncı ve ark.'nın (2) ve Kürşad ve ark.'nın (46) çalışmalarından uzun, 100 mg verilen Alagöl ve

ark.'nın (3) çalışmasından kısa bulunmuştur. Alagöl ve ark.'nın (3) kullandıkları dozla aynı dozu kullandığımız halde çalışmamızda daha kısa analjezi süresi bulmamızı, çalışmalarına çok çeşitli artroskopik girişim yapılan hastaları dahil etmelerine bağlamaktayız. Postoperatif VAS değerlerine bakıldığında değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir, ki bu da daha az ağrılı işlemlerin yapıldığını düşündürülebilir.

Kümülatif analjezik kullanımlarına bakıldığında, ilk 6 saat, ilk 12 saat ve 24 saatlik toplam kullanılan analjezik miktarı operasyon bitiminde bupivakain ve tramadol verilen Grup II'de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Postoperatif dönemde tüm ölçüm zamanlarında istirahat halindeki VAS değerleri ve postoperatif 1, 2, 4 ve 12. saatlerde hareket halindeki VAS değerleri operasyon bitiminde bupivakain ve tramadol verilen Grup II'de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Tüm bu sonuçlarımızdan tramadolün intraartiküler uygulamasıyla belirgin analjezik etkisinin olduğu görülmektedir.

Diz artroskopilerinde kanama miktarını azaltmak ve cerrahi görüşü arttırmak için turnike kullanılabilmektedir (92). İntraartiküler enjeksiyondan 10 dk sonra turnikenin indirilmesi ile, hem enjekte edilen ilacın periferik reseptörlere bağlanmasının arttırılabileceği, hem de daha yüksek dozlarda ilaç kullanılabileceği ileri sürülmüştür (36,96). Hastanemizin ortopedi kliniğinde rutin olarak tüm hastalara turnike uygulanmamaktadır. Gruplar arası fark oluşumunu önlemek amacıyla turnike kullanılan olguların turnikelerini operasyon biter bitmez, enjeksiyondan hemen sonra indirdik. Turnike uygulanan vakalarda ilaçların reseptörlerle ilişkilerinin artmasını önleyip ilaç etkinliğini azalttığımız halde, vakalar arasında oluşabilecek farkı da ortadan kaldırmayı amaçladık. Çalışmamızda turnike uygulanmayan vakalarda cerrahi sahada kanama gibi istenmeyen etkilerle karşılaşılmaı.

Cerrahi travmanın hem periferik, hem de santral sinir sisteminde, uzamış değişikliklere neden olabileceğini gösteren klinik kanıtlar bulunmaktadır (103). Periferik sensitizasyon, afferent periferik terminaldeki nosiseptörün eşikini düşürerek; santral hipersensitivite de spinal nöronların uyarılabilirliğini artırarak oluşmaktadır (103). Ağrılı uyarandan önce analjeziklerin kullanımı esasına dayanan preemptif analjezi, hipersensitizasyon oluşumunu ve postoperatif ağrının amplifikasyonunu önlemektedir (103). McQuay ve ark. (57) ortopedik cerrahi geçirecek olan hastalarına cerrahiden önce opioid uyguladıklarında, analjezi süresinin daha uzun, postoperatif analjezik kullanımının daha az olduğunu göstermişlerdir. Kiss ve Killian'ın (44) lumbal disk operasyonu geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada da preemptif opioid kullanımının etkinliği gösterilmiştir. Preemptif uygulamanın ilk analjezik kullanımı için geçen süreyi uzattığı ve postoperatif dönemde kullanılan toplam analjezik miktarını azalttığı bulunmuştur (44). Benzer şekilde abdominal histerektomi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada da preemptif opioid kullanımının postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (80).

Son yıllarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile premedikasyon, rejyonel anestezi tekniği, hasta kontrollü analjezi uygulaması, oral opioid kullanımı, periferik lokal anestezi enjeksiyonu gibi uygulamaların kombinasyonu ile gerçekleştirilen preemptif multimodal analjezi uygulamasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (56,81).

Preemptif analjezi amacıyla, lokal anestetikler, opioidler, NSAİİ, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, α -2 reseptör agonistleri tek başlarına veya kombine edilerek lokal infiltrasyon, sinir blokları, epidural, intratekal veya sistemik olarak kullanıldığı halde (26,42), intraartiküler yolla preemptif analjezi varlığının araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (19,22,28,78,97). Literatürde, tramadolün az sayıda

çalışmada ia olarak kullanımı bulunduğu halde (2,3,46,53), preemptif olarak ia yolla kullanımı bulunmamaktadır. Çalışmamız, tramadolü ilk defa preemptif ia yolla uygulaması ve etkisini araştırması açısından önemlidir.

Denti ve ark. (19) bupivakain ve morfinin artroskopik ön çapraz bağ cerrahisinden sonra etkin analjezi sağladığını, ve preemptif ia uygulanan morfinin, postoperatif uygulamadan daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Preoperatif ia opioidlerin; cerrahi insizyon, kapsül distansiyonu ve cerrahi rezeksiyona bağlı ağrılı uyarıları önlediğini ileri sürmüşlerdir (19).

Reuben ve Sklar (78), sedasyon ve lokal anestezi altında artroskopik menisektomi geçiren hastalarda cerrahi insizyondan önce ve sonra ia morfin enjeksiyonu uygulayarak analjezik etkilerini karşılaştırmışlardır. Preemptif grupta analjezi süresi daha uzun, 24 saatlik toplam tüketilen analjezik miktarı daha az bulunmuş ve preemptif ia morfinin analjezik etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (78).

Benzer şekilde Tetzlaff ve ark.'nın (97) ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada da preoperatif ia morfin, bupivakain ve epinefrin enjeksiyonu yapılmış ve mükemmel bir postoperatif analjezi sağlandığı gösterilmiştir. Gyrn ve ark. (28) da artroskopik girişimden önce yaptıkları ia bupivakain uygulamasıyla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Fagan ve ark.'nın (22) çalışmasında, genel anestezi altında yapılan artroskopi öncesinde ve bitiminde port bölgesine ve ia yolla toplam 15 ml %0.5 bupivakain ve epinefrin uygulanmış, ancak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada hastalar postoperatif dönemde sadece 60 dk boyunca izlenmiştir (22).

İntraoperatif dönemde yapılan ia lavajın operasyondan önce uygulanan ia ajanları yıkayarak eklemden uzaklaştırabileceği ve dolayısıyla etkinliğini azaltabileceği olasılığına karşı, ia morfin Lundin ve ark. (55) tarafından operasyondan 20 dk önce, Reuben ve Sklar

(78) tarafından ise operasyondan 30 dk önce uygulanmış ve analjezik etkinlik gösterilmiştir. Bu araştırmaları göz önünde bulundurarak biz de çalışmamızda preemtif ia tramadol etkinliğini araştırdığımız Grup III'te ia enjeksiyonu operasyondan 30 dk önce uyguladık. Lokal anesteziğin kendileri de preemtif analjezik etki gösterebileceği için tramadolü salın solusyonu ile kombine ettik.

İlk analjezik ihtiyacı (dk) gruplar arası karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'te, Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu. İlk 6 saatte ve ilk 12 saatte kullanılan analjezik miktarları ve 24 saatte kullanılan toplam analjezik miktarı gruplar arası karşılaştırıldığında Grup II ve Grup III'te, Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu sonuçlardan, preoperatif dönemde uygulanan tramadolün kontrol grubuna göre analjezik etkisinin olduğu ve lavajla yıkamaya rağmen etki edebildiğini görmekteyiz.

Preemtif analjezinin intraoperatif dönemde ihtiyaç duyulan genel anestezi (propofol) miktarını etkileyip etkilemediği incelendiğinde, grupların toplam kullanılan propofol miktarı ve propofol infüzyon miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda ia preemtif tramadol enjeksiyonunun intraoperatif genel anestezi kullanımını azaltıcı etkisi görülmemiştir. Preemtif ia ajanların etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların sadece birinde intraoperatif kullanılan genel anestezi miktarı karşılaştırılmış, ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır (22).

McQuay ve ark. (58) ilk analjezik ihtiyacından çok total analjezik ihtiyacının gerçek preemtif etkiyi göstermekte kullanılan parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. İlk 6 saatte ve ilk 12 saatte kullanılan analjezik miktarları, 24 saatte kullanılan toplam analjezik miktarı ve ek analjezik kullanan olguların sayısı gruplar arası karşılaştırıldığında, preemtif tramadol kullanılan Grup III'te hem Grup I'e, hem de Grup II'ye göre

istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu bulgular, preoperatif dönemde uygulanan ia tramadolün preemptif etkinliğinin bulunduğunu düşündürmektedir. Tüm gruplar içinde sadece kontrol grubundaki bir hastanın, iki defa im diklofenak sodyum yapıldığı halde ilave 500 mg parasetamole ihtiyacı olmuştur.

Hem istirahat, hem hareket halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri preemptif ia tramadol uygulanan grupta, kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak preemptif ia tramadol uygulanan grupla operasyon sonunda ia tramadol uygulanan grup arasında fark yoktu. Hareket halinde preoperatif ve postoperatif VAS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; preemptif tramadol grubunun postoperatif VAS değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu halde operasyon sonunda ia tramadol verilen Grup III ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Preoperatif tramadol enjeksiyonu postoperatif tramadol enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında; intraoperatif tüketilen propofol miktarı, ilk analjezik ihtiyacı, istirahat ve hareket halindeki VAS değerleri açısından anlamlı fark oluşturmamış, ancak postoperatif dönemde tüketilen toplam analjezik miktarı, ek analjezik kullanan olguların sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu bulgular, preemptif tramadolün analjezik olarak etkili olduğunu düşündürmektedir.

Hemodinamik açıdan olgular incelendiğinde tüm gruplarda OAB, hem intraoperatif, hem de postoperatif dönemde kontrol değerine göre düşük seyretti. Kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında anlamlı fark yokken; grup içi karşılaştırmalarda tüm gruplarda erken intraoperatif dönemde ölçülen KAH değerleri, preoperatif ölçülen kontrol KAH değerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Propofolün kardiyovasküler depresan etkisi bilinmektedir. Kardiyovasküler

sistem hastalığından bağımsız olarak sistolik kan basıncı % 25- 40 oranında azalmaktadır. Ortalama ve diyastolik kan basıncında da benzer azalma oluşmaktadır. Anestezi idamesi sırasında propofol infüzyonu kullanıldığında, sistolik kan basıncı indüksiyon öncesi değerden % 20- 30 kadar daha düşük seyretmektedir (9,47,79). Ayrıca propofol santral sempatolitik ve/veya vagotonik etkisiyle barorefleks yanıtı modifiye etmekte ve hipotansiyona taşikardik yanıtı azaltmaktadır (8,47,79). Hemodinamik açıdan görülen değişikliklerin propofole bağlı olduğu, ia uygulamalarla ilgili olmadığı düşünüldü.

Olgular yan etkiler açısından karşılaştırıldığında; kusma, alerji, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu her üç grupta da görülmezken, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Grup II'de 2 olguda baş dönmesi (%10), 1 olguda uyku hali (%5), preemptif grupta da 2 olguda (%10) bulantı, iki olguda baş ağrısı (%10) ve bir olguda (%5) hipotansiyon görülmüştür. Alagöl ve ark.'nın (3) 100 mg tramadol kullandıkları grupta ağız kuruluğu (% 3.3), bulantı (24 saatte 1 defa: %13.3, 24 saatte 2 defa: % 3.3) ve kusma (%6.7) bildirilmiştir. Çalışmamızda kusma görülmemesi ve bulantı oranının daha düşük olması, işlem sırasında kullanılan anestezi yönteminden kaynaklanabilir. Alagöl ve ark.'nın (3) çalışmalarında gruplararası istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı halde bulantı ve kusma ortaya çıkmasını; tramadolün sistemik etkisine değil, artroskopi işlemi sırasında kullanılan anestezi yöntemine bağlamaktayız. İndüksiyonda aynı ajanlar kullanıldığı halde, idamede onlar %2-3 sevofluran ve %50 nitroz oksit kullanmışlardır. Propofol ile karşılaştırıldığında ise sevofluranla daha çok postoperatif bulantı ve kusma olduğu bilinmektedir (33,35,52,63,70). Ayrıca operasyon süresinin çalışmalarında daha uzun olmasının (98.33 ± 10.1 dk'ya karşılık 25.3 ± 10.4 dk) da, bu etkide rolü olabileceğini düşünmekteyiz. İntraoperatif dönemde olguların hiçbirinde yan etki görülmemiştir

Tramadolün en sık görülen yan etkilerinden biri de sedasyondur (17,82). Çalışmamızda gruplar Ramsay Sedasyon Skalası açısından karşılaştırıldığında hem grup içi, hem de gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Genel anesteziye bağlı sedasyon ve tramadole bağlı sistemik etki oluşmadığı görülmektedir. Bilindiği gibi propofol tek enjeksiyondan sonra, hızlı bir redistribüsyona uğrar ve bu nedenle derlenme çok hızlı gerçekleşir. Kan konsantrasyonu $1\mu\text{ ml}^{-1}$ 'ye düştüğünde hasta uyanmakta, 0.5-0.6 $\mu\text{ ml}^{-1}$ olduğunda zaman ve yer oriyantasyonu sağlanmaktadır. Derlenme 3-7 dakika içinde olmaktadır (47). Propofol hem indüksiyon, hem de idamede kullanıldığında ise kısa derlenme süresi daha belirgin olmaktadır (9,18). Biz de hızlı derlenme özelliğine sahip propofolü anestezi indüksiyon ve idamesinde tercih ettik. Bu sayede ia tramadolün olası sistemik yan etkilerini de erken dönemde gözlemeyi amaçladık.

Gruplar hasta memnuniyeti açısından karşılaştırıldığında; Grup II ve Grup III'teki hastaların, Grup I'e göre, uygulanan anestezi tekniğinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla memnun kaldıkları saptandı. Uygulanan anestezi tekniğini mükemmel bulanların yüzdesi Grup II ve Grup III'te, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek; iyi bulanların yüzdesi ise anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Grup II ve Grup III arasında anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ

Çalışmamızda ia olarak kullanılan tramadol ve bupivakain, postoperatif dönemde uygulandığında, önemli bir yan etkiye neden olmadan, tek başına ia bupivakain uygulanan gruba göre analjezi sağlamada daha etkili bulunmuştur.

Preemptif tramadol enjeksiyonu postoperatif tramadol enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında, intraoperatif tüketilen genel anestezi miktarı, ilk analjezi ihtiyacı, istirahat ve hareket halindeki VAS değerleri açısından anlamlı fark oluşturmamış, ancak postoperatif dönemde tüketilen toplam analjezik miktarı ve ek analjezik kullanan olguların sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Böylece, ia tramadol preemptif olarak uygulandığında analjezik etkinliğin daha belirgin hale geldiği söylenebilir.

Sonuç olarak, artroskopik diz cerrahisinde postoperatif etkin ve güvenli analjezi yöntemi olarak preemptif intraartiküler tramadol, diğer analjezi yöntemlerine iyi bir alternatif olabilir.

ÖZET

Bu çalışmada artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler tramadol ve bupivakainin analjezik etkileri ve preemptif tramadolün etkinliği araştırıldı.

Çalışmaya elektif artroskopik menisektomi yapılacak ASA I-II risk grubundaki 60 olgu dahil edildi. Premedikasyon uygulanmayan olguların preoperatif dönemde çalışma ilacı uygulanmadan önce istirahat halinde ve hareket sonrası visual analog skala (VAS) değerleri kaydedildi ve kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorize edildi. Olgular randomize olarak 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı: Grup I'de (Kontrol) operasyonun sonunda i.a. 20 ml % 0.25 bupivakain; Grup II'de operasyonun sonunda i.a. 20 ml % 0.25 bupivakain ve 100 mg tramadol hidroklorür ve Grup III'te operasyondan 30 dk önce i.a. 20 ml izotonik NaCl solusyonu içinde 100 mg tramadol hidroklorür ve operasyonun sonunda ia 20 ml % 0.25 bupivakain uygulandı.

Tüm olgulara standard genel anestezi uygulandı. Olgularda ağrı takibi postoperatif 1., 2., 4., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde istirahat halinde ve mobilizasyon sonrası VAS değerleriyle yapıldı. Postoperatif dönemde olgulara VAS>4 olduğunda i.m. 75 mg diklofenak sodyum yapıldı (maksimum günlük doz 150 mg). Bu yetersiz kaldığında 500 mg oral parasetamol verildi. Ayrıca postoperatif aynı saatlerde olguların sedasyon skoru Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi. Olgular postoperatif dönemde yan etki yönünden takip edildi. 24 saatin sonunda olguların memnuniyeti (0: yetersiz, 1: vasat, 2: iyi, 3: çok iyi, 4: mükemmel) değerlendirildi.

Gruplar arasında intraoperatif kullanılan genel anestezi miktarı, yan etki ve sedasyon skoru açısından fark görülmezken, ilk analjezik ihtiyacı, postoperatif dönemde toplam kullanılan analjezik miktarı, postoperatif istirahat ve hareket halindeki VAS değerleri, Grup

II ve III'te, Grup I'e göre anlamlı şekilde düşük, hasta memnuniyeti de anlamlı şekilde yüksek bulundu. Preemptif tramadol grubu postoperatif tramadol grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif dönemde toplam kullanılan analjezik miktarı ve ek analjezik kullanan olguların sayısı anlamlı derecede düşük bulundu.

Sonuç olarak, ia tramadol ve bupivakain, hem postoperatif hem preoperatif dönemde uygulandığında, önemli bir yan etkiye neden olmadan, tek başına ia bupivakain uygulamasına göre postoperatif analjezi sağlamada daha etkili bulunmuştur. İntraartiküler tramadol preemptif olarak uygulandığında analjezik etkinlik daha belirgin hale gelmiştir.

Artroskopik diz cerrahilerinden sonra etkin ve güvenli analjezi sağlamak amacıyla preemptif intraartiküler tramadolü bir alternatif olarak önermekteyiz.

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the effectiveness of intraarticular bupivacaine and tramadol injection and preemptive intraarticular tramadol in providing pain control after arthroscopic meniscectomy.

Unpremedicated 60 patients between ASA class I or II undergoing arthroscopic meniscectomy were included in the study. Standard monitoring techniques including electrocardiography, blood pressure and pulse oximetry were used. Preoperative VAS scores were obtained from all patients by asking the average intensity of pain at rest and on movement of the knee. Patients were assigned in a randomized manner into three groups: Group I received 20 ml of 0.25% bupivacaine at the end of the operation, Group II received 20 ml of 0.25% bupivacaine and 100 mg of tramadol at the end of the operation and Group III received 100 mg of tramadol diluted in 20 ml of saline solution 30 minutes before skin incision and 20 ml of 0.25% bupivacaine at the end of the operation as well.

All patients received standard total intravenous anesthesia. Postoperative pain scores were evaluated at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours at rest and on movement of the knee using VAS. In case of inadequate analgesia (VAS score greater than 4), patients in all groups received sodium diclophenac, i.m. 75 mg of starting dose as a rescue medication once it was requested and at a maximum dose of 150 mg daily. If this was ineffective they received 500 mg of paracetamol orally. Sedation score of the patients were evaluated using Ramsay Sedation Scale at the same postoperative time points. Patients were asked to indicate the degree of overall satisfaction with postoperative pain management on a 4-point satisfaction scale before discharge.

There were no significant differences among the groups with respect to total propofol consumption, side effects and sedation scores. Analgesic duration, total analgesic

consumption and postoperative VAS pain scores recorded at rest and with movement were significantly lower and patient satisfaction was significantly higher in Group II and III, compared to Group I. Total analgesic consumption and the number of patients requiring supplementary analgesics were significantly lower in the preemptive tramadol group compared to postoperative tramadol group.

In conclusion, intraarticular tramadol and bupivacaine either applied preoperatively or postoperatively provided better pain control without any significant side effects, compared to intraarticular bupivacaine alone. Analgesic effect was more significant when tramadol was applied preemptively.

We recommend preemptive intraarticular tramadol injection as an alternative in providing effective and reliable pain control in arthroscopic knee surgeries.

KAYNAKLAR

1. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R: Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 92: 209-14, 2001.
2. Akıncı SB, Saricaoglu F, Atay A, Doral MN, Kanbak M: Analgesic effect of intraarticular tramadol compared to morphine after arthroscopic knee surgery (To the editor). *Can J Anaesth* 50: 4: 423-4, 2003.
3. Alagöl A, Çalpur OU, Kaya G, Pamukçu Z, Turan FN: The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery: a comparison of different intraarticular and intravenous doses. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (online) 23 Dec 2003.
4. Allen GC, St.Amand MA, Lui ACP, Johnson DH, Lindsay P: Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. *Anesthesiology* :79: 475-80, 1993.
5. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O: Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth* 90: 3: 320-2, 2003.
6. Andres JD, Valfa JC, Barrera L, Colomina R: Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. *Eur J Anaesth* 15: 10-5, 1998.
7. Atik OŞ: Artroskopi ve Artroskopik Cerrahi: Eklem Cerrahisi. Birinci baskı. Atik OŞ (ed), Meteksan AŞ, Ankara 1997, S: 3-29.
8. Atik OŞ, Şener E, Baysan U, Şimşek A, Çelebi H: Lokal anestezi ile diz ekleminde tanısal ve cerrahi artroskopi. *Artroplasti Artroskopik Cerrahi* 4: 6: 1, 1993.

9. Aun CST: New iv agents. Br J Anaesth 83: 29-41, 1999.
10. Bedre CB, Strichartz GR: Local Anesthetics: Anesthesia. Beşinci baskı. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, USA 2000, S: 491-521.
11. Boden BP, Fassler BA, Cooper S, Marchetto PA, Moyer RA: Analgesic effect of intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine after arthroscopic knee surgery. Arthroscopy 10: 1: 104-7, 1994.
12. Bromley L: Local Anaesthetics: Fundamental Principles and Practice of Anaesthesia. Birinci baskı. Hutton P, Cooper GM, James FM, Butterworth J (eds) Martin Dunitz, Londra, İngiltere 2002, S: 645-53.
13. Cepeda MS, Uribe C, Betancourt J, Rugeles J, Carr DB: Pain relief after knee arthroscopy- intraarticular morphine, intraarticular bupivacaine, or subcutaneous morphine? Reg Anesth 22: 3: 233-8, 1997.
14. Covino BG, Wildsmith JAW,: Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Üçüncü Baskı. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven Publishers, USA 1998, S: 97-128.
15. Crews JC: Acute Pain Syndromes: Practical Management of Pain. Üçüncü baskı. Raj PP (ed) Mosby Inc, USA 2000, S: 169-95.
16. Dahl MR, Dasta JF, Zuelzer W, McSweeney TD: Lidocaine local anesthesia for arthroscopic knee surgery. Anesth Analg 71: 670-4, 1990.
17. Dayer P, Collart L, Desmuelles J: The pharmacology of tramadol. Drugs 47 (Suppl. 1): 3-7, 1994.
18. Deegan RJ: Propofol: A review of the pharmacology and applications of an intravenous anesthetic agent. Am j Med Sci 304: 45-9, 1992.

19. Denti M, Randelli P, Bigoni M, Vitale G, Marino MR, Frascini N: Pre- and postoperative intraarticular analgesia for arthroscopic surgery of the knee and arthroscopy-assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 5: 206-12, 1997.
20. Durand A, Richards CL, Malouin F: Strength recovery and muscle activation of the knee extensor and flexor muscles after arthroscopic meniscectomy. *Clin Orthop* 262: 210-26, 1991.
21. Erdine S: Ağrı Mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000, S: 20-9.
22. Fagan DJ, Martin W, Smith A: A randomized, double-blind trial of preemptive local anesthesia in day-case knee arthroscopy. *Arthroscopy* 19: 1: 50-3, 2003.
23. Gentili M, Enel D, Szymkiewicz O, Mansour F, Bonnet F: Postoperative analgesia by intraarticular clonidine and neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med* 26: 4: 342-7, 2001.
24. Geutjens G, Hambidge JE: Analgesic effects of intraarticular bupivacaine after day-case arthroscopy. *Arthroscopy* 10: 3: 299-300, 1994.
25. Gibson TP: Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am j Med* 101 (Suppl. 1A): 47S-53S, 1996.
26. Gottschalk A, Smith DS: New concepts in acute pain therapy: Preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 63: 10: 1979-84, 2001.
27. Gupta A, Axelsson K, Allvin R, Liszka-Hackzell J, Rawal N, Althoff B, Augustini G: Postoperative pain following knee arthroscopy: The effects of intraarticular ketorolac and/or morphine. *Reg Anesth Pain Med* 24: 3: 225-30, 1999.

28. Gyrn JP, Olsen KS, Appelquist E, Chraemmer-Jørgensen B, Duus B, Hansen LB: Intraarticular bupivacaine plus adrenaline for arthroscopic surgery of the knee. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 643-6, 1992.
29. Haevner JE, Willis WD: Pain Pathways: Anatomy and Physiology: Practical Management of Pain. Üçüncü baskı. Raj PP (ed) Mosby Inc, USA 2000, S: 107-16.
30. Henche HR, Holder J: Anesthesia for Arthroscopy: Arthroscopy of the Knee Joint. İkinci baskı. Henche HR, Holder (eds) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Almanya 1988, S: 31-4.
31. Henderson RC, Campion AR, DeMasi RA, Taft TN: Postarthroscopy analgesia with bupivacaine: A prospective, randomized, blinded evaluation. *Am J Sports Med* 18: 6: 614-7, 1990.
32. Howe JP: Local Anaesthetics: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. Birinci baskı. McCaughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, NY, USA 1997, S: 83-100.
33. Huang S, Wong CH, Yang JC, Wu W: Comparison of emergence and recovery times between sevoflurane and propofol as maintenance anesthetics in adult outpatient surgeries. *Anesthesiology* 81: A6, 1994 .
34. Hultin J, Hamberg P, Stenstöm A: Knee arthroscopy using local anesthesia. *Arthroscopy* 8: 2: 239-41, 1992.
35. Jellish WS, Leonetti JP, Murdoch JR, Fowles S: Propofol-based anesthesia as compared with standard anesthetic techniques for middle ear surgery. *J Clin Anesth* 7: 292-6, 1995.

36. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P: Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 76: 333-6, 1993.
37. Joshi W, Reuben SS, Kilaru PR, Sklar J, Maciolek H: Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine and/or morphine. *Anesth Analg* 90: 1102-6, 2000.
38. Joshi W, Reuben SS, Kilaru PR, Sklar J, Maciolek H: Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine and/or morphine. *Anesth Analg* 90: 1102-6, 2000.
39. Kaeding CC, Hill JA, Katz J, Benson L: Bupivacaine use after knee arthroscopy: Pharmacokinetics and pain control study. *Arthroscopy* 6: 1: 33-9, 1990.
40. Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, Lehofer F: Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 88: 853-6, 1999.
41. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 48: 1000-10, 2001.
42. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anesth* 48: 1091-101, 2001.
43. Kirkeby OJ, Aase S: Knee arthroscopy and arthrotomy under local anesthesia. *Acta Orthop Scand* 58: 133-4, 1987.
44. Kiss IE, Kilian M: Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. *Pain* 48: 157-8, 1992.
45. Kisin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 93:1138-43, 2000.

46. Kürşad H, Karsan O, Yüksek MŞ, Atalay C, Uslu S: The comparison of postoperative analgesic efficacy of intraarticular morphine and intraarticular tramadol. *Ağrı Dergisi* 10: 38-41, 1998.
47. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, Jacobi AG: Clinical pharmacology of propofol: An intravenous anesthetic agent. *DICP* 23: 10: 743-9, 1989.
48. Lawrence AJ, Joshi GP, Michalkiewicz A, Blunnie WP, Moriarty DC: Evidence of analgesia mediated by peripheral opioid receptors in inflamed synovial tissue. *Eur J Clin Pharmacol* 43: 4: 351-5, 1992.
49. Lehmann KA: Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 47 (Suppl. 1): 19-32, 1994.
50. Levine JD, Taiwo YO: Involvement of the mu-opiate reseptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 32: 3: 571-5, 1989.
51. Lewis KS, Han NH: Tramadol: A centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 54: 643-52, 1997.
52. Lien CA, Hemmings HC, Belmont MR, Abalos A, Hollmann C, Kelly RE: A comparison: The efficacy of sevoflurane-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Anesth* 8: 639-43, 1996.
53. Likar R, Mathiaschitz K, Burtscher M, Stettner H: Randomised, double-blind, comparative study of morphine and tramadol administered intraarticularly for postoperative analgesia following arthroscopic surgery. *Clin Drug Invest* 10: 1: 17-21, 1995.
54. Liu LL, Gropper MA: Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit. A guide to drug selection. *Drugs* 63: 755-67, 2003.

55. Lundin O, Rydgren B, Swärd L, Karlsson J: Analgesic effects of intraarticular morphine during and after knee arthroscopy: A comparison of two methods. *Arthroscopy* 14: 2: 192-6, 1998.
56. Mallory TH, Lombardi AV, Fada RA, Dodds KL, Adams JB: Pain management for joint arthroplasty- preemptive analgesia. *J Arthroplasty* 17: 4: Suppl 1: 129-33, 2002.
57. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Postoperative orthopaedic pain- the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 33: 291-5, 1988.
58. McQuay HJ: Preemptive analgesia (Editorial). *Br J Anaesth* 69: 1: 1-3, 1992.
59. Meinig RP, Holtgrewe JL, Wiedel JD, Christie DB, Kestin KJ: Plasma bupivacaine levels following single dose intraarticular instillation for arthroscopy. *Am J Sports Med* 16: 3: 295-300, 1988.
60. Milligan KA, Mowbray MJ, Mulrooney L, Standen PJ: Intraarticular bupivacaine for pain relief after arthroscopic surgery of the knee joint in daycase patients. *Anaesthesia* 43: 563-4, 1988.
61. Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB: A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after artroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 24: 5: 430-7, 1999.
62. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 96: 725-41, 2002.
63. Nelskylä K, Kottila K, Yli-Hankala A: Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and propofol-alfentanil-nitrous oxide anaesthesia for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 83: 4: 576-9, 1999.

64. Nole R, Munson NM, Fulkerson JP: Bupivacaine and saline effects on articular cartilage. *Arthroscopy* 1: 2: 123-7, 1985.
65. Pang W, Huang P, Chang D, Huang M: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: A comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 24: 3: 246-9, 1999.
66. Pang W, Mok MS, Chang D, Huang M: Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med* 23: 6: 580-3, 1998.
67. Pasero C, McCaffery M: Tramadol. *AJN* 103: 71-3, 2003.
68. Pooni JS, Hickmott K, Mercer D, Myles P, Khan Z: Comparison of intraarticular fentanyl and intraarticular bupivacaine for postoperative pain relief after knee arthroscopy. *Eur J Anaesth* 16: 708-11, 1999.
69. Power I, Barratt S: Analgesic Agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surg Clin Of North Am* 79: 2: 275-95, 1999.
70. Pregler J, Stead SW, Beatie CD, Keyes M, Miller J: Return of cognitive functions after sevoflurane and propofol general anesthetics. *Anesthesiology* 81: A1, 1994.
71. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA: A risk-benefit assesment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety* 15: 8-29, 1996.
72. Raja SN, Dickstein RE, Johnson CA: Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 77: 1143-7, 1992.
73. Rawal N: Postoperatif Ağrı Tedavisi: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000, S: 124-41.

74. Read GO: Local anaesthesia for diagnostic and operative arthroscopy of the knee. S Afr Med J 64: 471-2, 1983.
75. Ready LB: Acute perioperative pain: Anesthesia. Beşinci baskı. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, USA 2000, S: 2323-50.
76. Reuben SS, Connelly NR: Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. Anesth Analg 88: 729-33, 1999.
77. Reuben SS, Sklar J: Pain management in patients who undergo outpatient arthroscopic surgery of the knee. J Bone Joint Surg Am 82-A: 12: 1754-66, 2000.
78. Reuben SS, Sklar J, El-Mansouri M: The preemptive analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine after ambulatory arthroscopic knee surgery. Anesth Analg 92: 923-6, 2001.
79. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA: Nonbarbiturate intravenous anesthetics: Anesthesia. Beşinci baskı. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, USA 2000, S: 228-72.
80. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine pre-empt's postoperative pain. Lancet 342: 73-5, 1993.
81. Rosaeg OP, Krepski B, Cicutti N, Dennehy KC, Lui ACP, Johnson DH: Effect of preemptive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. Reg Anesth Pain Med 26: 2: 125-30, 2001.
82. Scott LJ, Perry CM: Tramadol. A review of its use in perioperative pain. Drugs 60: 139-76, 2000.
83. Shipton EA: Tramadol- present and future. Anaesth Intensive Care 28: 363-74, 2000.

84. Siddall PJ, Cousins MJ: Introduction to Pain Mechanisms Implications for Neural Blockade: Neural Blockade. Üçüncü baskı. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven Publishers, USA 1998, S: 675-99.
85. Sinatra RS: Acute Pain Management and Acute Pain Services: Neural Blockade. Üçüncü baskı. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven Publishers, USA 1998, S: 793-835.
86. Smith I, Hemelrijck JV, White PF, Shively R: Effects of local anesthesia on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 73: 536-9, 1991.
87. Smith I, Shively RA, White PF: Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 75: 208-12, 1992.
88. Söderlund A, Boreus LO, Westmann L, Engsröm B, Valentin A, Ekblom A: A comparison of 50, 100 and 200 mg of intraarticular pethidine during knee joint surgery, a controlled study with evidence for local demethylation to norpethidine. *Pain* 80: 229-238, 1999.
89. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A: Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 342: 321-4, 1993.
90. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, Peter K: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 325: 16: 1123-6, 1991.
91. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W: Indications for Arthroscopy of the Knee Joint: Basic Principles of Knee Arthroscopy. Birinci Baskı. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W (eds) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Almanya 1992, S: 9-14.

92. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W: Equipment: Basic Principles of Knee Arthroscopy. Birinci Baskı. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W (eds) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Almanya 1992, S: 15-40.
93. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W: Preparation of the Patient and Equipment: Basic Principles of Knee Arthroscopy. Birinci Baskı. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W (eds) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Almanya 1992, S: 41-52.
94. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W: Portals: Basic Principles of Knee Arthroscopy. Birinci Baskı. Strobel M, Eichhorn J, Schießler W (eds) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Almanya 1992, S: 55-73.
95. Talu G, Özyalçın S, Koltka K, Ertürk E, Akıncı Ö, Aşık M, Pembeci K: Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10: 355-60, 2002.
96. Tetzlaff JE, Dilger JA, Abate J, Parker RD: Preoperative intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Reg Anesth Pain Med* 24: 3: 220-4, 1999.
97. Tetzlaff JE, Dilger JA, Abate J, Parker RD: Preoperative intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Reg Anesth Pain Med* 24: 3: 220-4, 1999.
98. Thomas G, Thurston DE: Local Anesthetic Agents: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Onuncu baskı. Delgado JN, Remers WA (eds) Lippincott-Raven Publishers, USA 1998, S: 631-56.

99. Tucker GT: Local Anesthetic Drugs: Mode of Action and Pharmacokinetics: Anaesthesia. İkinci baskı. Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G (eds) Blackwell Scientific Publications, İngiltere 1994, S: 1355-87.
100. Tulunay M, Tulunay FC: Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000, S:91-107.
101. Varkel V, Volpin G, Ben-David B, Said R, Grimberg B, Simon K, Soudry M: Intraarticular fentanyl compared with morphine for pain relief following arthroscopic knee surgery. Can J Anesth 46: 9: 867-71, 1999.
102. Wasudev G, Smith BE, Limbird TJ: Blood levels of bupivacaine after arthroscopy of the knee joint. Arthroscopy 6: 1: 40-2, 1990.
103. Woolf CJ, Chong M: Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 77: 362-79, 1993.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih	Sayı	Konu
01.05.2003	2003/48	Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Avni Babacan' ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Artroskopi-
k diz cerrahisinde intraartiküler bupivakain ve tramadolün analjezik etkilerinin ve preemtif tramado-
lün değerlendirilmesi" başlıklı çalışması Etik Kurulumuzca incelenmiş ve uygun olduğuna karar veril-
miştir.

Prof.Dr.M. Ali BÜMİN
BAŞKAN

Prof.Dr.Türkiz GURSEL
ÜYE

Prof.Dr.Ertan TATLICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr. Ayşe ARICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr. Ayşe DURSUN
ÜYE

Prof.Dr. Nazan GÜNEL
ÜYE

Prof.Dr. Yusuf SARIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr. Fatma AKAR
ÜYE