



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Spinal Anestezi Altında Diz Protezi
Operasyonu Yapılan Hastalarda Uygulanan
Preoperatif Sedasyonun Postoperatif Analjezi
Düzeyine Etkisi

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA BİNGÖL ALTINER

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEFKÜR BAKAN

İSTANBUL – 2015

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim sırasında bana emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini aktararak eğitimimize katkıda bulunan Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kazım Karaaslan'a;

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ihtisasım sırasında tecrübelerini aktaran, destek ve yardımlarıyla daima yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ziya Salihoğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bu çalışma sırasında da desteklerini eksik etmeyen hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mefkür Bakan'a;

Eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım anabilim dalı öğretim üyesi hocalarımıza ve uzmanlarımıza;

Ayrıca uzmanlık eğitimim sırasında desteği ve yardımlarıyla sürekli yanımda olan, uzmanlık eğitimime başladığım Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Tayfun Aldemir'e;

İhtisasım süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaştan değerli Uzm. Dr. Mevlüt Çömlekçi'ye;

Zorlu uzmanlık öğrenciliği sürecinde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma;

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyen, tekniker, hemşire, sağlık memuru, sekreter personele ve tanıma fırsatı bulduğum hastane çalışanlarına;

Tez vakalarımnda yardımlarından dolayı hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı hocalarına, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine;

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan annem ve babama;

Uzmanlık eğitimim süresince ve her daim sevgi, ilgi, hoşgörü ve desteklerini benden esirgemeyen kardeşlerim Azize, Hasan ve Merve'ye;

Hayatıma getirdiği mutluluk ve yaşam enerjisi için canım kızım Zeynep Su'ya;

Zorlu ihtisas sürecinde tam destek ve ilgisini eksik etmeyip, olağanüstü sabır, anlayış ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Osman'a;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Fatma BİNGÖL ALTINER

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Kısaltmalar Dizini	VII
Şekil ve Resim Dizini	IX
Tablolar Dizini	X
Özet	1
Abstract	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Ağrının Tanımı	7
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	7
2.2.1. Fizyolojik - Kliniğe göre	7
2.2.2. Başlama Süresine Göre (akut veya kronik)	7
2.2.2.1. Akut ağrı	8
2.2.2.2. Kronik ağrı	8
2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı	10
2.2.3.1. Somatik ağrı	10
2.2.3.2. Visseral ağrı	10
2.2.3.3. Sempatik ağrı	11
2.2.4. Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre Ağrı	11
2.2.4.1. Nosiseptif ağrı	11
2.2.4.2. Nöropatik (Nonnosiseptif) ağrı	11
2.2.4.3. Deafferantasyon ağrısı	11
2.2.4.4. Psikosomatik Ağrı	11
2.3. Ağrı Reseptörleri ve Nöromediyatörler	12
2.4. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	12
2.5. NMDA Reseptörlerinin Ağrıdaki Rolü	14
2.6. Postoperatif Ağrı	15
2.6.1. Postoperatif Ağrının Bileşenleri	15
2.6.1.1. Kutanöz komponent	15
2.6.1.2. Derin somatik komponent	15
2.6.1.3. Visseral komponent	15

2.6.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri	17
2.6.2.1. Solunum sistemi üzerine etkileri	17
2.6.2.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	17
2.6.2.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri	18
2.6.2.4. Endokrin sistem üzerine etkileri	18
2.6.2.5. Hematolojik etkileri	18
2.6.2.6. İmmün sistem üzerine etkileri	19
2.6.2.7. Kas iskelet sistemi	19
2.6.2.8. Psikolojik yanıtlar	19
2.7. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçüm Yöntemleri	19
2.7.1. Tip 1 Ölçümler	20
2.7.2. Tip 2 Ölçümler	20
2.7.2.1. Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler	20
2.7.2.2. Ağrı ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler	23
2.8. Postoperatif Ağrının Kontrolü	23
2.8.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	24
2.8.2. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	26
2.8.2.1. HKA tarihçesi	28
2.8.2.2. HKA'nın güvenilirliği ve etkinliği	28
2.8.2.3. Hasta kontrollü analjezinin avantajları	28
2.8.2.4. Hasta kontrollü analjezinin dezavantajları	29
2.8.2.5. İntravenöz HKA'da temel değişkenler	29
2.8.2.6. Program seçimi	31
2.8.2.7. Hasta seçimi	33
2.8.2.8. Monitörizasyon	33
2.8.2.9. HKA endikasyonları	33
2.8.2.10. Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları	33
2.8.3. Spinal Anestezi	33
2.8.3.1. Teknik	35
2.8.3.2. Spinal anestezinin komplikasyonları	35
2.9. Ketamin	37
2.9.1. Kimyasal Özellikleri	37
2.9.2. Farmakokinetik Özellikleri	38
2.9.3. Metabolizması	38

2.9.4. Etki Mekanizması	39
2.9.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri	40
2.9.5.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	40
2.9.5.2. Solunum sistemi üzerine etkileri	40
2.9.5.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri	41
2.9.5.4. Kas iskelet sistemi üzerine etkileri	41
2.9.5.5. İmmün sistem üzerine etkileri	41
2.9.5.6. Diğer sistemler üzerine etkileri	41
2.9.6. Klinik Kullanımı	42
2.9.7. Doz ve Uygulama	42
2.9.8. Kontrendikasyonları	43
2.9.9. İlaç Etkileşimleri	44
2.10. Opioid Analjezikler	44
2.10.1. Sınıflama	45
2.10.2. Opioidlerin Farmakokinetik Özelliklerini Etkileyen Faktörler	47
2.10.3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri	48
2.10.4. Morfin	48
2.10.4.1. Farmakokinetik özellikleri	49
2.10.4.2. Farmakolojik etkileri	50
2.10.4.3. Kullanımı	51
2.10.4.4. Kontrendikasyonları	51
2.10.4.5. Sedasyonun değerlendirilmesi	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR	89
7. KAYNAKLAR	90

KISALTMALAR DİZİNİ

ACCS	: Analogue Chromatic Continuous Scale
ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
ADH	: Antidiüretik hormon
ALT	: Alaninaminotransferaz
ASA	: American society of anesthesiology
BMI	: Body mass index
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptide
CMM	: Cross modality matching
DAB	: Diyastolik arteriyel basınç
DEL	: Delivery (verilen)
DEM	: Demand (talep edilen)
DPQ	: Dartmouth pain questionnaire
EEG	: Electroencephalography
EKG	: Elektrokardiyografi
FEV1	: Forced expiratory volume in 1 second
FS	: Face Scale
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GGT	: Gamaglutamiltransaminaz
GH	: Growth hormone
HCL	: Hidroklorik asit
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
HKEA	: Hasta kontrollü epidural analjezi
HMS	: Hasta memnuniyet skoru
IASP	: International Association for the Study of Pain
İ.m (i.m)	: İntramüsküler
İ.v (i.v)	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler sistem

MAC	: Minimum alveolar concentration
MAO	: Mono Amino Oksidaz
MEAK	: Minimal efektif analjezik konsantrasyonu
MPAC	: Memorial pain assesment card
MPQ	: McGill Pain Questioner
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NGF	: Nerve Growth Factor
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NRS	: Numerical Rating Skala
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
ORL1	: Opioid benzeri reseptör
PaCO ₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PAG	: Periaqueductal gray
PaO ₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PCA	: Patient controlled Analgesia
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PONV	: Postoperative nausea and vomiting
PPP	: Pain perception profile
RAS	: Reticular activating system
RSS	: Ramsey Sedasyon Skalası
RVM	: Rostroventral medulla
SAB	: Sistolik arteriyel basınç
SF-MPQ	: MPQ'nun kısa formu
SPECT	: Single photon emission computed tomography
SpO ₂	: Oksijen saturasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STS	: Spinotalamik sistem
TDP	: Total diz protezi
TENS	: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu
TIVA	: Total intravenöz anestezi
VAS	: Vizüel analog skala
VİP	: Vazoaktif intestinal peptit

ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ**Şekil Dizini**

Şekil 1. : Ağrı Skalaları	22
Şekil 2. : Spinal Anestezi Pozisyonları	35
Şekil 3. : Morfinin Kimyasal Yapısı	49

Resim Dizini

Resim 1. : HKA Cihazı	27
-----------------------	----

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	: Modifiye Bromaj Skalası	55
Tablo 2.	: Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS)	55
Tablo 3.	: Ramsey Sedasyon Skalası	57
Tablo 4.	: Bulantı için 4 Kademeli Skala	57
Tablo 5.	: Hasta ve cerrah memnuniyet değerlendirme skoru	58
Tablo 6.	: Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi	60
Tablo 7.	: Gruplara göre ek hastalıkların ve kullanılan ilaçların dağılımları	62
Tablo 8.	: Ameliyat bulgularının değerlendirilmesi	63
Tablo 9.	: Yan etkilerin değerlendirilmesi	65
Tablo 10.	: Gruplara göre VAS ölçümlerinin değerlendirilmesi	66
Tablo 11.	: Gruplara göre uyku kalitesinin değerlendirilmesi	67
Tablo 12.	: Gruplara göre sistolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi	68
Tablo 13.	: Gruplara göre diastolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi	70
Tablo 14.	: Gruplara göre ortalama kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi	72
Tablo 15.	: Gruplara göre kalp hızı ölçümlerinin değerlendirilmesi	74
Tablo 16.	: Gruplara göre SpO ₂ değerlendirilmesi	75
Tablo 17.	: Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün VAS skorlarının değerlendirilmesi	76
Tablo 18.	: Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün analjezik kullanım miktarlarının değerlendirilmesi	76
Tablo 19.	: Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün bulantı ve kusma değerlendirilmesi	77
Tablo 20.	: Grupların cerrah memnuniyeti, hasta memnuniyeti ve aynı yöntemi tercih etme açısından değerlendirilmesi	78

ÖZET

Spinal anestezi altında total diz protezi operasyonu yapılan hastalarda uygulanan preoperatif sedasyonun postoperatif analjezi düzeyine etkisi

Amaç: Bu çalışmada spinal anestezi uygulanan hastalarda, midazolam sedasyonuna eklenen düşük doz ketaminin, postoperatif analjezik etkinliğini araştırmak hedeflendi. Çalışmamızda araştıracağımız primer sonuç, preoperatif verilen ketaminin postoperatif ilk 24 saat içindeki analjezik tüketimine ve bulantı - kusma insidansına etkisidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, hastanemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra erişkin yaş grubunda diz protezi operasyonu geçirecek ASA I-II risk grubundaki 48 hastada gerçekleştirildi. Hastaların preoperatif yazılı onamları alındı. Prospektif, randomize, çift-kör planladığımız bu çalışmada hastaları, Ketamin ve kontrol olmak üzere 24'er kişiden oluşan 2 gruba ayırdık. Kontrol grubu hastalara 0.03 mg/kg midazolam ile Ketamin grubu hastalara 0.01 mg/kg midazolam ve 0.3 mg/kg ketamin (10 dakikada) ile sedasyon sağlandıktan sonra; 15 mg % 0.5 hiperbarik bupivakain ile L3-4 veya L4-5 aralığından spinal anestezi uygulandı.

Her iki gruba da intraoperatif sedasyon ihtiyacı durumunda (hastayı Ramsey Sedasyon Skalasına göre 3 düzeyinde tutacak şekilde) 0.5 mg'lık dozlar halinde (3 - 5 dk beklenerek) midazolam i.v uygulandı. Duyusal blok, soğuk-sıcak ayrımı; sempatik blok, pinprick testi; motor blok, bromage skalası ile değerlendirildi. Duyusal blok T10 düzeyine yükselince ameliyata izin verildi. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler izlendi, kaydedildi. Postoperatif her iki gruba da hasta kontrollü analjezi yöntemiyle i.v morfin 24 saat süreyle uygulandı. Postoperatif Visuel Analog Scala, toplam morfin tüketimi, komplikasyon, yan etkiler ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 66 ± 7 yıl olan 45 hasta çalışmaya alındı. Üç hasta cerrahi komplikasyon nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Gruplar arasında demografik veriler, anestezi süresi ve cerrahi süre, duyusal blok başlangıç süresi, motor blok gerileme süresi, uyku kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ketamin grubunda total morfin tüketimi, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki VAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Preoperatif verilen düşük doz ketamin, VAS skorlarını, bulantı - kusma insidansını ve postoperatif morfin tüketimini anlamlı derecede azaltmıştır.

Anahtar sözcükler: ketamin, spinal anestezi, morfin, hasta kontrollü analjezi.

ABSTRACT

The effect of preoperative sedation on postoperative analgesia level in patients undergoing total knee replacement surgery under spinal anesthesia

Purpose: It was aimed to investigate the postoperative analgesic activity of low dose of ketamine added to midazolam sedation in patients undergoing spinal anesthesia. Primary goal of the study is to evaluate the effect of preop ketamine on the analgesia consumption and nausea - vomiting incidence in the first 24 hours postoperatively.

Materials and methods: After approval from the ethics committee of our hospital, 48 adult patients of ASA I-II risk group who would undergo knee replacement surgery were included in this prospective, randomized and double-blind study. Study patients were divided into 2 groups; ketamine and control, each containing 24 patients. Written consent were taken from all patients preoperatively. Control group patients received 0.03 mg/kg midazolam, while ketamine group patients 0.01 mg / kg midazolam and 0.3 mg/kg ketamine (10 min) for sedation. Both groups underwent spinal anesthesia with 15 mg of 0.5 % hyperbaric bupivacaine between L3-4 or L4-5.

In case of need for intraoperative sedation (to keep the patient at Ramsey Sedation Scale 3), 0.5 mg i.v midazolam doses (with 3-5 min intervals) were applied to both groups. Sensory block, sympathetic block and motor block was evaluated by hot - cold discrimination, Pin-prick test and Bromage scale, respectively. The surgery started when the sensory block reached T10 level. Preoperative, intraoperative and postoperative hemodynamic parameters were monitored and recorded. Postoperatively, both groups received i.v morphine for 24 hours with patient - controlled analgesia method. Postoperative Visual Analogue Scale, total morphine consumption, complications, side effects and patient satisfaction were evaluated.

Results: Three patients were excluded from the study due to surgical complications. The average age of the 45 patients was 66 ± 7 . There was no statistically significant difference in terms of demographic data, duration of anesthesia and surgery time, sensory block onset time, motor block regression time, sleep quality and patient satisfaction between the two groups. Total morphine consumption, 2, 4, 6, 12, and 24. hour VAS levels were statistically significantly low in the ketamine group ($p < 0.05$).

Conclusion: Low doses of preoperative ketamine reduces VAS scores the incidence of nausea and vomiting and postoperative morphine consumption significantly.

Key words: ketamine, spinal anesthesia, morphine, patient controlled analgesia.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Total diz protezi (TDP), ortopedi ve travmatolojide sıklıkla yapılan operasyonlardandır. Osteoartrit, romatoid artrit, mekanik aks bozukluğuna bağlı artrozlar ve nöropatik eklem patolojilerinde uygulanmaktadır. TDP ile eklem hareketinin yeniden düzenlenmesi ve eklemi kontrol eden yumuşak dokuların (kas, ligaman ve diğer dokuların) fonksiyonunun restore edilerek mevcut deformitenin düzeltilmesi amaçlanmaktadır [1]. Total diz protezi ile stabil, ağrısız ve hareket açıklığını temin edecek işlevsel bir eklem oluşturulması hedeflenmektedir [2].

Ağrılı gonartrozlarda, doğru seçilmiş hasta grupları için primer ortopedik tedavi yöntemi olarak tercih edilen TDP yaşam konforunu ciddi biçimde arttıran standart bir cerrahi tedavi metodu haline dönüşmüştür. Freeman ve arkadaşlarının çalışmalarıyla 1973 yılında, cerrahi metodoloji ve modern protez yapımının temel prensipleri oluşmuştur [3]. Klinik başarı oranı geçen süreçte çok artmıştır. Cerrahi yöntemlerde, implant dizaynında ve enstrümantasyonda gelişmeler bu başarıyı desteklemiştir.

Hastaya önemli miktarda fayda temin eden bu ameliyat, ülkemizde son zamanlarda geniş ölçüde tatbik edilmektedir. Postoperatif komplikasyon riski ağır bir cerrahi operasyon olmasına rağmen, çok da fazla değildir (% 1 - 16), [4]. Total diz protezlerindeki başarı; doğru endikasyon, uygun hasta seçimi, iyi cerrahi teknik ve postoperatif rehabilitasyon gibi faktörlere bağlıdır.

Hastaların diz protezi operasyonundan beklentileri ve öncelikleri farklıdır. Hastanın ameliyat öncesi mevcut olan şikâyetlerinden ameliyat sonrası rahatsız olmaması, rahatsızlığını unutarak günlük yaşantısına devam etmesi, başarılı bir ameliyattan geçer. Hastanın ameliyat öncesi ve sonrasında, hastanedeki duygusal durumu, postoperatif gelişecek olan ağrının doğru ve etkin tedavisi, hastanedeki bakım gibi faktörler, memnuniyeti etkiler. Hastaların ameliyat öncesi yeterince bilgilendirilmesi, oluşabilecek ağrı, kanama, şişlik ve benzeri rahatsızlıklara önceden hazırlıklı olmaları, ameliyattan memnuniyet oranlarını arttırmaktadır.

Ameliyatı yapacak doktor ve anestezi uzmanı, hastanın beklentilerini iyi bilmeli ve hastaya gerçek beklentisinin ne olması gerektiğini gerçekçi hedefler göstererek açıklamalıdır [5]. Anestezi uzmanının en önemli görevi intraoperatif ve postoperatif çeşitli farmakolojik ilaçlar ve girişimsel tekniklerle ağrının azaltılmasıdır.

Yaşlı nüfusta giderek yaygınlaşmakta olan TDP ameliyatlarında, hem genel anestezi hem de rejyonel anestezi tercih edilmektedir. Rejyonel anestezi tercihinde sedasyon uygulanması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda spinal anestezi altında opere olan

hastalara uygulanan düşük doz ketaminle yapacağımız preoperatif sedasyonun, postoperatif analjezi düzeyi ve morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırmayı planladık. Postoperatif ağrının kontrol altına alınmasında türlü ajanlardan yararlanılmakta; bu esnada minimal ancak etkili analjezik kullanımı hedeflenmektedir.

NMDA reseptörleri patolojik ağrının oluşumunda önemli rol oynarlar. Ketamin 1960'larda genel anestezi olarak üretilen bir fensiklidin türevidir. Anestezi olarak lisans almış ketaminin; kanser hastalarındaki dirençli ağrı tedavisinde, nöropatik ağrı ve akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanıldığı birçok çalışma vardır. Postoperatif ağrıyı ve ameliyat sonrası hasta kontrollü morfin tüketimini (HKA) azalttığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur [6 - 11].

Tedavi edilmeyen akut postoperatif ağrı kronik ağrıya dönüşebileceği için önemlidir [12]. Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık uygulama sistemlerinin kullanılmakta olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30 - 75 oranında akut ya da şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir [13].

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir [14]. Cerrahi olgularda postoperatif ağrı, çoğu kez hastanın geçirdiği ameliyat ile ilgili memnuniyetini belirleyici faktörlerin başında gelir. Cerrahi sonrası akut ağrının uygun şekilde tedavi edilememesi durumunda, ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler, ağrının kronikleşmesine sebep olabilecek periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini de başlatabilmektedir. Bu durum postoperatif mortalite ve morbidite ile yakından ilgili olup, hastanede kalma süresini ve tedavi masraflarını da arttırmaktadır.

Postoperatif ağrı, hastaların normal aktivitelerini, fizyolojik kapasitelerini ve yaşamlarını sınırlayarak taburcu edilmelerini engeller. Operasyon sonrası ağrı tedavisinde hedef; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak; artan sempato - adrenerjik aktiviteye bağlı oluşabilecek komplikasyonlara engel olarak, mortalite ve morbiditeyi engellemek; erken mobilizasyon sağlayarak, hastanede kalış süresini kısaltıp, tedaviyi ekonomik kılmak olmalıdır.

Cerrahi sonrası her hastanın aynı düzeyde ağrı duymadığı bilinmektedir. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, psikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler, premedikasyonda kullanılan anestezi ajanları sayılabilir. En önemlisi cerrahinin lokalizasyonudur. Bu nedenle cerrahi operasyona uygun anestezi seçilmelidir. Çalışmamızda rejyonel anesteziyle birlikte uygulanan sedasyonun hasta ve

cerrahi için en uygun ve etkin şekilde yapılması ve postoperatif konforu artırması düşüncesiyle preoperatif sedasyon uygulanmıştır.

Hastalara rejyonel anestezi tekniklerinden spinal anestezi uygulanmıştır. Spinal anestezi sık kullanılan anestezi yöntemlerindendir. Uygulanması kolay ancak etkisi kısadır. 4 - 6 saat sonra ağrı tedavisinin planlanması gereklidir. Başarılı bir rejyonel anestezi, intraoperatif ağrıyı ortadan kaldırır, ancak aynı zamanda yeterli sedasyon ve koopere bir hasta gerektirir. İntraoperatif ajitasyonu önlemenin en iyi ve kolay yolu hastaya sedasyon uygulamaktır [15]. Bu nedenle bir grup hastada preoperatif düşük doz ketamin kullanılmıştır. Bu uygulamayla postoperatif ilk analjezik ihtiyacını ve miktarını azaltmak hedeflenmiştir.

Rejyonel anestezi, hastanın spontan solunumunun devam etmesi, yutma, öksürme gibi reflekslerinin korunması, ameliyat sonrası dönemde analjezinin devam etmesi, uygulama maliyetinin düşük olması ve hastanede kalma süresinin kısa olması sebebiyle günümüzde cerrahinin hemen her dalında sıklıkla ve başarıyla yapılmaktadır. Bölgesel anestezi teknikleri, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve nöroendokrin sistem üzerinde olumlu etkileri; tromboembolik komplikasyonlar ve kan kaybını azaltması yanında, postoperatif iyileşme süresini kısaltması sebebiyle de tercih edilmektedir. Ayrıca nöronal blok etkisinin postoperatif dönemde de sürüyor olması etkili ve güvenli bir analjezi sağlamaktadır [16].

Bölgesel anestezi uygulamalarından biri olan spinal anestezide etki hızlı başlamakta, lokal anestetik dozları düşük kalmakta, kaliteli ve güvenilir blok sağlanmaktadır [17, 18].

Çalışmamızda, bupivakaine (presinaptik mekanizmalar ile analjezi sağlar) ketamin eklenmesinin (postsinaptik mekanizmalar ile analjezi sağlar) presinaptik ve postsinaptik mekanizmaların blokajı ile daha güçlü analjezi sağlayabileceği ve ayrıca hasta kontrollü analjezinin analjezik tüketimini azaltacağı hipotezinden yola çıktık. Bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler, HKA (hasta kontrollü analjezi) uygulamaların gelişimine olanak tanımıştır. Hastalar bir düğmeye basarak ayarlanmış dozdaki ilacı, uygun olan kullanım yolundan ihtiyaçlarına göre kendi kendilerine uygulayabilmekte; infüzyon pompasındaki spesifik doz, dozlar arasındaki minimum aralık, maksimum doz doktor tarafından ayarlanabilmektedir [19].

Bu çalışmada; total diz protezi yapılan hastalara preoperatif düşük doz ketamin uygulanmasıyla analjezik tedavinin etkinliğinin artması, morfin tüketimi ve ona bağlı yan etkilerin azalması hedeflendi. Çalışma sonucunda spinal anestezi uygulanan diz protezi hastalarına, preoperatif verilen ketaminin, postoperatif analjezik tüketimi üzerine etkileri gösterildi. Araştırma içerisinde, yan etki insidansı, bradikardi, taşikardi, bulantı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, desatürasyon, uzamış sedasyon ve solunum depresyonu,

kâbuslar, sayıklama, halüsinasyonlar, sekresyon artışı, hastaların demografik verileri, anestezi ve cerrahi süreleri, kullanılan ilaçların toplam dozları, HKA cihazı ile postoperatif 24 saate kadar morfin tüketimi ve ilk 24 saat içindeki ağrı skorları kaydedilerek karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) kelimesinden gelen ağrının (pain) tanımlanmasında güçlükler yaşanmıştır. Yıllar boyunca bilim insanları tarafından yapılan türlü türlü tanımlardan sonra günümüzde, International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından yapılmış olan tanım, en fazla kabul gören ağrı tanımıdır. IASP’e göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, emosyonel veya sensoriyel hoş olmayan bir duygudur [20].

Objektif komponentleri olmasına karşın ağrı her zaman sübjektiftir [21]. Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla beraber ilişkili, fakat farklı iki kavramdır [22].

Ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duysal sürece nosisepsiyon adı verilir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu ortaya çıkan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesi olayını içerir. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır [23].

Ağrı gerçek bir duyu değil, algıdır ve duysal (sensoriyel), duygusal (emosyonel) ve bilişsel bileşenlerden meydana gelir. Bu bileşenler ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasını (duysal); motivasyonel değişiklikler ve hoşnutsuzluk hissi duyulmasını (duygusal); ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık doğmasını (bilişsel) sağlar [24]. Ağrının temelinde doku harabiyeti veya patolojik değişiklikler yatmasına karşın, bunlar olmadan da ağrı hissi söz konusu olabilir. Bu durum ağrının emosyonel yönünün önemini ortaya koymaktadır [25].

Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Bu yüzden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetini anlamak gerekir.

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrıyı, değişik parametrelere göre aşağıdaki biçimde sınıflandırmak mümkündür [13]:

2.2.1. Fizyolojik - Kliniğe göre

2.2.2. Başlama Süresine Göre (akut veya kronik)

2.2.2.1. Akut ağrı

Aniden başlayan, nosiseptif özellikte, sebebiyet veren lezyon ile arasında, yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki bulunan, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve yok olan ağrı tablosudur. Postoperatif ağrı bu grupta yer alır [26].

Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik değişiklikler aşağıda sıralanmıştır [27]:

- Doku hasarı olan ve ona komşu bölgelerde ağrı algılanmasına bağlı nörohumoral değişiklikler,
- Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik işlevlerde ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler,
- Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine sebep olan nöroendokrin değişiklikler,
- Kalp atım hızı (KAH) ve kan basıncında yükselmeye ve bölgesel kan akımında azalmaya yol açan sempato - adrenal sistem değişiklikleri.

Aşağıdaki ağrı tipleri akut ağrıya örnek olarak verilebilir:

- Postoperatif ağrı
- Posttravmatik ağrı
- Obstetrik (doğumsal) ağrı
- Yanık ağrısı
- Akut organ disfonksiyonu

2.2.2.2. Kronik ağrı

Doku hasarıyla oluşan, aylarca süregelen, hasta tarafından ağrının yeri, karakteri ve zamanına ilişkini yeterli bilgi verilemeyen, kaynağı olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin geçilmesine rağmen devam eden ağrıdır. Akut ağrılar da bazen, intermitant özellik göstermekte veya kronik ağrıya dönüşebilmektedir [28, 29]. Bu süre ise 1 - 6 ay arasında olabilmektedir.

Kronik ağrının en belirgin özelliği, kişinin hayat kalitesini düşüren, anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir tablo olmasıdır [30, 31]. Kişilik, yaşam tarzı, işlevsel kapasite azalması ile depresyon, çaresizlik, kilo ve libido kaybı, uykusuzluk gibi belirtiler ile seyreder [32, 33, 34].

Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon merkez sinir sisteminde işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır [35].

Kronik ağrıyı iki ana gruba ayırmak mümkündür:

Birinci grupta altında yatan patolojinin bilindiği veya bugünkü bilgilerimizle aydınlatılmaya çalışıldığı, zaman boyutunda ise her gün hissedilebilen eklem veya kaslarda lokalize yaygın ağrı vardır.

İkinci grupta ise doku hasarlanmasının gerektirdiği onarım sürecini aşan, bir biyolojik işleve hizmet etmeyen, altında yatan gerçek patolojinin belirlenemediği, 3 ayı aşkın süren ağrı söz konusudur.

Ağrının kronikleşmesine yol açan unsurların neler olabileceğine ilişkin çeşitli görüşler ileri sürülmüştür:

Kronik ağrının oluşmasında akut ağrının şiddeti, emosyonlar ve ağrı beklentisi önem taşır. Arnstein'e göre şiddetli ağrının 24 saatten daha uzun sürmesi halinde, merkezi sinir sisteminde (MSS) nöroplastik farklılaşmalar olmakta ve bunlar patolojiden bağımsız olarak kronik ağrı sendromunun gelişmesinde ilk aşamayı teşkil etmektedirler. Ağrının kronikleşmesiyle spinal kord, talamus ve serebral kortekste duyuşal nöronlarda reorganizasyon ile yapı ve işlev değişir; sinapslarda aktivite artışı ile beraber manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emilim bilgisayarlı tomografisi (single photon emission computed tomography, SPECT) ile saptanan bölgesel serebral kan akımında fonksiyonel değişiklikler görülür.

2000 yılında Rome H. ve Rome J, erken yaşlardaki olumsuz deneyimlerin beyinde nöroplastik değişimlere neden olduğunu ve sonuçta kortiko - limbik sistemin aşırı duyarlı hale gelmesiyle bireyin kronik ağrıya meylinin arttığını öne sürmüşlerdir [36].

Melzack, ağrının iletimi ve inhibisyonundaki dinamik süreçlere ilişkin bir model ortaya koymuştur. Bu modele göre beyin; talamus, korteks ve limbik sistemi birbirine bağlayan yollardan oluşan bir nöral ağı sahiptir. Nöromatriks denen bu yapı birçok uyarıyı bütünleyerek nöral aktivite paternleri oluşturur. Ayrıca nöromatriksin sinaptik yapısının, genetik ve duyuşal etkiler tarafından belirlendiğini ifade etmektedir. Nöromatriks tarafından üretilen aktivite paternleri, genetik olarak belirlenen nöromatriks, duyuşal ve diğer uyaranları aktive eden nöral programlar tarafından etkilenir. Sonuç olarak bu modelin, doku hasarı olmaksızın sürekli ağrı olan hastalıkların kavranmasında geçerli bir çerçeveye oturacağı savunulmuştur [37].

Ağrının devamında bilişsel-davranışsal değişkenler büyük önem taşır. Bunlar bilişsel ve emosyonel olarak ayrılabilir. Bilişsel değişkenler olarak, ağrı konusunda inanış ve yorumlamalar, kendine yeterlik algılaması, başa çıkabilme stratejilerini geliştirme, ağrı duyumu ve dikkatin ağrıya odaklanması, korku-kaçınma reaksiyonları sayılabilir. Emosyonel faktörler arasında ise, depresyon, çaresizlik, kızgınlık, saldırganlık gibi pek çok faktör kronik

ağrı tablosu içinde yer bulur. Bilişsel ve emosyonel faktörlerin etkileşimi ile bireyde ağrı duyumunu dış dünyaya iletmek için, özel bir davranış biçimi, yani ağrı davranışı meydana gelir.

Kronik ağrıya;

- Kanser ağrısı,
 - Sempatik distrofiler,
 - Postherpetik nevralji,
- örnek olarak gösterilebilir.

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı

2.2.3.1. Somatik ağrı

Duyusal liflerle taşınan bu ağrı türü yüzeysel ve derin somatik ağrı olarak iki gruba ayrılabilir:

- Yüzeysel somatik ağrı:

Cilt, subkütanoz dokular ve mukoz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize edilen, keskin, batma, oyulma veya yanma hissi oluşturan bir ağrıdır.

- Derin somatik ağrı:

Kemikler, eklemler, tendonlar veya kaslardan kaynaklanan künt, sızlama biçiminde ve tam olarak nerede olduğu daha az anlaşılabilen cinstendir.

2.2.3.2. Visseral ağrı:

İç organlardan veya kılıflarından kaynaklanan, yavaş başlayan, yaygın, iyi lokalize edilemeyen ağrılar bu sınıfa girer:

- Tam lokalize visseral ağrı
- Lokalize pariyetal ağrı
- Yansıyan visseral ağrı
- Yansıyan pariyetal ağrı

Gerçek visseral ağrı özellik olarak; künt, diffüz ve orta hattadır. Çoğu kez sempatik veya parasempatik aktivite (kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler, bulantı, kusma, terleme) ile beraber ortaya çıkar. Visseral ağrı uyaranları somatik ağrıdan çok farklı olup, bir iç organın kesilmesi veya yakılması hatta ellenmesi ile meydana çıkmayabilir.

Kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmaları ve kan akımının azalması, visseral ağrıya yol açan uyaranlar arasında sayılabilir.

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve genelde batıcı bir ağrıdır. Hasta organ çevresinde oluşabildiği gibi, uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Pariyetal veya visseral ağrının belirli cilt kısımlarında hissedilmesi fenomeni, doku migrasyonu ve embriyolojik gelişim nedeniyle somatik veya visseral algıların merkez sinir sisteminden yansmasıyla ilişkilidir.

2.2.3.3. Sempatik ağrı

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile açığa çıkan ağrılardır. Yanma şeklinde olup ağrılı bölgede soğukluk, üşüme ve trofik değişikliklerden şikâyet edilir. Kompleks rejyonel ağrı sendromu ve damar kökenli ağrılar, sempatik ağrıya örnek olarak gösterilebilir [29].

2.2.4. Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre Ağrı

2.2.4.1. Nöroseptif ağrı

Nörosus uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nöroseptörlerin, fizyopatolojik olaylar tarafından uyarılmasıyla oluşur [20].

2.2.4.2. Nöropatik (Nöroseptif) ağrı

Periferik veya merkez nöral yapıların hasarlanması veya akiz anomalileri sebebiyle meydana çıkar [20]. Nöroseptif ağrı ile arasındaki en belirgin fark, devamlı bir nöroseptif uyarı bulunmamasıdır.

2.2.4.3. Deafferantasyon ağrısı

Periferik ya da santral sinir sistemindeki (SSS) lezyonlarla ilintili olarak somatosensoriyel uyaranların, SSS'ye iletiminin kesilmesi ile meydana gelen ağrılardır. Bu ağrı türüne, fantom ağrısı, talamik ağrı ve brakial pleksus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrılar örnek olarak verilebilir [29].

2.2.4.4. Psikosomatik ağrı

Organik bir neden olmaksızın meydana gelen somatik şikâyetler veya daha çok rastlanan şekliyle, var olan organik lezyonla süre ve şiddet yönünden orantısız derecede abartılmış ağrı biçiminde açıklanabilir [29].

2.3. Ağrı Reseptörleri ve Nöromediyatörler

Ağrının algılanması ve organizmanın buna verdiği cevabın tamamına **nosisepsiyon** adı verilir. Ağrıyı algılamak özelleşmiş sinir uçlarıyla başlar. Bu özelleşmiş sinir uçlarına ise **nosiseptör** denir.

Nosiseptörler, tüm deri ve derinin alt dokularında bulunan serbest sinir uçlarıdır. Sinir uçları, miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A delta (δ) liflerinin son uçlarından oluşmaktadır [32]. Medulla A δ tipi liflerle spinalise taşınmakta ve ağrının başlangıcında hissedilen keskin, iğneleyici ve yeri iyi tarif edilebilen duyudan sorumlu olmaktadır. A δ tipi hızlı ağrı liflerinin olası nörotransmitterinin santral sinir sistemindeki eksitatör nörotransmitter olan glutamat olduğu belirtilmektedir.

C tipi yavaş ağrı liflerinin nörotransmitterinin ise hem P maddesi hem de glutamat olduğu anlatılmakla beraber, bunlardan başka kalsitonin genine bağlı nöropeptit (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptitler de olduğu ifade edilmektedir [38].

Nosiseptörlerin uyarılması, mekanik hasar, aşırı ısı ve vücut tarafından salgılanan, nöromediyatör işlevi gören maddeler tarafından gerçekleşmektedir. Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan depolarizasyon, primer afferent lifler (A delta ve C lifleri) tarafından zararlı impulslar olarak MSS'ye iletilirler.

Nöromediyatörler:

Nöromediyatörler kimyasal olarak üç gruba ayrılırlar:

- Aminoasit yapısındakiler (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)
- Amin yapısındakiler (dopamin, adrenalin, noradrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)
- Peptit yapısındakiler (P maddesi, endojen opioid peptitler, vazoaaktif intestinal peptit (VIP), somatostatin)

Bu nöromediyatörlerin dokulardaki olası dağılımı ise şu şekildedir:

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

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

Primer afferent terminallerinde; P maddesi, nörokinin, VIP ve somatostatin.

2.4. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'te tarif ettiği ağrı ileti yolu günümüzde detayları ile bilinmektedir. Ağrı duyusunun, sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul görmektedir [13].

Ağrılı uyarının üst merkezlere doğru izlediği yol 4 aşamadan oluşmaktadır:

1. Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşama.
2. Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi, oluşan elektrik aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılması.
3. Modülasyon: Ağrı bilgisinin (impulsun) inhibisyonu, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılması.
4. Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması, diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimler doğrultusunda gelişen aşama.

Transdüksiyon ve transmisyon dört ana bölümde incelenebilir:

I. Periferik sistem: Sensoriyel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşmaktadır. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile gerçekleşir (transdüksiyon), [32]. Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna ulaşır (1. nöron, 1. sinaps). A-delta liflerinin oluşturduğu ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks); C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yarar [39].

II. Spinal kord arka boynuzu: A-delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls, aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleks; anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor refleks yol açar (transmisyon). Böylece ortaya çıkan spinal refleksler, nosiseptif stimulusun segmental refleks yanıtını oluştururlar.

III. Assendan sistem: Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamusa gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü meydana getirir. Kalın liflerden oluştuğu için impuls çabuk iletilir. Bu sistem sayesinde, ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler elde edilmektedir.

IV. Supraspinal Sistem: STS'nin taşıdığı uyarıyı formasyo retiküler ise, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif uyarının supraspinal refleks yanıtını oluşturur.

Periferik sensitizasyon: Ağrılı uyarının meydana geldiği bölgede artarak devam eden stimulus, doku mediyatörlerinin çok fazla açığa çıkmasına ve aşırı inflamatuvar cevaba sebep olur. Bu da hasar bölgesinde nosiseptör uyarılabilirliğinin çoğalmasına, düşük şiddetteki uyarıların algılanmasına neden olur (primer hiperaljezi), [40].

Santral sensitizasyon: Periferde ortaya çıkan aşırı stimulus, santraldeki 1. sinapta çok sayıda inflamatuvar nörotransmitterlerin salınmasına yol açar. Sonuçta aşırı miktarda ortaya çıkan glutamat, nöronal hücrelerden çok fazla kalsiyum salınımına neden olur (hiperekstasyon). Bu reaksiyonlar, spinal nöronda ağrı genlerinin ekspresyonuna sebep olarak, nosiseptif olmayan düşük mekanik uyarı eşikli A-beta stimulusları da algılanır hale getirir. Böylece ağrılı uyarının olduğu bölgenin etrafındaki ağrısız bölge de ağrılı hale gelir (sekonder hiperaljezi), [40].

Modülasyon: SSS içinde iletilen ağrı bilgisi, yine SSS içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak azaltılmaktadır. Ağrının modülasyonu adı verilen bu olay, SSS’de yer alan 3 majör anatomik oluşum sayesinde gerçekleşmektedir: Orta beyin (PAG), pons ve rostroventral medulla (RVM).

Persepsiyon: Ağrı bilgisinin hissedilmesinde son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar ulaştırılmakta; arka boynuz, talamus ve kortekste nöronlar, uygulanan ağrılı uyarın şiddeti ile orantılı cevaplar vermektedir.

2.5. NMDA Reseptörlerinin Ağrıdaki Rolü

Ağrının oluşum mekanizmaları içerisinde birçok nörotransmitter ve reseptör sistemleri mevcuttur. Glutamat, aspartat gibi eksitator aminoasitler, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri; P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi peptitler; siklooksijenaz ve lipoksijenaz ürünleri; enkefalinler ve endorfinler gibi endojen opioid sistemleri; μ (mü), κ (kappa) gibi opioid reseptörleri; GABAerjik, adrenerjik, serotonerjik, adenosinerjik sistem ve reseptörleri, nitreerjik sistem ağrının transmisyonu ve modülasyonunda rol alan endojen sistemlerdir. Günümüzde tüketilen birçok analjeziğin etki mekanizmalarında bu sistemlerin biri veya çoğunlukla birden fazlası rol oynamaktadır [24, 41].

NMDA reseptörleri, eksitator aminoasit reseptörleri de denen glutamat reseptörlerinin bir alt tipidir ve sensoriyel bilginin fizyolojik iletiminde rol alırlar. NMDA reseptörünün harekete geçmesi; nörokinin reseptörlerini tetikler ve magnezyum tıkaçının ortadan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine yol açar. Onkojen indüksiyonu, nitrik oksit (NO) oluşumu ve sekonder mesajcılarının aktivasyonunu sağlar. Bu sekonder mesajcılar, daha sonra hücrenin eksitabilitesini yükseltmektedir. Neticede bu olgular hücre içerisinde ağrılı uyarılara karşı

hassasiyeti artırmaktadır. NMDA antagonisti ilaçların bu yanıtları azaltabileceği ve kronik ağrı kontrolünde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.6. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddetlerde olabilen iatrojenik, göreceli olarak kısa süreli, genellikle iyi lokalize olmuş ve cerrahi travmanın derecesi kadar insizyonun tipi, genişliği ile de doğrudan ilgili akut patolojik bir ağrıdır. 19. yüzyılın ortalarında, postoperatif analjezinin önemi anlaşılmış ve etkin bir analjezi sağlanmadığı sürece cerrahinin başarısını olumsuz etkileyeceği konusunda fikir birliğine varılmaya başlanmıştır [42].

Yirmi birinci yüzyılda postoperatif ağrının kontrolü için, gerek yeni ilaçlar gerekse yeni yöntemler bulunmasına rağmen tedavide yetersizlik hala sürmektedir [43]. Bunun nedeni ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi yetersizliği, opioid ilaçların solunum depresyonu yapma veya hastada bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması veya az kullanılması, yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir. Ayrıca birçok sağlık personeli, postoperatif ağrının geçirilen operasyonun doğal sonucu olarak dayanılması gereken bir duyumsama olduğu görüşündedir.

2.6.1. Postoperatif Ağrının Bileşenleri

Postoperatif ağrı akut ağrının farklı bir tipidir ve kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkabilir.

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

2.6.1.1 Kutanöz komponent

Kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile meydana gelir. Keskindir ve iyi lokalize edilebilir.

2.6.1.2. Derin somatik komponent

Algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesi sonucu açığa çıkar. Ağrı yaygın sızı şeklinde hissedilir.

2.6.1.3. Visseral komponent

Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların sürekli gelişmesine sebep olur. Duyumsanan ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir [42].

Cerrahi insizyon; sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar cevapları harekete geçiren travmatik bir uyarandır. İnflamatuvar cevap, periferik nosiseptörleri aktive ederek, uyarının spinal kordun arka boynuzuna ve bu bölgedeki modülasyon sonunda da beyne iletilmesini temin eder [44].

Cerrahi uyarana refleks yanıtlar; segmental, suprasegmental ve kortikal yanıtlar olarak üç grupta değerlendirilebilir. Spinal segmental refleks yanıtlar arasında, iskelet kas tonus artışı ile kas spazmı, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit oluşumu, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile taşikardi, atım hacmi artışı ve miyokart oksijen tüketimi artışı, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalması sayılabilir. Suprasegmental refleks yanıt ile sempatik sistem aktivasyonu artarken, hipotalamik stimülasyon metabolizma ve oksijen tüketiminde artışa neden olunur. Kortikal yanıtlar ise anksiyete, huzursuzluk ve emosyonel stresi ihtiva eder [44].

Postoperatif ağrı, cerrahi travmanın derecesi kadar insizyonun tipi, genişliği ile de doğrudan ilgili akut ağrı tipidir. Postoperatif ağrıyı da kapsayan akut ağrı; üç aydan daha kısa süren, başlangıcı ani ve şiddetli olan, lezyonlarla birlikte ortaya çıkan, iyileşme süreci ile uyumlu olarak ortadan kaybolan, basit bir iğne batmasını da, ekstremité amputasyonunu da içerebilen bir semptomdur.

Akut ağrı, beklenmeyen ve beklenen ağrı olarak iki grup altında incelenebilir. Çeşitli kırıklar, yanık ve travma sonrası ortaya çıkan beklenmeyen ağrının özelliği; hastanın her zaman şiddetli bir ağrı bildirmemesidir. Örneğin, savaşta yaralanan askerlerin başlangıçta ağrı ifade etmedikleri tespit edilmiştir. Beklenen ağrı ise; invazif işlemlerin uygulanmasında ve cerrahi işlemlerde olduğu gibi önceden tahmin edilen ve koruyucu önlemler alınabilen ağrı grubudur [45].

Postoperatif ağrı hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete oluşturarak, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Cerrahi travmadan doğan doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar ve bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider [21].

Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları erken dönemde % 71 düzeyinde olurken, bir hafta sonra % 27 ve üç ay sonrasında % 3 seviyelerine düşmektedir [46].

Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler şunlardır:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Preoperatif dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Postoperatif komplikasyonların varlığı,

- Preoperatif dönemde uygulanan anesteziik yöntemler,
- Postoperatif bakımın kalitesi,
- Hastada cerrahi girişim öncesi görülen ölüm, fiziksel güçsüzlük, anestezi, cerrahi, hastane ve ağrı korkusu [47].

Postoperatif ağrıda yukarıda rol oynadığı belirtilen birçok faktör olması dolayısıyla, her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur [48]. Postoperatif ağrının bir diğer özelliğı, cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve nöroendokrin değışikliklerin oluşmasıdır [48, 49].

2.6.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

2.6.2.1. Solunum sistemi üzerine etkileri

Ağrı ile vücutta O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Değışiklik, solunum dakika hacmi ve işini arttırır. Ağrılı uyarılar, özellikle karın ve göğüs ve bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse yanıt olarak kas spazmı geliştirir. Gelişen refleks kas spazmı göğüs duvarının hareketini sınırlar. Derin nefes alınamaz, güçlü öksürülemez. Tidal volüm, birinci dakika zorlu ekspiryum volümü (FEV1) ile fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır; atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına sebep olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır [50]. Pulmoner disfonksiyon, postoperatif mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktörlerdendir. Şiddetli ağrı ve spazmı gidermek için, epidural lokal anesteziikler, opioidler gibi güçlü analjeziiklere ve invazif girişimlere gereksinim vardır [51].

2.6.2.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Ağrının meydana getirdiğı sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma gözlenir. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastalarda çoğalırken, ventrikül fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ ihtiyacını ve dolayısıyla da mevcut iskemiye arttırır.

Anesteziik maddeler ve uygulama tekniklerinin gelişmesiyle, intraoperatif hemodinamik stabilite çok iyi kurulabilmektedir; ancak postoperatif dönemde miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliğı ve aritmiler sonucu gelişen kardiyak disfonksiyon, en sık rastlanılan ölüm nedenidir [27].

Sempatik nöronların uyarılması taşikardi, atım volümü, kardiyak iş ve miyokardiyel oksijen tüketiminin artmasını beraberinde getirmektedir. Bunların sonucunda miyokardiyel

iskemi ve enfarktüs riski artmaktadır. Fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonundaki artma derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur. Uygun postoperatif analjezi teknikleri sempatik aktivasyonu düşürerek bu riskleri azaltabilir [52, 53].

2.6.2.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin azalması ile ileus ve idrar retansiyonu gelişebilir. Mide asiditesinin artmasıyla stres ülserleri ortaya çıkabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık gözlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler [50].

2.6.2.4. Endokrin sistem üzerine etkileri

Strese hormonal yanıt; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması, insülin gibi anabolik hormonların azalması şeklinde olur. Hastalarda negatif azot dengesi gelişir; karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle daha çok sodyum ve su tutulur.

Ağrılı uyarana suprasegmental refleks yanıtlar, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu, katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonunun çoğalması ve anabolik hormonların (insülin ve testosteron) sekresyonunun azalması biçiminde olur [30].

Doku hasarını izleyen nöroendokrin yanıt immünolojik ve hücre içi biyokimyasal sinyallerle ilişkilidir. En etkili nöroendokrin yanıt, hipotalamus - hipofizadrenal korteks ve sempato-adrenal etkileşime bağlıdır. Hipotalamik stimülasyonla bağlantılı katekolaminler ve kortizol, ACTH, ADH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Neticede, negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis meydana gelir. Ayrıca sodyum ve su retansiyonu oluşur. Ekstrasellüler alanda ikincil genişleme görülür [54, 55].

2.6.2.5. Hematolojik etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda yükselme neticesinde derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalma sonucunu doğurur. Retiküloendotelial sistemde depresyon izlenir. Bu da enfeksiyonlara karşı savunmayı zayıflatır [26, 50, 56].

Ağrı hem stres yanıtı yol açarak, hem de mobilizasyonu geciktirerek, tromboembolik komplikasyonlarda ciddi rol oynar. Majör cerrahinin sebebiyet verdiği hiperkoagülasyon, postoperatif dönemde de sürerek, tromboembolik komplikasyonlara neden olmakta, postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Protein C gibi doğal antikoagülanlarda düşme; trombosit reaktivitesinde, plazma vizkozitesinde, prokoagülan faktörlerde ve fibrinoliziste yükselme olur. Koagülopatinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir; ancak stres yanıtının bir sonucu olabileceği genel kabul görmektedir.

2.6.2.6. İmmün sistem üzerine etkileri

İmmünosupresif etkiyle granülositoz, kemotaksis, T ve B lenfosit fonksiyonlarında düşüş olur.

2.6.2.7. Kas iskelet sistemi

Postoperatif ağrıya cevaben gelişen segmental ve suprasegmental motor aktivitesi sonucu ortaya çıkan kas spazmı, ağrıyı daha da şiddetlendirerek kısır bir döngüye neden olur [30].

2.6.2.8. Psikolojik yanıtlar

Korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu, daha önceki ağrı duyumları ve deneyimleri gibi faktörler, postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında önemli rol oynarlar. Ortaya çıkan postoperatif ağrı, kişinin davranışında içine kapanma ve bireyler arası ilişkilerden uzaklaşma gibi birçok değişikliklere sebep olur. Örneğin postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösteremeyen hastalarda, pulmoner komplikasyonların seyri kötüleşir ve hastanede kalış süresini uzar [49].

2.7. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçüm Yöntemleri

Hastanın ağrı problemlerinin doğru şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesi, en uygun tedavi için önemli unsurlardır. Değerlendirilmeye ağrının yeri, karakteri, şiddeti, ilgili semptomları ve duygusal etkileri dikkate alınmalıdır. Ağrı, hastanın kendisi veya bir gözlemci tarafından takip edilebilir. Gözlemlerde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranışlar, renk değişikliği gibi olgular takip edilir [21, 49].

Ağrı ölçümünün güç olması, sübjektif bir tecrübe olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir:

2.7.1. Tip 1 Ölçümler

Objektif gözleme dayalı olan bu metotlar üç grupta incelenir:

- Katekolamin ve plazma seviyesinde yükselme, solunumsal ve kardiyovasküler parametrelerde değişme gibi fizyolojik yöntemler.
- Plazma beta - endorfin düzeyi ile ters orantı, cilt sıcaklığında değişme (termografi) gibi nörofarmakolojik yöntemler.
- Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET) gibi nörolojik yöntemler.

2.7.2. Tip 2 Ölçümler

Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak kullanılan ağrı skalalarıdır [49]. Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı biçimde sınıflandırılır.

2.7.2.1. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler

Ağrı şiddetinin yanı sıra, ağrının azalışı, hastanın memnuniyet derecesi ve bulantı gibi diğer sübjektif parametrelerin ölçümünde yararlanılmaktadır [21].

- Vizüel Analog Skala, Görsel analog skala (Visual analogue scale - VAS):

Çalışmamızda seçtiğimiz bu yöntem, ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kolay, etkili, yinelenen ve asgari gereç gerektiren bir yöntemdir. VAS yönteminde, 10 cm uzunluğunda bir çizgi vardır. Bu çizginin bir ucunda sıfır ağrı, diğer ucunda mümkün olan en şiddetli ağrı işaretlidir. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uygun bir yere işaret koyması istenir. VAS'ın en büyük avantajı oransal skala özelliği taşımasıdır. En ciddi dezavantajı da değerlendirmelerin anlık olmasıdır. Bu sorun, aralıklı yinelemelerle bir derece azaltılabilir [49, 57, 58].

VAS kullanmanın avantajları [59]:

- Ağrı düzeyinin ölçülmesinde, başka yöntemler ile yapılan değerlendirmeler sonucunda VAS'ın uygun bir yöntem olduğu görülmüştür.
- Ölçüm tekrar yapılabilir
- 5 yaş üzerindeki hastalar, bu yöntemi kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak tanımlamışlardır.
- VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.

- Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, analjezik tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahiptir.

VAS'ın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları [59]:

- Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

- Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir.

- Yaşlılarda, VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

- Ağrı değerlendirilmesinin yapıldığı zaman da yanılgılara neden olabilir. Ağrı değerlendirilmesini düzenli aralıklar ile yapmak yanılgıları önlemek için uygun olur.

- VAS'ın değerlendirme ve kayıtlarının aynı skala üzerinde yapılması durumunda önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki değerlendirmeleri etkileyebilir.

- Değerlendirmelerde, teknik detay nedeni ile sorunlar olabilir (formun baskı ve çoğaltma işlemleri, vb.) karşılaşılabılır.

- Sözel derecelendirme skalaları

Sözel tanımlayıcı skalalar, ağrının şiddet derecesini ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kategorize kelimeden oluşur. Örneğin tanımlayıcı sözcükler olarak; hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kategorik kelimeler seçilir. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta, ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur [49, 57].

- Sayısal değerlendirme skalaları (Numerical Rating Scale NRS):

Skalalar ağrı yokluğu “0” ile başlayıp dayanılmaz ağrı “10 ya da 100” düzeyine varır. Ağrı düzeyinin değerlendirilmesi için ilk çalışmalar Budzynski ve Melzack tarafından yapılmıştır. Ağrı şiddetinin tespitine yönelik olan bu yöntem, var olan ağrıyı sayılar ile açıklar. Sayısal skalaların daha çok tercih edilmesinin nedeni, değerlendirirken hassasiyet artışını ve ağrı düzeyi tanımının hastalar tarafından kolayca yapılmasını, skora ve kayıta kolaylık sağladıkları için, en üst ve en düşük etki tespitinde faydalı olmalarından dolayı daha sık tercih edilmektedir. Farklı sayısal skala olmasına rağmen genellikle 0 - 10'u içeren 11 nokta skalaları ya da cevabın daha geniş olması için daha büyük açılı skalalar kullanılmaktadır. Ağrının izlenmesinde sayısal değerlendirme skalaları, olumlu ve olumsuz yönleri ile eleştirilmesine karşılık, çok kullanılması nedeni ile oldukça değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır [59].

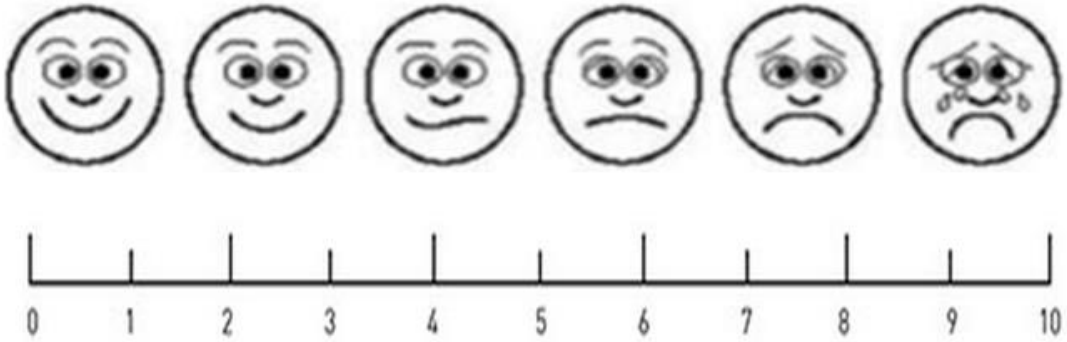
Basit Açıklayıcı Skala



Nümerik Skala



Görsel Analog Skala



Şekil 1. Ağrı Skalaları

• Sübjektif kriterli diğer tek boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri olarak Analog Renkli Devamlı Skala (Analogue Chromatic Continuous Scale, ACCS) , Yüz ifadesi skalası (Face Scale, FS), Basit kelime skalası, Kart tasnif yöntemleri, Dermatoma ağrı çizimi gibi yöntemler sayılabilir [59].

2.7.2.2. Ağrı ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler

- McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire - MPQ)

Ağrıyı sensoriyel, efektif ve değerlendirme yönünde inceleyen 20 takım soru içerir. Hastalara ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımın içindeki ağrıyı en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemeleri söylenir. Verilen yanıtlara göre toplam puana ulaşılır [59].

- MPQ'nun Kısa Formu (SF-MPQ)

Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir yöntemdir. Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, rol (fiziksel, duygusal), akıl sağlığı, sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir [59].

- West Haven - Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri

MPQ'ya göre daha kısa ve klasik sorular içeren, psikometrik yaklaşımla ağrı ölçen bir metottur [59].

- Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire - DPQ): McGill ağrı anketine kalite değerlendirmesi eklenmesidir.
- Ağrı Günlüğü

Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranışının modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir [59].

- Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card MPAC): VAS'ın daha detaylısıdır, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.
- Ağrı algılama profili (pain perception profile - PPP)
- Karşıt yöntem karşılaştırması (cross modality matching CMM), [59].

2.8. Postoperatif Ağrının Kontrolü

Postoperatif ağrı tedavisi ile cerrahlar ve hemşireler yakından ilgilenir. Ancak anestezi uzmanlarının rejyonel ağrı tedavisi tekniklerini uygulayabilmesi, analjezikler konusunda farmakolojik bilgi ve deneyimleri, onların önderliğindeki ekiplerde daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu amaçla anestezi bünyesinde ağrı kontrolünü multidisipliner bir anlayışla çözen ağrı üniteleri oluşturulmuştur. Postoperatif ağrı genellikle tanınan bir önem göstermez. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer

dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısai önem kazanır [60, 61].

Cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır [29]. Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç doğru tedaviye ulaşmaktır. Öncelikle hastanın demografik bilgileri, geçmiş ağrı hikâyesi, tedaviler ve genel anamnez değerlendirilmelidir. İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir; hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı, hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı, hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli, ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli, kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir. Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, rejyonel bloklarla önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulanması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır [62].

2.8.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, ağrıya karşı cevabı artıran anksiyete veya depresyon gibi nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir. Akut ağrı, cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınmalıdır. Uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek, günümüzde artık olasıdır [62]. Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal)
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle)

4. Bölgesel sinir blokları (spinal ve epidural blok)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler)
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Postoperatif devredeki stres cevap ise tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur. Postoperatif ağrının geçirilmesinin, cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Preoperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı, akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir [62].

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik hale getirme olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılabilecek birçok yöntem mevcuttur. Hangi yöntemin seçilmesi gerektiği konusunda; olgunun fizik durumuna, ağrının şiddetine, şiddetli ağrı beklenen süreye, cerrahi girişimin yeri ve niteliğine, personel ve teknik olanaklara, yöntemin hastaya getireceği risklere dikkat edilmelidir. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz [44, 63, 64, 65].

Postoperatif ağrı tedavisi için yapılacak girişimleri üç dönemde değerlendirmek olasıdır.

Postoperatif ağrı tedavisi için girişim yöntem ve dönemleri:

- **Preanestezik dönem**
 - Premedikasyonda analjezik
 - Rejyonel anestezi uygulaması
 - PCA - Hasta kontrollü analjezi
- **İntraoperatif dönem**
 - Analjeziklerin anesteziyle kombinasyonu
 - İ.v ön yükleme ve intermitant dozlarda idame
- **Postoperatif dönem**
 - Uygulama Yolu
 - Parenteral yöntemler
 - İntravenöz
 - İntramüsküler

- Subkütan
- Non - parenteral yöntemler
 - Solunum yolu
 - Gastrointestinal yol
 - Transdermal yol
 - Transmukozal yol
 - İntraplevral yol
- Rejyonal yöntemler
 - Periferik bloklar
 - İntraspinal yöntemler
 - Epidural
 - İntratekal
- Non - farmakolojik yöntemler
 - Stimülasyon yöntemleri
 - Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
 - Elektrot implantasyonu
 - Akupunktur
 - Psikolojik Yöntemler
 - Psikolojik premedikasyon
 - Grup terapisi
 - Hipnoz
 - Biyofeedback
 - Kriyoanaljezi
- Uygulama Yöntemi
 - Gerektiğinde (Pro re nata - PRN) uygulama
 - Aralıklı uygulama
 - Sürekli infüzyon
 - Hasta kontrollü analjezi (HKA)

2.8.2. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) [66, 67, 68]

[Patient Controlled Analgesia (PCA)]

Ağrılı bir hasta ve analjezik uygulamaya uygun düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde; ağrılı uyaran, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan

gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte; ortaya çıkan analjezik etki ve yan etkiye göre talebini tekrarlamakta ya da ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna (MEAK) ulaşp bu durumun idame edilmesine dayanır. İntravenöz (i.v), intramüsküler (i.m), subkütan, epidural, oral, sublingual, intranasal ya da transkutanöz yollarla uygulanabilir [69]. Hasta kontrollü analjezinin intramüsküler enjeksiyonlara üstünlüğü literatürlerce desteklenmektedir.

Hasta kontrollü analjezi ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Aynı şekilde intravenöz HKA ile epidural HKA arasında da bir üstünlük tartışması vardır. Hasta kontrollü analjezi kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. Hasta kontrollü analjezi, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır. Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır [70].

Sonuç olarak; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, ilacın önceden programlanan dozda verilmesini sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon yöntemi; Hasta Kontrollü Analjezi (HKA, PCA) olarak tanımlanabilir [71].



Resim 1. HKA Cihazı

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, intramüsküler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir [71]. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon, cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazları olası komplikasyonlardan korumak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını engelleyen ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır [72].

2.8.2.1. HKA tarihçesi

Sechzer'in 1961 yılında feedback mekanizmasıyla, analjezik dozunu hastanın kendi kendine aracısız alabilmesi için bir sistem geliştirmesiyle HKA cihazlarının prototipi ortaya çıkmıştır. Cardiff Palliator cihazı ilk HKA cihazıdır. HKA 1980'lerin ortasında postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir [72].

2.8.2.2. HKA'nın güvenilirliği ve etkinliği

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Bu yöntemde hastanın, analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır [72].

2.8.2.3. Hasta kontrollü analjezinin avantajları

- Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddetteki ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.
- Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak sağlar.
- İlacın plazma konsantrasyonu sabittir.
- Ağrılı intramüsküler enjeksiyon gereksinimini kaldırır.
- Hemşireye olan gereksinimi azaltır.
- İntramüsküler yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur.
- Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir.
- Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısaltmaya bağlı postoperatif komplikasyonlarda azalmaya neden olur.

2.8.2.4. Hasta Kontrollü Analjezinin dezavantajları

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

2.8.2.5. İntravenöz HKA'da temel değişkenler

HKA kullanımında öncelikle cihazların iyi tanınması ve kullanılacak pompalardaki tanımların iyi anlaşılması gerekir. HKA uygulamalarında en sık kullanılan tanımlar;

- Yükleme dozu: Loading dose
- Bolus dozu: Demand dose
- Kilitli kalma süresi: Lock out time
- Limitler
- Bazal infüzyon [72]

Yükleme dozu:

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse, yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir [71, 72].

Bolus doz:

Optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi, aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur.

Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır. Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozda amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz % 10 - 21 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz % 10 - 21 oranında azaltılmalıdır [71, 72].

Kilitli kalma süresi (Lock out time):

Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman dilimidir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir [71, 72]. Opioidlerde genelde 5 – 12 dakikadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir.

Limitler:

Limitler HKA cihazında emniyeti sağladığı için 1 veya 4 saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir [72].

Saatlik kilit:

Kilitli kalma süreleri, 1 veya 4 saat arasında yapılabilecek maksimum bolus dozların toplamından az olmalıdır, güvenlik sınırı içindir [70].

Bazal infüzyon:

HKA'nın sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Infüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır [72].

Toplam opioid ihtiyacının % 50'sinden az olması önerilir; % 50'den fazlasını boluslar oluşturmaktadır.

Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyonda analjeziğin plato düzeyine ulaşması yaklaşık 20 - 24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasında görülen analjezik gereksinim farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidir. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı atağıdır. İkinci tip ağrının giderilmesinde basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir.

Sabit hızlı infüzyon + bolus seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozlar kullanılır. Burada amaç; bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bu durum hem bolus isteğini azaltır hem de birbirini takip eden isteklerin arasındaki süreyi uzatır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür

2.8.2.6. Program seçimi

HKA'da çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır.

- Bolus doz
- Bazal infüzyon
- Bolus ve bazal infüzyon
- Bolus ve aralıklı infüzyon

En popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı; hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir [71].

Bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre (mg/ml veya µgr/ml), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12 - 24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenen bu zaman zarfında yeniden doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli

zaman içinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı bir veya dört saat olarak seçilebilir.

Bolus doz, bazal infüzyon hızı, kilitli kalma süresi gibi HKA sisteminin fonksiyonları klinisyen tarafından programlanır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı hastaya yaklaşık 30 - 60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

Diğer bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, bir mikroçip aracılığıyla belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı, hasta sistemin hızını artırarak doz aşımına neden olabilmektedir.

Önerilen diğer bir seçenek ise hasta ayarlı infüzyon + bolus sistemidir. Burada da infüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrının artması durumunda daha çabuk olarak yeterli analjezi sağlanabilir. Ancak hasta ayarlı infüzyon sistemi ile aynı dezavantaja sahiptir.

HKA’da kullanılan ajanlar:

1980’li yılların sonlarından itibaren HKA ile ilgili birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunu i.v HKA uygulamaları oluşturmuştur. Bu çalışmalarda neredeyse tüm opioid ajanlar kullanılmıştır. Ancak son yıllarda opioid dışı ajanlar da çalışmalara dahil edilmiştir. Bu ajanlar arasında lokal anestezikler, antiemetikler, NSAİİ, klonidin ve ketamin de bulunmaktadır.

Henüz ideal analjezik olarak nitelendirilebilecek bir ajan yoktur. Analjezik seçiminde ağrının nedeni, şiddeti ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak ilgili doktor tarafından uygun analjezik ajan belirlenir. İntravenöz HKA yönteminde kullanılacak ideal analjeziğin özellikleri; etkisinin hızlı başlaması, yüksek analjezik etkili olması, orta etki süresi, taşiflaksiye neden olmaması, bağımlılık riskinin olmaması, yan etkisinin olmaması, diğer ilaçlarla etkileşimi ya da geçimsizliğinin olmaması, metabolizmasının renal ya da hepatik yoldan bağımsız olmasıdır. HKA uygulamalarında tüm opioidler kullanılabilir. Ancak önemli olan kullanılan ilacın özelliklerine ve etki süresine göre kilitli kalma süresinin ve bolus doz miktarının doğru ayarlanmasıdır. Hasta kontrollü analjezi, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır. Minimum etkin analjezik kan

konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır

2.8.2.7. Hasta seçimi

HKA; majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir. Ancak; cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca alerjisi olanlarda, postoperatif analjezinin oral analjeziklerle tedavi edilebildiği hastalarda HKA endikasyonu yoktur [71].

2.8.2.8. Monitörizasyon

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA'nın temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmasıdır. Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Bundan daha önemlisi uyuduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaktırlar. HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa, birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir [72].

2.8.2.9. HKA endikasyonları

Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek entelektüel kapasiteye sahip olması önemlidir [73].

2.8.2.10. Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları

Hastanın kabul etmemesi, hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler, aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar, belirgin metabolik bozukluklar (sepsis), şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu, son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalıkları, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi kontrendikasyonlar arasındadır. Bu kontrendikasyonlar mutlak değildir [74].

2.8.3. Spinal Anestezi

Spinal anestezi hastanın uyanık olmasını sağlar [75]. Seçilmiş vakalarda özellikle

aciliyet gerektirmeyen diyabet, kalp hastalığı ve solunumsal problemler, hastanın tok olduğu, aspirasyon pnömonisi riski olan durumlarda ve entübasyon güçlüğüne neden olabilecek anatomik malformasyonlarda uygulanabilecek güvenli bir yöntemdir [76, 77, 78, 79].

Spinal anestezi subaraknoid mesafeye lokal anestezi enjeksiyonu ile duyu, motor ve sempatik sinir sisteminde iletimin engellenmesidir. Enjekte edilen lokal anestezi ile küçük çaplı miyelinsiz lifler (sempatik), büyük çaplı miyelinli liflerden (duyu ve motor) daha önce bloke olur. Sempatik blok sensoriyel bloktan, sensoriyel blok ise motor bloktan iki dermatom daha yüksektir. Yüksek motor blok, abdominal ve interkostal kasların tutulumuna bağlı olarak öksürme ve sekresyonların atılmasını güçleştirir ve hasta nefes almakta zorluk çektiğini ifade edebilir [80].

Genel anestezi ile karşılaştırıldığında birçok üstünlüğü olan spinal anestezi, elektif diz protezi operasyonları için uygun bir tekniktir. Uygulaması kolay ve ekonomik olan bu teknikte, küçük lokal anestezi dozları ile efektif blok ve tam bir kas gevşemesi oluşturulmaktadır. Spinal anestezide solunum depresyonu nadirdir ve postoperatif sedasyon da görülmez [81, 82]. Etkinin hızlı başlaması genellikle avantaj olmakla birlikte hızlı başlayan sempatik blokaj nedeniyle ani ve ciddi hipotansiyon oluşabilir [81, 82].

Ayrıca tahmin edilenden daha uzun süren cerrahi girişimlerde ek analjezi veya genel anesteziye gereksinim duyulabilir [83]. Rölatif olarak basit, hızlı, yoğun nöral blokaj sağlayan spinal anestezinin, düşük başarısızlık oranı ve yan etkilerinin düşük olması gibi avantajları mevcuttur [77, 81, 82, 83, 84]. Bu teknik ile sistemik toksik reaksiyonlar ile karşılaşma ihtimali diğer bölgesel anestezi tekniklerine göre en azdır. Bunun sebebi düşük miktarda lokal anestezinin sinir liflerinin açık olduğu ve minimal sistemik emilimi olan mesafeye verilmesidir. Anestezinin molekül ağırlığı, miktarı, volümü, enjeksiyon hızı ve bölgesi, kullanılan spinal iğnenin büyüklüğü, subaraknoid mesafe içinde lokal anestezinin yayılımını ve sonuçta anestezi düzeyini belirler [76].

Spinal anestezinin başarısızlığında rol oynayan faktörler şunlardır:

- 1- Spinal anestezi için hazırlanan ilaç içinde lokal anestezi olmaması veya miktarın yetersiz olması.
- 2- Subaraknoid aralık dışındaki başka bir aralığa ilaç enjekte edilmesi.
- 3- Hiberbarik ilaç miktarının az olması, sinir kılıfı içine enjeksiyon ve işlemin hasta otururken yapılması nedeniyle kraniyale doğru yayılımının olmaması.
- 4- Düşük bir olasılık da hazırlanan ilacın etkisinin az olmasıdır [84, 85].

2.8.3.1. Teknik

Bütün bloklarda olduğu gibi hastaya genel anesteziye geçme olasılığı düşünülerek hazırlık yapılması, damar yolu açıklığının sağlanması, kalp hızı ve arteriyel basıncın monitörize edilmesi ve hava yolu açıklığının sağlanmasıyla ilgili malzemelerin hazır bulundurulması gerekir. Spinal anestezi üç pozisyonda yapılabilir. Bunlar; lateral dekübitis pozisyonu, oturur pozisyon ve yüzüstü pozisyonudur.



Şekil 2. Spinal Anestezi Pozisyonları

Spinal anestezi yapılabilmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu amaçla orta hattan yaklaşım, lateral paramedian yaklaşım, lumbosakral yaklaşım kullanılmaktadır. Bolus enjeksiyonla beraber sürekli kateter tekniği de kullanılabilir.

2.8.3.2. Spinal anestezinin komplikasyonları

1- Hipotansiyon ve bulantı - kusma: Sempatik segmentlerin denervasyonuna bağlı periferik vasküler direncin azalması sonucu hipotansiyon gelişir. Bu durum kalp ve beyinde yetersiz sirkülatuar volüm sonucu kardiyak arrest veya senkop gibi ciddi sonuçlar meydana getirebilir. Ayrıca çok güçlü sempatik denervasyon parasempatik sistemin kontrolüne izin verir. Sonuçta gastrik motilite artışına ve bağırsakta kontraksiyona yol açar. Bağırsaklarda vagal hâkimiyetle birlikte arteriyel hipotansiyona bağlı medullar iskemi ve hipoksi sonucu

gelişen kemoreseptör triger zonun stimülasyonu bulantı ve kusmaya neden olur [86, 87, 88, 89].

Orta veya yüksek spinal blok şiddetli kimyasal sempatektomi ve buna bağlı vasküler direncin azalmasına yol açar. Arteriyel hipotansiyon kısa sürebilir. Hipotansiyonun derecesi; bloğun başlama hızına, kardiyovasküler sistemin daha önceki durumuna, blok öncesi volüm açığına, hızla tanı konulup tedavi edilmesine bağlıdır. Küçük çaplı iğnelerle dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı insidansı daha az gözlenir [75].

2- Bel ağrıları: Spinal iğne ile supraspinöz, interspinöz ligamentler, ligamentum flavum veya nadiren intervertebral diskte meydana gelen hasar nedeniyle oluşabilir [86, 87, 88, 89].

3- Baş ağrısı: Baş ağrısı postoperatif 2. - 3. günlerde ortaya çıkar. Oksipital bölgede lokalize olup ayakta artar, yatınca azalır ve boyunda spazma yol açar. Yapılan bir çalışmada 25 - 26 gauge iğne ile yapılan spinal anesteziye bile postspinal baş ağrısı oranı % 10 - 15 olarak bildirilmiştir. Tanı koyunca hemen tedaviye başlanmalıdır. İlk yapılacak sıvı tedavisi ve 24 - 48 saat süreyle yatak istirahatidir. Analjezik ve sedatiflerin tedavi edici özelliği yoktur. Ancak semptomların azaltılması için kullanılabilir [90]. Devam ederse hastanın steril olarak alınmış kendi kanından epidural mesafeye 15 - 20 ml enjekte ederek kan yaması yapılır. Hasta bu enjeksiyon esnasında kulaklarında basınç duyduğunu söyleyebilir. İlk enjeksiyondan sonra hastaların % 95'inde 24 saat içerisinde düzelme sağlanır. Baş ağrısı düzelmez ise ikinci bir enjeksiyonla % 98 - 99 baş ağrısı tedavisi sağlanır [90].

4- Nörolojik sekeller: Medulla spinalis, meninksler ve arterlerin hasarı sonucu oluşabilir [88, 89, 90, 91, 92, 94]. Sinir köklerinin lokal anestezi ile hasarı sonucu Cauda Equina sendromu oluşur. Bu sendrom idrar retansiyonu, feçesin kontinansı, perine bölgesinde duyu kaybı ve seksüel fonksiyonların kaybı ile karakterizedir [85, 86, 87, 88, 89, 92].

5- Menenjit – meningismus: Menenjitte ense sertliği ve baş ağrısı tipik semptomlardır. Meningismus lokal aseptide kullanılan antiseptik maddelerin girişim sırasında subaraknoid aralığa geçerek meninksleri irrite etmesi sonucu gelişir [83, 86, 88, 89, 93, 94].

6- Spinal bloğun aşırı yayılımı: Spinal anestezi seviyesi çeşitli faktörlerden etkilenebilir [83, 88]. Lokal anestezi solüsyonun özgül ağırlığı, dozu ve yoğunluğu, uygulama hızı, barbotaj ve uygulanan intervertebral mesafe anestezi seviyesini değiştiren faktörlerdir.

7- Yüksek torasik veya servikal blokta önemli derecede hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği meydana gelir. Respiratuar sistemde motor liflerin denervasyonu sonucu solunum yetmezliği oluşabilir. Yüksek spinal blokta normal ventilasyon bozulabilir; PaCO₂ artar, PaO₂ azalır. Erken tanı ve hızlı tedavi çok önemli olduğundan yüksek spinal blok

uygulanan her olguda kan basıncı ile birlikte mutlaka periferik oksijen satürasyonu monitörizasyonu yapılmış olmalıdır. Yüksek spinal bloğun abdominal ve birçok interkostal kasta güçsüzlük veya paralizi meydana getirmesi nedeniyle solunum fizyolojisi üzerine önemli etkisi mevcuttur. Total akciğer volümü, ekspiratuar rezerv volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite azalırken ölü boşluk artar [95].

8- Sistemik toksik reaksiyon: Lokal anesteziklerle gelişebilen önemli komplikasyondur. Spinal anestezi esnasında ilaç dozları düşük olduğu için nadir görülür. Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde toksisite bulguları lokal anestezik ajanın spinal aralıktan intravasküler alana absorpsiyonundan kaynaklanabilir. Ancak genellikle ajanın istenmeden intravasküler enjeksiyonu nedeniyle gelişir [95].

2.9. Ketamin

Ketamin, fensiklidin grubu nonbarbitürat bir intravenöz anesteziktir. Kimyasal adı sikloheksilamindir.

Dr. Harold Maddox tarafından sentezlenmiş ve 1958 yılında Greifenstein ve arkadaşları, 1959'da Johnstone tarafından klinikte kullanılmıştır. Ketamin 1962 yılında Stevens ve McCarthy tarafından kimyasal olarak sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino ve Corssen tarafından klinikte kullanılmıştır, ideal bir i.v anestezik olarak nitelendirilmiştir. Ketamin 200'e yakın fensiklidin türevi içinden seçilmiştir. 1970 yılında klinik kullanım için serbest bırakılmış; 1997'de klinik uygulamaya girmiştir [96].

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezik maddedir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine depresan etkisi yoktur [97]. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın dissosiyatif durum denilen, katalepsiye benzer bir "çevreden kopma" durumu oluşturur [98, 99]. Hasta uyanık gibi görünür fakat bilinç kaybolmuştur, hareketsizdir, analjezi nedeniyle ağrılı uyarılara cevap veremez ve amnezi içindedir. Ketamin uygulanmasından sonra oluşan bu tabloya dissosiyatif anestezi (gözlerin açık kalması, nistagmus, sekresyon artışı, katalepsi, amnezi, hafif sedasyon ve analjezi) adı verilmektedir.

2.9.1. Kimyasal Özellikleri

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2-(2-klorofenil)-2 (metilamino)-sikloheksano hidrokloriddir. Molekül ağırlığı 274.2'dir. Halen kullanılmakta olan ketamin solüsyonu rasemik bir solüsyondur. Ketaminin izomerleri de izole edilmiş olup;

rasemik solüsyon 'RK', dekstro (+) izomeri 'PK' veya S (+); levo (-) izomeri 'MK' veya R (-) olarak ifade edilir. Birçok Avrupa ülkesinde kullanılan S (+) izomeri pek çok bakımdan diğerlerinden farklılık gösterir. Örneğin anestezik etkinliği RK'nın 2 katı, R (-)'nin 3 katıdır; analjezik etkinliği daha fazla; psikomimetik etkiler ve nahoş rüya görme, bulantı - kusma gibi yan etkileri daha azdır [100]. Suda ve alkolde çözünür. Beyaz toz olarak sentez edilir ve şeffaf solüsyon olarak kullanıma sunulur (% 1, % 5 veya % 10'luk solüsyonlar halindedir. Berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solüsyon halindedir; pH değeri 3.5 – 5.5'tir [101, 102].

2.9.2. Farmakokinetik Özellikleri

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp i.v enjeksiyon sonrası kısa sürede kan beyin bariyerini aşp beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11 - 17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2.5 - 4 saattir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9), ketaminin rölatif olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar [103]. Etkisinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır [98, 103, 104].

İntravenöz 2 mg/kg dozda etkisi 30 - 60 saniye içinde başlar. Uyanma süresi 10 - 15 dakika kadardır. Etkinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır [98, 105, 106].

2.9.3. Metabolizması

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P450'e bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N - Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar [104, 107]. En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. Norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin 1/3 – 1/5'i etkinliktedir. Bu, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır [100]. İkinci metaboliti hidroksi - norketamindir. Norketamin ve hidroksi-norketamin suda eriyen hidroksilat ve glukronidat derivelerine konjuge edilirler ve % 91 idrarla, % 4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar [104, 107].

Barbitürlara benzer şekilde, ketamin, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde indüksiyon yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleranstan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir. Böylece, ketamin kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından, aynı etkiyi sağlamak üzere giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir [100].

2.9.4. Etki Mekanizması

Ketaminin primer etkisi, diğer i.v anestezi ajanları gibi beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin (RAS) depresyonu değildir [103]. Ketamin ilk olarak beyindeki asosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra RAS ve limbik sistem etkilenir [100]. Ketamin fonksiyonel olarak, sensoriyel impulsları RAS'dan serebral kortekse ileten talamusu, duyuların farkında olunması ile ilişkili olan limbik sistemden dissosiyasyon eder [103]. Bu şekilde talamokortikal sistem depresyonu limbik sistem aktivasyonu sonucu oluşan anestezide dissosiyatif anestezidir [100]. Hastalarda göz açma vardır; fakat hastalar sensoriyel inputu değerlendirip uygun cevabı veremezler [103]. İlacın verilmesinden sonra, dissosiyatif - kataleptik devreye girilirken hastanın gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülebilir, yutkunma, kasılması gözlenir; daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izole, yani beyin afferent uyarıları değerlendirip uygun cevabı veremez. Psikolojik olarak ağırlıksızlık ve uzayda uçuş hissi vardır. Ketaminin oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuz nöronlarını da etkilemektedir [97, 108].

Glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin reseptörü olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun santral sensitizasyon ve primer afferent aktivite artışı ile ağrı iletim ve modülasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Ketamin, nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün kalsiyum kanallarında antagonist etki ile depolarizasyonu azaltarak eksitator iletimi bloke eder [43]. Glutamatın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan GABA (Gama – Amino - Bütirik Asit)'nin etkisini potansiyalize eder [109]. Bunların sonucunda, ketamin oldukça kuvvetli analjezik etkinlik kazanır. Ketamin, santral etki yanında spinal kord arka boynuz nöronları üzerinde de etki yapar. Opioid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural yoldan analjezik amaçla kullanılmıştır [100]. Sinir kökünün kompresyonuyla lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler nötrofilleri aktive edebilirler, bunlar kan damarlarına yapışarak kan akımını yavaşlatırlar. Ketamin, inflamatuvar mediyatörlerin nötrofil üretimini suprese eder ve kan akımı düzelir. Lökositlerin endotel hücrelerine doğru migrasyonu ketamin ile azaltılır. Sitokinleri inhibe etmesi de ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur [110].

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi sellüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte, kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Opioid reseptörlerine etki ederek analjezik ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu kabul edilmektedir [97, 111].

2.9.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

2.9.5.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Ketamin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine uyarıcı etkisi olan tek i.v anesteziktir. Enjeksiyonu izleyen 3 - 4 dakika içinde arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı % 30 artar, bu artış 20 - 30 dakika içinde normale döner. Sağ ventrikül atım işi, pulmoner arter basıncı ve pulmoner damar direnci artar. Bu endirekt kardiyovasküler etkiler ketaminin, katekolaminlerin intranöral geri alımını inhibe ederek kokain benzeri etkisine ve ektranöral norepinefrin alımının inhibisyonuna bağlıdır [112]. Genel durumu bozuk, yüksek risk taşıyan hastalarda veya kalp hastalarında depresyon hâkim olabilir ve hipotansiyon gelişebilir [113]. Genellikle aritmi yapmamasına rağmen, miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığı için ciddi koroner arter hastalarında kullanılmamalıdır [108].

Yüksek ketamin dozlarının yaptığı direkt miyokart depresyonu, sempatik blokta (medulla kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi sonucu (ağır şokun son safhası) ortaya çıkar.

2.9.5.2. Solunum sistemi üzerine etkileri

Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO₂'e cevabı değiştirmez. Başlangıçta solunumda geçici ve hafif depresyon olur ama hava yolu açıktır ayrıca bronkodilatör etkisi vardır [114]. Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketaminin, adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir [98]. Analjezi veya anestezi amacıyla tek ajan olarak kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır [113].

2.9.5.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olduğundan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Yüksek yağda erirliği nedeniyle hızla kan - beyin bariyerini aşar ve 30 - 60 saniye içinde etkisi görülmeye başlar [108, 113].

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikâyet ederler. Bu şikâyetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30 - 60 dakika içinde kaybolur. Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını % 60'a kadar artırarak kafa içi basıncı yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır [97].

2.9.5.4. Kas iskelet sistemi üzerine etkileri

Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi, yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği olarak yorumlanıp ilaç tekrarlarına ve aşırı doz verilmesine neden olabilir [100].

Süksinilkolin, tüboküarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür [108].

2.9.5.5. İmmün sistem üzerine etkileri

İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir [100].

2.9.5.6. Diğer sistemler üzerine etkileri

Göz reaksiyonları ilginç bir sıra izler. İndüksiyonun hemen ardından gözler kapanır. Fakat bir dakika sonra açılır ve nistagmus görülür. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine neden olur. Gözlerin kapanması analjezinin hafiflediğinin işareti olabilir. Göz içi basıncında hafif yükselme, postoperatif dönemde diplopi yapabilir. Kornea refleksi korunur.

Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekerini % 12 oranında yükseltir [108]. Böbrek fonksiyonları üzerine direkt etkisi yoktur [100].

Ketamin infüzyon anesteziinden sonra bazı hepatik fonksiyon testlerinde; örneğin alaninaminotransferaz (ALT) ve gamaglutamiltransaminaz (GGT)'da geçici yükselme olabilir. Porfiriyalı hastalarda güvenle kullanılabilir. Dokular tarafından çok iyi tolere edilir. Bu özellik ketaminin intramüsküler yolla da tam olarak etki yapmasını sağlayarak, damar bulmanın güç olduğu durumlarda ketamine önemli bir üstünlük kazandırır [97, 113].

2.9.6. Klinik Kullanımı

Ketamin genel anestezi bir ajan olmakla birlikte aynı zamanda NMDA reseptörlerinin nonkompetitif antagonistidir. Bunun yanı sıra mü (μ), delta (δ) ve kappa (κ) opioid reseptörleri ile etkileşmesi nedeniyle analjezik etkinliği bilinmektedir [97, 115].

Bazı raporlarda da ketaminin periferik mekanizmalar üzerinden lokal anesteziiklerin etkilerini arttırabileceği belirtilmiştir [116].

I- Analjezik olarak kullanılır,

II- Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda terapötik, diagnostik işlemlerde uygun premedikasyondan sonra (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemeler vb.) kullanılır,

III- Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde şu durumlarda endikedir: Tekrarlanan, basit ve kısa süreli cerrahi müdahaleler (yanık pansumanı gibi), ağrılı blok uygulamalarında, maskesiz anestezi sağladığı için yüze uygulanacak cerrahi girişimlerde, hipotansif kardiyak tamponatlı veya şoktaki hastalarda, valvüler iskemik kalp hastalıklarında, akut veya kronik bronşiyal hastalığı olanlarda, havayolu duyarlı hastalarda kullanılır. Sadece ketamin verilmiş bir hastada laringospazm riski nedeniyle entübasyon yapılmamalıdır. Entübasyon gereken durumlarda birlikte nöromüsküler bloke edici bir ilaç uygulanmalıdır.

2.9.7. Doz ve Uygulama

İ.v ya da i.m yolla verilebilir. Daha sık olarak parenteral kullanılmasına rağmen, ketaminin oral ve intranasal kullanımı çocukların premedikasyonunda uygundur.

Anestezi indüksiyonunda i.v olarak 1 - 2 mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 30 - 60 saniyede başlar. Bilinç, 1 mg/kg'lık dozun i.v enjeksiyonundan 3 - 10 dakika sonra geri dönmeye baslarken, 2 mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha

sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, bulanık görme olabilir [100]. S (+) ketamin, rasemik karşımıla karşılaştırıldığında daha kısa derlenme süresine sahiptir [27]. İ.v uygulamanın analjezik etkisi 40 dakika, amnestik etkisi ise 2 saat kadar sürer.

İ.m olarak 3 - 5 mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 3 - 5 dk sonra başlar. 10 - 20 dakika sürer. Nistagmus veya şaşılık indüksiyonun yeterliliğini gösterir. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/2 – 1/3'ü kadar tekrarlanabilir. Analjezik etkileri i.v 0.1 - 0.5 mg/kg subanestezik dozlarda aşikârdır.

Düşük doz (4 µg/kg/dk) infüzyonu, 2 mg/s morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif ağrı önleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemtif analjezide ve opioidlere rezistans kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır [117].

Ketaminin operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolünde, yardımcı analjezik olarak artan bir rolü bulunmaktadır [118]. Erişkin dozu olan 0.05 - 1 mg/kg/s, çocuklarda tam olarak denenmemiştir [115, 119]. Birçok klinisyen 0.1 – 0.2 mg/kg/s'ı tek başına tedavi ya da tamamlayıcı opioid tedavi olarak kullanmaktadır. Bu doz halüsinasyon ya da disfori ile ilişkili değildir. Melbourne'da Royal Children's Hospital'da, iki morfin dozuna (2x20 µg/kg) rağmen hastada analjezi sağlanamazsa, hemşirenin bir ketamin bolusu (0.1 mg/kg) vermesine izin veren protokol başarıyla uygulanmaktadır [120]. Olası nörotoksik etkisi bildirilmiş olmasına rağmen hem ketamin hem de enantiyomeri S (+) ketamin yaygın olmamakla beraber intratekal ve epidural olarak akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ketaminin topikal uygulanmasında etkinliğinin ancak yüksek konsantrasyonda mümkün olduğu bildirilmiştir [103].

Analjezi amacıyla intratekal, epidural ve oral yol tanımlanmıştır [97, 113]. Epidural uygulamayı takiben fazla lipofilik olan ketamin hızla serebrospinal sıvıda olduğu gibi plazmada da dağılır [108].

2.9.8. Kontrendikasyonları

İskemik kalp hastalıklarında, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyonda, pulmoner hipertansiyonda, katekolamin depoları tükenmiş hastalarda, intrakraniyal kitle varlığında ve kafa içi basıncı artmış hastalarda, intraoküler basıncı yüksek olanlarda, epilepside, hipertiroidide, psikiyatrik hastalığı olanlarda ketamin kontrendikedir [100, 121, 122].

Üst solunum yollarının duyarlılığını ve sekresyonlarını artırdığı için bu bölgenin endoskopik girişimlerinde ve ağız veya farenks operasyonları için uygun bir ajan değildir [100, 123].

Psikomimetik etkiler, salivasyonda artış, sık uygulamalardan sonra hipnotik etkilerine karşı tolerans gelişmesi, ketamin kullanımını sınırlayan en önemli yan etkilerdir [124].

2.9.9. İlaç Etkileşimleri

Teofilin ile ketamin kombinasyonunda epileptik kriz, opioidler ile ketaminin birlikte kullanımında uzamış apne görülebilir.

Benzodiazepinler, ketaminin eliminasyonunu, kardiyovasküler etkilerini, halüsinasyon, illüzyon, rüyalar ve deliryum gibi psikomimetik yan etkilerini azaltır.

Propranolol, fenoksibenzamin gibi sempatik antagonistler, halotan ve daha az olmak üzere diğer volatil anestezikler, ketaminin direkt kardiyoinhibitör etkisini ortaya çıkarabilirler.

Ketamin nondepolarizan blokerlerin etkilerini artırır, lityum ve inhalasyon anestezikleri ketaminin etkisini uzatır [103].

2.10. Opioid Analjezikler [125, 126, 127, 128]

Opioidler, çok uzun zamandan beri ağrı tedavisinde kullanılan, bilinen en eski ve en güçlü analjezik maddelerdir. Opioid adı 'opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir [129]. Opium (afyon) alkaloidlerinden olan morfin ve kodein, morfine benzer etki oluşturan sentetik ve semisentetik ilaçlar, santral ve periferik sinir sisteminde doğal olarak bulunan bazı endojen peptitler ile bunların agonist ve antagonistlerinin tümüne opioid adı verilir.

Opioidler; dokunma, propriosepsiyon ve şuur kaybı olmadan analjezi sağlarlar. İdeal postoperatif ağrı tedavisinin belirlenmesi ve uygulanmasında bu ajanların etki mekanizmalarının, yan etkilerinin ve ajanlar arasındaki farklılıkların bilinmesi yararlı olacaktır.

2.10.1. Sınıflama

1. Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri (hidromorfon, oksimorfon, rasemorfon, eroin, hidrokodein, oksikodon, levorfanol): Morfin ve kodein afyon sakızında doğal olarak bulunmasına karşın diğerleri morfin ve kodein ya da tebainden (paramorfin) üretilmiştir. Agonist özelliktedirler.

2. Yapay opioidler (meperidin, fenoperidin, tilidin, anileridin, piminodin, alfaprodin, metadon, dekstromoramid, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, dekstropropoksifen, levo-alfa-asetil metadol, difenilhepton, heptenon): Bu grup opioidler tamamen yapay olarak üretilirler. Agonist özelliktedirler.

a) Morfinon grubu

b) Fenilpiperidin grubu (meperidin, fentanil)

c) Fenilheptilamin grubu (difenilhepton, heptenon)

d) Aminosikloheksanol grubu (tramadol HCl)

3. Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler (Tramadol, nalorfin, nalbufin, buprenorfin, pentazosin, siklazosin, butorfanol, meptazinol, dezosin, propriam): Bu grup ilaçlar hem agonist hem de antagonist özelliktedirler.

4. Antagonistler (Nalokson, Naltrekson): Analjezik etkileri olmayan bu ilaçlar, bilhassa opioidlerin aşırı dozlarının neden olduğu klinik durumlarda kullanılırlar [129].

Opioid ilaçlar güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) yaygın depresyon oluştururlar. Hepsinin az veya çok ilaç bağımlılığı ve tolerans yapma potansiyelleri vardır. Bunların dışında sedasyon, öfori, bulantı, kusma ve solunum depresyonu yapabilirler.

Tüm opioid reseptörler inhibitör G proteinlerine kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve potasyumun hücre dışına akımını arttırıp (hiperpolarizasyon), kalsiyumun hücre içerisine girişini azaltarak nöral ateşlemeyi ve nörotransmitter salınımını engellerler.

Opioid analjezikler, çeşitli farmakolojik etkilerini opioid reseptörlerini aktive ederek oluştururlar. Radyo-ligand bağlanma yöntemleri ile mü (μ), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ) ve opioid benzeri reseptör (ORL1) olmak üzere altı tip opioid reseptörü gösterilmiştir. Reseptörler, serebral korteks, ekstrapiramidal alan, medulla spinalis, substansia gelatinosa ve sempatik preganglionik nöronlar, serebral ve limbik kortekste saptanmıştır. Opioidler hem spinal kord hem de yüksek merkezlerdeki reseptörlerini etkileyerek, analjezi yanında sedasyon da oluştururlar. Spesifik etkileri reseptörlere olan affinitelerine göre değişir.

Opioid reseptörlerinin farmakolojik etkileri

Mü (μ): μ_1 ve μ_2 alt gruplarına ayrılmıştır. μ_1 reseptörü supraspinal analjezi, μ_2 reseptörü solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Spinal opioid reseptörlerinin % 70'ini μ reseptörleri oluşturur.

Kappa (κ): κ_1 , κ_2 , κ_3 , κ_4 tipleri vardır. Spinal analjezi, miyozis, disfori ve sedasyondan sorumludur.

Delta (δ): δ_1 , δ_2 alt tipleri mevcuttur. Spinal analjezide rolleri olduğu düşünülmektedir.

Sigma (σ): Sigma reseptörleri disfori, halüsinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezlerde uyarıya aracıdır.

Epsilon (ϵ): β - endorfini stimüle ederek stres cevabı azalttığı bildirilmiştir.

Opioid benzeri reseptör (ORL1): Bu reseptörün işlevi henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda ORL1'in anksiyeteye ve hiperanaljeziye neden olduğu ileri sürülmektedir. Opioid dirençli ağrıdan da sorumlu tutulmaktadır.

Mü, delta, kappa ve epsilon nalokson tarafından bloke edilirler, sigma reseptörleri ise bloke edilemez.

Bir opioidin reseptör ile etkileşmesinin sonuçları ilacın bağlandığı reseptör bölgesine, reseptörün miktarına, opioidin reseptöre affinitesine ve reseptöre bağlanan ilacın aktive etme yeteneğine (intrinsek aktivite) bağlı olarak değişir.

Reseptöre bağlanan, reseptörü aktive ederek farmakolojik etkilerini oluşturan ve saf bir opioid antagonisti olan nalokson ile antagonize edilen ajanlara (morfin, fentanil, petidin) agonist, az sayıda reseptöre bağlandığında ölçülebilir etki oluşturmeyen fakat çok sayıda reseptöre bağlandığında maksimum etki oluşturan ajanlara (buprenorfin) parsiyel agonist, agonistin etkilerini ortadan kaldıran ajanlara da (nalokson) antagonist adı verilir. Karma etkili agonist-antagonist etki oluşturan ajanlar da (nalorfin) vardır. Bunlar bir grup reseptörde agonist etki oluşturunca, diğer grup reseptörde antagonistik etki oluşturan ajanlardır.

Lipit solubilitesi, opioidlerin analjezi oluşturma ve analjezi idamesinde en önemli faktördür. Fentanil gibi lipit çözünürlüğü yüksek ilaçlar hızla serebrospinal sıvıdan substantia gelatinosa'ya geçerler. Aynı şekilde hızla sistemik dolaşıma geri dönerler. Bu nedenle etkileri çabuk başlar ve çabuk biter. Suda eriyen opioidler, serebrospinal sıvıda depolanır ve sinir dokularına özellikle gri matrikse penetre olurlar. Etkileri geç başlar ve geç biter.

Erken postoperatif dönemde genellikle kuvvetli opioidler (morfin, petidin vb.), ağrının nispeten azaldığı geç postoperatif dönemde ise zayıf opioidler (kodein vb.) kullanılır. Postoperatif 2 - 3 gün opioid analjezik kullanılması bağımlılığa yol açmadığı gibi, opioid dozu hastanın gereksinimine göre titre edildiğinde klinik öneme sahip solunum depresyonuna

da rastlanmamaktadır. Ağrının, opioidlerin santral depresan etkilerinin fizyolojik antagonisti gibi davrandığı ve bu nedenle de ağrısı olan hastaya opioid verilmesinin solunum depresyonuna yol açmadığı bildirilmektedir.

2.10.2. Opioidlerin Farmakokinetik Özelliklerini Etkileyen Faktörler

1- Yaş: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte çok genç ve çok yaşlı hastalar opioid etkilerine karşı artmış duyarlılık gösterirler. Neonatal ve bebeklerde opioidlerin klirens hızları düşüktür, ajanların eliminasyon yarı ömrü uzamıştır. Bu durumun kan akımında ve metabolizan enzim fonksiyonunda azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2- Obezite: Sufentanilin dağılım hacminin obeziteyle arttığı, hem sufentanil hem de alfentanilin eliminasyon yarı ömürlerinin ise obeziteyle uzadığı saptanmıştır. Fentanilin farmakokinetik özelliklerindeyse değişiklik saptanmamıştır.

3- Plazma proteinleri: Opioidler albümin ve alfa 1 - asit glikoprotein başta olmak üzere çeşitli plazma proteinlerine bağlanırlar. Opioidlerin etki gösterecekleri yere ulaşabilen kısmı serbest fraksiyonlarıdır ve plazma protein seviyesi düşük olan hastalarda serbest fraksiyonun artmış olması nedeniyle opioid ajanlara duyarlılıkta da artış ortaya çıkar.

Karaciğer hastalığı: Hepatik ekstraksiyon oranı yüksek olan fentanil ve sufentanil gibi ajanlarda hepatik klirens, hepatik kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır. Karaciğerin metabolik hızının azalması ilaç etkisinde uzamaya neden olur.

Böbrek hastalığı: Büyük oranda karaciğer tarafından elimine edilen opioidlerde, böbrek yetmezliği bolus uygulamadan sonra ilacın farmakokinetiği üzerinde fazla değişiklik oluşturmaz ancak sürekli uygulamada önem kazanır. Böbrekler opioid metabolitlerinin eliminasyonunda önemli rol oynarlar ve yetmezlik durumunda birikim ortaya çıkar.

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Ancak opioidlerin çoğu ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bunun nedeni, ilaçların ilk geçişte önemli oranda hepatik biyotransformasyona uğramalarındandır. Opioidler kanda değişik proteinlere bağlanmaktadır (albümin ve α_1 glikoprotein). Plazma protein düzeyleri düşük olan hastaların ilaç etkisine duyarlılığı artmıştır. Temel olarak eliminasyonda majör rol böbreğe ait olduğu için, renal yetmezlikli hastada birikim olabilir [129].

2.10.3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri:

Kardiyovasküler sistem: Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını artırma eğilimindeyken, yüksek dozlarda morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil vagus aracılı bradikardiye neden olurlar. Meperidin dışında opioidler kardiyak kontraktiliteyi deprese etmezler [129].

Solunum sistemi: Özellikle solunum hızını deprese ederler. Histamin bağımlı bronkokonstrüksiyona neden olabilirler. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler [130]. Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskırlar [129].

Serebral etkileri: Genel olarak opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Yüksek dozlarda EEG de yavaş delta aktivitesi oluştururlar. EEG aktivasyonu özellikle meperidine özgüdür. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması yüksek oranda bulantı ve kusmadan sorumludur [129, 130].

Gastrointestinal sistem: Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Konstipasyona neden olabilir. Oddi sfinkterinde sebep oldukları kontraksiyon sonucunda bilier kolik oluşturabilirler. Naloksan kusma merkezinde opioidlerin etkisini ortadan kaldırırsa bile kemoreseptör trigger zonu etkilemez, hatta bulantıyı başlatabilir. Ama gastrik boşalma üzerine opioid etkiyi tamamen ortadan kaldırabilir [129, 130].

Endokrin sistem: Cerrahi uyarıya stres yanıtı baskırlar [129, 130].

Sedasyon: Sedasyon tüm opioidlerle oluşabilir ve doza bağımlıdır. Akut ağrı için opioidlere bağımlılık nadir görülen bir durumdur [129].

Genitoüriner sistem: Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır. Mesane tonusu azalır, idrar retansiyonuna yol açarlar. Opioidler periferik ve santral etkileri ile uterus tonusunu azaltırlar [129, 130].

İmmün sistem: Morfin, insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır [130].

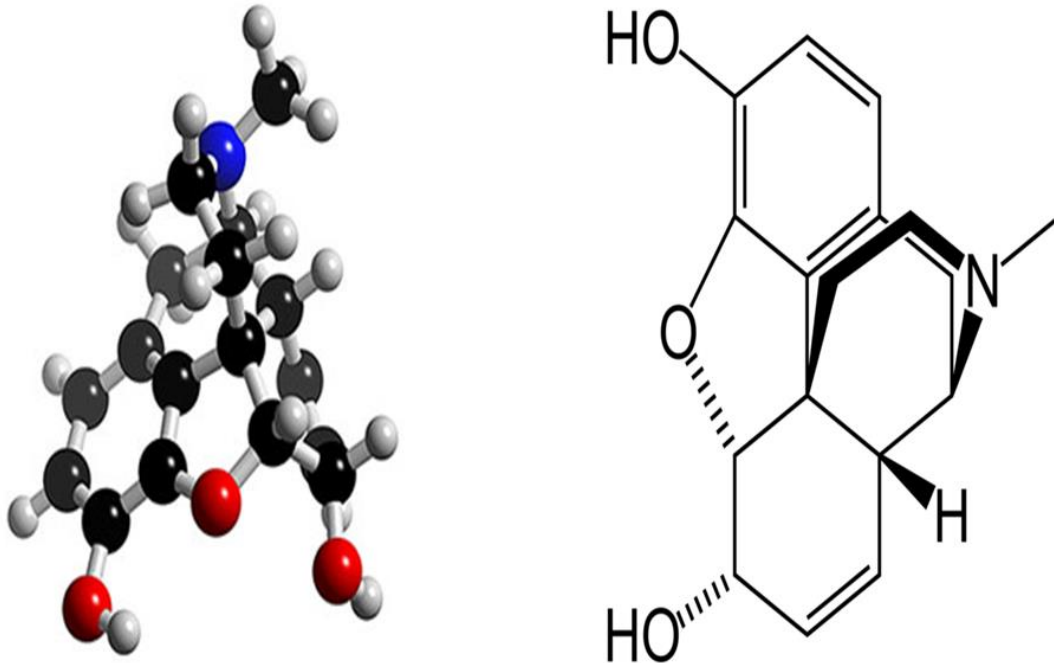
Deri: Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salıvermesine bağılı olabilir [129].

2.10.4. Morfin

Afyondan ya da kurutulmuş haşhaş meyve kapsülünden hazırlanan konsantreden ekstraksiyonla elde edilir. Sülfat tuzu veya morfin HCL şeklindedir [49]. Morfin, fenantren türevi bir alkaloiddir.

2.10.4.1 Farmakokinetik özellikleri

Morfin % 25 oranında non-iyonize forma sahip olup üçte biri plazma proteinlerine bağlanır. Merkez sinir sistemine geç penetrer olur. Bundan dolayı geç başlayan etki uzunca sürer. Yağ dokusunda depolanma miktarı aşırı olabilir. Oral yolla alınırsa bağırsaktan tam olarak emilir; ancak karaciğerden ilk geçişinde büyük ölçüde parçalanır. Bu sebepten i.v, i.m, intratekal ya da subkütan olarak uygulanması esastır. İ.m ya da subkütan uygulandığında, analjezik etki ilk 20 dakikada başlayıp, 4 - 6 saat kadar sürer. İ.v yönteminde ise etkisi 1 - 2 dakikada başlar ve uzun sürmez. Eğer oral yoldan kullanım tekrar edilirse, ilk geçişte eliminasyon oranı giderek düşer. Solunum yolları ve burun mukozasından da absorbe olur. Büyük bir kısmı karaciğerde morfin - 3 - glukuronata dönüştürülerek pasifize edilir. Diğer bir kısmı ise aktif bir metabolit olan morfin - 6 - glukuronata dönüşür. Yarılanma ömrü 2 – 3.5 saat olan morfinin atılımı, hepatik biyotransformasyonla (en fazla konjügasyon, kısmen demetilasyon ve oksidasyon) ve böbreklerden gerçekleşir. % 5 – 10 kadarı ve metabolitleri feçesle gider, % 10 kadarı ise değişime uğramadan böbrekten geçer [131].



Şekil 3. Morfinin Kimyasal Yapısı

Prototipik güçlü bir μ reseptör agonisti olan morfinin κ ve δ reseptörlerine de affinitesi vardır [129]. Oral, rektal, parenteral ve spinal kullanım formları bulunmaktadır. Karaciğer ve böbrek, morfin metabolizmasının ana unsurlarıdır; ancak diğer organlarda da metabolize olur. Ana metabolitleri, morfin - 3 - glukuronid ve morfin - 6 - glukuroniddir. Yapılan hayvan çalışmalarında, morfin - 3 - glukuronidin opioid bağlı nörotoksisitenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Diğer metaboliti olan, morfin - 6 - glukuronid de güçlü bir opioid agonistidir. Glomeruler filtrasyon yoluyla atıldığı için renal bozukluğu olanlarda birikerek opioid toksisitesine yol açabilir. Morfinin yaklaşık 1/3'ü plazma proteinlerine bağlanır. Renal fonksiyonlar normal ise plazma yarı ömrü ortalama 2 - 3 saattir. Analjezi süresi ise ortalama 4 - 6 saattir. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Nositseptif ağrı morfine çok iyi yanıt verirken, nöropatik ağrının opioidlere yanıtı azdır [132].

En ciddi yan etkileri ise solunum ve dolaşım depresyonudur. Morfin solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Solunum depresyonu nedeniyle vücutta biriken karbondioksit bağli olarak, asidoz, beyin damarlarında vazodilatasyon ve BOS basıncında artma olur. Morfin verilen kimselerin % 90'ında uyuşukluk hali ve sedasyon oluşur. Sedasyon yaşlılarda daha belirgindir. Antikonvülsan etkisi yoktur, aksine konvülsan ilaçlara karşı duyarlılığı artırır. Öfori veya disfori yapabilir. Bulbustaki öksürük refleksini deprese eder, güçlü antitusif etkiye sahiptir. Sık görülen bir yan etki idrar retansiyonudur [129, 133].

Morfin, dördüncü ventrikül tabanında area postremadaki kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek bulantı ve kusma yapar. Mutat dozlarda bile hipotansiyon yapabilir. Hipotansif etkisi kısmen histamin açığa çıkarmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağli olabilir. Hipovolemik durumlarda, morfinin hipotansif etkisi belirginleşir ve tehlikeli olabilir. Santral etkisi ile gözde miyozis yapar. Hipofizden antidiüretik hormon (ADH), prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder. ACTH salınımını inhibe eder. Mide boşalmasını geciktirir. Spazmojenik etkisi vardır. Konstipasyona neden olabilir. Safra koliği oluşturabilir [129, 133].

2.10.4.2. Farmakolojik etkileri

Analjezik anlamda genel anesteziplerden daha etkilidir. Morfin κ ve δ reseptörleri vasıtasıyla hem spinal, μ reseptörleri vasıtasıyla hem de supraspinal düzeyde analjezi oluşturur [131, 134]. Kronik ağrılarda, akut olanlara oranla daha çok işe yarar ve mental cevapları sönümler. Ağrı hastayı artık rahatsız etmez ancak; tümünden de ortadan kalkmaz. Bu sayede hasta ağrının nerede oluştuğunu işaret edebilir [135].

Ağrılı hastalara morfin verildiğinde μ reseptörleri ile öfori meydana gelirken, sağlıklı insanlarda κ ve σ reseptörleri aracılığı ile disfori oluşur.

Morfinin μ ve kappa reseptörleri vasıtasıyla oluşturduğu sedasyon etkisinin, lokus seruleus dolayısıyla belirdiği düşünülmektedir. Lokus seruleus faaliyeti opioidlerce inhibe edilerek, anksiyete, korku ve panik hislerinin meydana gelmesine mani olunur. Etrafa olan ilgi azalır; zihinsel berraklık kaybolur ve sık sık düş görülür. Libido azalır, konvülsanlara duyarlılık artar. Solunum merkezi baskılandığından nefes alma hızı ve derinliği azalır. Biriken karbondioksit beyinde vazodilatasyona, BOS basınç yükselmesine ve asidoza sebep olur. Safra yollarındaki düz kasları kasarak bilier kolik geliştirir. Oddi sfinkterinde spazma yol açar. Kemoreseptör trigger zonu stimülasyonu bulantı ve kusma ortaya çıkar. Midedeki asit salgısını ve hareketini azaltır, boşalma gecikir. İnce bağırsak ve kolonda tonus artışı yapar. İtici peristaltik hareketleri baskılar. Sonuçta konstipasyon oluşur. Mesanede sfinkter ve detrusorları kastiğinden miksiyon zorluğu ve üriner sistem retansiyonu ortaya çıkar.

Kardiyovasküler sistemde morfin dozuyla ilişkili olarak hipotansiyon, hipertansiyon bradikardi ve ortostatik hipotansiyon gelişebilir; genişleyen cilt damarları terlemeye sebep olabilir [131].

2.10.4.3.Kullanımı

İntramüsküler veya subkütan yol daha çok kullanılır. Yetişkinlere ortalama 10 mg, çocuklara da subkütan 0.1 – 0.2 mg/kg doz verilir. Yetişkinlerde intravenöz olarak 2.5 – 20 mg dozu uygulanır. Parenteral dozlar 4 saatte bir yinelenebilir. Aşırı ağrılarda 3 mg/kg intravasküler doz kullanılabilir. Morfin rutin olarak oral yoldan uygulanmaz. Terminal kanser ağrılarında kullanılabilir. İntratekal ve epidural morfin uygulamaları da bulunmaktadır [131].

2.10.4.4.Kontrendikasyonları

Kafa travması sonrasında gelişen solunum depresyonu CO₂ birikimine sebep olur. Bu da serebral vazodilatasyona yol açar ve kafa iç basıncını yükseltir. Kafa içi basıncı yüksek hastalarda fatal sonuçlar ortaya çıkabilir. Narkotikler, konvülsif hastalık hikâyesi olan, solunum rezervi düşük olan (KOA ve status astmatikus) ve akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda akut solunum yetmezliğine yol açabilirler. Adrenalin yetmezliği ve hipotiroidizm durumlarında abartılı yanıtlar gelişebilir. Karaciğer yetmezliğinde ise metabolizmik bozulmayla çoğalan etkilerle karşılaşılır. Gebelikte, MAO inhibitörü ile tedavi sırasında ve ilaç kesilmesinden on beş gün sonrasına dek; hipovolemi, prostat hipertrofisi

olanlarda, safra kanalı ameliyatları ve safra koliğinde, akut kolesistit ve glokomda kontrendikedir [136].

2.10.4.5.Sedasyonun değerdendirilmesi

İlaçların etkisi, bilinç düzeyi, ajitasyon, anksiyete ve sedasyonun derecesini değerdendirmek için türlü skalalar kullanılmaktadır. Farklı ülkelerde farklı sedasyon skalaları kullanılmakla beraber Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) en yaygın bir kullanıma sahiptir. Sedasyon düzeyi sayısal olarak şöyle değerdendirilir:

1. Ajite ve anksiyetesi bulunan hasta
2. Sakin, koopere ve oryante hasta
3. Basit emirlere itaat eden hasta
4. Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı yanıt veren hasta
5. Yukarıdaki uyarılara daha yavaş yanıt veren hasta
6. Yukarıdaki uyarılara yanıtsız hasta

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya spinal anestezi altında diz protezi operasyonu geçirecek, erişkin yaş grubunda ASA I - II risk grubundan 48 hasta dâhil edildi. Hasta seçiminde cinsiyet ayrımı yapılmadı. Hastaların hepsine bilgilendirilmiş onam formu sözel anlatılıp onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Prospektif, randomize ve çift kör planladığımız bu çalışmada, hastaları 24 kişiden oluşan 2 gruba ayırdık: Gruplar ketamin ve kontrol grubu olarak adlandırıldı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

1. Erişkin hastalar,
2. ASA I - II hasta grubu,
3. Elektif total diz protezi operasyonu planlanmış hasta grubu.

Gönüllülerin Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri:

1. Kooperasyon kurulamayan hasta (hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanımıyla ilgili olarak hastayla kooperasyon sağlanamaması).
2. Kullanılması planlanan ilaçların herhangi birine karşı alerjisi olan hastalar,
3. Diz protezi operasyonu harici ağrı oluşturabilecek başka bir patolojinin varlığı, diz protezine ek olarak farklı bir operasyonun aynı seansta yapılması,
4. ASA III'ün üzerindeki hastalar,
5. Hepatik, renal ya da kardiyak yetmezlik,
6. Semptomatik kardiyak iletim anomalisi, semptomatik kardiyak aritmi varlığı, 2. derece ve üzeri kalp bloğu
7. Diabetes Mellitus,
8. Psikiyatrik hastalık,
9. Alkol ya da opioid bağımlılığı,
10. Son 1 hafta içinde opioid kullanımı,
11. Son 24 saat içinde analjezik kullanımı,
12. Operasyon esnasında ya da sonrasında çalışmanın araştırdığı konuları etkileyecek komplikasyon gelişmesi,
13. Operasyon sırasında herhangi bir nedenle çalışmanın gerektirdiği medikasyonun dışına çıkmış olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Araştırmaya son verme kriterleri:

1. Planlanan hasta sayısına ulaşılması
2. Takip için öngörülen sürenin sonuna gelinmesi

Cerrahiden bir gün önce ve operasyon odasına alınmadan önce anestezi doktoru tarafından hastalara HKA yöntemi ve HKA cihazı (LifeCare PCA 3) anlatıldı. Postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS), (0 = Hiç ağrı yok, 10 = En şiddetli ağrı), (Şekil 1.) hakkında bilgi verildi.

Bu preoperatif değerlendirme sırasında ayrıca bulantı ve kusma skorları, ramsey sedasyon skalası ve hasta konfor skorlaması, uygulanacak yöntem ve teknik hakkında bilgi verilip, “Bilgilendirilmiş Onam Formu” okutulup onayları alındı.

Tüm hastaların yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA risk değerleri kaydedildi. Hastalar operasyondan yaklaşık 1 saat önce, anestezi preoperatif hasta hazırlama ve girişim odasına alınarak, rutin EKG, noninvazif kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitorizasyonuna başlandı. Antekübital bölgeden intravenöz damar yolu açıldı. Hastalara, 10 ml/kg/sa kristalloid mayi infüzyonu yapıldı ve aynı damar yolundan antibiyotik profilaksisi uygulandı.

Anestezi indüksiyonu:

Ameliyathaneye alınan hastalar monitörize edilip (EKG, periferik oksijen satürasyonu, kan basıncı) spinal anestezi öncesi ve sonrasında her beş dakika arayla kalp atım hızı (KAH), non-invazif sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçüldü. Kontrol grubu için 0.03 mg/kg dozunda, ketamin grubu için 0.01 mg/kg dozunda midazolam intravenöz yapıldı. Takiben kontrol grubunda 10 cc serum fizyolojik, ketamin grubunda 0.3 mg/kg/10cc ketamin 10 dakikada yavaş intravenöz verilmeye başlandı. Bu esnada hastalara oturur pozisyonda gerekli asepsi - antisepsi kurallarına uyularak, uygun antiseptik solüsyon ile temizlik yapıldıktan sonra, 2 ml % 2'lik Lidokain ile cilt, cilt altı lokal anestezi uygulandı. Sonra 25 Gauge spinal iğne ile orta hattan L3-4 veya L4-5 aralığından girildi. Subaraknoid aralıktan BOS akışı gözlemlendikten sonra, 15 mg % 0.5 hiperbarik bupivakain 10 saniyede verildi. Supin pozisyonunda yatırılan hastanın baş altına küçük bir yastık konuldu. Blok oluşturulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Spinal anestezi sonrası beş dakika arayla duyusal blok seviyesi pinprick; sempatik blok seviyesi sıcak-soğuk testi, motor blok düzeyi bromage skalası ile değerlendirildi. Duyusal blok seviyeleri (Duyusal blok başlama süresi, maksimum duyusal blok düzeyi, duyusal bloğun iki dermatom gerileme süresi) künt iğne ucu kullanılarak orta klavikular hattan pinprick

testiyle; motor blok seviyesi (motor blok başlama süresi, motor bloğun gerilemesi ve motor bloğun ortadan kalkması); modifiye bromaj skorlaması (Tablo 1) ile ilk 10 dakika her dakikada bir, sonra 5 dakikada bir kontrol edilip kaydedildi.

Tablo 1. Modifiye Bromaj Skalası

0	Motor blok yok; hasta, ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.
1	Fleksiyondaki dizi kaldırır; bacağı düz olarak kaldıramaz; sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir.
2	Ayağını hareket ettirir, dizini bükemez.
3	Tam motor blok vardır; ayağını dahi hareket ettiremez.

Her iki grupta da, intratekal enjeksiyonun yapıldığı an; 0. dakika olarak kabul edildi ve intratekal enjeksiyonun yapıldığı andan, T10 seviyesinde olgunun ağrı duymadığı ana kadar geçen süre; duyuşal blok başlangıç süresi olarak kaydedildi. Maksimum duyuşal blok seviyesi duyuşal bloğun en fazla yükseldiği dermatom olarak kaydedildi.

İlk cilt insizyonu sırasındaki ağrı şiddetini belirlemek amacıyla vizüel analog skala skoru [137], (VAS, 0 - 10 cm; 0:ağrı yok, 10:çok şiddetli dayanılmaz ağrı) kullanıldı ve 0 - 4: iyi, 5 - 7: orta, 8 - 10: kötü olarak gruplandırıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1 - 4				5 - 7			8 - 9		10
Hiç ağrı yok	İyi				Orta			Kötü		Dayanılmaz

Çalışma ilaçları hasta takibini yapmayan ve anesteziinde bulunmayan bir anestezi doktoru tarafından hazırlandı.

1 numaralı ilaç her iki grupta midazolamdı. Kontrol grubu için 0.03 mg/kg dozunda 5 ml ve ketamin grubu için 0.01 mg/kg dozunda 5 ml olacak şekilde hazırlandı.

2 numaralı ilaç kontrol grubunda serum fizyolojik, diğer grupta ise ketamindi. Kontrol grubu için serum fizyolojik 10 ml ve diğer grup için ketamin 0.3 mg/kg dozunda 10 ml olacak şekilde hazırlandı.

3 numaralı ilaç her iki grup için 0.5 mg/ml midazolam olarak hazırlandı. 1 ve 2 numaralı ilaçların içeriği uygulayıcı doktor tarafından bilinmiyordu.

Cerrahi işlem sırasında ağrısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Operasyon bitimine kadar maske ile 2 - 4 lt/dk oksijen verildi.

Anestezi idamesi:

Arka arkaya iki kez OAB başlangıç değerinin % 30'unun üzerine çıktığında nitrogliserin 0.1 mg'lık dozlarla; bu duruma taşikardi de eşlik ediyorsa (kalp atım hızı başlangıç değerinin % 30 üzerinde ya da 100 atım/dk'nın üstünde ise) metoprolol 1 mg'lık dozlarla kademeli olarak uygulandı.

Kalp atım hızının 50 atım/dk'nın altında olması bradikardi olarak tanımlandı, bu durumda 0.5 mg atropin uygulaması yapıldı.

Arka arkaya iki kez OAB başlangıç değerinin % 30'unun altına düştüğünde efedrin 5 mg'lık dozlarla kademeli olarak uygulandı.

Ajitasyon, halüsinasyon gelişmesi halinde midazolam i.v yapıldı.

Desatürasyon sınırı SpO₂ % 95 olarak kabul edilerek, SpO₂ % 96'nın altına indiğinde olgulara maske ile 4 - 6 lt/dk oksijen verildi.

Hastaların hepsinde yan etkiler (bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, sedasyon, ajitasyon, halüsinasyon, baş ağrısı, solunum depresyonu, bulantı, kusma, kaşıntı, alerjik ve toksik reaksiyon) kaydedildi.

Tüm olgular, ortopedik operasyonun bitiminden sonra derlenme odasında iki seviye gerileyene, HKA cihazını kullanabilecek duruma gelene kadar; vital bulgular ve yan etkiler açısından anestezi doktoru tarafından takip edildi. Sonrasında ise derlenme odasında hastalara HKA cihazı bağlandı. HKA cihazı 100 ml'de 100 mg morfin (1 mg/ml) içerecek şekilde izotonik solüsyonu ile hazırlandı; HKA programı sabit infüzyon olmadan, 1 ml (1mg) bolus, 10 dk kilit süresi olacak şekilde ayarlandı. HKA uygulaması postoperatif 24 saat boyunca devam etti. Beraberinde hastaların ağrı tedavisi parasetamol 1000 mg i.v (maksimum 6 saatte bir 1000 mg) devam etti.

Ağrı skorları VAS ile (dinlenme sırasında ve walker ile yürüme sırasında, postoperatif 1, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde); sedasyon derecesi (Tablo 3) Ramsey Sedasyon Skalası [138] ile; bulantı ve kusma ise (Tablo 4) 4 kademeli skala [139] ile değerlendirildi.

Tablo 3. Ramsey Sedasyon Skalası

1	Ajite, anksiyöz ya da huzursuz.
2	Koopere, oryante, sakin.
3	Sadece emirlere cevap veriyor.
4	Uyuyor, ancak glabellaya hafif vuru ya da yüksek sesli uyarana canlı cevap.
5	Uyuyor, ancak glabellaya hafif vuru ya da yüksek sesli uyarana tembel cevap.
6	Uyuyor, fakat uyandırılmıyor.

Tablo 4. Bulantı için 4 Kademeli Skala

0	Bulantı yok.
1	Aktivite ile hafif bulantı.
2	Dinlenme sırasında hafif bulantı.
3	Dinlenme sırasında şiddetli bulantı

Hastalar postoperatif 4. saatte oral sıvı alımına başladı. Bulantı - kusma tedavisinde kademeli olarak önce lüzum halinde i.v 10 mg metoklopramid (gerektiğinde 8 saat ara ile tekrar), etkili olmaması durumunda i.v 3 mg granisetron uygulandı. 30 dakikada bulantı ve kusma geçmezse i.v 3 mg granisetron tekrarlandı. Antiemetik kullanımı ve sayısı kaydedildi.

Postoperatif dönemde olgulara intratekal enjeksiyonun yapıldığı andan, ilk analjezik gereksinim sürelerine kadar geçen süre; postoperatif ilk analjezik gereksinim süresi olarak kabul edildi. Oral beslenmeyi tolere eden ve taburcu olmalarında sakınca görülmeyen olgular postoperatif 24. saatten itibaren evlerine gönderildi.

Olgular evlerine gönderilirken adresleri ve telefon numaraları alınarak, 12, 24 ve 48. saatler ile 5 ve 7. günlerdeki VAS skorlarına bakıp kaydetmeleri söylendi. Postoperatif 48.

saat ile 5 ve 7. günlerde telefon edilerek postoperatif periyottaki VAS skorları, ağrı, kaşıntı, ajitasyon, aşırı sekresyon, solunum sıkıntısı, halüsinasyon, bulantı, kusma olup olmadığı; parol ya da başka analjezik kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa aldığı doz sayısı; postoperatif kendi ve aile memnuniyeti sorgulandı.

Operasyon sırasında olgular ve cerrahi uzmanları ile görüşülerek olgu ve cerrah memnuniyeti çok iyi, iyi, orta ve kötü olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve cerrah memnuniyet değerlendirme skoru

1	Kötü
2	Orta
3	İyi
4	Çok iyi

Operasyon sonunda hastalara “Tekrar aynı yöntemi tercih eder misiniz?” sorusu yöneltilerek cevaplar kaydedildi.

Randomizasyon:

Hastalar randomize ve çift-kör olarak toplam 48 hastadan oluşan 2 gruba ayrıldı. Çalışma başlamadan önce, içinde ‘Grup I’ yazan 24 adet ve ‘Grup II’ yazan 24 adet opak zarf, ilaç hazırlama protokolleri ile birlikte hazırlandı ve yapıştırılarak kapatıldı. İlaç hazırlığını yapan ancak hasta takibine katılmayan bir anestezi doktoru, zarflardan birini rastgele seçip grubu belirleyerek o zarfı imha etti. Anestezi yönetiminde bulunan uzman ve postoperatif derlenme ünitesinde hasta takibi yapan anestezi teknisyenleri, hastanın hangi grupta olduğunu bilmiyorlardı.

Çalışmamızda araştıracağımız primer sonuç kontrol ve ketamin grubunda postoperatif 24 saat içindeki analjezi düzeyi ve kullanılan morfin tüketimini karşılaştırmaktır.

Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, ketamin kullanan hastalarda postoperatif ağrı düzeyi ve morfin tüketiminin daha az olduğu ortaya konulmuştur. Biz de bu çalışmamızda, ketamin kullanan hastalarda, postoperatif ağrı düzeyi ve morfin tüketiminin daha düşük bir seviyede gerçekleştiğini gösterdik.

Ek arařtırmalar:

Hastaların demografik verileri, postoperatif bulantı - kusma (PONV) hikâyesi, anestezi ve cerrahi süreleri, spinal anestezi, hemodinamik bulguların takibi, kullanılan ilaçların toplam dozları, HKA cihazıyla, postoperatif 24. saate kadar morfin tüketimi, VAS ile ilk 24 saat içindeki 1, 2, 4, 6, 12, 24. saatteler ile 3, 5 ve 7. günlerdeki ağrı skorları kaydedildi ve karşılaştırıldı. Ajitasyon, aşırı sekresyon, solunum sıkıntısı, halüsinasyon, baş ağrısı, bulantı, kusma ve kaşıntı gibi istenmeyen yan etkilerin varlığı araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışma, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Ortopedi ve Travmatoloji Ameliyathanesinde, toplam 48 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Cerrahi komplikasyon gelişen 3 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların yaşları 52 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalaması 66.47 ± 6.75 yıldır. Olgular “Ketamin” (n=24) ve “Kontrol” (n=21) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Her iki gruptaki olguların perioperatif Ramsey Sedasyon ve Bromaj skorları 3 (üç) idi. Olguların hiçbirinde operasyon sırasında ve sonrasında halüsinasyon, desatürasyon, öksürük ve bronkospazm görülmemiştir. Ketamin grubunda 7 olguda sekresyon artışı görülmüştür.

Tablo 6. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

Demografik Özellikler	Ketamin	Kontrol	p
	Ort $\pm$ SS (medyan)	Ort $\pm$ SS (medyan)	
¹ Yaş	67.21 $\pm$ 5.7	65.62 $\pm$ 7.83	0.437
¹ Kilo	83.25 $\pm$ 12.93	83.48 $\pm$ 11.66	0.951
¹ Boy	1.61 $\pm$ 0.07	1.61 $\pm$ 0.08	0.934
¹ BMI	32.14 $\pm$ 4.66	32.15 $\pm$ 3.93	0.996
² Kadın	22 (%91.7)	18 (% 85.7)	0.652
² Erkek	2 (% 8.3)	3 (% 14.3)	0.652
³ Ek hastalık _{n,%}	19 (% 79.2)	15 (% 71.4)	0.799
³ İlaç Kullanma _{n,%}	11 (% 45.8)	8 (% 38.1)	0.824
³ ASA I	6 (% 25)	6 (% 28.6)	1
³ ASA II	18 (% 75)	15 (% 71.4)	1

¹Student T Test

²Fisher's Exact Test

³Continuity (Yate's) Düzeltmesi

Gruplara göre olguların yaş, kilo, boy ve BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplara göre olguların cinsiyet oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ancak gruplarda, kadın cinsiyet sayısı (Tablo 6) erkek cinsiyet sayısından oldukça yüksektir (Ketamin grubunda % 91.7, kontrol grubunda % 85.7).

Gruplara göre olgularda ek hastalık görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Gruplarda görülen ek hastalıkların dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Gruplara göre olguların ilaç kullanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Gruplara göre kullanılan ilaçların dağılımları Tablo 7’de verilmiştir.

Gruplara göre olguların ASA dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Olguların ek hastalıklarının ve kullandıkları ilaçların dağılımları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Gruplara göre ek hastalıkların ve kullanılan ilaçların dağılımları

Ek Hastalıklar ve Kullanılan İlaçlar		Ketamin	Kontrol
		n (%)	n (%)
Ek Hastalık (n=34)	Astım	1 (% 5.3)	0 (% 0)
	Guatr, Hipertansiyon	0 (% 0)	1 (% 6.7)
	Hipotroidi	1 (% 5.3)	1 (% 6.7)
	HL	0 (% 0)	1 (% 6.7)
	Hipertansiyon	12 (% 63.2)	10 (% 66.7)
	Hipertansiyon, Astım	1 (% 5.3)	1 (% 6.7)
	Hipertansiyon, Hipotroidi	4 (% 21.1)	1 (% 6.7)
Kullanılan İlaç (n=19)	Kandesartan 16 mg + hidroklorotiazid 12.5 mg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Kandesartan 16 mg, (Levotiroksin 0,1 mg)	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Metoprolol 50 mg	1 (% 9.1)	1 (% 12.5)
	Metoprolol 50 mg, Levotiroksin 150 mcg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Valsartan 80 mg, Hidroklorotiyazid 12.5 mg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Perindopril 5 mg	1 (% 9.1)	1 (% 12.5)
	Ramipril 5 mg	0 (% 0)	1 (% 12.5)
	Ramipril 5 mg, Metoprolol 50 mg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Losartan 50 mg, Hidroklorotiyazid 12.5 mg	0 (% 0)	1 (% 12.5)
	Levotiroksin 0.1 mg	1 (% 9.1)	1 (% 12.5)
	Telmisartan 80 mg, Levotiroksin 0.1 mg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Amlodipin 10 mg	0 (% 0)	2 (% 25)
	Losartan 50 mg	0 (% 0)	1 (% 12.5)
	Nebivolol 5 mg	1 (% 9.1)	0 (% 0)
	Salbutamol 100 mcg inhaler	1 (% 9.1)	0 (% 0)

Tablo 8. Ameliyat bulgularının değerlendirilmesi

Bulgu	Ketamin (n=24)	Kontrol (n=21)	p
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
¹ Total Morfin (mg)	13.79 ± 4.4	37.95 ± 6.41	0.001**
¹ DEL (Verilen)	13.79 ± 4.4	37.95 ± 6.41	0.001**
¹ DEM (İstenen)	24.38 ± 9.11	55 ± 10.97	0.001**
² Spinal seviye	3.13 ± 0.9 (3)	4.76 ± 2.23 (4)	0.004**
² İlk Dormicum (mg)	0.92 ± 0.14 (1)	2.53 ± 0,31 (2.5)	0.000**
² Eklenen Dormicum (mg)	0.31 ± 0.48 (0)	0.79 ± 0.49 (1)	0.002**
² Toplam Dormicum (mg)	1.23 ± 0.51 (1)	3.31 ± 0.57 (3.40)	0.000**
Ketamin (mg)	26.63 ± 4.46	-	-
¹ İki Segment Gerileme (dk)	118.54 ± 13.71	85.4 ± 6.02	0.001**
¹ Duyusal Blok Başlangıç Süresi (dk)	3.96 ± 1.02	4.50 ± 0.59	0.033*
¹ Motor Blok Başlangıç Süresi (dk)	6.77 ± 1.11	7.48 ± 1.07	0.036*
¹ Motor Blok Gerileme Süresi (dk)	138.33 ± 17.49	129.05 ± 10.80	0.036*
¹ Motor Blok Sonlanma Süresi (dk)	276.46 ± 32.95	245 ± 16.43	0.001**
¹ Ameliyat Süresi (dk)	107.21 ± 17.42	107.76 ± 15.86	0.912
¹ İlk Analjezik Verme Süresi (saat)	4.80 ± 0.75	3.69 ± 0.48	0.001**

¹Student T Test

²Mann - Whitney U Test

*p < 0.05

**p < 0.01

Kontrol grubundaki olguların total morfin ortalaması, ketamin grubunun total morfin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların DEL ortalamaları, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların DEM ortalamaları, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların spinal seviye ve en üst seviye ortalamaları, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.004; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların ilk dormicum dozu ortalamaları, ketamin grubunun ilk dormicum dozu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.000; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların eklenen dormicum dozu ortalamaları, ketamin grubunun eklenen dormicum dozu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.002; $p < 0.01$).

Kontrol grubundaki olguların toplam dormicum dozu ortalamaları, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.000; $p < 0.01$).

Ketamin grubundaki olguların iki segment gerileme ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Gruplara göre duyuşal blok başlangıç süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Kontrol grubunun motor blok başlangıç süresi ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.036; $p < 0.05$).

Gruplara göre motor blok gerileme süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Ketamin grubunun motor blok sonlanma süresi ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Gruplara göre ameliyat süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Ketamin grubundaki olguların ilk analjezik verme süresi ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; $p < 0.01$).

Tablo 9. Yan etkilerin değerlendirilmesi

Yan Etki	Ketamin	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Bradikardi	1 (% 4.2)	6 (% 28.6)	¹ 0.039
Taşikardi	0 (% 0)	1 (% 4.8)	¹ 0.467
Hipotansiyon	0 (% 0)	1 (% 4.8)	¹ 0.467
Hipertansiyon	-	-	-
Desatürasyon	-	-	-
Bulantı	6 (% 25)	12 (% 57)	² 0.028
Kusma	6 (% 25)	12 (% 57)	² 0.028
Sekresyon Artışı	7 (% 29)	0 (% 0)	¹ 0.010
Baş Ağrısı	-	-	-
Kaşıntı	-	-	-

¹Fisher's Exact Test²Ki-kare Test

Kontrol grubunda bradikardi (% 28.6) görölme oranı, ketamin grubundan (% 4.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.039).

Gruplar arasında taşikardi ve hipotansiyon, görölme oranları açasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Kontrol grubunda bulantı ve kusma görölme oranları (% 57.1), ketamin grubundan (% 25.0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.028; p < 0.05).

Ketamin grubunda sekresyon artışı görölme oranı (% 29.2), kontrol grubundan (% 0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.010).

Hastaların hiçbirinde hipertansiyon, desatürasyon, baş ağrısı ve kaşıntı görölmemiştir.

Tablo 10. Gruplara göre VAS ölçümlerinin değerlendirilmesi

VAS	Ketamin	Kontrol	¹ p
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
0. saat	0 ± 0 (0)	0 ± 0 (0)	1.000
1. saat	0 ± 0 (0)	0 ± 0 (0)	1.000
2. saat	0 ± 0 (0)	0.52 ± 0.98 (0) †	0.012*
4. saat	0.96 ± 1.63 (0) †	7.24 ± 1.14 (7) ‡	0.001**
6. saat	4.46 ± 1.14 (5) ‡	5.62 ± 1.28 (5) ‡	0.006**
12. saat	2.83 ± 1.13 (3) ‡	3.81 ± 1.33 (4) ‡	0.009**
24. saat	1.38 ± 0.65 (1) ‡	2.38 ± 0.8 (2) ‡	0.001**
Walk ilk	5.71 ± 1.12 (6) ‡	7.76 ± 1.14 (8) ‡	0.001**

Gruplar arasında Mann - Whitney U Test, grup içlerinde Wilcoxon Sign Test kullanıldı

**p < 0.05 **p < 0.01*

† Grup içi değerlendirmede p < 0.05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi değerlendirmede p < 0.01 düzeyinde anlamlı

Grupların 0. dakika ve 1. saatteki VAS düzeyleri sıfırdır.

Kontrol grubunun 2. saat VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.012; p < 0.05).

Kontrol grubunun 4. saat VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; p < 0.01).

Kontrol grubunun 6. saat VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.006; p < 0.01).

Kontrol grubunun 12. saat VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.009; p < 0.01).

Kontrol grubunun 24. saat VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; p < 0.01).

Kontrol grubunun VAS walk ilk ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; p < 0.01).

Ketamin grubunda;

0. saat VAS skoruna göre 1. ve 2. saatlerde anlamlı bir değişim görülmezken ($p: 1.000$; $p > 0.05$), başlangıca göre 4. sa ($p: 0.017$), 6. sa ($p: 0.001$), 12. sa ($p: 0.001$) ve 24. sa ($p: 0.001$) saatlerde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$; $p < 0.01$). 0. saat VAS skoruna göre VAS Walk ilk skorunda görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.001$; $p < 0.01$).

Kontrol grubunda;

0. saat VAS skoruna göre 1. saatte anlamlı bir değişim görülmezken ($p: 1.000$; $p > 0.05$), başlangıca göre 2. sa ($p: 0.034$), 4. sa ($p: 0.001$), 6. sa ($p: 0.001$), 12. sa ($p: 0.001$) ve 24. sa ($p: 0.001$) VAS skorlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$; $p < 0.01$). 0. saat VAS skoruna göre VAS Walk ilk skorunda görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.001$; $p < 0.01$).

Tablo 11. Gruplara göre uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Uyku Kalitesi	Ketamin	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
İyi	17 (% 70.8)	10 (% 47.6)	0.284
Orta	5 (% 20.8)	8 (% 38.1)	
Kötü	2 (% 8.3)	3 (% 14.3)	

Ki-kare Test

Gruplara göre uyku kalitesi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 12. Gruplara göre sistolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sistolik Kan Basıncı	Ketamin	Kontrol	¹ p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Başlangıç	141.92 ± 7.87‡	138.86 ± 13.53‡	0.370
Spinal öncesi	144.75 ± 8.00‡	137.76 ± 13.67‡	0.048*
Spinal	135.44 ± 10.45‡	127.67 ± 11.94‡	0.026*
5. dk	130.69 ± 12.07‡	122.19 ± 13.67‡	0.034*
10. dk	129.50 ± 12.51‡	119.48 ± 12.63‡	0.011*
15. dk	127.00 ± 8.52‡	118.95 ± 14.38‡	0.032*
20. dk	124.17 ± 12.06‡	121.76 ± 11.92‡	0.506
40. dk	123.04 ± 12.77‡	118.43 ± 13.40‡	0.244
60. dk	118.96 ± 7.69‡	122.95 ± 11.72‡	0.179
80. dk	119.38 ± 7.45‡	120.38 ± 13.77‡	0.767
100. dk	119.54 ± 11.35‡	119.29 ± 15.71‡	0.950
120. dk	123.29 ± 11.47‡	121.10 ± 15.69‡	0.592
140. dk	120.63 ± 9.66‡	117.86 ± 15.55‡	0.471
160. dk	122.25 ± 10.33‡	118.76 ± 12.38‡	0.309
180. dk	122.50 ± 10.71‡	116.29 ± 14.59‡	0.108

Gruplar arasında Student T Test, grup içlerinde Paired Sample T Test kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

‡ Grup içi değerlendirmede $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

Gruplar arasında başlangıç sistolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ketamin grubunun spinal öncesi sistolik kan basıncı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.048$; $p < 0.05$).

Spinal anestezi girişimi sırasında sistolik kan basıncı ortalaması; ketamin grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.026$). Ketamin

grubunun 5, 10 ve 15. dakika sistolik kan basıncı ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p_5: 0.034$; $p_{10}: 0.011$; $p_{15}: 0.032$; $p < 0,05$).

Grupların 20. dakika, 40. dakika, 60. dakika, 80. dakika, 100. dakika, 120. dakika, 140. dakika, 160. dakika ve 180. dakikalardaki sistolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ketamin grubunda;

Spinal öncesi sistolik kan basıncı ortalamasına göre 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.001$; $p < 0.01$).

Kontrol grubunda;

Spinal öncesi sistolik kan basıncı ortalamasına göre 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.001$; $p < 0.01$).

Tablo 13. Gruplara göre diastolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Diastolik Kan Basıncı	Ketamin	Kontrol	¹ p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Başlangıç	83.96 ± 8.90‡	79.33 ± 8.10‡	0.075
Spinal öncesi	85.63 ± 9.16‡	78.81 ± 7.68‡	0.011*
Spinal	82.94 ± 6.46‡	78.14 ± 8.34‡	0.039*
5. dk	78.78 ± 11.26‡	72.67 ± 7.09‡	0.033*
10. dk	76.97 ± 10.06‡	69.90 ± 11.62‡	0.036
15. dk	74.63 ± 8.36‡	67.62 ± 10.14‡	0.015*
20. dk	76.08 ± 10.06‡	71.19 ± 11.02‡	0.127
40. dk	73.75 ± 8.82‡	71.19 ± 10.17‡	0.371
60. dk	70.21 ± 5.25‡	72.95 ± 10.42†	0.284
80. dk	67.38 ± 8.40‡	70.95 ± 8.95‡	0.174
100. dk	67.83 ± 7.07‡	69.19 ± 9.93‡	0.597
120. dk	68.21 ± 6.01‡	67.95 ± 10.66‡	0.923
140. dk	69.17 ± 8.60‡	66.19 ± 9.60‡	0.279
160. dk	69.46 ± 7.28‡	65.57 ± 11.08‡	0.180
180. dk	68.5 ± 8.98‡	64.52 ± 11.11‡	0.191

Gruplar arasında Student T Test, grup içlerinde Paired Sample T Test kullanıldı

*p < 0.05

**p < 0.01

† Grup içi değerlendirmede p < 0.05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi değerlendirmede p < 0.01 düzeyinde anlamlı

Gruplar arasında başlangıç diastolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Ketamin grubunun spinal öncesi diastolik kan basıncı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.011; p < 0.05). Spinal anestezi girişimi sırasında diastolik kan basıncı ortalaması, ketamin grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p < 0.039). Ketamin grubunun 5, 10 ve 15. dakika diastolik

kan basıncı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p_5: 0.033$; $p_{10}:0.036$; $p_{15}:0.015$; $p < 0.05$). Grupların 20. dakika, 40. dakika, 60. dakika, 80. dakika, 100. dakika, 120. dakika, 140. dakika, 160. dakika ve 180. dakikalardaki diastolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ketamin grubunda;

Spinal öncesi diastolik kan basıncı ortalamasına göre 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.001$; $p < 0.01$).

Kontrol grubunda;

Spinal öncesi diastolik kan basıncı ortalamasına göre 5. dk ($p: 0.002$), 10. dk ($p: 0.002$), 15. dk ($p: 0.001$), 20. dk ($p: 0.007$), 40. dk ($p: 0.004$), 60. dk ($p: 0.049$), 80. dk ($p: 0.004$), 100. dk ($p: 0.002$), 120. dk ($p: 0.001$), 140. dk ($p: 0.001$), 160. dk ($p: 0.001$) ve 180. dk ($p: 0.001$) diastolik kan basıncı ortalamalarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

Tablo 14. Gruplara göre ortalama kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ortalama Kan Basıncı	Ketamin	Kontrol	¹ p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Başlangıç	106.50 ± 9.70‡	103.43 ± 9.31‡	0.285
Spinal öncesi	108.63 ± 9.89‡	102.62 ± 9.73‡	0.046*
Spinal	103.05 ± 8.61‡	99.76 ± 9.04‡	0.022*
5. dk	99.84 ± 11.54‡	92.38 ± 11.09‡	0.033*
10. dk	98.54 ± 10.99‡	90.81 ± 11.87‡	0.028*
15. dk	94.41 ± 7.05‡	88.33 ± 10.14‡	0.027*
20. dk	96.71 ± 10.75‡	92.95 ± 11.79‡	0.270
40. dk	93.54 ± 10.06‡	92.14 ± 11.74‡	0.669
60. dk	92.17 ± 7.21‡	94.86 ± 10.82‡	0.340
80. dk	90.46 ± 7.19‡	92.05 ± 10.07‡	0.542
100. dk	90.17 ± 8.49‡	90.81 ± 12.74‡	0.841
120. dk	92.08 ± 9.14‡	92.33 ± 13.09‡	0.942
140. dk	91.29 ± 8.36‡	89.14 ± 13.48‡	0.518
160. dk	90.88 ± 8.07‡	88.81 ± 11.34‡	0.481
180. dk	92.17 ± 8.81‡	86.19 ± 12.05‡	0.062

Gruplar arasında Student T Test, grup içinde Paired Sample T Test kullanıldı.

*p < 0.05

**p < 0.01

‡ Grup içi değerlendirmede p < 0.01 düzeyinde anlamlı

Gruplar arasında başlangıç ortalama kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Ketamin grubunun spinal öncesi ortalama kan basıncı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.035; p < 0.05). Spinal anestezi girişimi sırasında ortalama kan basıncı ortalaması, ketamin grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p < 0.022). Ketamin grubunun 5, 10 ve 15. dakika ortalama kan basıncı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p₅:

0.033; p_{10} : 0.028; p_{15} : 0.027; $p < 0.05$). Grupların, 20. dakika, 40. dakika, 60. dakika, 80. dakika, 100. dakika, 120. dakika, 140. dakika, 160. dakika ve 180. dakikalardaki ortalama kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ketamin grubunda;

Spinal öncesi ortalama kan basıncı ortalamasına göre 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p : 0.001; $p < 0.01$).

Kontrol grubunda;

Spinal öncesi ortalama kan basıncı ortalamasına göre 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p : 0.001; $p < 0.01$).

Tablo 15. Gruplara göre kalp hızı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Kalp Hızı	Ketamin	Kontrol	¹ p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Başlangıç	81.83 ± 12.15‡	79.48 ± 7.66‡	0.435
Spinal öncesi	86.88 ± 12.26‡	76.43 ± 7.74‡	0.002**
Spinal	82.17 ± 8.69‡	74.80 ± 9.00‡	0.004**
5. dk	78.54 ± 9.50‡	70.19 ± 8.52‡	0.004**
10. dk	76.75 ± 10.50‡	67.33 ± 8.80‡	0.002**
15. dk	74.96 ± 9.79‡	66.14 ± 8.54‡	0.003**
20. dk	71.63 ± 9.01‡	66.24 ± 8.93‡	0.051
40. dk	71.42 ± 8.90‡	66.10 ± 9.83‡	0.065
60. dk	69.13 ± 10.24‡	65.43 ± 9.37‡	0.216
80. dk	70.42 ± 9.72‡	66.00 ± 9.76‡	0.136
100. dk	68.96 ± 8.30‡	66.52 ± 7.81‡	0.319
120. dk	68.88 ± 9.02‡	65.95 ± 8.37‡	0.268
140. dk	68.92 ± 8.91‡	65.57 ± 8.60‡	0.209
160. dk	69.92 ± 7.51‡	66.95 ± 6.53‡	0.168
180. dk	69.50 ± 8.29‡	68.43 ± 9.71‡	0.692

Gruplar arasında Student T Test, grup içlerinde Paired Sample T Test kullanıldı.

**p < 0.05*

***p < 0.01*

‡ Grup içi değerlendirmede p < 0.01 düzeyinde anlamlı

Gruplar arasında başlangıç kalp hızı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ketamin grubunun spinal öncesi kalp hızı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.002$; $p < 0.01$).

Ketamin grubunun spinal anestezi girişimi sırasında kalp hızı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.004$; $p < 0.01$).

Ketamin grubunun 5. dakika kalp hızı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.004; p < 0.01).

Ketamin grubunun 10. dakika kalp hızı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.002; p < 0.01).

Ketamin grubunun 15. dakika kalp hızı ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.003; p < 0.01).

Grupların 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 ve 180. dakikalardaki kalp hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Ketamin grubunda;

Spinal öncesine göre kalp hızı ortalamasında 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.001; p < 0.01).

Kontrol grubunda;

Spinal öncesine göre kalp hızı ortalamasında 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 40. dk, 60. dk, 80. dk, 100. dk, 120. dk, 140. dk, 160. dk ve 180. dakikalarda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.001; p < 0.01).

Tablo 16. Gruplara göre SpO₂ değerlendirilmesi

SpO ₂	Ketamin	Kontrol	p
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
Preoperatif	98.58 ± 0.88 (99)	98.57 ± 0.75 (99)	0.626
İntraoperatif	99.21 ± 0.83 (99)	99.33 ± 0.73 (99)	0.644

Mann - Whitney U Test

Gruplara göre preoperatif, intraoperatif ve postoperatif SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Tablo 17. Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün VAS skorlarının değerlendirilmesi

VAS	Ketamin	Kontrol	p
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
Postop 3. Gün	1.58 ± 0.78 (1)	3.05 ± 0.67 (3)	0.001**
Postop 5. Gün	1.46 ± 0.78 (1)	2.81 ± 0.40 (3)	0.001**
Postop 7. Gün	1.46 ± 0.78 (1)	2.71 ± 0.64 (3)	0.001**

*Mann - Whitney U Test****p < 0.01*

Kontrol grubunun postoperatif 3.gün, 5.gün ve 7.gün VAS ortalaması, ketamin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p: 0.001; p < 0.01).

Tablo 18. Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün analjezik kullanım miktarlarının değerlendirilmesi

Analjezik		Ketamin	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
3.Gün	2xP	7 (% 29.2)	0 (% 0)	0.001**
	3xP	10 (% 41.7)	1 (% 4.8)	
	3xP, 1xD	5 (% 20.8)	3 (% 14.3)	
	3xP, 2xD	2 (% 8.3)	17 (% 81.0)	
5.Gün	2xP	7 (% 29.2)	0 (% 0)	0.001**
	3xP	10 (% 41.7)	1 (% 4.8)	
	3xP, 1xD	5 (% 20.8)	3 (% 14.3)	
	3xP, 2xD	2 (% 8.3)	17 (% 81.0)	
7.Gün	2xP	7 (% 29.2)	0 (% 0)	0.001**
	3xP	10 (% 41.7)	1 (% 4.8)	
	3xP, 1xD	5 (% 20.8)	3 (% 14.3)	
	3xP, 2xD	2 (% 8.3)	17 (% 81.0)	

*Ki-kare test****p < 0.01*

Gruplar arasında 3. gün, 5. gün ve 7. gün analjezik kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Ketamin grubunda 2XP, 3xP, 3xP+1xD kullanma oranları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekken; kontrol grubunda ve 3xP+2xD analjezik kullanılma oranı yüksektir.

Tablo 19. Gruplara göre postoperatif 3, 5 ve 7. gün bulantı ve kusma değerlendirilmesi

Yan Etki	Gün	Ketamin	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Bulantı	3. Gün	2 (% 8.3)	9 (% 42.9)	¹ 0.019*
	5. Gün	2 (% 8.3)	9 (% 42.9)	¹ 0.019*
	7. Gün	0 (% 0)	6 (% 28.6)	² 0.007**
Kusma	3. Gün	0 (% 0)	6 (% 28.6)	² 0.007**
	5. Gün	-	-	-
	7. Gün	-	-	-

¹Continuity (Yate's) Düzeltmesi

²Fisher's Exact Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Kontrol grubunda 3 ve 5. gün bulantı (% 42.9) oranı, ketamin grubundan (% 8.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.019$; $p < 0.05$). Kontrol grubunda 7. gün bulantı (% 28.6) oranı, ketamin grubundan (% 0) oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.007$; $p < 0.01$).

Kontrol grubunda postoperatif 3. gün kusma (% 28.6) oranı, ketamin grubundan (% 0) oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p: 0.007$; $p < 0.01$).

Hastaların hiçbirinde 5. günde ve 7. günde kusma görülmemiştir.

Tablo 20. Grupların cerrah memnuniyeti, hasta memnuniyeti ve aynı yöntemi tercih etme açısından değerlendirilmesi

Değerlendirilecek Unsur	Ketamin	Kontrol	p
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
Cerrah Memnuniyeti	3.79 ± 0.41 (4)	3.86 ± 0.36 (4)	¹ 0.571
Hasta Memnuniyeti	3.92 ± 0.28 (4)	3.76 ± 0.44 (4)	¹ 0.158
Tekrar aynı yöntemi isteme [n, (%)]	22 (% 91.7)	19 (% 90.5)	² 1.000

¹Mann Whitney U Test

²Fisher's Exact Test

Gruplara göre olguların cerrah memnuniyeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Gruplara göre hasta memnuniyeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05).

Gruplara göre olguların tekrar aynı yöntemi istemelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0.05). Ketamin grubundaki olguların % 91.7'si ve kontrol grubundaki olguların % 90.5'i tekrar aynı yöntemi tercih edebileceğini söylemiştir.

İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesi sırasında, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnov testi ile incelendi. Veriler yorumlanırken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student T test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann - Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yate's) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Cerrahi travma, spinal kordun dorsalinde yerleşmiş olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna benzer şekilde santral sinir sisteminde (SSS) değişikliklere neden olmaktadır. Cerrahi nosisepsiyon sonrası, NMDA reseptörlerinin ve parsiyel olarak da nörokinin reseptörlerinin uyarılması sonucu santral duyarlılık oluşur. NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun ameliyat sonrası ağrının oluşmasında önemli yer tuttuğu düşüncesinden yola çıkılarak, NMDA reseptör antagonisti kullanıldığında, nosiseptif uyarıları bloke etmek ve santral duyarlılığı önlemek suretiyle postoperatif dönemin ağrısız geçmesi sağlanmakta ve bu sayede klinikte yaygın kullanım alanı söz konusu olmaktadır.

En sık kullanılan NMDA blokerleri ketamin ve dekstometorfandır [140]. Çalışmamızda da yer verdiğimiz ve bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, yalnızca periferel afferent stimülasyonu önlemekle kalmamakta, aynı zamanda nosiseptörlerin santral duyarlılığını da önlemektedir. Ketaminin düşük dozları, özellikle çocuklarda postoperatif analjezide, tüm yaş gruplarında dış anestezide ve küçük cerrahi girişimlerde analjezi sağlamak için kullanılmaktadır [141].

N-metil-D-aspartat reseptör antagonistlerinin ameliyat olacak hastalara verilmiş zamanı ile ilgili çelişkiler henüz giderilememiştir. Çalışmaların bir kısmında cerrahi stimulus öncesi verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Preemptif analjezi, SSS'yi uyaran ve ağrıya neden olan uyarılar başlamadan önce hastaya bu uyarıların SSS'ye ulaşmasını engelleyen analjezik ajanların verilmesi veya buna yönelik girişimlerin yapılmasıdır [15].

Preemptif analjezinin amaçlarından birincisi SSS'ye ağırlı stimulusların ulaşmasını engellemek, ikincisi ise ameliyattan sonraki dönemde hastanın daha az analjezik ihtiyacı duymasını sağlamaktır [15 - 17].

Çalışmamızda ketamini, postoperatif dönemde additif etkisinden faydalanarak, opioidin daha uzun süreyle etkili olmasını ve daha az kullanılmasını sağlamak amacıyla preoperatif vermeyi tercih ettik.

Subanestezi dozda kullanıldığında NMDA kanallarını bloke eden ketaminin, belirgin yan etkileri olmadan etkin postoperatif analjezi sağladığı kabul edilmektedir. [142]. Önerilen subanestezi doz 0.15 – 0.50 mg/kg'dır. Bununla birlikte doz konusu tartışmalıdır ve çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle postoperatif analjezi için önerilen subanestezi ketamin dozu 0.15 – 0.50 aralığında olmasına rağmen, çalışmamızda 0.30 mg/kg gibi ortalama bir doz seçtik.

Cerrahi sırasında veya sonrasında bir opioidin uygulanması, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, daha sonra opioid toleransı ve hiperaljeziye yol açabilir. Bir NMDA kompetitif reseptör antagonisti olan ketaminin, cerrahi sırasında, özellikle bir opioidle birlikte bolus veya sürekli infüzyonla uygulanmasının, postoperatif analjeziye katkısı olduğunu bildiren araştırmalara örnekler verebiliriz. Bu çalışmalarda, ketaminin akut opioid toleransını engellediği veya opioid analjezisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir [143].

Ketaminin preoperatif ve postoperatif kullanımına ilişkin bir çalışmada Fu ve arkadaşları [143], abdominal cerrahi geçiren olgularda; preemptif 0.5 mg/kg bolus ve cerrahi süresince 10 µg/kg/dk devamlı infüzyonla ketamin verilenlerle, abdomen kapatılırken postoperatif tek doz 0.5 mg/kg ketamin bolus uygulanan olgulardaki postoperatif analjezik ihtiyacını karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar, ketaminin preemptif olarak kullanıldığı grupta, postoperatif 48 saatlik süreçte morfin ihtiyacının azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir [143].

Akkurt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada [144], spinal anesteziyle artroskopik diz cerrahisi yapılan hastalar, kontrol (grup I), ketamin (grup II) ve ketamin ile midazolamın birlikte (grup III) kullanıldığı 3 gruba ayırmıştır. Hastalara, 10 mg % 0.5 hiperbarik bupivakainle spinal anestezi yapılmıştır. Takiben grup I'e salin IV, grup II'ye 0.15 mg/kg ketamin i.v tek doz, grup III'e ketamin 0.15 mg/kg bolus ve midazolam 0.01mg/kg i.v bolus verilmiştir. Postoperatif analjezide VAS > 4 olan hastalara 0.4 mg/kg meperidin i.v verilmiştir. Ketaminin postoperatif ağrıyı azalttığı, VAS skorlarını düşürdüğü, 2 segment gerileme zamanını anlamlı uzattığı, hasta memnuniyetini iyileştirdiği, maksimal duyusal bloğu arttırdığı, uygulama sonrası ilk 15 dakika sedasyon skorlarını düşürdüğü, ilk kurtarıcı opioid uygulama zamanını geciktirdiği tespit edilmiştir. Motor ve sensoriyel blok artışının sedasyon artışının sonucu olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın benzeri daha önce Wang ve arkadaşları tarafından yapılmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur (VAS skorları düşük, ilk analjezi istek zamanı uzun, total morfin tüketimi düşük). Bu çalışmayla, gastrektomi yapılan hastalarda preoperatif epidural anestezi ile düşük doz ketamin ve midazolam kullanımının, postoperatif ağrıyı azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Şen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [145], spinal anestezi ile elektif sezaryen operasyonu geçiren 90 olgu 3 gruba ayrılmıştır. Her üç gruba da 15 mg hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi yapılmasını takiben preoperatif 0.15 mg/kg ketamin i.v infüzyonu verilenlerle, intratekal bupivakaine 10 mcg fentanil eklenen ve aynı volüm salin infüzyonu verilen grubu karşılaştırmışlardır. Postoperatif ilk analjezik isteği zamanı, ketamin grubunda (197 dk) ve fentanil grubunda (165 dk); kontrol grubuyla (144 dk) karşılaştırıldığında anlamlı uzun bulunmuştur. Postoperatif ağrı skorları, ketamin grubunda diğer iki gruptan daha düşük

saptanmıştır. İlk 24 saatte analjezik ihtiyacı ketamin grubunda anlamlı düşük olmasına rağmen, takip eden 24 saatte gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Sezaryen ameliyatlarında tek başına intratekal bupivakain ve fentanil ile kombine intratekal bupivakain verilen gruplar ile karşılaştırıldığında, intratekal bupivakaine adjuvan olarak i.v düşük doz ketaminin verilen grupta daha uzun postoperatif analjezi ve daha düşük analjezik tüketimi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Suppa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [146], elektif sezaryen yapılan 56 olgu, ketamin ve kontrol olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruba % 0.5 hiperbarik bupivakain 8 - 10 mg ve 5 mcg sufentanil ile spinal anestezi yapılmıştır. Kontrol grubuna doğumdan 10 dakika sonra i.v 0.02 mg/kg midazolam ve salin infüzyonu yapılmıştır. Ketamin grubuna doğumdan 10 dakika sonra 0.02 mg/kg midazolam ve ketamin i.m 0.5 mg/kg bolus, arkasından i.v infüzyon 2 mcg/kg/dk başlanmış, 12 saat devam ettirilmiştir. Bu ketamin dozu minimal yan etkisinin olduğu ve hiperaljeziyi etkisizleştirdiği bilinen doz aralığındadır. VAS skorlarında ve ağrı eşiğinde fark bulunmamıştır. Ancak düşük doz preventif ketaminin 12 saat i.v uygulanması, total morfin tüketimini ilk 24 saatlik takipte % 31 azaltmış, emzirmeye olumsuz etkisi olmadan ve ciddi yan etkilerle karşılaşmadan ilk bolus morfin uygulaması süresinin de daha uzun olmasını sağlamıştır. Postoperatif 3 yıllık takipte, ketamin grubu kontrol grubuyla karşılaştırılınca, ağrı hafızası ve ağrı duyarlılığında daha küçük değerler bulunmuştur. Ketaminin kısa yarılanma ömrüyle etkisi sona erdikten sonra bile morfinin analjezik etkisini artırdığı, antihiperaljezik etkili olduğu tespit edilmiştir.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [142], izofluran anestezisi ile tonsillektomi uygulanan olgulara preemptif olarak 0.5 mg/kg ketamin i.v bolus sonrası 6 µg/kg/dk ketamin infüzyonuna kanama kontrolüne kadar devam edilmiş; bir diğer gruba sadece kanama kontrolünde 0,8 mg/kg ketamin verilmiş; kontrol grubuna ise sadece serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif dönemde analjezik olarak bütün olgulara 1 mg/kg i.v tramadol ve 6. saatten sonrası için 6 mg/kg oral parasetamol verilmiştir. Anesteziden uyanma ve hemodinamik bulgular gruplar arası benzer bulunmuştur. Ağrı skoru ise preemptif ketamin grubunda erken dönemde kontrol grubundan ve sadece kanama kontrolü sırasında ketamin verilen gruptan daha düşük; 6. saatte her iki ketamin grubunda kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Tramadol ve parasetamol ihtiyacı da preemptif grupta daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışmacılar, sonuç olarak preemptif 0.5 mg/kg ketamin uygulanmasının, yan etkiye yol açmadan 0.1 mg/kg morfinle eş analjezi sağladığını ve postoperatif havayolu obstrüksiyonu riski olan hastalarda ketaminin güvenli bir ilaç olduğunu göstermişlerdir.

Ketaminin postoperatif kullanımına ilişkin bir çalışmada Weinbroum [147], morfine dirençli (30 dk içinde 0.1 mg/kg'ın üzerinde i.v morfin yapılmasına rağmen VAS > 6) şiddetli postoperatif ağrısı olan hastalardan, kontrol grubuna 30 µg/kg morfin, diğer gruba ise düşük doz ketamin (0.25 mg/kg) 250 µg/kg ile birlikte 15 µg/kg morfin i.v uygulamış; ketamin verilen hastalarda sadece morfin verilenlere göre ağrı skorlarının hızlı ve etkin bir biçimde düştüğünü ($p < 0.001$), daha iyi oksijenasyon sağlandığını ve postoperatif bulantı - kusma ile diğer yan etkilerin daha az geliştiğini bildirmiştir.

Davies ve Yashpal'ın ratlarda yaptığı çalışmalarda, ketaminin sistemik ve spinal olarak verilmesinin etkileri araştırılmış ve her iki yoldan da postoperatif ağrıyı ve kronik ağrıyı önledikleri tespit edilmiştir [148, 149].

Ratlarda yapılan bir diğer çalışmada [121] Kissin ve arkadaşları, intraoperatif düşük doz ketaminin morfine karşı akut tolerans gelişimini azalttığını, morfinin analjezik etkisini kuvvetlendirdiğini ve izleyen birinci günde oluşan rebound hiperaljeziyi önlediğini göstermiştir.

Guignard ve arkadaşları [150], N₂O kullanılmayan, remifentanil destekli desfluran anestezisi ile majör abdominal cerrahi geçirecek olan olgularda intraoperatif küçük doz ketamin kullanımının postoperatif opioid gereksinimini azalttığı hipotezini test etmişlerdir. Çalışmada birinci gruba 0.15 mg/kg i.v bolus ketamin sonrası 2 µg/kg/dk infüzyon, kontrol grubuna ise salin solüsyonu verilmiştir. Tüm hastalara cerrahi bitiminden yarım saat önce 0.15 mg/kg morfin i.v verilmiştir. Postoperatif 24 saat boyunca ağrı skorları ve morfin ihtiyacı kaydedilmiştir. Ketamin kullanılan grupta kontrol grubuna göre intraoperatif remifentanil gereksinimi daha az olmuştur ($p < 0.01$). Postoperatif ilk 15 dakikadaki ağrı skorları, kontrol grubunda önemli derecede yüksek ($p < 0.01$), sonraki değerler iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). Postoperatif morfin gereksinimi ketamin grubunda daha az olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). Çalışmacılar, sonuç olarak remifentanil destekli anestezide küçük doz ketamin kullanımının yan etkilerde artışa neden olmaksızın, intraoperatif remifentanil ihtiyacını, postoperatif opioid tüketimini ve ağrı skorlarını azalttığını saptamışlardır.

Richebe ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada [151], intraoperatif 0.1 – 0.5 mg/kg bolus dozu takiben 1 - 2 µg/kg/dk ketamin infüzyonu uygulanmış; infüzyon, cerrahi başlangıcından postoperatif 72 saate kadar sürdürülmüştür. Çalışmacılar, sonuç olarak ketaminin postoperatif dönem gibi şiddetli ağrılı durumlarda santral sensitizasyonu azalttığını vurgulamışlar, ketaminin antihiperaljezik etkisi ile morfin toleransını sınırladığı, analjezi kalitesinde artış ve analjezik gereksiniminde azalmaya neden olduğu sonucuna varmışlardır.

Solano ve arkadaşları [152], köpeklerde ketamin uygulamasının dengeli anestezide etkin bir role sahip olduğunu ve izofluran MAC değerini azalttığını göstermişlerdir.

Suzuki ve arkadaşları [153] ketaminin akut opioid toleransını engellediğini veya opioid analjezisini potansiyalize ettiği hipotezinden yola çıkarak, açık torakotomi operasyonu geçirecek hastaların bir grubuna epidural sürekli ropivakain infüzyonu ve morfin ile birlikte 0.05 µg/kg/sa ketamin i.v infüzyonu (plazma ketamin konsantrasyonu 20 ng/ml) uygulamışlar; ketamin infüzyonunun epidural morfini potansiyalize ederek torakotomi operasyonlarından sonra uzun dönemli ağrıyı engellediğini belirtmişlerdir. Suzuki ve arkadaşları düşük doz ketamin kullanmışlardır. Bunun sebebi, genel anestezi, epidural lokal anestezi ve morfin infüzyonuna ek olarak i.v ketamin kullanmalarıdır.

Kararmaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada [154], neoplastik kolon rezeksiyonu yapılacak olan hastalara hazırlık odasında postoperatif analjezi amacıyla torasik epidural kateter uygulanmış genel anestezi indüksiyonuyla birlikte 0.5 µg/kg/sa şekilde ketamin infüzyonu, kontrol grubuna da salin verilmiştir. Postoperatif analjezi, 0.2 mg/ml morfin ve 1.25 mg/ml bupivakain içeren ve 4 ml/saat infüzyon ve 5 ml bolus dozu, 4 saat limiti 40 ml, kilitli kalma süresi 20 dakika olacak şekilde planlanan HKEA yöntemi ile sağlanmıştır. İntraoperatif ketamin grubunda VAS değerleri, morfin tüketimi ve morfine bağlı yan etkilerin daha az olduğu bulunmuştur. Çalışmacılar, NMDA reseptör antagonistlerinin diğer analjeziklerin etkilerini (morfin ve lokal anestezi gibi) potansiyalize ettikleri sonucuna varmışlardır.

Menigaux ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [155], menisküs operasyonu planlanan olgulara, genel anestezi indüksiyonundan sonra 0.15 µg/kg tek doz i.v ketamin, kontrol grubuna i.v salin verilmiştir. Bu çalışmada postoperatif analjezi amacıyla multimodal analjezi uygulanmış; bütün olgulara intraartiküler bupivakain (% 0.5) + morfin (5 mg) i.v morfin; erken postoperatif dönemde ek analjezik olarak morfin, ardından 550 mg naproksen sodyum ve 400 mg asetaminofen + 30 mg dekstropoksifen verilmiştir. Ketamin grubunda postoperatif 0, 1 ve 2. günlerde ağrı skorları ve ek analjezik tüketiminin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar, ketaminin ağrıya santral sensitizasyonu engelleyerek preemtif analjezi sağladığını ve intraoperatif düşük doz ketaminin nonsteroidal antienflamatuarlara, parasetamole, zayıf opioidlere önemli bir adjuvan olduğunu bildirmişlerdir.

Ketaminin postoperatif dönemde i.v opioidlerle birlikte infüzyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [115].

Adriaenssens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada morfin tüketiminin ilk 12 saatte benzer, 24, 36, 48. saatlerde ketamin uygulanan grupta daha az olduğu saptanmıştır. Bu

çalışmada postoperatif dönemde 2.5 mg/kg/dk dozda ketamin infüzyonu uygulanmış, özellikle birinci saatte istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, diğer saatlerde de VAS skorlarının ketamin uygulanan grupta daha iyi olduğu saptanmıştır [156].

Guillou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada abdominal cerrahi geçiren toplam 93 hastada yapılan bir çalışmada postoperatif dönemde 41 hastaya ketamin ve morfin, 52 hastaya morfin infüzyonu HKA ile uygulanmıştır. Subanestezik fakat daha düşük dozda (ilk 24 saat 2 mcg/kg/dk, ikinci 24 saat 1 mcg/kg/dk) ketamin infüzyonu uygulanarak ketamin grubunda daha az morfin tüketimine rağmen her iki grupta benzer VAS skorları elde edilmiştir. Düşük dozlarda uygulanan ketaminin (1 - 2 mcg/kg/dk) NMDA reseptörlerine daha spesifik olduğu bildirilmiştir. Her iki grup arasında benzer VAS skorlarıyla birlikte morfin tüketiminin ketamin uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu etki, ketaminin NMDA reseptörlerini bloke edip hiperaljeziyi önlemesine bağlanmıştır [157].

Adriaenssens ve White'in çalışmasında olduğu gibi, daha yüksek dozda uygulanan ketaminin ise opioid reseptörleri üzerinden de analjezik etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir [158]. Çalışmamızda daha iyi VAS skorlarına ulaşmamızı morfin – ketamin kombinasyonunun additif ve sinerjistik etkisi ile açıklayabilmekteyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda ise preemptif analjezik uygulaması ile analjeziğin ameliyat esnasında veya sonrasında uygulanması arasında fark olmadığı belirtilmiştir [140, 159]. DA Conceicao ve arkadaşları [159] ile Butkovic ve arkadaşlarının (140) yaptığı çalışmaların her ikisinde de benzer sonuca ulaşılmıştır. Buna göre insizyon öncesi ve sonrası dönemde aynı doz ketamin uygulandığı halde, analjezi düzeyi ve analjezik ihtiyacı açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Butkovic ve arkadaşları [140] inguinal bölge cerrahisi geçirecek pediatrik yaş grubu hastalarda 0.3 mg/kg ketamini, insizyon öncesi ve sonrasında vermişler ve her iki grupta ameliyat sonrası ağrı ve analjezik ihtiyacı değerlerinin kontrol grubu ile aynı olduğunu bildirmişlerdir.

Olumlu sonuç veren çalışmaların aksine, ketamin uygulanmasının postoperatif analjeziyi etkilemediğini bildiren yayınlara başka örnekler de vardır. Jaksch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [160], ön çapraz bağ tamiri yapılan propofol - TIVA ve remifentanil anestezisi uygulanan olgularda insizyon öncesinde, standart opioid rejimine 0.5 mg/kg S (+) ketamin bolus ve 2 µg/kg/dk ketamin infüzyonu eklenmiş, kontrol grubuna ise salin solüsyonu verilmiştir. Postoperatif ağrı sağaltımı için HKA ile morfin infüzyonu uygulanmıştır. Her iki grupta da VAS değerleri ve morfin tüketimi benzer bulunmuş ve analjeziye destek için ketamin eklenmesinin gerekli olmadığı kanısına varılmıştır [160].

Yazigi ve arkadaşları düşük doz iv ketamin uygulamasının, torasik cerrahi sonrası kontinü interkostal analjezi yaptığı hastalarda, kurtarma morfin gereksinimini ve ağrı skorlarını azaltmadığını, sonuçların benzer çıktığını tespit etmişlerdir. Genel anestezi yapılan hastalarda cilt kesisinden önce, grup I'e 0.1 mg/kg i.v bolus doz ketamini takiben, 0.05 mg/kg/sa kontinü infüzyon, grup II'ye plasebo uygulamışlardır. Postoperatif ağrı tedavisi için tüm hastalara interkostal kateterden 20 ml % 0.25 bupivakain takiben, 72 saat 0.1 mg/kg/sa bupivakain kontinü interkostal verilmesine ilave olarak, her altı saatte 50 mg ketoprofen ve 1 gr parasetamol vermişlerdir. Bunlarla ağrısı geçmeyen VAS $\geq$ 40 mm olan hastalara da kurtarıcı olarak, morfin PCA (2 mg bolus, 5 dakika kilit, maksimum doz 0.1 mg/kg/sa) vermişlerdir. Bu çalışmadaki ketamin etkisizliği iki şekilde açıklanmıştır. Birincisi, kontinü interkostal sinir bloğuyla kombine i.v parasetamol ve ketoprofen çok efektif olduğundan, ketamin ek analjezik etki gösterememiştir. İkincisi, ketamin doz bağımlı analjezi etkisi gösterdiğinden, başarısızlığın düşük i.v infüzyon dozuna (0.05 mg/kg) bağlı olabileceği ve ağrı kontrolünde optimal ketamin doz tespiti için daha fazla çalışma yapılmasının yararlı olacağı rapor edilmiştir [161].

Ganne ve arkadaşları [162] remifentanil ve propofol anestezisi uygulanan 62 larenjektomi olgusuna indüksiyon öncesinde 0.15 μ g/kg/dk i.v ketamin bolus, sonrasında 2 μ g/kg/dk infüzyon uygulamış; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, postoperatif morfin gereksiniminde fark görülmemiş, ağrı skorları benzer bulunmuştur. Bir diğer açıklama ise; gerçekte akut bir opioid toleransı gelişmediği için ketaminin bunu önlemediği biçimindedir [162]. NMDA reseptörlerinin dorsal kök hücrelerinde ve santral nöronlarda sensitizasyona yol açarak sekonder hiperaljeziye neden olduğu, bununla birlikte periferik reseptörlerin sensitizasyonunun da hiperaljezinin diğer bir nedeni olduğu ve NMDA antagonistlerinin periferik reseptör duyarlılığını azaltmadığı, bu yüzden ketaminin etkisiz kaldığı ileri sürülmüştür. Buna ek olarak bazı cerrahi girişimlerde hasarın indüklediği hiperaljezinin opioidin indüklediği hiperaljeziden daha önemli olduğu, bu nedenle morfin tüketimindeki değişimin sadece opioidin indüklediği hiperaljeziye bağlanmaması gerektiği düşünülmektedir [162].

İlaç etkisinin hızla ortaya çıkması nedeniyle postoperatif analjezide daha çok i.v HKA yöntemi kullanılmaktadır [163, 164, 165, 166]. Bizim çalışmamızda da bütün hastalarda i.v morfin HKA yöntemi ile kullanıldı.

Çalışmamızda HKA cihazındaki ilaç isteği sayısı ve cevaplanan ilaç isteği sayısının, kontrol grubunda daha yüksek olduğu, 2. saat ve sonrasında anlamlı düzeye çıktığı gözlemlendi

(Tablo 10). Bu sonucun, spinal anestezinin etkisinin geçip hastanın ağrı duymaya başlamasına bağlı olduğu öne sürülebilir.

Çalışmamızda tüketilen toplam morfin miktarının 24 saatlik izlem süresinin tamamında ketamin grubunda anlamlı düzeyde daha düşük (% 63.66) olduğu gözlemlendi (Tablo 8). İzlem süresi geneline bakıldığında, ketamin grubunda analjezik (opioid vd.) tüketiminin daha az olduğu görüldü. Buna göre morfin ile preoperatif ketaminin kombine olarak kullanılmasının tamamlayıcı etki ile etkin bir analjezi yanında morfin tüketimini de azalttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda intraoperatif i.v ketamin bolus yapılan olgularda postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatteki VAS değerleri ile, postoperatif 3, 5 ve 7. günlerdeki ek analjezik tüketiminin kontrol grubundan düşük olduğu görülmektedir ($p < 0.001$). VAS değerlerinin, her iki grupta da başlangıçtan itibaren 4. saate kadar giderek arttığı; 4. saatten 24. saate kadar azalarak seyrettiği; ancak ketamin grubunda kontrol grubuna göre 4. saat sonrasında anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p < 0.05$) ve 2. saat öncesinde iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir (Tablo 10). Ağrı skorlarının ilk 2 saatte düşük olması, postoperatif ilk saatlerde her iki grupta spinal anestezinin etkisinin devam etmesine bağlanmıştır.

Postoperatif ağrı sağaltımında opioidler ve ketaminin kullanımı sırasında, uzamış sedasyon ve solunum depresyonu ile karşılaşılabilir. Bu yan etkilerin görülme sıklığı diğer yan etkilerde olduğu gibi kullanılan dozla birlikte artmaktadır. Çalışmamızda grupların hiçbirinde uzamış sedasyon ve solunum depresyonu ile karşılaşılmamıştır. Bu durum, kullanılan dozların düşük (subanestezik) olmasıyla açıklanmıştır.

Ketamin kullanımı ile birlikte görülen diğer yan etkiler, çift görme, kâbuslar, sayıklama, halüsinasyonlar, sekresyon artışıdır [167]. Ketaminin beklenen psikomimetik yan etkilerinden, disfori, korkulu rüya ve halüsinasyonlar bizim çalışmamızda görülmedi. Fu ve arkadaşları [143], bizim çalışmamızda kullandığımız benzer dozda ketamin kullanmışlar ve psikomimetik yan etkiler görmemişlerdir. Çalışmamızda ketamin verilen 24 kişilik grupta, 7 hastada sekresyon artışı gözlemlendi. Ancak bu hastalarda bulgular hafif seyretti. Herhangi bir medikal tedaviye ihtiyaç duyulmadan kendiliğinden düzeldi.

Ketamine bağlı hemodinamik değişiklikler, sempatik stimülasyon ile arteriyel basınç ve kalp hızında artıştır. Çalışmamızda ketamin grubunda intraoperatif dönemde SAB, DAB, OAB ve KAH'ın ilk 15 – 20 dakika başlangıç değerlerini koruduğu, daha sonra düşük seyrettiği saptanmıştır. Bu durum spinal anestezinin sempatik blok yapıcı etkisiyle ketaminin tersi etkisinin birbirini dengelemesi ile açıklanabilir.

Ketamin grubunda postoperatif bulantı - kusma ve antiemetik kullanımı, kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Weinbroum [147], 15 µg/kg i.v morfine i.v 250 µg/kg

ketamin eklenmesinin, 30 µg/kg morfin kullanımına göre daha az bulantı - kusmaya yol açtığını bildirmiştir. Çalışmacı, bunu morfin tüketimindeki azalma ile açıklamıştır.

Opioidler postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden birisidir. İ.v HKA'da morfin kullanımı ile bu oran % 50'lerin üzerine çıkmaktadır [168, 169, 170]. Marret ve arkadaşları [171] yapmış oldukları meta analiz sonucunda her 10 mg'lık morfin tüketiminin azalması ile bulantının görülme sıklığında lineer bir şekilde azalma (% 9) olduğunu belirtmektedirler.

Roberts ve arkadaşları [172] ise kullanılan opioid miktarındaki artışa bağlı olarak bulantı ve kusma insidanslarının her ikisinin de arttığını bildirmiştir. Kullanılan opioid dozunun yarıya indirilmesi ile kusma insidansı % 6 (bulantıdan biraz daha fazla) azalmaktadır [172]. Ancak çalışmamızda kontrol grubunda, ketamin grubuyla karşılaştırıldığında bulantı görülme oranlarında ilk 24 saatte anlamlı fark bulunmuştur. Postoperatif 3, 5 ve 7. günlerde bulantı, istatistiki olarak kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksektir. Kusma 3. günde anlamlı düzeyde yüksek olup 5 ve 7. günlerde kusma olmamıştır (Tablo 19). Kontrol grubunda daha fazla bulantı - kusma görülmesi doza bağlı opioid yan etkisi olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca morfinin etkisinin uzun ve birikici olduğu da göz ardı edilmemelidir. Tüketilen antiemetik ilaç miktarı açısından iki grup arasında fark olması kontrol grubunda daha fazla morfin tüketilmesi ve buna bağlı olarak bulantı ve kusma şikâyetinin daha fazla gelişmesine neden olduğu kanaatine varılmıştır.

İntraoperatif dönemde olgularımızda solunum depresyonu görülmedi. Solunum depresyonu, ketaminin beklenen bir yan etkisi değildir [173]. Çalışmamızda, ağrı dışında, postoperatif dönemde hemodinami, solunum, sedasyon, yan etkiler ve ek tedaviler açısından da fark olduğunu saptadık. Postoperatif analjezi süresi ketamin grubunda uzun olup, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak TDP operasyonlarında, spinal anestezi uygulanan olgularda, ketamin, hasta ve cerrah memnuniyeti, olguların tekrar aynı yöntemi istemelerinin dağılımları, taşikardi, hipotansiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ayrıca grupların başlangıç, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 ve 180. dakikalardaki kalp hızı ortalamaları; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif SpO₂ ortalamaları; ortalama kan basıncı ortalamaları; diastolik kan basıncı ortalamaları sistolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim süresi, i.v morfin tüketimi, ağrı skorları, ek analjezik tüketimi ve yan etkiler açısından ketaminin etkin olduğunu tespit ettik. Uygun olgu seçiminde preoperatif ketamin kullanımının postoperatif analjezi açısından uygun olabileceği kanısına vardık.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak preoperatif verilen i.v ketaminin, VAS skorlarını, bulantı ve kusma görülme oranlarını ve postoperatif morfin tüketimini anlamlı derecede azalttığı; güvenli ve etkin bir analjezi sağladığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- [1] Crockarell JR, Guyton JL. Arthroplasty of the knee. In: Canale ST, Beaty JH (Eds). Campbell's operative orthopaedics, 11th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2008. p. 241 - 311.
- [2] Hungerford DS, Krackow KA. Total joint arthroplasty of the knee. Clin Orthop 1985; (192): 23 – 33.
- [3] Freeman MA, Swanson SA, Todd RC. Total replacement of the knee using the Freeman – Swanson knee prosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1973; 94: 153 – 70.
- [4] Saldanha KA, Keys GW, Svard UC, White SH, Rao C. Revision of Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty to total knee arthroplasty-results of a multicentre study. Knee 2007; 14: 275 - 9.
- [5] Dorr LD, Chao L. The emotional state of the patient after total hip and knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2007; 463: 7 - 12.
- [6] Mathisen LC, Aasbo V, Reder J. Lack of preemptiv eanalgesi ceffect of (R) - ketamine in laparoscopic cholecystectomy. Acta An aesthesiol Scand 1999; 43: 220 - 24.
- [7] Choe H, Choi Y - S, Kim Y - H, Ko S - H, Choi H - G, Han Y - J, Song H - S. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. Anesth Analg 1997; 84: 560 - 3.
- [8] Chia Y - Y, Liu K, Liu Y - C, Chang H - C, Wong C - S. Adding ketamine in a multimodal patient-controll edapudural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. Anesth Analg 1998; 86: 1245 - 9.
- [9] Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. Br J Anaesth 1998;81: 707 - 712.
- [10] Abdel Gaffar ME, Abdulatif M, Al Ghamdi A, Mowati H, Anwar A. Epidural ketamine reduces postoperative epidural PCA consumption of fentanyl / bupivacaine. Can J Anaesth 1998; 45 (2): 103 - 9.
- [11] Felsby S, Nielsen J, Arendt Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neurophatic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. Pain 1995; 64: 283 - 291.
- [12] Ready LB. Acute Perioperative Pain in Miller RD. Anesthesia, Churchill Livingstone, Inc Fifth Edition, 2000; 2323 - 50.
- [13] Morgan P. Spinal anaesthesia in obstetrics. Can J Anaesthesia.1995; 42: 1145 - 63.

- [14] Morgan JP, Halpern S, Mcculloch J. Comparison of Maternal Satisfaction Between Epidural and Spinal Anesthesia for elective cesarean section. *Can J Anesth* 2000; 47 (10): 956 - 61.
- [15] Tryba M. Choices in Sedation: The Balanced Sedation Technique. *Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy - IV. ESRA (European Society of Regional Anaesthesia)*. (Ed: Van Zundert A.). Barcelona, Publicidad Permanyer Company, 1995: 275 - 6.
- [16] Strassels AS, Chen C, Carr BD. Postoperative analgesia: economics, resource use and patient satisfaction in an Urban Teaching Hospital. *Anesth Analg* 2002; 130:137.
- [17] Erdine S. Postoperatif Analjezi. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. Editör: Erdine S. İstanbul Nobel Kitabevi; 2003; 33 - 43.
- [18] Howard L, Fields M. D. Pain. New York, McGraw Hill Book Company. 1987; 520 – 565.
- [19] Hug C.C, Ağrı Tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. Güneş Kitabevi. 2004; 343.
- [20] Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ, Larson PC. Ağrı Tedavisi, *Klinik Anesteziyoloji*. Çev. Tulunay M, Cuhruk H, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 309 - 58.
- [21] Yücel A. Postoperatif Ağrı, Nörofizyolojisi ve Stres Yanıt. In: *Postoperatif Analjezi*. (1.Baskı), Mavimer Matbaacılık, İstanbul 2004, S: 7 - 18.
- [22] Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı Tedavisi. Yeğül İ. (ed) İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993, s. 1 - 17.
- [23] Collins VJ. Mechanisms of Pain and Control. In: *Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, 1317 - 49.
- [24] Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353: 1607-9.
- [25] Raj P, Prithvi. Ağrı Taksonomisi, Editor. Erdine S, Ağrı, 2000; 12 - 9.
- [26] Erdine S. (ed). Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993: 25 - 49.
- [27] Kayaalp O. Narkotik (Opioide) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. Onbirinci baskı, Ankara 2005; cilt 2; 1916 - 2023.
- [28] Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed, New York: Churchill Livingstone Inc. 1993: 485 - 518.
- [29] Raja S, Meyer RA. Peripheral mechanism of somatic pain *Anesthesiology* 1988, 68: 571 - 90.
- [30] Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17 - 20.
- [31] Felsby S, Jeulguard P. Combined Spinal and Epidural Anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 1995; 80: 821 – 26.

- [32] Erdine S: Ağrı Mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000, s. 2 - 9.
- [33] Kayhan Z. Ağrı. Klinik Anestezi. İstanbul 2003: 647-670.
- [34] Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İstanbul, Yapım Matbaacılık, 1993; s. 1 - 27.
- [35] Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Bonica's management of pain, third edition. Philadelphia, Lippincot willams amp; Wilkins, 2001; 373 - 5.
- [36] Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3th Ed. London: Appleton and Lange Publishing, 1998.
- [37] Guyton CA, Hall JE. Somatik duyular: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular, İn: Çavuşoğlu H, Çağlayan B (çeviren), Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji, 11. basım. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2006; pp. 598 - 609.
- [38] Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM. Acute pain mechanisms and management. Boston 1992: 8 - 28.
- [39] Woolf CJ, Cheong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77 (2): 362 - 79.
- [40] Dere F. MSS'nin Temel Yapısal ve Fonksiyonel Organizasyonu. Nöroanatomi, Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı, Adana Kitabevi, 3. baskı, Cilt 3, 1999: 191 - 3.
- [41] Raj P, Prithvi. The problem of postoperatif pain: An epidemiologic perspective. In: Postoperative pain management, Ferrante FM, VadeBoncouer TR (eds), Newyork, Churchill Livingston Inc., 1993.
- [42] Şahin S. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. in: Anesteziye Temel Konular, G. Korfalı (ed), Nobel Tıp Kitabevi, 2003; 293 - 306.
- [43] Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi, Ağrı. ed. Erdine S. 3. Baskı Nobel Kitabevi 2007; 150 - 67.
- [44] Aslan FE. Postoperatif Ağrı: Ağrı Doğası ve Kontrolü. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti, 2006: 159 - 190.
- [45] Ready LB. Acute postoperative pain. In: Anesthesia. Miller RD (ed) 4th edition. Churchill Livingston, London, 1994, pp. 2327 - 44.
- [46] NIH Consensus Development Panel on Gall Stones and Laparoscopic Cholecystectomy. Journal of the American Medical Association 1993; 269: 1018 - 1024.
- [47] Yegül İ. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ed. İzmir, Yapım matbaacılık, 1993; s. 247 - 9.
- [48] Bonica JJ. Postoperative pain. In: The management of pain. Volume 1 (2nd ed) Lea and Febiger, Philadelphia, 1990; pp. 461 - 80.

- [49] Grant GJ, Zakowski M, Ramanathan S, Boyd A, Turndorf H. Thoracic versus lumbar administration of epidural morphine for postoperative analgesia after thoracotomy. *Reg Anesth* 1993; 18: 351 - 5.
- [50] Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995; 1547 - 77.
- [51] Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. 2. Baskı, Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 124 – 142.
- [52] Ready LB. Acute postoperative pain, in *Anesthesia*. Third edition. Editör: Miller R. Churchill Livingstone Inc, Philadelphia. 1990; 2135 - 2146.
- [53] Hug C.C, Ağrı Tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. Güneş Kitapevi. 2004; 320.
- [54] Naito Y, Sunao T, Koh S, Kazuo S, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992; 77: 426 - 431.
- [55] Cousins M. Acute and postoperative pain. In: PD, Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994; 357 - 85.
- [56] Türkoğlu M: Ağrının Tanımlanması ve Ölçülmesi. Ağrı Tedavisi. Yegül. (ed.) Yapım Matb, İzmir, 1993: s. 19 - 27.
- [57] Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, McCartney CJ, Wowk A. Pre - emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short - term or longterm reductions in pain or analgesic use. *Pain* 2004; 110: 707 – 18.
- [58] Güzeldemir M.E, Ağrı Değerlendirme Yöntemleri, *Sendrom Tıp Dergisi*, 1995: 11 - 21.
- [59] Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. *American Journal of Medicine*. 1980; 80: 3 - 9.
- [60] Kenny G. The perioperative use of non steroidal anti - inflammatory drugs. *Current opinion anaesthesiology*. 1991; 4: 568 - 573.
- [61] Collins JV. *Principles of Anesthesiology*. Third Edition, Lea and Febiger. Pennsylvania. 1993; 88 – 105.
- [62] Lutz LJ, Lamer TJ. Management Of Postoperative Pain: Review of Current Techniques and Methods. *Mayo Clin. Proc*. 1990; 65: 584 - 96.
- [63] Boylan I, Vosu H, Klinck J, et al. A Comparison Of Patient Controlled Analgesia and Epidural Analgesia in Aortic Surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 1052.

- [64] Tulunay M. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Opioid ve Nonopioid Analjezikler. Ağrı 1992; 4 (2): 12 - 26.
- [65] Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 188 - 197.
- [66] Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 151 - 157.
- [67] Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 229 - 232.
- [68] Hug CC. Pain management. Clinical Anesthesiology, third edition, Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Editors. McGraw-Hill, New York, 2002; 309 - 358.
- [69] Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (PCA) . Ağrı. 2. baskı Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2000; 150 - 160.
- [70] Macintyre PE. Safety and efficacy of patient controlled analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 36 - 46.
- [71] Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient Controlled Analgesia), PCA. Ufuk Matbaacılık, 1997; s. 31 - 53.
- [72] Yücel A, Hasta Kontrollü Analjezi. Editör: Erdine S, Ağrı, 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002; 144 - 51.
- [73] Dilek U, Yörükoğlu D. Postoperatif PCA. Anesteziye Güncel Konular. Editörler: Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Yörükoğlu D. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002; 515 - 530.
- [74] Toker K, Yılmaz A. S, Gürkan Y, Baykara N. ve Ark. Sezaryen Ameliyatlarında Anestezi Uygulaması, 5 Yıllık Retrospektif Değerlendirme. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası 2003; 31: 26 – 30.
- [75] Pavy TJG, Gambling DR, Douglas MJ. Combination of Diclofenac and Intrathecal Morphine for Cesarean Delivery. Anaesth. Analg. 1998; 87: 1453 - 4.
- [76] Hawkins JC, Gibbs CP, Orleans M, Martin - Salvaj G, et al Obstetric Anesthesia Work Force Survey, 1981 versus 1992. Anesthesiology 1997; 87: 135 – 43.
- [77] McDonald JS, Mandalfino DA, Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, Williams & Wilkins, Second Edition 1995: 471 – 96.
- [78] Sinatra RS, Ayoub CM. Postoperative Analgesia: Epidural and Spinal Techniques in Chestnut DH. Obstetric Anesthesia Principles and Practice. Mosby Inc, Second Edition: 1999: 521 – 55.
- [79] Terzioğlu M, Çakar. Fizyoloji Ders Kitabı 1989: 2: 148 - 9.
- [80] Murray AM, Morgan M, Whitwam JG. Crystalloid versus colloid for circulatory preload for epidural caesarean section. Anaesthesia 1989; 44: 463.

- [81] Gajraj NM, Victory RA, Pace NA, Van Elstraete AC, Wallace DH. Comparison of an ephedrine infusion with crystalloid administration for prevention of hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76 - 7.
- [82] Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 1073 – 93.
- [83] Stoelting RK, Miller Rd. Spinal and Epidural Anesthesia. *Basics of Anesthesia*. Churchill Livingstone. Fourth Edition: 2000: 168 - 84.
- [84] Boselli E, Daniela - Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non - invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia / nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013; 111: 453 – 9.
- [85] Ward Me, Kliffer Ap, Gambling DR, Douglas MJ, et al. Effect of Combining Fentanyl with Morphine / Bupivacaine for elective C/S Under Spinal Anesthesia 1993; 79: A 1023.
- [86] Bonica JJ, McDonald JS. Epidural analgesia and anesthesia. In: *Principles of Obstetric Analgesia and Anesthesia*. 2nd Ed. Williams & Wilkins, New York, 1995: 344 - 69.
- [87] Collier C. CSE Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia: Development and Equipment. www.manbit.com
- [88] Parker RK, Postoperative Analgesia: Systemic Techniques in Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. Mosby Inc, Second Edition; 1999: 509 – 20.
- [89] Staubesand J. İnsan anatomisi atlası. Sabotta Cilt 2. Sf: 10. Sekil:21; 1990.
- [90] Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 5. baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara,1990, sf: 1691.
- [91] Chadwick HS, Bonica JJ: Complications of regional anesthesia, *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*, 2nd Edition. Edited by Bonica JJ, McDonald JS, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 538 - 572.
- [92] Cousins MJ, Veering BT. Neural Blockade. In *clinical anesthesia and management of pain*. Lipincott - Raven Publishers, Philedelphia - Newyork 1998; 243 - 320.
- [93] Bridenbaugh PO, Greene NM, Brull SJ. New'al Blockade. In *clinical anasthesia and magement of pain*. Lipincott - Raven Publishers, Philedelphia - Newyork. 1998; 203 - 41.
- [94] Couino BG, Lambert DH. Epidural and Spinal Anesthesia. Borosli PG, Cullen BF, Stoehing RK. *Clinical Anesthesia*, 31th ed. Philedelphia. JB Lipincott Company: 1995.
- [95] Halpern S. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Anesthesiology*.1994: 81: 1376 - 83.
- [96] Ronald D Miller. Nonbarbiturate İntravenous Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. Third Edition. 1990; 243 - 279

- [97] Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211 - 20.
- [98] Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tornow J. *Anaesthesiologie* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest. Springer Verlag 1995; 70 - 6.
- [99] Kress HG. Review. German. *Anaesthesist*. 1997; 46 Suppl 1: 8 - 19.
- [100] Kayhan Z. Genel Anestezi, Klinik Anestezi. 3. Baskı: LogosYayıncılık, Mayıs 2004: 65 - 125.
- [101] Kress HG. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997; Supplement I. S8 - S19.
- [102] Finck AD, Ngai SH. A possible mechanism of ketamin – induced analgesia. *Anaesthesiology* 1979; 51 - 534.
- [103] Morgan E. Mikhail MS, Murray MJ, Larson PC. Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Klinik Anesteziyoloji. Çev. Tulunay M. Cuhruk H. (ed.) Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 169 - 72.
- [104] Reves JG, et al. Intravenous anesthetics. In Miller RD (ed): *Anesthesia*, vol I, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
- [105] Larsen R. *Anaesthetic*. 5. Auflage München – Wien – Baltimore, Urban and Schwarzenberg 1995; 221 - 245.
- [106] Morgan EG, Mikhail SM. *Clinical Anaesthesiology*. Fourth Edition. The McGraw-Hill Companies 2008; 197.
- [107] Findlow D, Aldigre LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Anesthesia* 1997; 52: 1110 - 3.
- [108] Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler, Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3.Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2004; 115 – 8.
- [109] Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS et al. Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl. *Anesth Analg* 2000; 91: 1049 - 55.
- [110] Kapur N, Friedman R. Oral Ketamine: A promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002; 94: 1558 - 9.
- [111] Cartensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient - controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anesth* 2010; 104: 401 – 6.

- [112] Pfenninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level, Review, German. *Anaesthesist* 1997; Suppl I: 47 - 54.
- [113] Başgül E, Çeliker V. Yeniden Güncelleşen B İlaç: Ketamin. *Anestezi dergisi* 2004; 12: 7 – 15
- [114] Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth* 1996; 43: 408 - 13.
- [115] Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482 - 95.
- [116] Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: A study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996; 215: 5 - 8.
- [117] Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Nonopioid Intravenous Anaesthesia, Ketamine* 2001: 336 - 7.
- [118] Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schüttler J et al. Intraoperative lowdose Sketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 484 - 90.
- [119] Tsui BC, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 678 - 80.
- [120] Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin in Anaesthesiol.* 2006; 19: 285 - 92.
- [121] Kissin I, Bright CA, Bradley ER Jr. The effect of ketamine on opioid - induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000; 1483 - 8.
- [122] Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111 - 25.
- [123] Cote CJ. *Pediatric Anesthesia.* In Miller RD (ed): *Anesthesia*, vol II, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
- [124] Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical anesthesiology.* 3th ed. New York: McGraw Hill Co, 2002: pp. 151 - 177, 212 - 223, 771 - 781, 882 - 888.
- [125] Yücel A. *Postoperatif Analjezi.* İstanbul, Mavivera Yayıncılık, 2004; 39 - 54.

- [126] Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 581 - 604.
- [127] Kayaalp O. Opioid Analjezikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti, 1998; 981 - 1003.
- [128] Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR. The inhibition of epidural morphine - induced pruritis by epidural droperidol. Anesth Analg 2000; 90: 638 - 641.
- [129] Kayaalp O. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Tıbbi Farmakoloji 2002; 916 - 37.
- [130] Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for postoperative period: Opioids. The surgical clinics of North America 1999; 79: 253 - 73.
- [131] Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları II. Eskişehir. 1996; 245 - 246.
- [132] Yücel A, Çimen A. Nöropatik Ağrı: Mekanizmalar, Tanı ve Tedavi. Ağrı 2005; 17: 1.
- [133] Goodsell DS. The molecular perspective: morphine. Stem Cells 2005; 23: 144 - 5.
- [134] Özyalçın N. Süleyman. Akut Ağrı. 2005; 67 - 68.
- [135] Kelly JD, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anesth. 2001; 48 (10): 1000 - 1010.
- [136] Erdine S. Opioid Analjezikler. Ağrı. 2. Baskı, Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2000; 494 - 509.
- [137] Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain, 1983; 17: 45 - 56.
- [138] Ramsey MA, et al. BMJ 1974, 2: 656 - 659.
- [139] Ng KFJ, Tsui SL, Yang JCS, Ho ETF. Comparison of tramadol and tramadol / droperidol mixture for patient controlled analgesia. Can J Anaesth 44: 810 - 815, 1997.
- [140] Butkovic D, Kralik S, Matolic M, Jakobovic J, Zganjer M, Radesic L. Comparison of a preincisional and postincisional small dose of ketamine for postoperative analgesia in children. Bratisl Lek Listy 2007; 108 (4 - 5): 184 - 8.
- [141] Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. Paediatr Anaesth 200;11 (3): 333 - 6.
- [142] Aydın O. N, Uğur B, Özgün S, Eyigör H, Copcu Ö. Tonsillektomi / Adenoidektomi Cerrahisinde Ketaminin Preemptif Analjezik Özellikleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5 (3):15 - 20.
- [143] Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997; 84 (5): 1086 - 90.

- [144] Buket Çağla Özbakiş Akkurt MD, Kerem İnanoğlu MD, Aydiner Kalacı MD, Selim Turhanoğlu MD, Zeynel Asfuroğlu MD and Feray Tümkaya MD. Effects of intravenous small dose ketamine and midazolam on postoperative pain following knee arthroscopy. *Pain Practice*. 2009 Jul-Aug; 9 (4): 289 - 295.
- [145] Şen S, Özmert G, Aydın O. N, Baran N and Çalışkan E. The persisting analgesic effect of low - dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2005; 22: 518.
- [146] Suppa E, Valente A, Catarci S, Zanfini BA, Draisci G. A study of low – dose S – ketamine infusion as “preventive” pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: Benefits an side effects. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul; 78 (7): 774 – 81.
- [147] Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine - resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96 (3): 789 - 95.
- [148] Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in ‘wind-up’ of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424 (2): 402 - 6.
- [149] Yashpal K, Katz J, Coderre TJ. Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. Confounding influences of peripheral inflammation and the general anesthetic regimen. *Anesthesiology* 1996; 84 (5): 1119 - 28.
- [150] Guignard B, Coste C, Costes H, Sesler DI, Lebrault C, Morris W et al. Supplementing desflurane - remifentanyl anesthesia with small - dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95 (1): 103 - 8.
- [151] Richebe P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non - analgesic. *Ann Fr Anesth Rean*. 2005; 24 (11 - 12): 1349 - 59.
- [152] Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL, Ilkiw JE. Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2006; 67 (1): 21 - 5.
- [153] Suzuki M, Haraquiti S, Suqimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Lowdose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006; 105: 111 - 9.
- [154] Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoğlu S, Özyılmaz M. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: Postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 1092 - 6.

- [155] Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler D, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small - dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001; 93 (3): 606 - 12.
- [156] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hofman VLH, Mertens E, Adriaenssens HF: Postoperative analgesia with i.v patient controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393 - 396.
- [157] Guillou N, Tanguy M, Sequin P, Branger B, Campion JP, Malledant Y: The effects of small - dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care units patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 843 - 847.
- [158] White PF, Way WC, Trevar AJ: Ketamine it's pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 11.
- [159] DA Conceicao MJ, Bruggemann DA Conceicao D, Carneiro Leao C. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth* 2006;16 (9): 962 - 7.
- [160] Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. Perioperative small - dose S (+) - ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when Standard - practice opioid infusions are used. *Anesth Analg* 2002; 94 (4): 981 - 6.
- [161] Yazigi A, Abou - Zeid H, Srouji T, Madi - Jebara S, Haddad F, Jabbour K. The effect of low - dose intravenous ketamine on continuous intercostal analgesia following thoracotomy. *Ann Card Anaesth*. 2012; 15: 32 – 8.
- [162] Ganne O, Abisseror M, Menault P, Malhiere S, Chambost V, Charpiat B et al. Low - dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanyl - based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. *EJA* 2005; 2 (6) 2: 426 - 30.
- [163] Yücel A. H. Hasta Kontrollü analjezi (Patient - Controlled Analgesia) PCA. *Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık*. İstanbul. 1998: 19 - 30, 40 - 81.
- [164] Colwell CW Jr, Morris BA. Patient - controlled analgesia compared with intramuscular injection of analgesics for the management of pain after an orthopaedic procedure. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 726 - 733.
- [165] Crews JC. Acute Pain Syndromes. In: Raj PP (Eds). *Practical Management of Pain*. Third Edition. Mosby Inc. St. Louis. Missouri. 2000.
- [166] American Pain Society. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 4 th ed. Glenview. Ill. American Pain Society. 1999.

- [167] Aydın ON, Uğur B, Özgün S, Eyigör H, Copcu Ö. Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. *J Clin Anesth* 2007;19 (2): 115 - 9.
- [168] Benzon HT, Wang HY. et al. A randomized double - blind comparison of epidural fentanyl infusion versus PCA with morphine for post thoracotomy pain. *Anesth Analg.* 1993; 76 (2): 316 - 322.
- [169] Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions and some methodological issues. *Acta Anaesthesia L Scand.* 2001; 45: 4 - 13.
- [170] Tramer MR. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during PCA therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 1999; 88: 1354 - 1361.
- [171] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of non - steroidal anti - inflammatory drugs on patient -controlled analgesia morphine side effects: meta -analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1249 - 1260.
- [172] Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose - related manner. *Anesth Analg.* 2005 Nov; 101 (5): 1343 - 1348.
- [173] Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95: 461 - 6.