

T.C.

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ OLACAK HASTALARDA
POSTOPERATİF ANALJEZİ AMAÇLI BUPİVAKAİN,
LİDOKAİN VE BUPİVAKAİN+LİDOKAİN KARIŞIMIYLA
ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN FEMORAL
SİNİR BLOĞUNUN ANALJEZİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Adem Deniz KURT

UZMANLIK TEZİ

KASIM 2015

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ OLACAK HASTALARDA
POSTOPERATİF ANALJEZİ AMAÇLI BUPİVAKAİN, LİDOKAİN VE
BUPİVAKAİN+LİDOKAİN KARIŞIMIYLA ULTRASONOGRAFİ
EŞLİĞİNDE YAPILAN FEMORAL SİNİR BLOĞUNUN ANALJEZİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Adem Deniz KURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Abdullah DEMİRHAN

KASIM 2015

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişiliğiyle anestezi bölümünü sevmeme ve tercih etmeme neden olan, mesleğimi öğrenmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na,

Mesleki ve hayat tecrübelerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında da desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Abdullah DEMİRHAN'a,

Ameliyathane ve yoğun bakımla ilgili tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Murat BİLGİ'ye ve Doç. Dr. Akcan AKKAYA'ya,

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında ihtiyacım olduğunda hep yanımda olan, engin tecrübelerinden faydalandığım değerli büyüklerim ve kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hakan BAYIR'a, Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli kardeşim Kadir Korkmaz AKKAYA'ya ve çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun bakım ve ameliyathanede birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteğini her an hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve ağabeylerime,

Uzmanlık eğitimim süresince hayatımın merkezinde olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, hayatıma renk katan biricik hayat arkadaşım Şule'ye, varlığıyla beni mutlu eden kıymetli oğlum Enes'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Adem Deniz KURT

2015

ÖZET

Çalışmamızda genel anestezi altında total diz artroplastisi (TDA) yapılacak olgularda erken postoperatif ağrı tedavisi için Ultrasonografi (US) eşliğinde lidokain, bupivakain ve lidokain+bupivakain karışımıyla yapılan femoral sinir bloğunun analjezik etkinliklerini araştırmayı ve karşılaştırılmayı amaçladık.

Genel anestezi altında total diz artroplastisi planlanan, 40-80 yaş arası, ASA I-III fiziksel statüsü olan 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Grup B (Bupivakain Grubu), Grup L (Lidokain Grubu) ve Grup B+L (Bupivakain+ Lidokain Grubu) olarak rastgele 3 gruba (her grupta 22 hasta) ayrıldı.

Hastalar monitorizasyonu takiben, standart olarak anestezi indüksiyonu 2 mg/ kg Propofol, 1 mcg/kg Fentanil ve kas gevşemesi 0,6 mg/kg Rokuronyum verilerek yeterli bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra entübe edilerek end-tidal CO₂ değerleri 34 ile 38 mmHg arasında olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı. Anestezi idamesinde 3 lt/dk taze gaz akımı içinde %50 N₂O/O₂ karışımı ve % 1.5-2.0 sevofluran kullanıldı.

Grup B'deki hastalar için 15 mL %0,5'lik Bupivakain HCl, Grup L'dekiler için 15 mL %2'lik Lidokain HCl ve Grup B+L için ise 7,5 mL %0,5'lik Bupivakain ve 7,5 mL %2'lik Lidokain karışımı hazırlanarak US eşliğinde femoral sinir bloğu yapıldı. Femoral sinir bloğu hasta ekstübe edilmeden önce genel anestezi altında, yüksek çözünürlüklü US cihazının lineer probuyla femoral sinir tespit edilip 22-gauge iğne kullanılarak gerçekleştirildi.

Ekstübe edilen hastalar postanestezik bakım ünitesine alınarak 1 saat boyunca takip edildi. Tüm hastalara günde 4 defa 1 gr parasetamol iv verildi. VAS değeri 4 ve üstünde olan hastalara 4 mcg/mL tramadol konsantrasyonu ile hazırlanan HKA cihazı intravenöz yolla başlandı. HKA yöntemine rağmen ağrı kontrol edilemediğinde (VAS 5 cm ve üzerinde ise) Petidin HCl 0.5 mg/kg iv uygulanarak yeterli analjezi sağlandı.

Gruplar arası demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup B’de, Grup L ve Grup B+L’ye göre 8. ve 12. saatteki VAS istirahat ve hareket medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0,001$). Grup B’de, Grup L ve Grup B+L’ye göre; 0-12. saat, 12-24. saat ve total tramadol tüketim miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0,05$). Grup B’de, Grup L ve Grup B+L’ye göre hasta memnuniyeti istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Genel anestezi altında total diz artroplastisi yapılan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla ultrasonografi eşliğinde yapılan femoral sinir bloğunun postoperatif erken dönemde etkin analjezi sağladığı, opioid tüketimini azalttığı, genel anestezi sonrasında oluşan cerrahiye bağlı şiddetli ağrıyı önlediği ve hasta memnuniyetini artırdığı ayrıca bupivakainle yapılan femoral sinir bloğunun ise TDA’ya bağlı postoperatif ağrı kontrolünde ve opioid tüketimini azaltmada lidokain ve bupivakain+lidokain’den daha faydalı olacağı kanısındayız.

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effects of ultrasonography (US) guided femoral nerve block with lidocaine, bupivacaine and mixture of bupivacaine +lidocaine for the early postoperative pain treatment in the patients undergoing total knee arthroplasty (TDA) under general anesthesia.

Sixty-six ASA physical status I–III patients, aged 40-80 years, undergoing unilateral total knee arthroplasty were enrolled in this clinical study. Patients were randomly assigned into 3 groups (each group 22 patients); Group B (Bupivacaine Group), Group L (Lidocaine Group) and Group B + L (Bupivacaine + Lidocaine Group).

After the monitoring, the induction of anaesthesia was achieved with Propofol 2 mg/kg, 1 mcg/kg Fentanyl and 0.6 mg/kg Rocuronium was used for muscle relaxation. After endotracheal intubation, the patients were mechanically ventilated to maintain their end-tidal CO₂ values between 34 and 38 mmHg. In 3 lt/min fresh gas flow with mixture of %50 N₂O/O₂ and % 1.5-2.0 Sevoflurane was used for maintenance of anesthesia.

US guided femoral nerve block performed with 15 mL of 0.5% Bupivacaine HCl to Group B, 15 mL 2% Lidocaine HCl to Group L and 7.5 mL of 0.5% Bupivacaine HCl and 7.5 mL of 2% Lidocaine HCl to Group B + L under general anesthesia.

After the femoral nerve block, the patients were extubated. All the patients admitted to the postanesthesia care unit, were followed for at least 1 h until complete recovery. After arrival in the postanesthesia care unit, the patients were connected to a PCA device and administered with tramadol HCl (50 mg bolus dose, 20 min lockout time) via this device. Pain scores, tramadol consumption and side effects were recorded by one of the authors blinded to the patient group. Pethidine HCl was administered 0.5 mg/kg intravenously as a rescue analgesia if the VAS value was >5.

There were no statistically significant differences between the groups in terms of their age, sex, demographics, and clinical characteristics ($P > 0.05$ for all). The median VAS scores of rest and action at the 8th and the 12th hour was significantly lower in Group B than in Group L and Group B+L ($P < 0.001$ for both). It was found that tramadol consumption in Group B was statistically significant lower than Group L and Group B+L Group C within the postoperative 0-12 h, 12-24 h and 0-24 h period ($P < 0.05$ for all). Group B showed statistically significant higher patient satisfaction compared to Group L and Group B+L ($p < 0.05$).

Based on this study, US guided single shot femoral nerve block provides effective analgesia in early postoperative period, reduces opioid consumption and increase the patient satisfaction. Also single shot femoral block with bupivacaine is much more effective than lidocaine and bupivacaine + lidocaine.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı tanımı	3
2.2. Ağrının sınıflandırılması	3
2.3. Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi	5
2.4. Nosisepsiyonun fizyolojisi	8
2.5. Patofizyolojik ağrı süreçleri	10
2.6. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri	11
2.7. Postoperatif ağrı	14
2.7.1. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler	15
2.7.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler	15
2.7.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri	16
2.7.4. Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi	17
2.7.5. Periferik Sinir Blokları	22

2.7.6. Hasta kontrollü analjezi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA: Amerikan Anestezistler Birliği Risk Sınıflaması

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DKG: Dorsal kök gangliyonu

FSB: Femoral sinir bloğu

GABA: Gama-aminobutirik asit

Grup B: Bupivakainle femoral sinir bloğu yapılan grup

Grup L: Lidokainle femoral sinir bloğu yapılan grup

Grup B+L: Bupivakain+Lidokainle femoral sinir bloğu yapılan grup

HKA: Hasta kontrollü analjezi

IASP: International Association for the study of Pain (Uluslararası ağrı araştırmaları derneği)

iv: İntravenöz

iv HKA: İntravenöz hasta kontrollü analjezi

KAH: Kalp atım hızı

LA: Lokal anestezi

MAO: Mono Amin Oksidaz

MAPS: Multidimensional affect and pain survey (çok boyutlu affekt ve ağrı incelemesi)

MPQ: Mc Gill pain questioner (Mc Gill ağrı anketi)

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

NSAİİ: Non steroidal anti-inflamatuvar ilaç

PABA: para-aminobenzoik asit

PID: Pain intensity difference (ağrı şiddeti farkı)

SF-MPQ: Short form- Mc Gill Pain Questioner

US: Ultrasonografi

VAS: Visual analog scale (Vizüel Analog Skala)

WDR: Wide dynamic range (Geniş dinamik aralık)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil.2.1. Vizüel Analog Skala (cm)	14
Şekil.2.2. Femoral arter ve sinirin US görüntüsü	39
Şekil 4.1. İstirahat Esnasında Medyan VAS Değerleri	48
Şekil 4.2. Hareket Esnasındaki Medyan VAS Değerleri	49
Şekil 4.3. Tramadol Tüketim Miktarları	51



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Başlıca Opioid Reseptörleri	19
Tablo 2.2. Sinir liflerinin sınıflandırılması	25
Tablo 4.1. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri	46
Tablo 4.2. Grupların İstirahat Medyan VAS Değerleri (cm)	47
Tablo 4.3. Hareket Esnasındaki Medyan VAS Değerleri (cm)	49
Tablo 4.4. Postoperatif görülen yan etkiler	50
Tablo 4.5. Tramadol Tüketim miktarları (mg)	51
Tablo 4.6. Hasta Memnuniyeti	52

1. GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmanın neden olduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtların tetiklenmesiyle başlayan, doku iyileşmesi ile azalan, akut, nosiseptif bir ağrı türüdür (1-3). Cerrahi sonrası oluşan akut ağrı uygun şekilde tedavi edilemediğinde ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler periferik ve santral sinir sisteminde sensitizasyona neden olarak ağrının kronikleşmesine sebep olabilmektedir (4-6). Bu durum hastanede kalma süresini ve tedavi masraflarını artırmakla birlikte postoperatif mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir (4,7-11). En ağırlı cerrahi yöntemlerden biri olarak bilinen total diz artroplastisinin neden olduğu postoperatif ağrı hastanın konforunu bozmakta, mobilizasyon ve rehabilitasyonunda gecikmeye neden olmaktadır (12-14). Bu nedenle bu olgularda uygun ve yeterli analjezi sağlanması stresin azalması ve iyileşme sürecinin hızlanması için oldukça önemlidir (15,16).

Ortopedik cerrahi olgularında postoperatif ağrı kontrolü için birçok farklı yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden oral ve sistematik ilaç kullanımı, eklem içi infiltrasyon ve rejyonel teknikler sık olarak kullanılmakta, ultrasonun anestezi pratiğine girişiyle periferik sinir blok uygulamaları artmaktadır (13,14,17-19). Oral ve sistemik aneljezik kullanımının erken dönem postoperatif ağrıyı giderme etkinliğinin az olması, opioid kullanımına bağlı istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması; rejyonel tekniklerin ise postoperatif ağrıyı azaltmada etkili olmalarına rağmen, beceri gerektiren yöntemler olmaları ve her zaman uygulanamamaları nedeniyle çoğu zaman yapılamamaktadırlar (4,20,21). Ultrasonografi (US) eşliğinde periferik sinir blokları ise gün geçtikçe popularitesi artan, daha düşük volümlerde lokal anestezi enjeksiyonuna ve sinir ile ilgili anatomik bölgenin görülerek işlemin yapılmasına olanak veren, olası komplikasyonları en aza indiren etkili postoperatif analjezi yöntemleridirler (22,23). Alt ekstremitte periferik sinir bloklarından en sık femoral, siyatik ve obturator sinirler kullanılmakta, özellikle femoral sinir bloğu postoperatif ağrı için kolay

uygulanması, komplikasyon riskinin az olması nedeniyle erken postoperatif analjezide kullanılmaktadır (24-26).

Bu çalışmada genel anestezi altında total diz artroplastisi yapılacak olgularda erken postoperatif ağrı tedavisi için US eşliğinde lidokain, bupivakain ve lidokain-bupivakain karışımıyla yapılan femoral sinir bloğunun analjezik etkinliklerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı tanımı

Ağrı terimi, latince ceza, intikam ve işkence anlamındaki “*poena*” kelimesinden köken almaktadır. Sözlük anlamı olarak; yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu oluşan, farklı eşiklere sahip ve bireyi rahatsız eden histir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)’na göre ağrının tanımı: Var olan veya olması muhtemel doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir (27). Merskey’e göre ağrı tanımı her zaman öznel ve her bireyin hayatının erken dönemlerinde edindiği deneyimlere bağlı olarak değişmektedir (27). Ağrı aynı zamanda her zaman hoş gitmeyen bir duyum olmasından dolayı emosyonel bir deneyimdir. Pekçok insan doku hasarı veya başka herhangi bir patofizyolojik neden bulunmaksızın ağrıdan yakınabilir. Hastalar eğer yaşadıkları deneyimi ağrı olarak tanımlarlarsa bu ağrı olarak kabul edilmelidir (28). Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi ağrının fizyolojik yönü olduğu gibi hem duygusal hem de psikolojik komponentleri bulunmaktadır. Ağrıya yanıt kişiler arasında, hatta aynı kişide farklı zamanlarda büyük oranda değişiklik gösterebilir.

2.2. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı, çok boyutlu karmaşık bir deneyimdir. Duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik yönleri olan bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı sınıflandırması kolay olmadığı gibi tedavisi de ya çok zor ya da imkansızdır. Bu nedenle ağrının hem fiziksel hem de fiziksel olmayan yönlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı ve tedavisinin kolaylaştırılması amacıyla ağrı kendi içinde temel olarak dört alt gruba ayrılabilir (29).

1. Süresine göre:

- Akut Ağrı
- Kronik Ağrı

2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:

- Nosisseptif ağrı (somatik, viseral)
- Nöropatik ağrı (santral, periferik)
- Psikojenik ağrı

3. Etyolojisine göre:

- Kanser ağrısı
- Postherpatik nevralji vb.

4. Lokalizasyonuna göre:

- Baş ağrısı
- Yüz ağrısı
- Sırt ağrısı vb.

Ağrı, fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik ağrı, eşik değeri yüksek, iyi lokalize edilebilen ve uyarı-yanıt ilişkisinin bulunduğu, koruyucu bir sistem oluşturmaya yönelik geçici bir ağrıdır. Patolojik ağrı ise, duyarlılıktaki artışa bağlı olarak normalde ağrı oluşturmayacak şiddetteki uyarı ile ağrının oluşmasıdır. Patolojik ağrı, nöropatik ve inflamatuvar ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile birlikte ki cerrahi işleme bağlı oluşan ağrı bu şekildedir. Nöropatik ağrı ise sinir sisteminde hasar ile birlikte (30).

2.3. Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi

Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılan, birbiriyle ilişkili fakat tamamıyla aynı olmayan iki kavramdır. “Nosisepsiyon”; nosi’den (Latince zarar ve yaralanma) köken alan, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu ile oluşan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesini içerir. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır.

Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur ama her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Hastalar noksiyus uyarı olmadan da ağrı duyabilir. Bu nedenle ağrı klinik olarak; nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat davranışsal ve psikolojik faktörlerin de sıklıkla rol aldığı kronik ağrı olarak da sınıflandırılabilir (30-32).

Ağrılı uyaran, periferden serebral kortekse birinci, ikinci ve üçüncü nöronlar aracılığıyla iletilmektedir.

2.3.1. Birinci sıra nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdesi her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında (DKG) yer almaktadır. Sadece bir uzantısı olan bu unipolar nöronların aksonu, ikiye ayrılarak ‘psödounipolar nöron’ olarak adlandırılır. Uzantılarından biri dentrit diğeri akson halini alarak, birbirlerinin doğrudan devamı şeklinde, bir ucu ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzuna uzanır, diğeri ucu inerve ettiği periferik dokulara uzanarak nöronların periferik uçlarındaki ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) meydana getirir. Birinci sıra nöronların çoğu aksonlarının proksimal ucunu spinal korda her bir servikal, torasik, lumbal ve sakral seviyede dorsal (duyusal) spinal kök aracılığı ile yollarlar. Bazı myelinsiz afferent (C) liflerin spinal korda ventral sinir kökü (motor) aracılığıyla girdikleri gösterilmiştir. Bu durum bazı hastaların, neden dorsal sinir kökü transeksiyonu (rizotomi) sonrasında ağrı duymaya devam ettiklerini ve ventral kök sinir stimülasyonundan sonra da ağrı oluştuğunu açıklamaktadır. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı da bu şekilde oluşmaktadır (31,33-35).

Birinci sıra nöronlar aynı taraftaki dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, ‘lissauer traktusu’nda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı veya aşağı seyrederek. İnternöronlar, medulla spinalisin ventral boynuz nöronları ve sempatik nöronlar aracılığıyla ikinci sıra nöronlarla bağlantı kurarken aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarla sinaps yaparak sempatik refleksi, anterior boynuzda bulunan motor nöronlarla sinaps yaparak

da motor refleksi oluştururlar (31,33,35-37).

2.3.2. İkinci sıra nöronlar

İkinci sıra nöronlar, WDR (*wide dynamic range*) veya nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en fazla bulunan hücre tipidir. A δ , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da aldıklarından dolayı ağrı modülasyonunda kritik rol oynarlar.

Dorsal boynuzda yer alan nöronlar 3 grupta incelenebilir:

- 1) Projeksiyon nöronları
- 2) Lokal eksitator ara nöronlar
- 3) İnhibitör ara nöronlar

Rexed (38) spinal kordun gri cevherini 10 laminaya ayırmıştır. Dorsal boynuzu oluşturan ilk altı lamina, tüm afferent nöral aktivitenin alınıp asendan ve desendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun yapıldığı asıl bölgedir. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir. A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II' ye aynı zamanda “substantia jelatinoza” adı da verilir. Substantia jelatinoza'nın; kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi, değerlendirilmesi ve modülasyonunda önemli bir rolü vardır ayrıca burasının opioidlerin esas etki bölgesi olduğuna inanılmaktadır. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal inputları alırken, Lamina V noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları ile birlikte viseral ve somatik ağrı afferentlerini alır. Viseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A β liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII, intermediolateral kolon olarak isimlendirilir ve preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini içerir. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz motor nöronlarını içerir. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır.

2.3.2.1. Çıkan yollar

2.3.2.1.1. Spinotalamik traktus

Primer afferent nöron, dorsal boynuzda ilk olarak Rexed (38) laminalarından I ve V 'de bulunan ikinci sıra nöronla sinaps yaptıktan sonra anterior komissurda karşıya geçerek spinal kordun kontralateralinde asıl ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktusu oluşturarak liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakvaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus, lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak iki fonksiyonel bölgeye ayrılır. Neospinotalamik yol talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir ve ağrılı uyarının lokalizasyonu, süresi, başlangıcı ve şiddeti hakkında bilgi verir. Paleospinotalamik yol ise ince liflerden oluşur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının hoş olmayan emosyonel ve otonomik özelliklerini iletirken davranışsal durumdan etkilenir (31,33).

2.3.2.1.2. Alternatif ağrı yolları

Bazı hastaların kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrı duymaları, spinal kordun dorsal kısmında da ağrıyı algılayan yolların varlığını gerektirmektedir (39). En önemli alternatif ağrı yolağı olan spinoservikal traktus; 'dorsolateral funiculus' da yer almaktadır. Lateral servikal nukleusa çapraz yapmadan çıkar ve kontralateral talamusta son bulur. Spinoretiküler traktus; ağrının algılanması, ağrıya cevap olarak otonomik ve uyarıcı yanıtların iletiminden sorumlu olup ağrı modülasyonuna ait kontrol sistemindeki hücrelerde sonlanmaktadır (40).

2.3.3. Üçüncü sıra nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta yer alır. Ağrının algılanıp lokalizasyonunun yapıldığı somatik duyuşsal alanlara, silvian fissurun superior duvarına (somatosensoriyel alan II) ve parietal korteksin post santral gyrusa (somatosensoriyel alan I) lifler gönderirler. Talamusun lateral nukleuslarındaki

nöronların çoğu primer somatik duyuşal kortekse projeksiyon yaparken, talamusun medial ve intralaminar nukleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapark ağrının acı çekme ve duyuşal komponentlerini oluşturur (2,31,33,38,41).

2.4. Nosisepsiyonun fizyolojisi

2.4.1. Nosiseptörler

Primer afferent nöronların inerve ettikleri dokulara uzanan uçlarındaki serbest sinir uçlarıdır. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A- delta liflerinin sonlandığı yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddeti deşarj hızlarına göre belirlenmektedir. Nosiseptörler en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, periton, periost, plevra, tendonlar, kas ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

I) Kimyasal ve mekanik hasarı algılamalarına göre;

a) Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Myelinli Aδ lifleri olup, akut, keskin, batıcı ve lokalize, hızlı ağrıyı iletir (iğne batması, sıkıştırma gibi). İleti hızı 5 – 30 m/ sn dir.

b) Polimodal nosiseptörler: Myelinsiz ince Aβ ve C lifleridir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Kronik, diffüz, yanıcı, donuk ve yavaş ağrıyı iletirler. Alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler), aşırı basınç ve ısının uç değeri (>42°C ve <18°C) tarafından tetiklenebilir. İleti hızı 0.5-2 m/sn dir.

c) Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyona yanıt verirler.

II) Yerleşim yerlerine göre: Primer afferent nöronlar dokulara sempatik, parasempatik veya somatik sinirler boyunca seyreterek ulaşılır.

a) Somatik Nosiseptörler

- Yüzeyel Nosiseptörler: Cilt, subkutanöz dokular ve muköz membranlarda yer alır. İyi lokalizedir, keskin, batma, oyulma veya yanma hissine neden olurlar.
- Derin Somatik Nosiseptörler: Tendon, kas, eklem veya kemikte bulunur. İyi lokalize edilemeyen künt ağrıya neden olurlar. Noksiyus uyarılara kutanöz nosiseptörlerden daha az

duyarlılardır.

b) Visceral Nociseptörler: İç organlardaki çoğunlukla inflamasyon ve iskekiye yanıt veren sessiz, polimodal nociseptörlerdir. Kalp, akciğer, testis gibi bazı organlarda spesifik nociseptörlerin olduğu düşünülmektedir.

Nociseptiyonun ağrı olarak algılanması için doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nociseptör) aktivasyonu ile oluşan impulsun periferden kortekse iletilmesi gerekmektedir. Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, kompleks bir süreç olduğu kabul edilmektedir (10,41,42).

2.4.2. Ağrının kimyasal mediatörleri

Ağrıyı ileten afferent nöronlara pek çok eksitator aminoasit ve nöropeptit nörotransmitter olarak aracılık ederler. Ağrının kimyasal mediatörleri; endojen ve ekzojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, serotonin, adenozintrifosfat, kalsitonin gen-iliskili peptit (CGRP), bradikinin, histamin, bazı prostoglandinler, P maddesi gibi aljezik maddelerdir. Dorsal boynuzda ağrı sinyallerinin iletiminde başlıca iki tip nörotransmitter yer alır: Glutamat ve nöropeptitler. Glutamat; A-delta terminal uçlarından salgılanan ve dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa ve/veya çok uzun süreli depolarizasyona neden olabilen bir nörotransmitterdir. Nöropeptidler ise C liflerinin eksitasyonu ile oluşup projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyona neden olan nörotransmitterlerdir (32,43,44). Substans P, dorsal ve perifer boynuzda birinci sıra nöronlar tarafından sentezlenir. Nociseptörleri sensitize eder ayrıca mast hücrelerinden histamin ve trombositlerden potent bir vasodilatator ve lökositler için kemotaktan olan serotonin salınımına neden olan bir nörotransmitterdir (10,31).

2.4.3. Ağrının iletimi

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir (45):

a) Transdüksiyon (dönüşüm): Enerji dönüşümünün gerçekleştiği aşamadır. Periferik sinir uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye

dönüştürülmesidir.

b. Transmisyon (iletim): Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin duysal sinirler boyunca omuriliğe ve daha üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletim miyelinli delta A ve miyelinsiz C lifleri ile sağlanır.

c. Modülasyon: Başlıca spinal kord seviyesinde gerçekleşen, farklı nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifikasyonudur.

d. Persepsiyon (algılama): Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisiyle sentez edildiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel tecrübeler meydana gelir. Bu aşamaların herbiri analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır (31,32,46,47).

2.5. Patofizyolojik ağrı süreçleri

Normalde ağrı, impulsların beyine miyelinli (A δ) ve/veya miyelinsiz (C) nosiseptif sinir lifleriyle iletilmesiyle oluşur. Bu afferent liflerin duysal uçları fizyolojik koşullarda sadece zararlı ve güçlü uyaranlarla aktive olurlar ve bunlarla gelen uyarı beyinde ağrı olarak algılanır. Periferdeki afferent uçların yüksek eşiği ve bunların bağları arasındaki denge, ağrı sistemini etkili bir duysal sinyal aygıtı haline getirir. Ağrı, yoğun uyaranlarla sağlıklı nosiseptif afferent liflerin aktivitesinden kaynaklandığında ‘normal’ nosiseptif olarak kabul edilir (45).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır.

a) Periferik sensitizasyon: Dokuda meydana gelen infeksiyon, travma gibi durumlar, nosiseptör uçlarının aşırı duyarlı hale gelmesine neden olur. Aşırı duyarlılığa bağlı olarak önceden zararlı olmayan zayıf uyaranlar nosiseptörleri aktive ederek ağrıya neden olurlar. Periferik sensitizasyona bağlı hassasiyetin prostaglandinler, bradikinin gibi inflamatuvar mediatörler ile indüklendiği ayrıca inflamasyon belirtilerinden olan ısı artışı, lokal doku ödemi ve noksiyus uyarı duyarlılığında sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon tedavisinde kullanılan steroid ve nonstereoidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ’ler), kimyasal mediatörlerin sentezlerini bloke ederek etkilerini

azaltırlar.

b. Patofizyolojik ağrı: Aşırı uyarılabilir hale gelmiş duysal nöronların yolakları üzerindeki anormal bölgelerde deşarj olmalarıyla da oluşabilir. Sinir hasarı olan bölge ve hasarla ilişkili DKG, ektopik ateşlenmenin görüldüğü en önemli bölgelerdir. Klinikte en zor tedavi edilebilen ağrı olan periferik nöropatide de bu durum gözlenir.

c. Amplifikasyon artışı: Omurilik ve beyinde bulunan ileti yolaklarında meydana gelir. Bu tip bir amplifikasyon, periferik nosiseptörlerde inflamasyonun neden olduğu periferik duyarlılaşma ile orantılı olarak merkezi duyarlılaşma (santral sensitizasyon) olarak adlandırılır. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeninin bozulmasına bağlı olarak duyulan ağrıda artış olur. N- Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu, merkezi duyarlılaşmayla yakından ilişkilidir. Bu durum NMDA antagonistleriyle önlenabilir. Kaynağı ne olursa olsun ağrılı inputlarla oluştuğundan, merkezi duyarlılaşma hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda büyük rol oynar (29).

“Kapı Kontrol Teorisi”, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ile buradan üst merkezlere geçisini açıklayan ve bugün de kabul gören, 1965 yılında Wall ve Melzack’ın ortaya koyduğu bir teoridir (45). Bu teoriye göre, beyne gelen yoğun afferent nosiseptif impulslar, eksitator ara nöronları aktive ederken, inhibitör ara nöronlar inhibe etmektedir. Aynı zamanda geniş myelinli liflerin aktivasyonuna bağlı aktive olan inhibitör ara nöronlar, projeksiyon nöronlarını inhibe eder ve ağrı impulslarının geçişini durdurur (45).

2.6. Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri

Hastanın optimal tedavisi için ağrının ortak bir dil ile doğru bir şekilde ölçülmesi ve değerlendirilmesi şarttır. Etkili ağrı değerlendirmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, eşlik eden semptomlar ve duygusal boyutu göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmişse de günümüzde tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir

yöntem bulunmamaktadır. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları vardır. Günümüzde kullanılan ölçüm yöntemleri objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılabilir (2,48-51).

2.6.1. Objektif (Tip 1) ölçümler

Tip 1 ölçümler üç ana grupta toplanabilir.

a) Fizyolojik yöntemler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı gibi vital bulgulardaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri değiştirebilen pekçok durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

b) Nörofarmakolojik yöntemler

Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri de etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

c) Nörolojik yöntemler

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de pahalı yöntemlerdir.

2.6.2. Subjektif (Tip 2) ölçümler

2.6.2.1. Tek boyutlu yöntemler

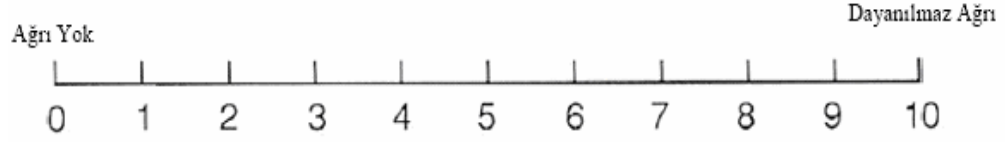
Bu yöntemler yakın geçmişe kadar ağrının şiddetinin ölçülmesinde ve ağrının tedavi ile değişen kalitesinin olduğunu öngören yöntemlerdir. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti, konforu ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır. Bu sebeple bu ölçümlerin güvenilirliğini arttırmaya yönelik değişik skalalar geliştirilmiştir.

a) Sayısal derecelendirme skalası (Numeric Rating Scale-NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en basit ölçüm

yöntemidir. Hastaların ağrı şiddetlerinin sayısal değerlere dönüştürüldüğü skalalardır. Hasta ağrısının şiddetini; yok (0) veya olabilecek en şiddetli ağrı (100) gibi bir skalada belirtilebileceği gibi 0-10 arasındaki bir skalada da ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolayca anlaşılabilirdiği gibi, hem yazılı hem de sözlü pratikte uygulanabilir (51).

b) Kategori derecelendirme skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddetteki ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimededen oluşmaktadır. Hastanın durumunu en iyi ifade edebildiği kelimeyi işaretlediği yöntemler olup çok çeşitlidir. Tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler sıralanır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da bulunmaktadır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir. Avantajı ise hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir (27,49,50,52,53).

c) Vizüel Analog Skala (VAS): Basit, kolay, etkin, tekrarlanabilen, minimal araç gerektiren ve bu özelliklerinden dolayı en çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm lik bir çizgi üzerinde hastadan ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması istenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliğinde olmasıdır. Ancak postoperatif dönemde iyi derlenememiş, koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşuda bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlar da kullanılmaktadır. Belli bir zamandaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılmasıyla PID (ağrı şiddeti farkı) elde edilirken ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile de SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için de kolaylık sağlamaktadır (9,54).



Şekil.2.1. Vizüel Analog Skala (cm)

2.6.2.2. Çok boyutlu yöntemler

Bu yöntemler ile ağrının şiddetinin yanı sıra yeri, niteliği, süresi, değişim miktarı ve eşlik eden problemlerde sorgulanmaktadır.

- Mc Gill Ağrı anketi (*Mc Gill Pain Questioner-MPQ*)
- MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)
- MAPS anketi
- Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri
- Ağrı günlüğü (50-53).

2.7. Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma nedeniyle başlayan ve yara iyileşmesiyle sonlanan akut, nosiseptif bir ağrı tipidir. Postoperatif ağrı genellikle 12-72. saatlerde daha şiddetli olmakla birlikte günler hatta haftalar boyunca sürebilmektedir (55). Cerrahi müdahale, doku hasarına sekonder salgılanan aljezik maddeler olan prostaglandinler, bradikinin, serotonin, histamin, 5-hidroksitriptamin, P maddesi salınımı ve nosiseptörlerce dönüştürülen ve A delta ve C sinir lifleri ile sinir sisteminde iletilen noksiyus uyarının oluşmasına neden olur. Spinal kord kompleks modülasyon ile iletim devam eder. Bazı uyarılar anteryor ve anterolateral boynuzlara geçerek iskelet kas tonusunda ve oksijen tüketiminde artış, kas spazmı ve laktik asit artışına neden olan segmental reflekslere neden olur. Diğer uyarılar üst merkezlere spinotalamik ve spinoretiküler yollarla iletilirken suprasegmental ve kortikal cevaplar oluştururlar. Suprasegmental refleks, sempatik sistem aktivasyonunu artırarak taşikardi, atım hacminde artış, kardiyak yük ve oksijen tüketiminde artış, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalması görülürken, hipotalamik stimülasyon, metabolizma hızında artışa sebep olur.

Kortikal refleks yanıt ile de huzursuzluk, anksiyete, emosyonel stresler ve davranışsal yanıtlar oluşur (3,56).

2.7.1. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler (3,50,51,56)

- a) Cerrahinin tipi, yeri ve süresi
- b) Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı
- c) Preoperatif dönemde hastanın fizyolojik, farmakolojik ve psikolojik olarak hazırlanması
- d) Preoperatif dönemde cerrahiye ağırlı yanıtın önlenmesi için uygulanan tedaviler
- e) Peroperatif dönemde uygulanan anestezi yöntemleri
- f) Postoperatif komplikasyonların varlığı
- g) Postoperatif bakımın kalitesi

2.7.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler

2.7.2.1. Solunum sistemi

Özellikle toraksa ve üst batına cerrahi müdahale sonrası; tidal volüm, vital kapasite, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu 1. saniye ekspiratuar volümde azalma meydana gelir. Refleks mekanizmalar ile ekspirasyon sırasında artmış abdominal kas tonusu ve azalmış diyafram tonus sonucunda da pulmoner kompliyansda azalma, hiperkarbi, hipoksemi ve ateletazi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (3,56).

2.7.2.2. Kardiyovasküler sistem

Ağrı sempatik nöron uyarısıyla artmış katekolamin yanıtına neden olarak plazma katekolamin düzeyinin normalin birkaç kat üzerine çıkmasına sebep olabilir. Buna bağlı olarak taşikardi ve sistemik vasküler dirençte, kalbin iş yükünde ve miyokardın oksijen ihtiyacında artış meydana gelir. Tüm bu etkiler özellikle altta yatan koroner arter hastalığı olan hastalarda olası bir

miyokard iskemisi ve infarktüsü tetikleyebilir. Ayrıca mobilizasyonu sınırlayan şiddetli ağrı venöz stazda artış, trombosit agregasyonu ve derin ven trombozu riskinde artışa neden olur (3,56).

2.7.2.3. Gastrointestinal sistem

Postoperatif dönemde iç organlardan kaynaklanan noisepatif impulsların uyarılması, sempatik tonus artışı, gastrointestinal sistem düz kas tonusunda azalma ve sfinkter tonusunda artmaya sekonder bulantı, kusma ve ileusa neden olabilir (57,58).

2.7.2.4. Ürogenital sistem

Sempatik aktivite artışı, mesane düz kaslarında refleks inhibisyona neden olarak, üretra ve mesanede motilite azalmasına yol açar. Bu durum üriner retansiyon ve idrar yolları infeksiyonuna neden olabilir (57,58).

2.7.2.5. Psikolojik yanıtlar

Ağrı hastada endişe, korku, huzursuzluk, mutsuzluk ve gerginliğe neden olur. Geceleri uykusuzluk ve/veya uyku kalitesinin bozulması eşlik edebilir. Postoperatif yaşanan ağrının artıp azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu, daha önceki ağrı duyumları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır.

2.7.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri

Ağrı kontrolü, çeşitli yöntemlerle farmakolojik veya farmakolojik olmayan (mekanik, elektriksel, psikolojik v.b) metodların kullanımını kapsar. Ağrının tipi, şiddeti, hastanın ağrıya tepkisi, altta yatan medikal, sosyal, emosyonel ve çevresel faktörlere göre bu yöntemlerden hastaya özel optimal kombinasyonlar oluşturulur. Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir (57,58) ;

- a) Analjeziklerin sistemik uygulanmaları (intramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal)
- b) Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
- c) Periferik sinir blokları

- d) Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
- e) Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)
- f) Hasta Kontrollü Analjezi
- g) Bu yöntemlerin kombinasyonu

2.7.4. Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi

Postoperatif ağrı tedavisinde öncelikle opioid olmayan analjezikler, opioid analjezikler, rejyonel bloklarda kullanılan lokal anestezi ajanlar ve adjuvan analjezikler kullanılmaktadır (3).

2.7.4.1. Opioid analjezikler

Opioidler; ‘opium’, afyon bitkisinden (papaver somniferum) üretilmiş ajanlardır. Opioid terimi; opioid reseptörüne bağlanarak agonist etki ortaya çıkaran, sentetik veya doğal tüm maddeleri kapsar. Bu gruptaki ajanlar hemen hemen aynı özelliklere sahip farklı etken madde ihtiva eden ilaçlardır. Kanseri ağrısı başta olmak üzere bir çok akut ağrı sendromu olan hasta orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (7,59-64). Günümüzde 20’yi aşkın opioid farklı amaçlar için tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bunlardan morfin ve kodein gibileri doğal yollarla, diamorfin ve buprenorfin gibileri yarı sentetik yollarla ve metadon ve meperidin gibileri de sentetik olarak elde edilmektedirler. Opioidler tanımlanmalarına kolaylık getirmek amacıyla reseptörlerine etkileri açısından dört alt sınıfa ayrılırlar (63);

1. Agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon ve oksikodon)
2. Agonist-Antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin ve dezosin)
3. Kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson)
4. Antagonist (nalokson)

Fakat uygulamada kolaylık sağlanması amacıyla güçlü ve zayıf

opiooidler olarak da iki başlığa ayrılabilir. Kodein, hidrokodon, dekstropoksifen, tramadol zayıf opiooidlere, morfin, meperidin, fentanil, metadon ve hidromorfonda güçlü opiooidlere örnek olarak verilebilir (62). Anesteziye sıklıkla morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil ve remifentanil kullanılmaktadır.

2.7.4.1.1. Opiooidlerin etki mekanizması

Opiooidlerin etkileri glukoprotein yapıdaki reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. Opiooid reseptörleri μ (mü), κ (kapa), δ (delta), σ (sigma) reseptörleridir (Tablo 2.1). Bu özel reseptörler vücut içinde, santral sinir sisteminin birçok yerinde (beyin sapı, talamus, nuc. amigdala, arka hipofiz ve medulla spinalis substantia gelatinosa'sında) yoğun biçimde bulunmakla birlikte akciğerlerde, kardiyovasküler sistemde, gastrointestinal sistemde, mesanede ve periferde de bulunabilmektedirler. Opiooid ajanın reseptöre bağlanmasıyla oluşan indirgeyici veya uyarıcı yanıt, iyon kanalının şeklinde oluşabilecek bir değişikle ya da adenilat siklaz gibi diğer bir haberci aracılığıyla oluşur. Opiooidlerin farmakodinamik özellikleri bağlanan reseptör, bağlanma afinitesi ve reseptörün aktivasyonu ile yakından ilişkilidir (1,62,65).

Reseptör aktivasyonu ağırlı uyarının merkezi sinir sistemine iletimini engellediği gibi inen inhibitör yolu aracılığı ile zararlı uyarıların modülasyonu da analjezi sağlayabilir.

Tablo 2.1. Başlıca Opioid Reseptörleri (*Endojen opioidler)

Reseptör	Agonistler	Klinik etki
Mü (μ)	Morfin, Met-enkefalin* Beta-endorfin*, Fentanil	Supraspinal ve spinal analjezi(μ1) Solunum depresyonu(μ2) Fiziksel bağımlılık, Kas rijiditesi, Myosis, Öfori, Öğrenme, Bellek
Kappa (κ)	Morfin, Nalbufin, Butorfanol, Dinorfin*, Oksikodon	Spinal analjezi, Sedasyon, Disfori, Diürez, Miyosis
Delta(δ)	Leu-enkefalin* Beta-endorfin*	Analjezi, Davranışsal bağımlılık, Epileptojenik
Sigma(σ)	Pentazosin Nalorfin	Disfori, Halüsinasyon, Solunum stimülasyonu

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------|
| 1- Tolerans | 10-Fiziksel bağımlılık |
| 2- Psikolojik bağımlılık | 11- Solunum depresyonu |
| 3- Konstipasyon | 12-Bulantı, kusma |
| 4- Sedasyon | 13-Konfüzyon |
| 5- Disfori | 14-Miyoklonus |
| 6- İdrar retansiyonu | 15-Pruritis |
| 7- Hipotansiyon | 16-Nöroendokrin etkiler |
| 8- Oddi sfinkteri tonusunun artması | 17- Pulmoner ödem |
| 9- Öksürük refleksinin baskılanması | 18-Kserostomi |

2.7.4.1.2. Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS)-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) molekül formülü $C_{16}H_{25}O_2NHCl$ olan sikloheksanol HCl yapısında, santral etkili bir analjeziktir. Selektif zayıf mü opioid reseptör afinitesiyle analjezik etkisini göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1/10'u, reseptör afinitesi morfinin 1/6000'i kadardır (66).

Kodein'in sentetik analogu olup analjezik etkisinin bir kısmı serotonin ve norepinefrin alınıminin inhibisyonu ile oluşmaktadır. Santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde lokal anestezik etkisinin olduğu da gösterilmiştir. Hafif ve orta dereceli ağrıda morfin ve meperidin kadar etkin olmakla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır (66). Tramadol'un oral uygulama sonrası biyoyararlanımı %68 iken, i.v uygulamada %100'dür. Tramadol rasemik karışım yapısındadır. Yapısındaki (+) enantiomer mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınıminin inhibe eder. (-) enantiomer ise norepinefrin alınıminin inhibe ederken adrenerjik reseptörleri stimüle eder (67). Tramadol karaciğerde metabolize edilerek idrarla atılır. O-dimetil tramadol aktif metabolitidir ve opioid reseptörlerine afinite gösterir. Diğer tüm metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. Eliminasyon yarı ömrü 6 saatdir , aktif metabolitinin ki 7.5 saatdir. Analjezik etkisi i.v 15-20' dk., oral 2 saat sonra pik seviyeye ulaşır. Ortalama 6 saat kadar analjezik etki sağlar. Maksimum günlük dozu 400 mg kadardır (67). İ.v. uygulamalarda 5-10 mg/ kg'a kadar kan basıncında ve kalp hızında hafif artışa neden olurken daha yüksek dozlarda negatif inotropudur. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmaz. Morfinle aynı analjezik dozda uygulansa bile daha az solunum depresyonu görülür. Ayrıca tidal volüm, dakika volüm, arteriyel CO_2 , ventilatuar CO_2 cevabı üzerine etkisi yoktur (68). Baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve sedasyon sık görülen yan etkileridir. Yüksek dozlarda konstipasyon ve konvülsiyona neden olabilir (69). Tramadol'e bağlı oluşan analjezi ve solunum depresyonu Nalokson ile tersine çevrilebilir. Bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır. Serotonin geri alınıminin inhibe ettiğinden MAO inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır (70).

2.7.4.2. Non-opioid analjezikler

Opiooid analjezikler dışında kalan analjezik ilaçlar, bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşmesi nedeniyle ‘nonsteroid antiinflatuar ilaçlar’ (NSAİİ) olarak tanımlanmaktadır. Analjezik, antiinflatuar ve antipiretik etkileri vardır. Antiinflatuar etkinlikleri, sentetik veya doğal en güçlü antiinflatuar streoid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri ise güçlü analjezik olan ancak antiinflatuar etkisi bulunmayan opiooid analjeziklerinkine göre zayıftır. Ancak bağımlılık yapmadıklarından, sedasyon ve bilinç bulanıklığı oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda ilk tercih olarak kullanılan ilaçlardır. Fakat NSAİİ’lerin çoğu gastrointestinal yan etkilere neden olabilmektedir. Genellikle hafif ve orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için kullanılmaktadırlar. Başlıca NSAİİ;

- 1) Salisilatalar; aspirin, sodyum salisilat, salisilik asid, mesalazin
- 2) Para-aminofenol türevleri; parasetamol,asetominofen,
- 3) Pirazolon türevleri; aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon ve oksifenbutazon
- 4) Profenler (Fenilropionik Asid Türevleri); ibuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asid,
- 5) Fenilasetik asid türevleri; diklofenak sodyum, nabumeton
- 6) İndolasetik asid türevleri; indometazin, tolmetin, ketoralaktrometamol, sulindak
- 7) Fenamik asid türevleri; mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat, tolfenamik asid
- 8) Oksikamlar ve diğer ilaçlar; piroksikam, tenoksikam, prokuazon, azapropazon, metotrimeprazin
- 9) COX-2 İnhibitörleri; etodolak, metoksikam, nimesulid (8,62).

2.7.5.1. Periferik Sinir Blokları

2.7.5.1.1. Tanım ve Tarihçe

Rejyonel anestezinin altın çağı olan 19. yüzyılın son yılları ile 20. yüzyılın başlarında, alt ekstremité blokları tanımlanmış ve birçok yöntem bu dönemde geliştirilmiştir (71). 1860 yılında kokainin izole edilmesinin ardından, Amerikalı cerrah William Halsted tarafından bu doğal maddenin lokal anestezi özelliklerinden dolayı cerrahi anestezi için kullanılabileceğini göstermesi ile periferik sinir bloğu teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Halsted (71) anatomideki deneyimlerinden de faydalanarak periferik sinir veya sinir gruplarını (fasial sinir, brakial pleksus, pudental ve posterior tibial sinir) bloke ederek rejyonel anesteziyi gerçekleştirmiştir.

1887 yılında Crile (72), femoral ve siyatik sinire intranöral kokain enjeksiyonu ile bacak amputasyonunu gerçekleştirmiştir. Siyatik sinir bloğu ile ilgili ilk yayın 1911 yılında Lawen tarafından gerçekleştirilmiş olsa da günümüzde en sık uygulanan ve bilinen siyatik sinir bloğu Labat tarafından tanımlanmıştır (72). Pleksus bloklarının tarihi ise Hirschel'in perkütan aksiller blok uygulamasını gerçekleştirdiği 1911 yılında başlamakla birlikte alt ekstremité pleksus blokları ancak 1970'li yıllarda tanımlanmışlardır (73). Rejyonel anestezi tarihinin en önemli araştırmacılarından olan Winnie, 1973 yılında "üçü bir arada blok" ismini verdiği lomber pleksusun inguinal paravasküler teknikle bloke edilmesini tanımlamışlardır (74). Alt ekstremité periferik sinir blokları içinde ayrıca femoral sinir, obturator sinir, siyatik sinir blokları da yer almaktadır.

2.7.5.1.2. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinirler uyarıları, merkezi sinir sisteminden perifere; periferden merkezi sinir sistemine ileten yapılardır. Sinir liflerinin oluşturduğu fasikül veya funikül adı verilen demetler birleşerek siniri oluşturur. Birkaç fasikül bir araya gelerek sinir trunkuslarını oluşturur. Bir sinirin merkeze yakın kısmındaki fasiküller vücudun distal bölgelerini, periferdekiler ise proksimal bölgeleri innerve eder. Bir sinirin periferindeki

fasiküller ortasındakilerden daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde distalden daha önce anestezi sağlanır (75). Sinirler dıştan sinir lifi demetlerinin arasını dolduran fibröz bağ dokusundan yapılmış epinörium denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Her bir demet de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir. Perinörium dallarındaki bu hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve makro moleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur (76). Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonunun geçişinde perinörium en dirençli engeli oluşturur. Perinörium, beyin ve omuriliği kaplayan pia materin periferik sinirlerdeki karşılığıdır (75).

Perinörium ile epinörium arasındaki potansiyel boşluk beyin ve omurilikteki subaraknoid alanın karşılığıdır. Bir sinir kesitinin % 25-75'ini epinörium oluşturur. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Bu kılıf en içteki epinöral dokuya oranla daha yoğundur. Epinörium perinöriuma oranla daha zayıf bir engeldir (75,77). Tek bir sinir fibrilinin üzerini saran bağ dokusu kılıfı ise endonöriumdur. Endonörium longitudinal dizilmiş kollajen fibrillerden oluşan gevşek bir dokudur (76).

Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıfın içinde bulunur. Nörolemma aksolemmadan miyelin denen lipid bir madde kılıfıyla ayrılmıştır. Miyelin kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir ve sinir lifi çevresinde silindirik tabakalar ve konsantrik lameller şeklinde depolanır. Miyelin kılıflı liflere miyelinli lifler denir. Bazı sinir liflerinde miyelin yoktur, bunlara miyelinsiz lifler denir (75).

Lokal anestezi kler miyelin kılıfı geçemezler. Sadece nörolemma ve aksolemmaya miyelinin olmadığı noktalardan penetre olarak nöral iletiyi önleyebilirler (20,75). Miyelinin sinir lifi membranına lokal anestezi ilaçların geçişini sınırladığı düşünülmektedir. Bu yüzden miyelinli fibrillerde ileti bloğu yapmak için daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anestezi gerekmektedir (78).

Sinir lifinin önemli bir parçası olan akson her sinirde mevcuttur.

Bazen, miyelin kılıf ve nörolemma sinir lifinin başlangıç ve bitiş yerlerinde bulunmayabilir. Akson, sinir lifi içinde başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiçbir kesintiye uğramaz. Medüller kılıf ise yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintilere uğrar ve sinir lifine modüler yani birbiri ardına gelen bir görünüm verir. Ranvier boğumları olarak bilinen bu boğumlarda miyelin yoktur. Lokal anestezi bu noktalardan nörolemma ve aksolemmaya rahatlıkla penetre olurlar (75).

Schwann hücreleri adı verilen çekirdekli hücreler bütün periferik sinirleri çevreler. İki Ranvier boğumu arasında bulunan miyelin segmenti tek bir Schwann hücresi tarafından yapılır. Miyelin kılıfın kalınlığı sinirin çapıyla doğru orantılıdır. Miyelinli sinir lifi impulsları, miyelinize olmayanlara göre daha efektif ve hızlı iletir. Aksolemma aksoplazmayı interstisyel sıvıdan ayıran zar olup impulsu yüzeyi boyunca iletir.

Sinir bloğunun etkili olabilmesi için lokal anestezi maddenin, periferik sinirler ve sinir trunkuslarını çevreleyen bağ dokusunu geçmesi gerekmektedir. Herbir spinal sinir, spinal kordu terk ettikten sonra spinal kordu çevreleyen tabakalara benzer kılıflarla çevrili olarak seyreder. Subaraknoid aralıkta sinir kökleri kılıfsızdır. Sadece pia matere karşılık gelen kılıfla örtülüdürler. Epidural boşlukta ise epinöriumun karşılığı olan araknoid matere eş bir tabakaya sahiptirler. Peridural aralıktan geçerken duraya eşdeğer bir bağ dokusuyla çevrilidirler. Sinir köklerini spinal aralıkta bloke etmek için gerekli lokal anestezi konsantrasyonu, aynı sinirleri peridural aralıkta bloke etmek için gerekli miktarın 1/10'u kadardır.

Sinir lifleri A, B ve C diye sınıflanır. A sınıfı lifler miyelinli somatik sinir liflerinden oluşur ve A alfa, A beta, A gamma ve A delta olarak 4 alt tipi vardır. A lifleri içinde en kalın olanı A alfa lifleridir. B lifleri miyelinli preganglionik sinir lifleridir. C lifleri miyelinsiz, ağrıyı ileten sempatik postganglionik liflerdir. A alfa ve A beta lifleri ise motor liflerdir. Aynı zamanda dokunmayı ve propriosepsiyonu (denge ve hareket hissi) iletirler. A gamma lifleri kas içciklerinin motor efferentidir. A delta ve C lifleri ısı ve ağrı duyusunu iletirler. Blok için gerekli minimum lokal anestezi konsantrasyonu lifin çapı arttıkça artar. A alfa liflerini bloke etmek için

gerekli konsantrasyon A gamma lifleri için gerekli olanın 2 katıdır. A lifleri sensoryal uyarıyı B ve C liflerinden daha hızlı iletirler (20,75). Sinir liflerinin tip, miyelin özelliği, çapı, iletim hızı, lokalizasyonu ve fonksiyonu Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Sinir liflerinin sınıflandırılması

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

2.7.5.1.3. Sinir Lifinde İleti Fizyolojisi

Sinir lifinin depolarize edilebilmesi ve bir yerinde oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletmesi en önemli özelliğidir (77). Sinir iletisi, Na^+ ve K^+ gibi yüklü elementlerin membran boyunca yer değiştirmesi ile oluşan bir dizi elektriksel olay sonrasında olmaktadır. Bu olaylar:

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

b. Depolarizasyon: Membrana uygulanan elektriksel, termal, kimyasal veya mekanik uyaran protein yapısında geri dönüşümlü bir harekete neden olur. Bu hareket iyon kanallarının çaplarının genişlemesine ve Na^+ iyonlarının

hücre içine, K^+ iyonlarının ise dışarıya diffüze olmasına neden olur. Membranın uyarılması ve iyon gücü, membran potansiyelini negatiften pozitifte çevirerek akson boyunca düzenli olarak yayılan elektriksel bir olay başlatır. İçte negatiften pozitifte, dışta pozitiften negatife olan polarite kaymasına depolarizasyon denir.

c. Repolarizasyon: Membranın istirahat durumuna dönmesidir. Sinir lifine uyarın gelmediği zaman membran potansiyeli -85 mV düzeyinde sabit olarak sürmektedir. Herhangi bir uyarının sinir lifini etkilemesine bağlı meydana gelen değişim serisine ise aksiyon potansiyeli adı verilir. Aksiyon potansiyeli bir dizi olay sonrasında oluşur. Bu olaylar şu şekilde özetlenebilir:

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

Böylece uyarın ile depolarize olan sinir lifinde bazı miyelinli sinirlerde (+) 45mV varan bir potansiyel oluşmaktadır. Daha sonra repolarizasyon ile lif istirahat durumuna döner. Bu depolarizasyon ile oluşan elektrik akımı komşu membranı tetiklemekte ve sodyum kanallarını açarak Na^+ girişine neden olmaktadır. Böylece oluşan her depolarizasyon ve repolarizasyon komşu bölgede benzer olayı başlatarak iletinin sinir boyunca yayılması sağlanmaktadır. İletim; miyelinsiz sinirlerde devamlı, miyelinli sinirlerde ise zardaki iyonik değişimlerin sadece Ranvier düğümlerinde olması nedeniyle sıçrayıcı tiptedir (79).

2.7.5.2. Lokal Anestezikler

2.7.5.2.1. Lokal anesteziklerin tanımı

Lokal anestezikler (LA), uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir liflerinde, nöronlarda ve uyarılabilir dokularda depolarizasyonu ve yayılımını engelleyerek, geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan maddelerdir (80, 81). LA'lar, uyarılabilir dokuların voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek uyarıların santral sinir sistemine ulaşımını engelleyen ve geri dönüşümlü bölgesel anestezi uygulamalarında kullanılan, kimyasal olarak birbirine benzer ajanlar grubudur. Değişik yollarla uygulamaları yapılabildiği gibi özel sinir bloklarında uygulandıklarında analjezik olarak da etki gösterebilen etken maddelerdir. Uygulandıkları bölgeyle sınırlı bir etki gösterirler ve sinir lifleri üzerinde herhangi bir hasara neden olmazlar (82,83).

2.7.5.2.2. Lokal anesteziklerin etki mekanizması

LA'lar temel olarak hücre membranlarını etkileyip sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. Öncelikli olarak elektriksel uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar buna bağlı olarak iletim yavaşlar ve sonunda tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışı oluşturamaz böylelikle anestezi meydana gelmiş olur. Ancak LA'lar sinir lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (33,80,84). LA'ların membranını nasıl stabilize ettikleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, Na^+ reseptörleri ile voltaj kapılı Na^+ kanalları üzerinden etkiledikleri düşünülmektedir. Na^+ kanalları; biri geniş α ünitesi, ikisi daha küçük β_1 ve β_2 olmak üzere üç alt üniteden oluşur. α alt ünitesi de dört (I-IV) homolog yerleşim gösterir. Bunların yerleşimindeki değişiklikler kanalın açılmasına yani depolarizasyona neden olur. Çoğu LA α -alt ünitesine bağlanır ve ardışık kanal aktivasyonunu önleyen ve geçici büyük Na^+ akışı ile ilişkili membran depolarizasyonunu engelleyen voltaj-kapılı Na^+ kanallarını hücre içinden bloke eder. Tüm sinir lifleri LA'lardan etkilenir ancak bu etkilenim aynı düzeyde olmaz. Bu etki; ince liflerde kalın liflere göre, myelinsiz liflerde demyelinlere göre daha çabuk ve daha düşük ilaç konsantrasyonunda meydana gelir. Myelinli sinirlerde ($A\alpha$, $A\beta$, $A\tau$, $A\delta$, B)

myelin LA'nın sinir lifine ulaşımını güçleştirdiğinden, anestezi daha yüksek konsantrasyon ve uzun sürede sağlanır. Myelinsiz lifler (C) ilk etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç en son etkilenir. Otonom lifler (ince, myelinli B ve myelinsiz C lifleri) en hızlı etkilendiğinden o bölgede vazodilatasyon, kaslarda tonus azalmasına bağlı gevşeme daha sonra da paralizi gelişmektedir.

2.7.5.2.3. Lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri

LA ilaçlar, ester veya amid bağıyla birbirinden ayrılan bir lipofilik bir de hidrofilik grup içeren, aminoester ya da aminoamit türevi moleküllerdir. Çoğunlukla lipofilik grup bir benzen halkasıdır. Hidrofilik grup olarak sekonder veya tersiyer amin içererek fizyolojik pH'da pozitif yüklü zayıf baz özelliği kazanırlar (83). LA'lar, ara zinciri oluşturan ester ya da amid bağına göre iki grupta incelenirler:

- Ester grubu LA'lar: Prokain, Proparakain, Tetrakain, Klorprokain, Kokain, Benzokain, Diklonin
- Amid grubu LA'lar: Lidokain, Etidokain, Mepivakain, Levobupivakain, Bupivakain, Prilokain, Artikain.

Her iki gruptaki LA'lar metabolizma, kimyasal stabilite ve allerji oluşturma potansiyeli bakımından farklıdır. Ester bağına, esterazlarla hidrolize edilmesi sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa allerjik reaksiyona neden olabilir. Amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar daha stabil olup allerjik reaksiyonlar daha nadir görülmektedir. Günümüzde kullanılan bütün LA'lar en az bir amin fonksiyon taşırlar ve zayıf baz yapısındadırlar. LA'lar, bir proton (H^+) alarak tersiyer amin tuzlarını oluştururlar, böylelikle sudaki çözünürlükleri artmış olur. İyonizasyon dereceleri ilacın pKa'sı ve ortamın pH'sıyla doğrudan ilişkilidir. Bu ilaçlar periferik sinirlerde eksitasyon ve iletimi inhibe ederler. Sistemik olarak verildiklerinde, merkezi sinir sisteminde impuls iletimlerini ve kalbin elektriksel ileti sistemini olumsuz etkileyebilirler (82,83).

2.7.5.2.4. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği

Absorbsiyon

Müköz membranların çoğu LA penetrasyonu için zayıf bir bariyer olduğundan LA'ların etkileri hızlı başlar. Sağlam deriden geçebilmeleri için yüksek bir su çözünürlüğü, analjezi oluşturabilmeleri için ise yüksek bir lipid çözünürlüğü gerekmektedir. LA'ların sistemik emilimini etkileyen faktörler:

- Enjeksiyonun yeri: Sistemik emilimin hızı, enjeksiyonun yapıldığı bölgenin kanlanması ile orantılıdır: İntravenöz > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakiyal pleksus > siyatik > subkutanöz.
- Vazokonstriktör kullanımı: Epinefrin, daha az olarak da fenilefrin veya norepinefrin uygulandıkları alanda vazokonstriksiyona neden olarak LA emilimini azaltırlar. Emilimin azalması nöronal alımı, analjezinin etkisini artırır, etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Epinefrin α_2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile da analjeziyi artırabilir ve uzatabilir.
- Solüsyonun pH'sı, yağda erirliği absorpsiyonunu etkiler (83,84).

Dağılım

- Doku perfüzyonu; kanlanması fazla olan organlar (beyin, akciğer, böbrek, kalp) başlangıçtaki hızlı alımdan (α fazı) sorumludur, bunu daha az kanlanan dokulara (kaslar ve barsak) daha yavaş dağılım (β fazı) izler.
- Doku/kan partisyon katsayısı: LA'lar plazmada α_1 glikoprotein ve albumine bağlanır. Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma anestezinin kanda kalmasını sağlarken, yağdaki çözünürlüğün yüksek olması dokuya alınımını kolaylaştırır. LA'ların bağlandığı proteinler enflamasyon, üremi, kanser, kronik ağrı, travma, ameliyat ve infarktüs sonrası dönemde artarken, yenidoğanda erişkine göre daha düşüktür. LA'lar kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aşarken midede absorbe olmazlar.

- Doku kitlesi: Doku kitlesinin büyük olmasından dolayı kas dokusu LA'lar için önemli bir rezervuar oluşturur.

Metabolizma ve atılım

- Ester tip LA'lar plazma ve eritrositler içindeki pseudokolinesteraz veya butiril kolinesteraz ile metabolize olurlar. Prokain ve benzokain metabolizması sonucu allerjik reaksiyonlara neden olabilen PABA açığa çıkar. Serebrospinal sıvıda esteraz enzimleri olmadığından, LA etkilerinin sonlanması bunların dolaşım sistemine geçmesine bağlıdır.
- Amid tip LA'lar ise karaciğerdeki p-450 mikrozomal enzimlerince N-dealkalizasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olurlar.

2.7.5.2.5. Lokal anesteziklerin farmakodinamiği

Anestezik etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan LA'ların etkinliğini belirleyen en önemli özellik yağda erirliğidir. LA molekülündeki total karbon atom sayısının artması yağda erirliği artırır. Bir sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu olan C_m , LA'ların etkinliğini ölçmede kullanılan bir kavramdır. C_m ; ortamın pH'sı, sinir lifinin çapı, sinir uyarı hızı ve kalsiyum konsantrasyonundan etkilenir.

Etki süresi

Na^+ kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlanan LA maddenin etki süresine belirleyen faktörler; plazma ve membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği, periferik damar tonusu üzerindeki etkileridir. Kokain, prokain, klorprokain zayıf güçte ve kısa etkili; lidokain, mepivakain, prilokain, artikain orta etkinlikte ve orta etki süreli; ametokain, etidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain ise güçlü ve uzun etkili LA'dır.

Etki hızı

İn vivo olarak ilacın sinir dokusu dışındaki dokulara infüzyon hızı ve yoğunluğu önemli iken in vitro olarak en önemli etken ilacın pKa'sıdır. Yağda daha az çözünen ajanların etkileri genellikle daha hızlı başlar. Fizyolojik pH'ya yakın pKa değerleri olan LA'lar, sinir hücresi membranını geçebilen daha yüksek bir non-iyonize baz konsantrasyonuna ve genellikle daha hızlı bir etki başlangıcına sahiptir.

Diferansiyel blok

Bir LA ilacın sensoryal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu oluşan blok türüdür. Diferansiyel duyusal blok, motor fonksiyonları koruyarak anestezi sağlayan bir blok olup, lokal anestezi seçiminde aranan bir özellik olabilir. Ne yazık ki sadece bupivakain ve ropivakain duyusal sinirlere biraz selektivite gösterir. Etidokain ise sensoryal blokla birlikte derin bir motor bloğa neden olur. Sinirlerdeki internodal aralığın farklı olması da bu etkinin ortaya çıkmasında etkilidir. Bir sinirin belli uzunluktaki kısmı lokal anesteziklerle temas ettiğinde bütün lifleri bloke olurken, daha kısa bir kısmı temas ettiğinde internodal aralığı uzun olan A α lifleri etkilenmezken, aralığı kısa olduğu A δ lifleri bloke olmaktadır (80,83,84).

2.7.5.2.6. Lokal anesteziklerin sistemik etkileri

Kardiyovasküler sistem

LA'lar myokardın eksitabilite, kontraktilite ve iletim hızını azaltır, hasarlı veya anormal myokard liflerinde otomatizmayı deprese ederek aritmiyi önlerler. İlacın niteliği ve mevcut damar tonusuna göre, damar düz kaslarına direkt etkiyle vazodilatasyona neden olurlar. Sadece kokain vazokonstriksiyona neden olur. Santral bloklarda vazomotor merkezin uyarılmasıyla kardiyak output da artışa, sempatik blokajla da hipotansiyona, doz aşımında ise depresyon ve hipotansiyona neden olurlar.

Santral sinir sistemi

Kan-beyin bariyerini kolayca aştıkları için beyin, sistemik dolaşımdaki LA düzeyine çok duyarlıdır. Doz aşımının ilk semptomları; ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bulanık görmedir. İnhibitör yolların selektif blokajı sonucu huzursuzluk, sinirlilik, ajitasyon ve paranoya görülebilir. Santral sinir sisteminin depresyonuyla konuşma bozukluğu, uyuklama, şuur bulanıklığı gelişir. Tonik klonik nöbetlerin öncesinde kas seyirmeleri görülebilir, medüller depresyon sonucu konvülziyon, bilinç kaybı, apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişebilir (83,84).

Solunum sistemi

LA'ların medüller solunum merkezini deprese etmeleri sonucu veya frenik ve interkostal sinirlerin paraliziyle apne gelişebilir. LA'lar bronş düz kasını gevşetirler.

İmmünolojik

LA'lara karşı gerçek hipersensitivite reaksiyonu nadirdir. Nötrofil aktivasyonunda lizofosforik asitin etkisini inhibe ederek cerrahiye inflamatuvar yanıtın azalmasında etkili olabilirler.

Kas iskelet sistemi

İskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyofibrillerin hiperkontraksiyon, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerleyen miyotoksisiteye neden olabilmektedir.

Hematolojik

Lidokain trombozu engelleyip, trombositlerin agregasyonunu azaltarak koagülasyonu azaltır.

2.7.5.2.7. Bupivakain

Latent zamanı kısa, amid yapıda uzun etkili LA' dır. Kimyasal yapısı L-n butyl-piperidin 2 carboxyl acid-2-6dimethylanilid-hidrokloriddir. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Lidokainden 3-4 kat daha etkili

olmasının yanında 4 kat fazla toksiktir (85). Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Solüsyon pH'ı 4.5-6.5 olup, pKa'sı 7.7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Plazma klirensi 0.58 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0.40'tır. α 1-asitglikoprotein başta olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize edilir. Yarı ömrü yaklaşık 9 saattir (86,87). Diferansiyel duysal blokaj yapma özelliğinden dolayı postoperatif analjezide sık kullanılan bir ajandır. Bupivakain, intravenöz reyonel anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir (86). Etkisini diğer ajanlarda olduğu gibi sinir membranından sodyum iyonlarının geçmesini önleyerek yapar ve sinir lifleri boyunca uyarıların iletilmesini geri dönüşümlü olarak bloke eder. Glukoz eklenerek hiperbarik solüsyonlar elde edilir. Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 μ g/ml'dir. Total dozu 3 mg/kg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (86,87).

2.7.5.2.8. Lidokain

Kimyasal yapısı N – dietilaminoasetil – 2,6 - ksilidin hidroklorürdür. Lokal anestetik etkisinin yanında antiaritmik özelliği de olan amid yapılı bir LA 'dır. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Lidokain diğer LA'lar gibi hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu önler. Lidokain kan - beyin bariyerini aşar, plasentaya ve süte geçer. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması değişken ve doz bağımlıdır. Kan konsantrasyonu 1-4 mcg/ml olduğunda % 60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Lidokain kısmen α 1-asit glikoproteine bağlanır. Lidokainin 7-30 dakikalık bir başlangıç yarılanma ömrü ve 1,5 – 2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı bireylerde ilacın aktif metabolitleri olan monoetilglisinksilidid ve glisinksilidid eliminasyon yarılanma ömürleri sırayla 2 ve 10 saattir. Lidokainin parenteral dozunun yaklaşık % 90'ı karaciğerde hızla metabolize olur. Dozun % 10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Konjestif kalp

yetmezliği olan hastalarda ilacın değişmeden atılan miktarı artar. Karaciğer ve hepatik dokulardaki perfüzyonun azalması nedeniyle karaciğer hastalığı olanlarda ilacın metabolizması azalabilirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda lidokain ve metabolitinin dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir . Total dozu 4.5 mg/kg (epinefrinli 7 mg/kg)'ı geçmemelidir (83,86).

2.7.5.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), 2-15 MHz aralığında frekansları (insan kulağı 1-20kHz frekans aralığındaki sesleri duyar) kullanan bir US transdüseri tarafından ses dalgalarının iletilmesi ve alınması temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Pek çok transdüserde piezoelektrik özelliği olan yapay polikristallin ferro elektrik materyaller (seramikler) kullanılır. Kristale bir akım uygulandığında, kristal genişir ve voltaj değişikliklerinin polaritesine uygun olarak titreşerek bir basınç dalgaları serisi (ses dalgaları) meydana getirir. Bu akım çift yönlüdür; eğer ses dalgaları geri dönerse, kristali titreştirir ve gerginleştirir; bu da uygulanan yüzey boyunca bir voltaj değişikliğine sebep olur. Bu değişiklik amplifiye edilir ve dönüş sinyali olarak görüntü elde edilir. US'nin iki temel özelliği rejonan anestezi için çok önemlidir.

- **Eşzamanlı (real-time) görüntüleme;**

İğne ve sinir eşzamanlı olarak izlenebilir. İğnenin sinire göre konumu veya teması US ekranında görülebilir. Bu nedenle periferik sinir stimülatörü (PSS) kullanmadan blokajın gerçekteştirilmesi avantaj olarak kabul edilir.

İğne, sinir ve lokal anestezik yayılımı birlikte izlenebilir. Eğer lokal anestezik hipokojenik olarak sinirin çevresini sarıyorsa bu istenilen görüntüdür. Yapılan lokal anestezik ekranda izlenemiyor ise lokal anesteziğin damar içine verildiği rahatça anlaşılarak olası komplikasyonlar önlenir.

- **Doppler ultrasonografi ile arter ve ven ayrımı yapılabilir;**

Anatomik yapıda pulsasyonun olması arter olduğunu, baskı

uygulandığında kollabe olması ise ven olduğunu gösterir. Renkli Doppler US özelliğiyle de izlenen damarsal yapıların arter ve ven ayrımı kolaylıkla yapılabilir. Blok yapılacak sinirin komşuluğunda arter veya ven olması, US ile sinirin tesbitini daha da kolaylaştırmaktadır. US ile arter kolayca bulunduğu, sinir arterin lateral ya da mediyalinde (femoral sinir arterin lateralinde) yer almakta ise iğne ile artere yaklaşırken sinire de yaklaşılabilir.

US'nin gönderdiği ses dalgaları dokunun içerdiği sıvı oranına göre geri yansiyarak görüntüye dönüştürülür. Damar gibi yüksek oranda su içeren dokular çok az yansımaya neden olduklarından siyah veya koyu renk (hipoekoik) gözlenir. Tendon ve kemik gibi anatomik yapılar ise tüm ses dalgalarını yansıttığı için beyaz veya parlak beyaz (hiperdens veya hiperekoik) olarak gözlenir. Tiroid ve karaciğer gibi dokularda ise yansıma orta şiddette olup bu dokular gri renkli olarak gözlenir (21,88-91).

Sesin dokudaki hızı, dokunun yoğunluğu ve sıkıştırılabilirliğine bağlıdır. US'dan çıkan ses dalgaları farklı yapılar arasındaki ara yüzeyde yansıtılır (Doku-yağ, doku-kemik, kas-yağ). Yansıma ultrasonik dalganın açısına ve bu yapılar arasındaki akustik empedansa bağlıdır. US görüntüsünün temelini (matriks veya piksel), bu ara yüzey yansımaları oluşturur. Eğer akustik empedansta küçük değişiklikler olursa, daha derin dokular içinden daha fazla US dalgası iletilebilmektedir. Buna karşın, eğer dokular arasında akustik empedans açısından büyük farklılıklar mevcutsa, daha fazla oranda dalga yansıtılır ve daha derin dokulara iletim engellenir (hava/doku ara yüzeyinde % 99 yansıma olur).

Aksonlar veya fasiküller koyu (hipoekoik) ve destekleyici doku ise parlak (hiperekoik) olarak görülür. Sinirin farklı yapılar arasından geçerken veya dallanma gösterirken siniri çevreleyen yapılar değiştiğinden aynı sinirin görüntüsü farklı düzeylerde (kökler, trunkuslar ve periferde), hipoekoikten (kök düzeyinde baloncuklar, üzüm salkımı veya yuvarlak delikler olarak), hiperekoik oval, üçgen veya periferde olduğu gibi düz şekle kadar değişebilir.

US görüntülemeye ilk hedef alandaki tüm anatomik yapıların görüntülenmesidir. Tüm ayarlanabilir değişkenler optimize edilmelidir. Pleksus ve sinirlerin tümünü US ile görüntülemek olası değildir. Büyük ve

yüzeyel pleksus veya sinirlerin görüntülenmesi daha kolaydır (örneğin brakial pleksus, aksiller sinir, femoral sinir), ancak gluteal bölgede siyatik siniri çevreleyen kas dokusu US dalgasını zayıflattığı için siyatik sinirin görüntülenmesi daha zor olmaktadır. Eğer sinirlere vasküler yapılar eşlik ediyor veya komşuluğunda bulunuyorsa, kontrast artırılarak vasküler yapılar daha iyi görüntülenebilir ve bu durum sinirin tanınmasını kolaylaştırır. Hava ve kemik US dalgalarını büyük oranda yansıttığından kemik veya hava tarafından gizlenen veya gölgelenen herhangi bir sinirin görüntülenmesi imkansız hale gelebilir (interkostal sinir gibi).

2.7.5.3.1. Ultrasonografi Rehberliğinde Rejyonal Anestezinin Avantajları

Günümüzde periferik sinir blokları anatomik işaret noktalarından yararlanarak sinir stimülatörü ile gerçekleştirilmektedir. Ancak, en uygun koşullarda dahi bu bloklar “kör” yöntemlerdir. Oysa US rehberliği, alternatif bir yöntem sunmaktadır. US ile rejyonal blok uygulanırken iğne ile sinir ilişkisinin eşzamanlı görüntülenmesi sağlanır (90,92,93).

US rehberliğinde rejyonal anestezinin avantajları:

- a) Hedef sinir veya sinirlerin, komşuluk yaptığı oluşumlarla (örneğin, arterler, venler, akciğer, diğer sinirler gibi) beraber görüntülenebilmesi ve tanımlanabilmesi (26,94-96),
- b) Hastalar arasındaki anatomik farklılıklardan etkilenmemesi (örneğin, vücut yapısı, anatomik değişiklikler (97,98),
- c) İğnenin hedef sinire uzaklığının, açısının ve rotasının saptanabilmesi (99),
- d) İğne hedefe yaklaştırılırken eşzamanlı (real-time) olarak görüntülenebilmesi ve yönünün değiştirilebilmesi (100),
- e) Lokal anestezinin sinirin çevresine dağılımının ve yerleştirilen kateterin görüntülenebilmesi (101-103),
- f) Genel anestezi uygulanan hastalarda işlemin güvenle uygulanabilmesi (örneğin, çocuklar) ve başarısızlık durumunda işlemin tekrarlanabilmesi (104,105),
- g) Taşınılabilirlik ve emniyet (iyonize radyasyondan etkilenilmemesi)(104) ,

- h) Olası komplikasyonların önlenmesi (örneğin, lokal anesteziğin intranöral enjeksiyonu, intravasküler enjeksiyon)(106,107),
- i) Sinir stimülasyonuna bağlı ağrılı kas kontraksiyonlarının önlenmesi (örneğin, kırık olgularında)(104),
- j) Lokal anestezik dozunun azaltılması ve buna bağlı olarak sistemik lokal anestezik toksisitesi insidansında azalma (101,107),
- k) Daha hızlı etki başlangıç zamanı (101,102),
- l) Blok kalitesinde artma (97,102,103).

2.7.5.3.2. Ultrasonografi eşliğinde periferik sinir bloğu

- **Diz innervasyonu**

Diz lumbosakral pleksus tarafından; ön kısmı femoral ve obturator sinirlerle, arka kısmı ise siyatik sinir ile innerve olur. Primer innervasyondan femoral sinir sorumludur. Obturator ve siyatik sinir ise dizde küçük bir alanı innerve etmektedir. Lomber pleksusun L2-4 seviyesinden oluşan femoral sinirin ön dalı ön ve medyal uyluğun kutanöz duyu liflerini; arka dalı ise %10-15 hastada, normalde lateral femoral kutanöz sinir ile innerve olan uyluğun lateralinin duyu innervasyonunu sağlar.

Femoral sinirin terminal dalı olan safen sinir medial malleole kadar baldırın medial bölümünü ve ayağın medial bölgesini innerve eder. Femoral sinir psoas kasının lifleri arasında aşağı iner, psoasın alt kenarında yüzeye çıkar, psoas ve iliakus kası arasında seyrine devam eder. İnguinal ligamanın altından uyluğa geçerek daha yassı bir şekil alır. İnguinal ligamanı geçtiği yerde femoral arterin hemen lateralinde ve biraz derininde yer alır (25). Sinir femoral olukta iliak fasya tarafından çevrelenir ve psoas kasının bir bölümü ve iliopektineal ligaman tarafından femoral arter ve venden ayrılır. Femoral sinirin vasküler yapılardan bu şekilde ayrılması paravasküler lokal anestezik enjeksiyonunun sinire ulaşmasını engeller.

Femoral blok tüm uyluk önü, femur ve diz ekleminin büyük kısmının anestezisini sağlar. Ayrıca blok diz eklemi altında medial bölge cildini de içine alır. Üçü bir yerde blok 1973 yılında Winnie tarafından tanımlanmıştır

(74). Burada amaç yüksek volümde lokal anestezi verilerek femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin bloke edilmesidir. Buna karşın obturator ve lateral femoral kutanöz sinirler her zaman bloke olmazlar.

- **Sonoanatomi**

Oryantasyon inguinal katlantıda femoral arterin pulsasyonunun belirlenmesi ile başlar. Eğer hemen belirlenemezse probun mediale ve laterale doğru kaydırılması damarın görüntülenmesini sağlar. Damarın hemen lateralinde ve fasya iliyakanın altında tipik olarak hiperekoin ve kabaca üçgen ya da oval şekilli femoral sinir vardır. Sinir fasya iliyakanın altında iliopsoas kasının içindeki olmaktadır. Görülebilecek diğer yapılar femoral ven (arterin medialinde) ve genellikle fasya latadır (subkutan katın içinde yüzeysel). Femoral sinir tipik olarak 2-4 cm derinlikte görülür (108).

2.7.5.3.2.1. US Eşliğinde Femoral Sinir Bloğu

US eşliğinde femoral sinir blok tekniği, sinir stimülatörü veya işaret noktası kullanılarak uygulanan tekniklere göre önemli birkaç farklılık gösterir. US uygulayıcının lokal anesteziğin yayılımını ve iğne yerleşimini gözlemlemesine ve uygulama sonunda yayılım yetersiz bulunursa uygun ayarlamaları yapmasına izin verir. Ayrıca femoral artere yakınlık nedeniyle US dışı tekniklerde sıklıkla karşılaşılan femoral arter ponksiyonu riskini de azaltabilir. US eşliğindeki uygulamada işaret noktası olarak femoral nabızın palpasyonuna gerek yoktur ki bu uygulama obez hastalarda zor olabilir. US eşliğinde iğnenin ve ilgili anatominin görüntülenebilmesi sinir stimülasyonu opsiyonel hale getirmesine rağmen sinir stimülasyonu ile alınan motor yanıt sıklıkla yardım sağlamaktadır (108).



Şekil.2.2. Femoral arter ve sinirin US görüntüsü

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

2.7.6. Hasta kontrollü analjezi

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), hastalara, hekim tarafından önceden belirlenen sınırlarda tüketilecek ve uygulanabilecek toplam analjezik ajan miktarını belirleme olanağı veren, hastanın ihtiyacına göre başkasına bağımlı olmadan, kendi kendine ilaç uygulayabildiği, analjezik ilaçların çeşitli yollardan hemen ve gereken miktarlarda verilebilebildiği etkin ve pratik bir analjezi yöntemidir (8).

Bu yöntem ilk olarak 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesiyle tanımlanmıştır. 1960'lı yıllarda, Roe opioidlerin iv uygulamalarının, geleneksel tedavi yöntemlerinden daha etkili olduğunu göstermiş, Philip Schzer ise ilk HKA sistemini geliştirmiştir. Keeri-Szanto 1970' li yıllarda opioidlerin intravenöz (iv) HKA ile güvenli şekilde kullanılarak tam analjezi sağladığını bildirilmiştir. Günümüzde teknolojik gelişmelerle birlikte kullanımı daha kolay cihazlara dönüştürülmüş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (51).

Kullanılan analjezik ajana allerji hikayesi, ilaç bağımlılığı, mental ya da fiziki nedenler ile cihazı kullanamayacak hastalar, psikiyatrik hastalar,

deneyimsiz sağlık personeli, hastanın reddetmesi HKA kullanımının kontraendike olduğu durumlardır.

HKA, postoperatif dönemde ağrıya bağlı gelişen anksiyete ve stresi azaltıp etkin bir ağrı kontrolü sağlayarak hastanın konforunu artırdığından postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla tercih edilir. Buna ilave olarak im opioid uygulamalarına kıyasla plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit birdüzey sağlanması, daha az dozda ilaç ile etkin analjezi sağlaması, olası ilaç yan etkilerinin daha az olması, ilaç etki süresini kısaltması ve personel kaynaklı gecikmeleri önemli ölçüde ortadan kaldırması diğer avantajlarıdır. HKA cihazlarının pahalı olması, cihaz kullanımı ve hasta takibi için deneyimli personele ihtiyaç duyulması ise yöntemin dezavantajlarıdır. HKA uygulamaları sırasında programa ait komplikasyonlar (ilaç konsantrasyonunu yanlış ayarlama, bolus dozunun çok düşük ya da yüksek ayarlanması, kilitli kalma süresinin çok kısa ya da uzun olması, bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar, klemppli setlerde set klempinin az ya da çok açılması, enjektör ya da kartuşlu cihazlarda yerleşim hataları, alarmlara karşı kayıtsız kalınması, pompa kilidinin yanlış ayarlanması), hastaya ait hatalar (hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması, uygulamanın iyi anlaşılabilmesi) ve mekanik sorunlar (bolus dozunun verilememesi, intravenöz kanülün tıkanması, sette kırılma ya da ayrılma oluşması, rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması, alarm sisteminde bozukluk, aletin kendiliğinden kilitlenmesi, pilin bitmesi) yaşanabilmektedir.

Bu yöntem postoperatif ağrının tedavisinde iv, epidural, subkutan, intranazal, rektal ve insizyonel olarak uygulanabilmektedir (51).

2.7.6.1. HKA cihazının çalışma mekanizması ve programlanması

HKA cihazının programlamasında temel bazı kavramlar vardır (51):

- **Yükleme dozu**

Cihaz kullanılmaya başlanıldığında hastanın ağrı şiddetinin

azaltılması için ilk uygulanan analjezik ilaç miktarıdır. Yükleme dozunun ayarlanması hastanın ağrısının azaltılması açısından önemli olup hastanın şuuru ve ağrının şiddeti ile doğrudan ilişkilidir.

- **Bolus Doz**

Bolus doz aynı zamanda HKA dozu ya da idame dozu olarak da ifade edilebilmektedir. HKA cihazları hastanın rahatlıkla uygulama yapabileceği bir düğmeye sahip olup, basıldığında belirli aralıklarla bolus dozu verebilmektedirler. Her bolus uygulaması sırasında duyulan sinyal sesi hastanın anksiyetesinin azalmasında etkili olurken aynı zamanda etkin bir ağrı kontrolü sağlar.

- **Kilitli kalma süresi**

Bir çeşit emniyet önlemidir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar ikinci bir doz alımını önler. Bu sürenin tayini için, kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı ve analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi göz önünde bulundurulur. Böylelikle doz aşımı ve buna bağlı oluşabilecek yan etkiler engellenmiş olur.

- **Limitler**

HKA uygulamalarında emniyeti sağlamak için bulunurlar. Bir veya dört saatlik doz sınırlaması yapılabilir.

- **Bazal infüzyon**

HKA' nın sabit hızla verilen infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. HKA cihazlarında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon ile beraber bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Uygulamalar sadece bolus doz, bolus+basal infüzyon, sadece basal infüzyon olarak da ayarlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, randomize ve çift kör çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik çalışmalar Etik Kurulundan 10 Aralık 2014 tarihinde ve 2014/120-213 Etik Kurul numarası ile etik onay alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonunda belirlenmiş etik prensiplere uygun şekilde tasarlanarak Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Genel anestezi altında total diz artroplastisi planlanan, 40-80 yaş arası, ASA I-III fiziksel statüsü olan 66 hasta sözlü ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılacak ilaçlara veya bileşiminde bulunan maddelere aşırı duyarlılığı olanlar, hamileler, ciddi kardiyak, pulmoner, hepatik, renal rahatsızlığı olanlar, kronik opioid kullanma öyküsü olanlar, kronik ağrı sendromu olanlar, rejyonel anestezi uygulamasına uygun olmayan hastalar (işlem bölgesinde enfeksiyon varlığı, sepsis, kanama diyatezi) çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara operasyon öncesi ziyaret yapılarak ağrı değerlendirmesi için Vizuel Analog Skala (VAS) (cm) (0 cm: hiç ağrı yok, 10 cm: dayanılmaz ağrı) ve Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazı hakkında eğitim verildi.

Hastalar bilgisayar bazlı randomizasyon sistemi kullanılarak Grup B (Bupivakain Grubu), Grup L (Lidokain Grubu) ve Grup B+L (Bupivakain+ Lidokain Grubu) olarak rastgele 3 gruba (her grupta 22 hasta) ayrıldı. Bilgisayar bazlı randomizasyon listesi çalışmadan haberi olmayan bir hemşireye ulaştırıldı. Grup B'deki hastalar için 15 mL %0,5'lik Bupivakain HCl (Bustesin %0,5 20 ml, Vem, Türkiye), Grup L'dekiler için 15 mL %2'lik Lidokain HCl (Jetmonal %2 100mg/5ml, Adeka, Türkiye) ve Grup B+L için ise 7,5 mL %0,5'lik Bupivakain ve 7,5 mL %2'lik Lidokain karışımı hazırlanarak cerrahi bitiminde uygulanmak üzere çalışma gruplarından haberi olmayan ve femoral sinir bloğunu yapacak olan anesteziye teslim edildi.

Operasyon odasına ulaşan tüm hastaların EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. 18G intraket ile damar yolu açılıp 10 ml/kg %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. Anestezi indüksiyonu 2 mg/kg Propofol (Propofol Lipuro %1, B. Braun Irengun, Türkiye), 1 mcg/kg Fentanil (Fentanyl 0.05 mg/ml, Johnson & Johnson, Türkiye) ve 0.6 mg/kg Rokuronyum (Myocron, Vem, Türkiye) iv verilerek yeterli bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra entübe edilerek end-tidal CO₂ değerleri 34 ile 38 mmHg arasında olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı. Anestezi idamesinde 3 lt/dk taze gaz akımı içinde %50 N₂O/O₂ karışımı ve % 1.5-2.0 sevofluran kullanıldı. Operasyon esnasında hipotansiyon olması durumunda 10 mg efedrin HCl (Efedrin 0.05 mg/mL, Osel), bradikardi gelişmesi durumunda ise 0.5 mg atropin sülfat (Atropine 1 mg/mL, Galen) iv yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. Cerrahi işlem bittikten sonra, çalışma gruplarından ve hemşire tarafından hazırlanan enjektörden haberi olmayan aynı anestezi doktoru tarafından US eşliğinde femoral sinir bloğu yapıldı. Femoral sinir bloğu hasta ekstübe edilmeden önce genel anestezi altında, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazının (Esaote MyLab Five, Genova, İtalya) lineer probu kullanılarak aseptik şartlar sağlandıktan sonra cerrahi yapılan bacak inguinal bölgede femoral ven, arter görüntülenip, femoral sinir tespit edilerek 22-gauge iğne kullanılarak (SonoPlex Nanoline Pajunk, Geisingen, Almanya) gerçekleştirildi.

Nöromusküler blok Atropin sülfat (15 mcg/kg) ve Neostigmin (40 mcg/kg) ile tersine döndürülerek hasta gözlerini açtığı anda ve yeterli kas kuvveti sağlandıktan sonra trakeal ekstübasyon yapıldı. Hastalar postanestezi bakım ünitesine alınarak 1 saat boyunca takip edildi. Tüm hastalara günde 4 defa 1 gr parasetamol (Parol 10mg/ml, Atabey, Türkiye) iv verildi. HKA cihazı (*CADD-Legacy PCA 6300, Smiths Medical, Germany*) 4 mcg/mL tramadol konsantrasyonu olacak şekilde hazırlanarak 12.5 mL yükleme dozu, 5 mL/saat infüzyon, 5mL bolus, 20 dk. kilitli kalma süresi olacak şekilde programlandı. VAS değeri 4 cm ve üstünde olan hastalara HKA cihazı intravenöz yolla bağlanarak programlanmış dozda başlandı . HKA yöntemine rağmen ağrı kontrol edilemediğinde (VAS 5 cm ve üzerinde

ise) Petidin HCl (Aldolan 100 mg / 2mL, Gerot, Türkiye) 0.5 mg/kg iv uygulanarak yeterli analjezi sağlandı.

Tüm hastaların postoperatif dönemde istirahat ve pasif hareketteki ağrı değerlendirmeleri, VAS skorlaması kullanılarak 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde yapıldı. İlaçlara bağlı oluşabilecek bulantı, kusma, kaşıntı, kulak çınlaması gibi yan etkiler, hasta memnuniyeti, ek analjezik ihtiyacı, tramadol tüketim miktarları 0-1, 0-12, 12-24. saatlerde takip edilerek kaydedildi. Bulantı-kusma durumunda iv metoklopramid HCl (Metpamid®10 mg ampul, Sifar, Türkiye) verildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 21 (Statistical Package for Social Science, New York, ABD) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Homojen dağılan veriler One-Way ANOVA testi ile karşılaştırılıp ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edilirken homojen dağılmayan veriler Kruskal Wallis testiyle karşılaştırılıp medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edildi. Nominal değişkenler ise olgu sayısı şeklinde gösterildi.

Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde post hoc Tukey HSD veya Conover'ın parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm sub-analizlerde Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

Örneklem Genişliği Hesaplaması

Örneklem genişliği hesaplamaları NCSS & PASS 2000 (NCSS LLC., Utah, ABD) istatistik paket programında yapılmıştır. Gruplar arası postoperatif analjezik etkinliği değerlendirebilmek için popülasyon ortalamasının 0.95 güç ve 0.05 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her birine en az 22'ser hasta alınması gerektiği hesaplandı (70).



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de verildi. Yapılan analizlerde gruplar arasında demografik ve klinik özellikleri açısından (postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanları hariç) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup B'de postoperatif ilk analjezik ihtiyaç duyulan saat değerleri Grup L ve Grup B+L'ye göre ve Grup B+L'de Grup L'ye göre istatistiksel olarak uzun bulundu ($p=0,000$ ve $p<0,05$).

Tablo 4.1. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Grup B	Grup L	Grup B+L	p-değeri
Yaş (yıl)	68,9±5,5	65,4±8,1	64,5±6,7	0,09
Cinsiyet				0,54
Erkek	3 (%13,6)	5 (%22,7)	6 (%27,3)	
Kadın	19 (%86,4)	17 (%77,3)	16 (%72,7)	
Boy Uzunluğu (cm)	162,7±4,4	163,3±5,6	163,4±3,6	0,86
Vücut Ağırlığı (kg)	76,1±12,3	81,8±8,1	78,6±12,8	0,26
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,4±4,40	31,7±5,6	29,5±4,9	0,08
ASA 1/2	1/21	1/21	3/19	0,43
Turnike Süresi (dk)	94,5±8,8	90,6±12,7	92,0±8,9	0,45
Anestezi Süresi (dk)	105,9±9,9	105,0±11,3	113,6±10,1	0,55
İntraoperatif Fentanil Kullanımı (mcg)	116,8±24,3	126,8±14,6	117,0±21,8	0,19
İlk analjezik ihtiyaç zamanları (saat)	10,5 (7-16) ^{a,b}	6,5(4,5-12) ^{a,c}	8 (4-12) ^{b,c}	0,000

a: Grup B ile Grup L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Grup B ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Grup L ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). Değerler ortalama ± SD ve medyan (min - max) olarak belirtildi.

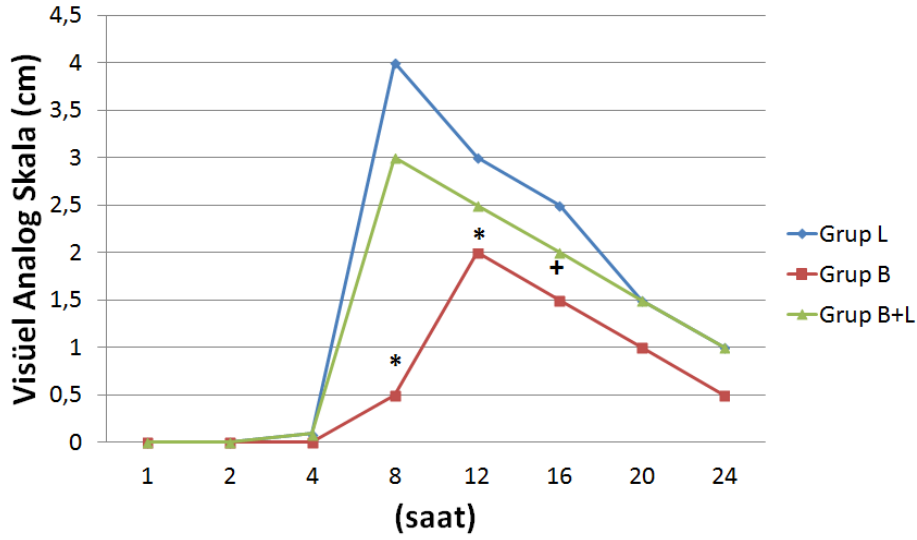
Gruplara ait istirahatteki medyan VAS değerleri Tablo 4.2. ve Şekil 4.1.'de gösterildi. Her bir izlem zamanı içerisinde, gruplar arasında medyan VAS değerleri yönünden (8. saat ve 12. saat hariç) Bonferroni Düzeltmeli test istatistiklerine göre anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,00625$). Grup B'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre 8. ve 12. saatlerdeki medyan VAS değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Grup B+L'de Grup L'ye göre 8. saatteki medyan VAS değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Grup B'de Grup L'ye göre 16.saatteki medyan VAS değeri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Grupların İstirahat Medyan VAS Değerleri (cm)

İzlem Zamanı	Grup B	Grup L	Grup B+L	p-değeri ^a
0.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
1.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
2.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
4.Saat	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,512
8.Saat	0,5 (0-4) ^{b,c}	4 (2-10) ^{b,d}	3 (0-6) ^{c,d}	0,000
12.Saat	2 (0-4) ^{b,c}	3 (2-7) ^b	2,5 (1-5) ^c	0,000
16.Saat	1,5 (0-3) ^b	2,5 (0-5) ^b	2 (1-4)	0,011
20.Saat	1 (0-3)	1,5 (0-3)	1,5 (0-3)	0,595
24.Saat	0,5 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,376

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: Grup B ile Grup L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Grup B ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), d: Grup L ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). Değerler medyan (min - max) olarak belirtildi.

Şekil 4.1. İstirahat Esnasında Medyan VAS Değerleri



*; Grup B’de 8. ve 12. saatler VAS değerleri Grup L ve Grup B+L’ye göre daha düşük bulundu.

+; Grup B’de 16. saat VAS değerleri Grup L’ye göre daha düşük bulundu.

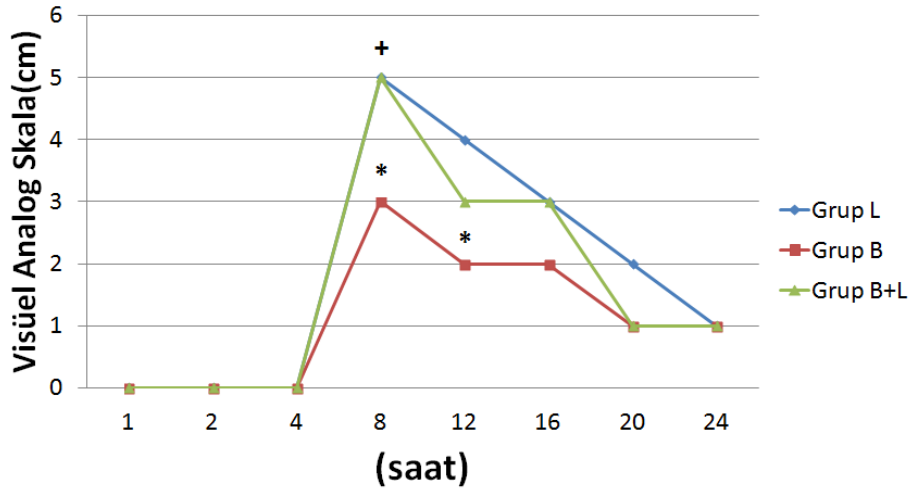
Gruplara ait hareketteki medyan VAS değerleri Tablo 4.3. ve Şekil 4.2.’de gösterildi. Her bir izlem zamanı içerisinde, gruplar arasında medyan VAS değerleri yönünden (8.saat ve 12.saat hariç) Bonferroni Düzeltmeli test istatistiklerine göre anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,00625$). Grup B’de, Grup L ve Grup B+L’ye göre 8. ve 12. saatlerdeki VAS hareket medyan değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup B+L’de Grup L’ye göre 8.Saatteki hareket medyan VAS değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4.3. Hareket Esnasındaki Medyan VAS Değerleri (cm)

İzlem Zamanı	Grup B	Grup L	Grup B+L	p-değeri ^a
0.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
1.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
2.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
4.Saat	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,356
8.Saat	3 (0-5) ^{b,c}	5 (2-10) ^{b,d}	5 (0-6) ^{c,d}	0,000
12.Saat	2 (0-5) ^{b,c}	4 (2-6) ^b	3 (2-10) ^c	0,001
16.Saat	2 (1-4)	3 (0-5)	3 (1-4)	0,127
20.Saat	1 (0-3)	2 (0-4)	1 (0-5)	0,773
24.Saat	1 (0-2)	1(0-3)	1 (0-2)	0,370

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: Grup B ile Grup L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$), c: Grup B ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$), d: Grup L ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$). Değerler medyan (min - max) olarak belirtildi.

Şekil 4.2. Hareket Esnasındaki Medyan VAS Değerleri



*: Grup B'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre daha düşük bulundu.

+: Grup B+L'de Grup L'ye göre daha düşük bulundu.

Gruplarda postoperatif dönemde görülen yan etkiler Tablo 4.4.'te gösterildi. Yan etkiler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Postoperatif görülen yan etkiler

Değişkenler	Grup B	Grup L	Grup B+L	p-değeri
Bulantı				
0-2 Saat	2 (%9,0)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	0,319
2-24 Saat	1 (%4,5)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	0,114
0-24 Saat	3 (%13,0)	2 (%9,0)	2 (%9,0)	0,463
Kusma				
0-2 Saat	0 (%0)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,242
2-24 Saat	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
0-24 Saat	0 (%0)	1 (%0)	0 (%0)	0,131
Kasıntı				
0-2 Saat	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
2-24 Saat	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,242
0-24 Saat	1 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,131

Değerler sayı ve % olarak belirtildi.

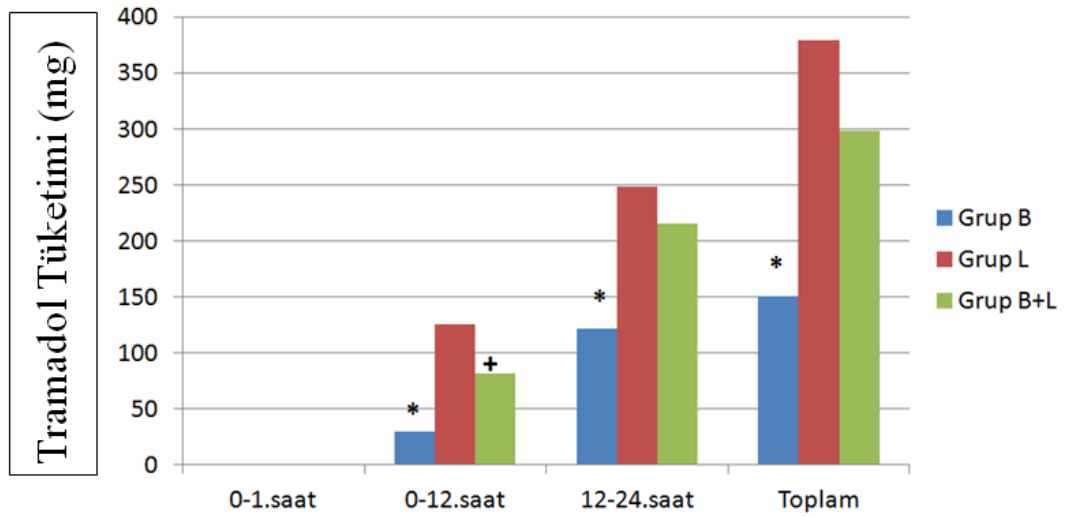
Gruplara ait tramadol tüketim miktarları (mg) Tablo 4.5. ve Şekil 4.3.'te gösterildi. Tüm gruplarda 1.saatde tramadol tüketimi olmazken; Grup B'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre 0-12.saat, 12-24.saat ve toplam tramadol tüketimi istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Grup B+L'de Grup L'ye göre 0-12.saat arasında tramadol tüketimi istatistiksel olarak düşük bulundu ($p=0,041$). Hastalara kurtarma analjezik olarak uygulanan Petidin miktarlarında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Tramadol Tüketim miktarları (mg)

İzlem Zamanı	Grup B	Grup L	Grup B+L	p-değeri
0-1.Saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-
0-12 Saat	0 (0-130) ^{a,b}	130 (0-160) ^{a,c}	130 (0-170) ^{b,c}	0,00
12-24 Saat	0 (0-350) ^{a,b}	240 (240-400) ^a	240 (0-350) ^b	0,01
Toplam	0 (0-390) ^{a,b}	390 (290-400) ^a	370 (0-390) ^b	0,00

a: Grup B ile Grup L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Grup B ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Grup L ile Grup B+L arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). Değerler medyan (min - max) olarak belirtildi.

Şekil 4.3. Tramadol Tüketim Miktarları



* : Grup B 'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre daha düşük bulundu.

+ : Grup B+L'de Grup L'ye göre daha düşük bulundu.

Değerler sayısal ortalama olarak belirtildi.

Gruplar arası değerlendirmede postoperatif ağrı kontrolünde femoral sinir bloğundan memnuniyet durumları Tablo 4.6.' da gösterildi. Grup B'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre hasta memnuniyeti istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,004$).

Tablo 4.6. Hasta Memnuniyeti

	Grup B*	Grup L	Grup B+L
Kötü	0 (%0)	2 (%9,1)	0 (%0)
Orta	2 (%9,1)	7 (%31,8)	3 (%13,6)
İyi	10 (%45,5)	10 (%45,5)	11 (%50)
Çok iyi	10 (%45,5)	3 (%13,6)	8 (%36,4)

* : Grup B 'de, Grup L ve Grup B+L'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Değerler sayı ve % olarak belirtildi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma; genel anestezi altında total diz artroplastisi yapılan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla ultrason eşliğinde yapılan femoral sinir bloğunun, postoperatif erken dönemde etkin analjezi sağladığını, opioid tüketimini azalttığını, ilk analjezik ihtiyaç süresini uzattığını ve hasta memnuniyetini artırdığını göstermiştir.

Akut ağrı; operasyon esnasında oluşan doku hasarına bağlı meydana gelen, gerek sistemlerde yaptığı fizyopatolojik değişimler, gerekse hasta konforunu olumsuz olarak etkilemesinden dolayı tedavisi zorunlu bir durumdur. Bundan dolayı postoperatif analjezi anestezi pratiğinde gün geçtikçe önem kazanan bir konudur (109-112).

Total diz artroplastisinden sonra erken postoperatif dönemde hissedilen ağrı VAS değerlerinin 10 üzerinden 4 ile 8 arasında değiştiği ve bu ağrının tedavi edilmezse rehabilitasyon programının başlatılmasında en önemli engellerden biri olduğu literatürde bildirilmektedir (113,114). Bu hastaların %60'ı şiddetli ağrı hissederken %30'u ise orta derecede ağrı hissetmektedir (53). Postoperatif ağrı tedavi edilmediğinde, erken rehabilitasyon ve fizik tedaviyi engellemesinin yanı sıra neden olduğu metabolik, endokrin ve inflamatuvar yanıtı bağlı olarak birçok yan etkiyle birlikte, özellikle yaşlı popülasyonda organ disfonksiyonlarına neden olabileceği bilinmektedir (115).

Özellikle yüksek riskli hasta popülasyonunda, postoperatif etkin analjezi sağlanmasının gerekliliği literatürde bildirilmiştir (116-118). TDA planlanan hastalar, genellikle yaşlı, eşlik eden sistem hastalıkları olan obez kişiler olup, farklı ilaç tedavileri almaktadırlar. Bu tür hastaların erken mobilizasyonu ve postoperatif dönemde ağrı kontrolü önem kazanmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisi için günümüzde pek çok yöntem kullanılmakta olup bunlardan birisi de periferik sinir bloklarıdır (23,119-121). Farklı teknikler ile (US eşliğinde, sinir stimülatörüyle, transarteryal v.b) uygulanabilen bu sinir blokları US eşliğinde yapıldığında daha az

volümde lokal anestezi ilaç kullanımını sağlayarak bu ilaçların plazma konsantrasyonunu, lokal anestezi ilaca bağlı oluşabilecek yan etkileri ve hasta anksiyetesini azaltmakla beraber erken mobilizasyon ve rehabilitasyon gibi pek çok avantaj sağladığı bildirilmektedir (93,122,123).

Periferik sinir bloklarından olan femoral sinir blokajı basit, güvenilir, uygulaması kolay bir yöntem olması nedeniyle günümüzde gerek peroperatif anestezi sağlamak gerekse postoperatif analjezi sağlamak amacıyla diz cerrahisinde popülaritesi gittikçe artmaktadır (123-125). Total diz artroplastisi cerrahisinden sonra oluşan kuadriseps kasındaki kasılmanın ağrıyı daha fazla arttırdığı gösterilmiş ve dizin ön yüzünü primer olarak innerve eden femoral sinir bloke edildiğinde kuadriseps kasının refleks olarak kasılmasının önlenerek ağrının azaltıldığı bildirilmiştir (114).

Diz eklemi femoral, siyatik ve obturator sinir tarafından innerve edilmekte ve femoral sinir primer rol oynamaktadır (25). Literatürde femoral sinir bloğuna siyatik ve/veya obturator sinir bloğu eklenmesinin gerekliliğiyle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Pham-Dang ve ark. (126) siyatik sinir innervasyona ait ağrının 36 saat kadar devam ettiğini dolayısıyla analjezi kalitesini arttırmak için femoral sinir bloğu ve siyatik sinir bloğun birlikte kontinü olarak kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Ben-David ve ark.'da (127) TDA sonrası ağrının etkin tedavisi için femoral ve siyatik olmak üzere iki sinire iki ayrı kateter yerleştirilmesini önermişlerdir. Cook ve ark. (128) TDA olan hastaları iki gruba ayırarak tek seferlik femoral blok ile femoral+siyatik bloğu karşılaştırmışlardır. 24 saat boyunca ağrı ve opioid tüketimlerini takip ettikleri hastalarda femoral+siyatik bloğu yapılan grupta ağrı ve opioid tüketimini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Femoral sinir blok yapılan hastalardaki VAS değerleri ise bizim çalışmamızla benzerlik göstermekteydi. Obturator sinir ise Winnie'nin tanımladığı üçü bir yerde (3 in 1) sinir bloğunda her zaman bloke edilemez (74). Orijinal tarifte 20 mL ve üstündeki volümlerde femoral, obturator ve lateral kutanöz sinirin bloke olduğu bildirilmiştir. Fakat Parkinson ve ark. (129) 0,5 mL/kg'lık volümde lokal anesteziğin obturator siniri bloke etmeye yetecek kadar proksimale ulaşmadığını iddia etmiştir. Radyografik analiz yapılan başka bir

çalışmada vakaların ancak % 38'inde komplet lomber blokaja ulaşıldığı gösterilmiştir (130).

Literatürde tek başına femoral sinir bloğunun etkin ve yeterli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Szczukowski ve ark. (124) TDA sonrası 30 mL % 0,5 bupivakainle yapılan FSB'nin postoperatif ilk 24 saatte iv morfin tüketimini azalttığını göstermiş ve tek seferlik FSB'nin basit, güvenilir bir postoperatif analjezi metodu olduğunu iddia etmişlerdir. Urmey ve ark. (125) ön çapraz bağ ameliyatı olan hastalarda yaptıkları çalışma ile FSB'nin çok etkin analjezi sağladığını bulmuşlardır. Hadzic ve ark. (24) yaptıkları araştırmada TDA sonrasında uygulanan tek doz FSB'nin intravenöz HKA'dan daha etkin analjezi sağladığını bulmuşlardır. Kiskira ve ark. (131) ön çapraz bağ cerrahisinde yaptıkları çalışma sonrasında tek doz FSB'nin oldukça güvenli ve etkili bir postoperatif analjezi yöntemi olduğunu söylemişlerdir. Allen ve ark. (132) siyatik sinirin innerve ettiği bölgenin ağrı kontrolünde önemsenmeyecek kadar küçük olduğunu ve tek başına femoral sinir bloğunun TDA sonrası ağrı tedavisinde siyatik+femoral sinir bloğu kadar etkin olduğunu ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda basit ve güvenilir bir yöntem olan tek seferlik femoral sinir bloğunu uygulayarak erken postoperatif dönemde literatürle uyumlu şekilde etkin analjezi sağladık.

Literatürde femoral sinir bloğu; tek doz veya kateter yerleştirilerek sürekli olmak üzere iki şekilde uygulanmıştır. Singelyn ve ark. (133) TDA sonrası ağrı kontrolü için iv HKA, epidural analjezi ve kontinü femoral sinir bloğunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, kontinü femoral sinir bloğunun sistemik opioidlerden daha iyi ağrı kontrolü sağladığını, ağrı kontrolünde epidural analjezi kadar etkili olduğunu ve daha az yan etkisi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca devamlı femoral sinir bloğunun ve epidural analjezinin postoperatif diz rehabilitasyonunu eşit derecede iyileştirdiğini bildirilmişlerdir. Chan ve ark. (134) TDA sonrası analjeziyi değerlendirdikleri çalışmalarında sadece iv HKA ile devamlı femoral sinir blok ve tek doz femoral sinir blok olmak üzere 3 grubu karşılaştırmışlardır. Postoperatif 48 saatlik değerlendirmede femoral sinir blok uygulamalarının iv HKA ile verilen opioidlerden daha düşük ağrı skorları ve analjezik ilaç tüketimi

sağladığını tespit etmişlerdir. Fakat femoral sinir katateri uygulamasının uzun sürdüğünü bildirmişlerdir. Salinas ve ark.'da (135) TDA sonrası devamlı femoral sinir bloğuyla tek doz femoral sinir blok uygulamasının postoperatif ağrı, hastanede kalış süresi ve uzun dönemli fonksiyonel iyileşme üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, devamlı uygulama ile özellikle 12-24 saatler arasında daha düşük ağrı skorları elde etmiş diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada katater uygulaması için gereken sürenin uzunluğu ve katater ilişkili enfeksiyon olasılığına vurgu yapılmıştır. 211 femoral sinir kataterinin incelendiği başka bir çalışmada katater ilişkili enfeksiyon ya da sinir hasarı gözlenmese de çıkarılan kataterlerin %57'sinde bakteriyal kolonizasyon tespit edilmiştir (136). Katater takılarak yapılan devamlı femoral sinir blok uygulamasının analjezik etkinliğinin tek doz femoral sinir bloğuna üstünlüğünü iddia eden çalışmalar olsa da; aralarında analjezi etkinliğinde fark olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (113,134). Bundan dolayı biz de çalışmamızda; bakteriyal kolonizasyon, maliyet, ekstra vakit ve ekipman ihtiyacını göz önünde bulundurarak femoral sinir katateri yerleştirmek yerine basit, uygulaması kolay ve güvenliği yüksek bir yöntem olan tek doz femoral sinir blok uygulamasını tercih ettik. Bupivakain ile yaptığımız femoral sinir blokajının VAS değerlerinin Singelyn ve ark. (133) yaptıkları çalışmadaki epidural analjezi kadar etkin olduğu, Salinas ve ark.'larının (135) devamlı femoral sinir blok uygulamasında sağlanan analjezi düzeyleri ile benzer olduğunu gözlemledik.

Genel anestezi altında TDA olan hastalar, ekstübasyon aşaması dahil olmak üzere uzun süre şiddetli ağrı duymaktadırlar. Wang ve ark. (137) genel anestezi altında TDA olan hastalarda sadece iv analjezik verilerek takip edilen grupta VAS değerlerinin 7 olduğunu, postoperatif 24. saatte ise 5 olduğunu bulmuşlardır. Pope ve ark. (138) ise postoperatif 5.saate kadar VAS değerlerinin 4 olduğunu bulmuşlardır. Harsten ve ark. (139) genel anestezi altında TDA olan hastalarda postanestezik bakım ünitesine çıktıkları andan itibaren postoperatif 6.saate kadar VAS değerlerinin 5 olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalar genel anestezi sonrası TDA olan hastalar için erken dönemde analjezi sağlamanın ne kadar önemli olduğunu ve iv

opioidlere rağmen yeterli analjezi sağlamanın güç olduğunu göstermektedir. Yaptığımız çalışmada postoperatif erken dönemde oluşan bu ağrıyı femoral sinir bloğu ile azaltarak düşük VAS değerleri gözlemledik ve bloğun (özellikle bupivakain grubunda) 24 saat boyunca etkili olduğunu ve opioid tüketimini azalttığını tespit ettik.

TDA sonrası postoperatif ağrı kontrolünde periferik sinir bloğu, sadece iv opioid kullanımı ve epidural analjeziyle karşılaştırıldığında; opioid kullanımından daha etkin, epidural analjeziyle ise etkinliği eşdeğer ya da daha anlamlı olduğu belirtilmiş ve yan etki insidansının da düşük olduğu bildirilmiştir. (140-147). Şahin ve ark. (148) US eşliğinde 40 ml %0.5 lik bupivakainle FSB yaptıktan sonra tüm hastalarına iv HKA ile morfin verdikleri çalışmalarında, hastaların %18'inde bulantı, %12'sinde kusma ve %8'inde kaşıntı şikayeti olmuştur. Biz de çalışmamızda, benzer oranlarda yan etkilerle karşılaştık ve bunların iv HKA ile kullandığımız opidoidin yan etkisi olabileceğini düşündük. Femoral sinir bloğuna bağlı kalıcı sinir hasarı insidansının çok düşük olduğuna inanılmaktadır. Aurey ve ark. (149) rejyonal anestezi sonrası majör komplikasyon insidansının 10,000 girişimde 3,5 olduğunu tespit etmiştir. Bir başka çalışmada femoral ve siyatik blok sonrası sinir hasarı insidansı ise 2175 de 45 olarak gözlenmiştir (150). Çalışmamızda her üç grupta da kalıcı ya da geçici sinir hasarı gelişmemesinde US kullanmamızın büyük payı olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle US eşliğinde femoral sinir bloğu uygulamasının güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Genel anestezi altında total diz artroplastisi yapılan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla ultrasonografi eşliğinde yapılan femoral sinir bloğunun postoperatif erken dönemde etkin analjezi sağladığını, opioid tüketimini azalttığını, genel anestezi sonrasında oluşan cerrahiye bağlı şiddetli ağrıyı önlediğini ve hasta memnuniyetini artırdığını, ayrıca bupivakainle yapılan femoral sinir bloğunun ise postoperatif analjezi ve opioid tüketimini azaltmada lidokain ve bupivakain+lidokain'den daha etkili olduğunu bulduk.

7. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. Klinik Anestezi. 3.baskı ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. p. 643-58.
2. M. H. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Kanner R, editor. Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus; 2005. p. 123-9.
3. Z. E. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2007. p. 150-67.
4. Cousins M PI. Akut ve postoperatif ağrı. Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 13-31.
5. Macrae W. Chronic pain after surgery. British Journal of Anaesthesia. 2001;87(1):88-98.
6. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. British journal of anaesthesia. 2005;95(1):43-51.
7. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva anesthesiologica. 2006;72(3):145-50.
8. N R. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p. 124-42.
9. Werner MU, S  holm L, Rotb  ll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome? Anesthesia & Analgesia. 2002;95(5):1361-72.
10. Wu C. Acute postoperative pain in: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia 6th ed Philadelphia: Pennsylvania. 2005;2729-62.
11. Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2002;16(4):549-63.
12. Morgan GE MM, Murray MJ. In:   ev ed. Tulunay M, H C, editors. Klinik anesteziyoloji. İstanbul: G  ne   Tıp Kitapevleri; 2008. p. 848-60.
13. Pitimana-aree S, Visalyaputra S, Komoltri C, Muangman S, Tiviraj S, Puangchan S, et al. An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total-knee replacement procedure: a double-blinded randomized study. Regional anesthesia and pain medicine. 2005;30(5):446-51.
14. Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, Sprecher E, Reis D, Zinman C, et al. Early administration of oral morphine to orthopedic patients after surgery. Journal of opioid management. 2005;2(2):88-92.
15. Bonica JJ. Importance of effective pain control. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1987;31(s85):1-16.
16. Kehlet H. Pain relief and modification of the stress response. Acute pain management. 1986;46.

17. Hartrick CT, Bourne MH, Gargiulo K, Damaraju C, Vallow S, Hewitt DJ. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2006;31(6):546-54.
18. Akkaya A, Tekelioglu UY, Demirhan A, Ozturan KE, Bayir H, Kocoglu H, et al. Ultrasound-guided femoral and sciatic nerve blocks combined with sedoanalgesia versus spinal anesthesia in total knee arthroplasty. *Korean journal of anesthesiology*. 2014;67(2):90-5.
19. Erdine S. PCA (Patient Controlled Analgesia). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 188-97.
20. Erdine S. Sinir blokları. İstanbul: nobel tıp kitabevi; 1993.
21. Gray AT. Ultrasound-guided regional anesthesia. *Anesthesiology*. 2006;104(2):368-73.
22. Kurt E. Rejyonal Anestezide Ultrasonografi Kullanımı. *Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2010;38(2).
23. Akkaya A, Yildiz I, Tekelioglu U, Demirhan A, Bayir H, Ozlu T, et al. Dexamethasone added to levobupivacaine in ultrasound-guided tranversus abdominis plain block increased the duration of postoperative analgesia after caesarean section: a randomized, double blind, controlled trial. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18:717-22.
24. Hadzic A, Houle TT, Capdevila X, Ilfeld BM. Femoral Nerve Block for Analgesia in Patients Having Knee Arthroplasty. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1014-5.
25. Hadzic A, Vloka JD, Kuroda MM, Koorn R, Birnbach DJ. The practice of peripheral nerve blocks in the United States: a national survey. *Regional anesthesia and pain medicine*. 1998;23(3):241.
26. Marhofer P, Schrögender K, Andel H, Koinig H, Girsch W, Kapral S, et al. [Combined sciatic nerve-3 in 1 block in high risk patient]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 1998;33(6):399-401.
27. Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica J. International Association for the Study of Pain. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;6:249-52.
28. Wall PD MR. In: S ÇEE, editor. *Textbook of Pain*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. p. 1-9.
29. Erdine S. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. 19-26 p.
30. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*. 1993;77(2):362-79.

31. Morgan GE MM. Ağrı Tedavisi. In: M.Tulunay Çe, editor. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. p. 359-411.
32. Sinatra RS. Acute pain: mechanisms & management: Mosby; 1992.
33. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
34. R. FDJ. Netter's Atlas of Human Neuroscience. New Jersey: Icon Learning systems; 2004. p. 4-21.
35. Tunç E. Anatomi. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2001. p. 270-302.
36. Dere f. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı Adana: Nobel Kitapçılık; 2000. p. 1-19.
37. Raja SN, Meyer R, Ringkamp M, Campbell J. Peripheral neural mechanisms of nociception. Textbook of pain. 1999;4:11-57.
38. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(21):11845-6.
39. Barash PG. Chronic pain management. Clinical anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1441-72.
40. WD Willis In. Melzack R WPe. The origin and destination of pathways involved in pain transmission. Textbook of Pain. New York: Churchill Livingstone; 1984. p. 88.
41. Aldemir T. In: Serdar Erdine e. Akut ağrı fizyopatolojisi. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p. 111-20.
42. Loeser J. The Current Issues in Pain Management. Current diagnosis and treatment: pain New York: Lange Medical Books/McGraw Hill. 2006:1-9.
43. Erdine S. Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. İstanbul: Emre matbaacılık; 1993. p. 25-48.
44. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. In: Erdine S, editor. Ağrı. Türkiye: Alemdar Ofset; 2000. p. 20-90.
45. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. In: Erdine S, editor. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. p. 37- 49.
46. VJ C. Mechanisms of pain and control. Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Philadelphia Lea and Febiger; 1993. p. 1317-49.
47. LB R. Acute postoperative pain. In: RD M, editor. Anesthesia. London: Churchill Livingstone; 1994. p. 2327-44.
48. Holdcroft A, Power I. Recent developments: management of pain. BMJ: British Medical Journal. 2003;326(7390):635.

49. Paige D, Cioffi A. Pain assessment and measurement. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B et al-Acute Pain Mechanisms and Management Saint Louis, Mosby. 1992:70-7.
50. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ed İ Yegül, Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir. 1993;19.
51. Yücel A. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Algoloji. 2004;1:21-9.
52. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. The Surgical clinics of North America. 1999;79(2):231-52.
53. Bonica JJ, Benedetti C. Postoperative pain. The management of pain. 1990;1:461-80.
54. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology. 2003;42(90003):40-52.
55. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, et al. Postoperative pain. Pediatric Anesthesia. 2008;18(s1):36-63.
56. LB R. Acute postoperative pain. In: RD M, editor. Anesthesia. London: Churchill Livingston; 1994.
57. Erdine S. ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. Ağrı. İstanbul: nobel kitapevi; 2007. p. 37-48.
58. Kocaman G. Ağrı. İzmir: saray medikal yayıncılık; 1998.
59. Holdcroft A, Power I. Recent developments: management of pain. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7390):635-9.
60. Yegül i. Ağrı ve Tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993. p. 8-81.
61. Erdine S. Opioid analjezikler. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p. 494-510.
62. Kayaalp O. Opioid Analjezikler Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2005. p. 796-815.
63. Rasor J, 3rd, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. The Journal of the American Osteopathic Association. 2005;105(6 Suppl 3):S2-7.
64. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. The Journal of the American Osteopathic Association. 2002;102(9 Suppl 3):S15-21.
65. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. The AAPS journal. 2005;7(3):E587-91.
66. Wallace MS SP. Tramadol. Pain Medicine and Management: Just the Facts. United States: Mcgraw-Hill Comp.; 2005. p. 14: 63-7.
67. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. The Clinical journal of pain. 2002;18(4 Suppl):S3-13.

68. Sloan PA, Davis MP. Extended-release and long-acting opioids for chronic pain management. *J Opioid Manag.* 2015;Suppl:3-10.
69. Shinde S, Gordon P, Sharma P, Gross J, Davis MP. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2015;23(3):695-703.
70. Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* 1999;46(11):1030-5.
71. Morgan GE MS, Murray MJ. 3rd edition. Periferik Sinir Blokları. *Klinik Anesteziyoloji: LANGE*; 2002. p. 284-5.
72. Winnie AP. Regional anesthesia. *The Surgical clinics of North America.* 1975;55(4):861-92.
73. BT. F. Complications of brachial plexus anesthesia. In: BT F, editor. *Complications of Regional Anesthesia.* New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 56-76.
74. Winnie A, Ramamurthy S, Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block". *Anesthesia & Analgesia.* 1973;52(6):989-96.
75. Erdine S. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar. In: Erdine S, editor. *Rejyonel Anestezi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p. 23-43.
76. Dokusu EDS. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji* İstanbul Barış/Appleton-Lange. 1993:196-231.
77. Kayaalp S. Lokal anestezikler: Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı Feryal Matbaacılık Ankara. 1990:1691-714.
78. Collins V. Principles governing regional anesthesia. *Principles of Anesthesiology, Third Edition.* 1993;41(2):1199-231.
79. Kayhan Z. *Klinik Anestezi.* Genişletilmiş 3. baskı. Ankara: Logos Yayıncılık. 2004:151-81.
80. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. *Klinik Anestezi.* İstanbul Logos Yayıncılık; 2004. p. 503-23.
81. Collins V. Local anesthetics. *Principles of Anesthesiology.* Philadelphia: Lea and Febiger 1993. p. 1232-81.
82. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Current pharmaceutical design.* 2005;11(21):2671-86.

83. Morgan GE MM, Murray MJ. Local Anesthetics. Clinical Anaesthesiology. USA 2002. p. 233-42.
84. Morgan GE MM, Murray MJ. Lokal anestezikler. Klinik Anesteziyoloji. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. p. 263-75.
85. Morgan GA MS. Clinical Anesthesiology. Los Angeles: Appleton Lange; 2002.
86. DeJong RH. Local anesthetic pharmacology. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 124-42.
87. Tucker GT. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 55-95.
88. Grau T. Ultrasonography in the current practice of regional anaesthesia. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2005;19(2):175-200.
89. Mannion S, Capdevila X. Ultrasound guidance and success rates of axillary brachial plexus block-II. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2007;54(7):584-.
90. Marhofer P, Frickey N. Ultrasonographic guidance in pediatric regional anesthesia part 1: theoretical background. Pediatric Anesthesia. 2006;16(10):1008-18.
91. Sites BD, Gallagher JD, Cravero J, Lundberg J, Blike G. The learning curve associated with a simulated ultrasound-guided interventional task by inexperienced anesthesia residents. Regional anesthesia and pain medicine. 2004;29(6):544-8.
92. Chapman G, Johnson D, Bodenham A. Visualisation of needle position using ultrasonography. Anaesthesia. 2006;61(2):148-58.
93. Schafhalter-Zoppoth I, McCulloch CE, Gray AT. Ultrasound visibility of needles used for regional nerve block: an in vitro study. Regional anesthesia and pain medicine. 2004;29(5):480-8.
94. Kapral S, Krafft P, Eibenberger K, Fitzgerald R, Gosch M, Weinstabl C. Ultrasound-guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. Anesthesia & Analgesia. 1994;78(3):507-13.
95. Kapral S, Krafft P, Gosch M, Fleischmann D, Weinstabl C. Ultrasound Imaging for Stellate Ganglion Block: Direct Visualization of Puncture Site and Local Anesthetic Spread: A Pilot Study. Regional anesthesia and pain medicine. 1995;20(4):323-8.
96. Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, Kapral S, Weinstabl C, Mayer N. Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. Anesthesia & Analgesia. 1997;85(4):854-7.

97. Greher M, Kapral S. Is regional anesthesia simply an exercise in applied sonoanatomy? Aiming at higher frequencies of ultrasonographic imaging. *Anesthesiology*. 2003;99(2):250-1.
98. Perlas A, Chan VW, Simons M. Brachial Plexus Examination and Localization Using Ultrasound and Electrical StimulationA Volunteer Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2003;99(2):429-35.
99. Sinha SK, Abrams JH, Weller RS. Ultrasound-guided interscalene needle placement produces successful anesthesia regardless of motor stimulation above or below 0.5 mA. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(3):848-52.
100. Duggan E, El Beheiry H, Perlas A, Lupu M, Nuica A, Chan VW, et al. Minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2009;34(3):215-8.
101. Casati A, Baciarello M, Di Cianni S, Danelli G, De Marco G, Leone S, et al. Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. *British journal of anaesthesia*. 2007;98(6):823-7.
102. Marhofer P, Schrögender K, Wallner T, Koinig H, Mayer N, Kapral S. Ultrasonographic guidance reduces the amount of local anesthetic for 3-in-1 blocks. *Regional anesthesia and pain medicine*. 1998;23(6):584-8.
103. Ting P, Sivagnanaratnam V. Ultrasonographic study of the spread of local anaesthetic during axillary brachial plexus block. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;63(3):326-9.
104. Marhofer P, Sitzwohl C, Greher M, Kapral S. Ultrasound guidance for infraclavicular brachial plexus anaesthesia in children. *Anaesthesia*. 2004;59(7):642-6.
105. Willschke H, Bösenberg A, Marhofer P, Johnston S, Kettner S, Eichenberger U, et al. Ultrasonographic-guided ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in pediatric anesthesia: what is the optimal volume? *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(6):1680-4.
106. Perlas A, Brull R, Chan VW, McCartney CJ, Nuica A, Abbas S. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2008;33(3):259-65.
107. Retzl G, Kapral S, Greher M, Mauritz W. Ultrasonographic findings of the axillary part of the brachial plexus. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(5):1271-5.
108. Admir H. Nerve Stimulator and Surface based Nerve Block Techniques. *Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia*. New York: McGraw-Hill Professional; 2012. p. 229-72.
109. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(1):52-8.

110. Dolin S, Cashman J. Tolerability of acute postoperative pain management: Nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. evidence from published data. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(5):584-91.
111. Dolin S, Cashman J, Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British journal of anaesthesia*. 2002;89(3):409-23.
112. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2006;31(4):1-42.
113. Hirst GC, Lang SA, Dust WN, Cassidy JD, Yip RW. Femoral nerve block. Single injection versus continuous infusion for total knee arthroplasty. *Regional anesthesia*. 1995;21(4):292-7.
114. Serpell M, Millar F, Thomson M. Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia*. 1991;46(4):275-7.
115. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *British journal of anaesthesia*. 1989;63(2):189-95.
116. Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Canadian journal of anaesthesia*. 1993;40(6):532-41.
117. Mangano D, Siliciano D, Hollenberg M, Leung J, Browner W, Goehner P, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology*. 1992;76(3):342-53.
118. Yeager MP, Glass D, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987;66(6):729-36.
119. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, et al. Major complications of regional anesthesia in France-The SOS Regional Anesthesia Hotline Service (vol 97, pg 1274, 2002). *ANESTHESIOLOGY*. 2003;98(2):595-.
120. Marhofer P, Chan VW. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(5):1265-9.
121. Capdevila X, Biboulet P, Morau D, Mannion S, Choquet O. How and why to use ultrasound for regional blockade. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2008;59(3):147-54.
122. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World journal of surgery*. 2000;24(2):134-42.
123. Warman P, Nicholls B. Ultrasound-guided nerve blocks: efficacy and safety. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2009;23(3):313-26.

124. Szczukowski MJ, Hines JA, Snell JA, Sisca TS. Femoral nerve block for total knee arthroplasty patients: A method to control postoperative pain¹ ¹No benefits or funds were received in support of this study. *The Journal of arthroplasty*. 2004;19(6):720-5.
125. Urmeý W, Stanton J, Portnoy R, O'Brien S, Wickiewicz T. Femoral Nerve Block for Postoperative Analgesia in Outpatient Anterior Cruciate Ligament (ACL) Reconstruction. *Regional anesthesia and pain medicine*. 1998;23(3):88.
126. Dang CP, Gautheron E, Guilley J, Fernandez M, Waast D, Volteau C, et al. The value of adding sciatic block to continuous femoral block for analgesia after total knee replacement. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2005;30(2):128-33.
127. Ben-David B, Schmalenberger K, Chelly JE. Analgesia after total knee arthroplasty: is continuous sciatic blockade needed in addition to continuous femoral blockade? *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(3):747-9.
128. Cook P, Stevens J, Gaudron C. Comparing the effects of femoral nerve block versus femoral and sciatic nerve block on pain and opiate consumption after total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2003;18(5):583-6.
129. Parkinson SK, Mueller JB, Little WL, Bailey SL. Extent of blockade with various approaches to the lumbar plexus. *Anesthesia & Analgesia*. 1989;68(3):243-8.
130. Capdevila X, Biboulet P, Bouregba M, Barthelet Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Comparison of the three-in-one and fascia iliaca compartment blocks in adults: clinical and radiographic analysis. *Anesthesia & analgesia*. 1998;86(5):1039-44.
131. Kiskira O, Alexandropoulou A, Polyzois V, Papastilianou A, Ntelis H, Stathopoulos A, et al. Single injection femoral nerve block after anterior cruciate ligament reconstruction: is it adequate pain management?: 404. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2007;32(5):112.
132. Allen HW, Liu SS, Ware PD, Nairn CS, Owens BD. Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(1):93-7.
133. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(1):88-92.
134. Chan E-Y, Fransen M, Sathappan S, Chua NH, Chan Y-H, Chua N. Comparing the analgesia effects of single-injection and continuous femoral nerve blocks with patient controlled analgesia after total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(4):608-13.
135. Salinas FV, Liu SS, Mulroy MF. The effect of single-injection femoral nerve block versus continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty on hospital length of stay

and long-term functional recovery within an established clinical pathway. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(4):1234-9.

136. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L, Veyrat E, L'Hermite J, Boisson C, et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(4):1045-9.

137. Wang H, Boctor B, Verner J. The Effect of Single-Injection Femoral Nerve Block On Rehabilitation And Length of Hospital Stay After Total Knee Replacement. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2002;27(2):139-44.

138. Pope D, El-Othmani MM, Manning BT, Sepula M, Markwell SJ, Saleh KJ. Impact of Age, Gender and Anesthesia Modality on Post-Operative Pain in Total Knee Arthroplasty Patients. *The Iowa orthopaedic journal*. 2015;35:92.

139. Harsten A, Kehlet H, Toksvig-Larsen S. Recovery after total intravenous general anaesthesia or spinal anaesthesia for total knee arthroplasty: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):391-9.

140. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur J-M. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(1):88-92.

141. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, Coupe K, Clyburn TA, Buckle R, et al. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2001;16(4):436-45.

142. Davies A, Segar E, Murdoch J, Wright D, Wilson I. Epidural infusion or combined femoral and sciatic nerve blocks as perioperative analgesia for knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93(3):368-74.

143. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P. Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(6):1824-9.

144. Lee A-R, Choi D-H, Ko JS, Choi S-J, Hahm T-S, Kim G-H, et al. Effect of combined single-injection femoral nerve block and patient-controlled epidural analgesia in patients undergoing total knee replacement. *Yonsei medical journal*. 2011;52(1):145-50.

145. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2009;22(5):661-6.

146. Pettine K, Wedel D, Cabanela M, Weeks J. The use of epidural bupivacaine following total knee arthroplasty. *Orthopaedic review*. 1989;18(8):894-901.

147. Mahoney OM, Noble PC, Davidson J, Tullos HS. The effect of continuous epidural analgesia on postoperative pain, rehabilitation, and duration of hospitalization in total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1990;260:30-7.
148. Sahin L, Korkmaz HF, Sahin M, Atalan G. Ultrasound-guided single-injection femoral nerve block provides effective analgesia after total knee arthroplasty up to 48 hours. *Agri*. 2014;26(3):113-8.
149. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, et al. Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1274-80.
150. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G. Nerve stimulator and multiple injection technique for upper and lower limb blockade: failure rate, patient acceptance, and neurologic complications. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;88(4):847-52.

