TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LUMBAR DİSK CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF EPİDURAL LEVOBUPİVAKAİN UYGULAMASININ POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serpil ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU

ANKARA 2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LUMBAR DİSK CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF EPİDURAL LEVOBUPİVAKAİN UYGULAMASININ POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serpil ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU

ANKARA 2010

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Lumbar Disk Cerrahisinde İntraoperatif Epidural Levobupivakain Uygulamasının Postoperatif Ağrı Üzerine Etkileri başlıklı, Dr.Serpil Çetin'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/11 /2010

Prof.Dr.Handan CUHRUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Oya ÖZATAMER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Dilek YÖRÜKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, her konuda hoşgörülü olan eğitim gönüllüsü değerli hocalarıma,

Tezimi tamamlamamda bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Dilek Yörükoğlu'na,

Tez çalışmamda bana yardımcı olan beyin cerrahisi anestezi hocası Prof. Dr. Yüksel Keçik'e ve beyin cerrahisi kliniği öğretim üyeleri, uzmanları ve asistanları ile beyin cerrahisi ameliyathanesi anestezi ve cerrahi ekibine;

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan tüm uzmanlara, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım ekibine,

Beni bugünlere getiren, her konuda yanımda olan, bana emek veren, hoşgörü gösteren sevgili aileme,

Daima yanımda bulunan, desteğini benden esirgemeyen, varlığıma anlam veren ve sevgisiyle hayat kaynağım olan arkadaşıma...

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

Ayrıca kendisini her zaman güler yüzle, sevgi, saygı ve büyük bir özlemle hatırlayacağım sevgili hocam Prof. Dr. Yeşim Ateş'i saygıyla anıyorum....

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇINDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
RESIM DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİL DIZINI vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 7
2. GENEL BİLGİLER 9
2.1. Genel anestezi 9
2.2. Epidural anestezi 10
2.3. İntervertebral diskler 11
2.4. Lokal anestezikler 16
2.5. Levobupivakain 25
2.6. Opiyoid analjezikler 29
2.6.1. Morfin 30
2.7. Hasta kontrollü analjezi 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ 55
7. ÖZET 56
8. İNGİLİZCE ÖZET 57
9. KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR

İntervertebral disk	IVD
Lokal Anestezikler	LA
Minimum Lokal Anestezik Konsantrasyonu	Cm
Hasta Kontrollu Analjezi	HKA
Amerikan Anesteziyoloji Derneği	ASA
Sistolik Kan Basıncı	SKB
Diastolik Kan Basıncı	DKB
Oratalama Kan Basıncı	OKB
Kalp Hızı	KH
Periferik Oksijen Saturasyonu	SpO_2
Visual Analog Skala	VAS
Sayısal Ağrı Değerlendirme Skalası	NPRS

RESİM DİZİNİ

Resim 1. İntervertebral disk 12

Resim 2. İntervertebral disk herniasyonu tipleri 14

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Lokal anestezik ajanların fizikokimyasal özellikleri 19
Tablo 2. Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) 36
Tablo 3. Demografik veriler 40
Tablo 4. ASA dağılımı. 40
Tablo 5. Sistolik kan basıncı değerleri 41
Tablo 6. Diastolik kan basıncı değerleri 42
Tablo 7. Ortalama kan basıncı değerleri 43
Tablo 8. Kalp hızı değerleri 44
Tablo 9. VAS değerleri 45
Tablo 10. NPRS değerleri 46
Tablo11. HKA cihazında istenen aneljezi basma sayısı 47
Tablo 12. HKA cihazında verilen aneljezi sayısı 48
Tablo 13. İlk mobilizasyon saatleri 49
Tablo 14. Hasta memnuniyeti 50
Tablo 15. Komplikasyonların dağılımı 50

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Sistalik kan basıncı 41
Şekil 2. Diastolik kan basıncı 42
Şekil 3. Ortalama kan basıncı 43
Şekil 4. Kalp hızı 44
Şekil 5. VAS değerleri 45
Şekil 6. NPRS değerleri 46
Şekil 7. HKA cihazında istenen analjezi basma sayısı 47
Şekil 8. HKA cihazında verilen analjezi sayısı 48
Şekil 9. İlk mobilizsayon saatleri 49
Şekil 10. Operasyon süresi 49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir ve organ sistemleri üzerinde olumsuz etkileri olan bu ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece gereklidir. Postoperatif ağrı, cerrahi geçirmiş hastalarda morbiditeyi etkileyen en önemli sorunlardandır. Postoperatif ağrı hastalarda öksürememe ve atelektazi oluşması, hareketin azlığına bağlı olarak tromboembolinin oluşması, katekolamin salınımının artmasına bağlı olarak kardiyovasküler yan etkilerin olması, metabolik ve nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişiklerin oluşmasına neden olabilir. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler kişisel farklılıklar göstermekle birlikte, hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısına, cerrahinin tipine, yeri ve süresine, postoperatif komplikasyonlara, preoperatif ve postoperatif uygulanan analjezi yönetimlerine ve postoperatif bakım kalitesine bağlıdır (1,2).

Genel olarak ağrı tedavilerinde en önemli amaç seçilen yöntem ve ilaçla minimal yan etki ile maksimum yarar sağlamak, hastalarda oluşabilecek rahatsızlığı ortadan kaldırmak ya da azaltmak, iyileşme sürecini kolaylaştırmak, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkilerden sakınmaktır (3).

Lumbar spinal cerrahi sık yapılan bir cerrahi olup sonuçları yüz güldürücüdür. Hastalar çoğunlukla ağrı, uyuşukluk gibi basit ama hayatı kısıtlayıcı şikayetlerin yanısıra düşük ayak gibi ileri derecede nörolojik defisitle de gelebilir. Cerrahi, hedefe yönelik olup basıya neden olan kısmın çıkartılmasından ya da gerek duyulan hastalarda stabilizasyona gidecek kadar geniş ve çok seçeneklidir. Bu hastaların anestezisi de özellikli olup postoperatif ağrı kontrolü önemlidir. Postoperatif ağrı tedavisinde önemli avantajları ile epidural yolla analjezi uygulaması sıklaşmıştır. Bu yöntemle, yeterli analjezi sağlanırken, minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığının azalması, hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf edilmesi en önemli avantajlardır.

Çalışmanın amacı genel anestezi uygulanan hastalarda intraoperatif epidural levobupivakainin postoperatif ağrı üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANESTEZİ

Endikasyonları: Bir cerrahi girişim gerektiren hastaya genel veya bölgesel anestezi verilmesi kararlaştırılırken kesin kurallar olmamakla birlikte bazı ilkeler dikkate alınarak aşağıdaki durumlarda genel anestezi tercih edilir (4,5)

- ❖ Hastanın yaşı: Bebek ve küçük çocuklarda kooperasyon sağlamak ve onları uzun süre belirli bir pozisyonda tutmak zordur. Bazan işlem ağrılı olmasa da örneğin radyolojik tanı girişimlerinde olduğu gibi sadece çocuğu hareketsiz tutmak için genel anestezi vermek gerekebilir.
- ❖ Geniş kapsamlı cerrahi girişimler, özellikle karın ve göğüs boşluklarında yapılan solunumun kontrolünü gerektiren girişimler, intrakranyal girişimler
- ❖ Mental bozukluğu olan hastalar
- ❖ Bölgesel anestezi yöntemlerinin süresini aşan uzunluktaki cerrahi girişimler, bölgesel anestezinin uygun veya yeterli olmadığı cerrahi girişimler
- ❖ Israrla genel anestezi isteyen hastalar.

Uygulama açısından genel anestezide indüksiyon, idame ve uyanma olmak üzere 3 safha bulunmaktadır (6,7).

İntravenöz indüksiyon: Bir IV ajanla hızlı biçimde genel anestezi sağlanır. İntravenöz indüksiyonun özellikle yaşlı ve/veya genel durumu düşkün hastalarda solunum ve dolaşım depresyonu, eksitasyon, allerjik ve anafilaktik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı, damar dışı ve arter içi enjeksiyon gibi sakıncaları vardır (6,7).

Anestezinin devamı (idame): İndüksiyondan sonra, anestezinin cerrahi girişim boyunca ve bu girişimin gerektirdiği derinlikte belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safhadır. Anestezinin devamı için günümüzde en yaygın uygulama oksijen/azot protoksit karışımına düşük yoğunlukta etkin bir inhalasyon anesteziği eklemektir.

İnhalasyon anesteziği yerine kuvvetli analjezikler veya diğer iv. anestezikler de kullanılabilir. Bu safhada hava yolu açıklığı sıklıkla endotrakeal entübasyon ile sağlanır. Kısa sürecek girişimlerde maske ile idame tercih edilebilir (6,7)

Anestezinin sonlandırılması: Cerahi girişim sonunda kullanılan anesteziğin etki hızına bağlı olarak anestezik ajan kapatılır. Bu andan itibaren uyanma safhası başlar. Kullanılan ajana ve hastanın durumuna bağlı olmak üzere değişen sürelerde hastalar, hava yolu açıklığını koruyabilecek duruma gelirler. Uyanma hızı, izofluran > sevofluran > desfluran şeklindedir. İntravenöz anestezi uygulandığında ise uyanma süresi, doza bağlıdır. Propofol ve etomidat ile uyanma hızlı ve iyidir (6,7).

Ekstübasyon: Solunum yeterli, kardiyovasküler bulgular stabil ise orofarengeal ve gerekiyorsa trakeobronşiyal aspirasyondan sonra ekstübasyon yapılır. Yeterli solunum, oksijenasyon ve kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra hasta ameliyathaneden derlenme odasına alınır. Burada bazı hastalarda hava yolu obstüksiyonu, hipoksi, hiperkarbi ve aspirasyon başta olmak üzere hayatı tehdit eden sorunlar çıkabilir (6,7).

2.2. EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta geçici olarak bloke edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal sempatomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen ya da tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbar veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir. Ancak klinik uygulamada, epidural anestezi dendiğinde lumbar epidural anestezi anlaşılmaktadır (8).

Epidural anestezi ilk kez 1895'de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır (8). Peridural anestezi 20. yüzyılın başında bulunmasına rağmen ancak 1940 ve 1950'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Touhy'nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter

tekniğinin Curbelo [10] tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır. Dawkins ve Bromage'nin [11,12] 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır.

Epidural aralığa verilen lokal anestezik solüsyon, volüme bağımlı olarak yukarı ve aşağıya doğru yayılır. İlacın bir kısmı vasküler absorbsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Epidural aralığa verilen lokal anestezik madde etkisini üç ayrı yerde gösterir (13).

1. İntervertabrel foramen bölgesi: En önemli etki yerinin spinal sinirlerin dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramen bölgesi olduğu kabul edilmektedir. Burada lokal anestezik solüsyonun sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır.

2. Duradan difüzyon: Dural difüzyonla BOS'a geçen lokal anestezik madde, az da olsa spinal korda difüze olur ve sinirler etkilenir. Bu miktar, torakal bölgedeki enjeksiyonlarda daha belirgindir.

3. Paravertebral alan: İntervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde büyük önem taşır. Lokal anestezik madde, paravertebral foramenlerden çıkıp spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir.

Lokal anestezik solüsyonun subaraknoid veya epidural aralığa verilmesinden sonra ilk olarak preganglionik sempatik lifler etkilenir. Daha sonra otonom liflerden kalınlıklarına göre, ısı, ağrı, dokunma ve en sonunda basınç duyusunu taşıyan lifler bloke olur. Sırası ile sempatik, duyusal ve motor blok oluşur (13).

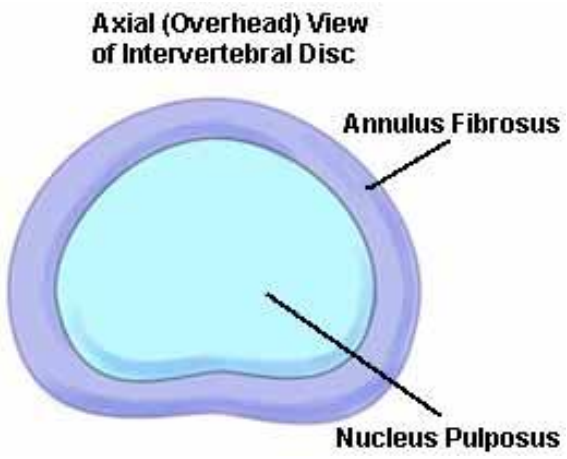
2.3. İNTERVERTEBRAL DİSKLER

Omurga doğumda 33 adet vertebradan oluşmuş hareketli bir kemik sistemidir. Tüm vücuda destek olmasının yanı sıra içinden geçen omuriliği koruma görevini üstlenir.Omurgayı oluşturan omurların 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbar, 5'i sakral ve 4 tanesi de koksigeal vertebralardır. Bunlardan 24 tanesi hareketli (servikal,

torakal ve lumbar), 9 tanesi ise (sakral ve koksigeal) hareketsizdir (14). Omurga, ana gövdeyi destekleyen, güçlü ancak esnek bir yapıya sahiptir. Vücut ağırlığının taşınması, postürün sağlanması, hareket, omurilik ve sinir köklerinin korunmasında rol oynar. İntervertebral diskler (İVD, *discus intervertebralis*) ikinci servikalden birinci sakral omura kadar omurların korpuslarını birbirine bağlayan bir dizi yarı oynar eklem yapısıdır. İnsanda 23 adet İVD bulunur. Bu diskoid biçimli fibrokartilaj doku omurga kolonuna binen yüklerin emilip dağıtılmasına ve omurganın düzgün olarak hareket etmesine olanak verir (15).

İntervertebral Disk

Nükleus Pulpozus	Anulus Fibrozus
•Su	•Kollajen
•Kollajen	
•Glikozaminoglikan	
•Proteoglikan	
•Enzimler	



Resim 1. İntervertebral disk

Intervertebral Disk Herniasyonu

Tüm bu bilgilerden anlaşılabileceği gibi, suyun tutulumu, yer çekimi ile adale ve ligamanların desteği *nucleus pulposus* üzerinde bir denge halindedir. İVD lezyonları, diskte bombeleşme, komşu omurun korpusuna *nucleus* herniasyonu (Schmorl nodülü) ve disk protrüzyonuna kadar uzanan bir spektrumda izlenebilir. Disk protrüzyonu, mekanik stresin üzerine eklenen kronik yapısal değişiklikler sonucunda meydana gelir (16).

İVD herniasyonu oluş şekline göre şöyle sınıflandılır (17,18);

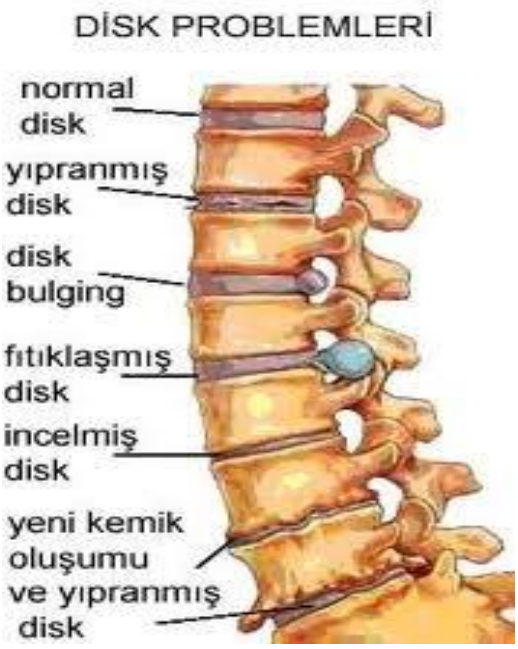
1. Bombeleşme (bulging): *Annulus'*un uç tablanın gerisine bir miktar taştığı durumdur.

2. Protrüzyon: Anatomik olarak bütünlüğü bozulmamış *nucleus pulposus*'un esnemiş *annulus fibrosus*'u iterek bombeleşmesine neden olmasıdır.

3. Ekstrüzyon: Nucleus pulposus yırtılmış olan *annulus*'u aşarak dorsale doğru ilerlemiştir. Çıkan *nucleus* parçası ile içerideki parçanın bağlantısı vardır.

4. Sekestrasyon: *Annulus* yırtıktır ve çıkan parçanın içeride olan parça ile ilişkisi yoktur.

En sık görülen disk herniasyonu, spinal kanalın orta hat ile nöral foramen arasında kalan posterolateral kısmına doğru olur.



Resim 2. İntervertebral disk herniasyonu tipleri

Patogenez ve Klinik Bulgu

Yanlış duruş, paravertebral kasların zayıflığı, eğilmiş ve rotasyon pozisyonunda ağır bir cismin kaldırılması, uzun süreli motorlu araç kullanımı, sigara alışkanlığı, travma, nükleus pulpozusta oluşan bioşimik değişikliklere, dejenerasyon ve disk hernisine yol açan risk faktörleridir. Lumbar disk hernisi olan hastalarda tipik postüral deformiteler olabilir. Hasta bası altındaki sinir kökünü rahatlatmaya yönelik pozisyonlar alır (18). Lumbar disk hernilerinin %45-50'si L5-S1 düzeyinde, %40-45'i L4–5 düzeyinde , %3-10'u L3–4 düzeyinde görülür (19). L1–2 ve L2–3 mesafesinde nadir görülür (20). Lumbar disk hernisine en sık orta yaşlarda rastlanır. Olguların %70'i 30–50 yaş arasında iken, %10'u 60 yaşından sonra görülür (21). Çocukluk yaşlarında çok nadirdir (22). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (23). Hastaların çoğunda akut ya da kronik bir travma vardır. Travma minimal olabilir ya da hiç olmayabilir. Travmanın tek neden olmaktan çok, yardım edici bir faktör olduğu kabul edilir. Bel ağrısı, çoğunlukla hastalığın ilk belirtisi olarak kendini gösterir. Genellikle, ani olarak başlar ve dönem dönem şiddetlenerek süreklilik

kazanır (21). Tutulan sinir kökünün dermatomuna uyan duyu değişiklikleri ortaya çıkar. Sinir köküdeki motor fibrillerin basısı ilgili kaslarda kuvvetsizliğe, atrofi ve tonus azalmasına neden olur. Güçsüzlük ileri derecede olmadıkça hasta farkına varmayabilir. Derin tendon refleksleri, refleks arkının bozulmasına bağlı olarak azalır ya da kaybolurlar (24). Azalmış mesane duyusu en erken bulgudur. Miksiyon sonrası artmış rezidüyü içeren irritatif belirtiler olan, üriner sıkışma, pollaküri, noktüri görülür. Vücut ısısı değişiklikleri, deride aşırı hassasiyet, bacaklarda tromboflebitler, trofik ödemler, ağrılı artiküler hareket kısıtlanması görülebilir.

Lumbar disk hernisinin cerrahi endikasyonları: Kesin cerrahi ve relatif cerrahi endikasyonlar olarak sınıflandırılır (24,25).

Kesin Cerrahi Endikasyonlar: İlerleyici motor defisit, sfinkter bozukluğu, hastalarda tam bir motor kayıp (düşük ayak) ya da sfinkter kusuru mevcutsa ve ilk 24 saat içerisinde tesbit edilmiş ise acil cerrahi girişim yapılmalıdır (24,25).

Relatif Cerrahi Endikasyonlar: Cevap alınamayan konservatif tedavi, tekrarlayan siyatalji, bacak germe testlerinde pozitiflikle belirgin motor defisit, dar kanal zemininde disk herniyasyonu, tekrarlayan nörolojik defisit ve sosyal endikasyondur (24,25).

Komplikasyonlar: Lumbar disk hernisi cerrahisinde genel olarak %2-4 oranında komplikasyon görülür (24,25).

Peroperatif Komplikasyonlar: Büyük damar yaralanması, kök hasarı, dura zedelenmesi, yabancı cisim bırakılması, epidural hematom ve yanlış mesafe şekline olabilir. Postoperatif epidural hematom nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. Epidural hematom hastanın nörolojik tablosunda erken bozulmaya neden olur ve acil cerrahi boşaltımı gerektirir. Yanlış mesafe açılması skopinin kullanıldığı operasyonlarda da ortaya çıkabilir (24,25).

Postoperatif Komplikasyonlar: Yara yeri enfeksiyonu, diskitis, operasyon sahasında yabancı cisim unutulmasıdır (24,25).

Lumbar disk herniasyon operasyonlarında genel anestezi tekniği daha fazla olmak

üzere epidural anestezi teknikleri de kullanılmaktadır.

Genel anestezinin avantajı farkındalığın olmaması, hava yolu denetiminin iyi olması, etki başlangıç ve bitiminin kontrollü olması **dezavantajı** postoperatif bulantı, kusma, amnezi ve tromboemboli sıklığının fazla olmasıdır.

Epidural anestezide ise entübasyona bağlı yan etkilerin olmaması, postoperatif aneljezi sağlaması, bulantı kusmanın az olması, tromboembolinin az görülmesi spinal anesteziye göre daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlaması, motor bloğun az ya da hiç olmaması avantajları iken etki başlangıcının geç olması, motor bloğun gelişebilmesi epidural bloğun istenmeyen etkilerindendir (26).

2.4. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler sinirsel iletiyi bloke ederek vücudun belirli bir bölgesinde sensoryal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır (27). Sinir dokusuna uygun konsantrasyonda uygulandıklarında sinir iletimini bloke eden ilaçlara "lokal anestezikler" adı verilir. Lokal anesteziklerin önemli avantajı yarattıkları etkinin reversibl oluşudur. Bu ilaçlar sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etkili olurlar (12).

Lokal anestezikler etkisi ilk fark edilen “Kokain”den köken alır. Kokain; erythroxylum coca bitkisinin yapraklarında elde edilen bir alkoloiddir. Yüzyıllar öncesinde Güney Amerika’da Peru ve civarında yerli halk tarafından yorgunluk hissini azaltmak ve ağrıyı dindirmek üzere çiğnenen ve yaralara sürülen bitkinin, Avrupa kıtasına getirildikten sonra “kokain” adı verilen etkin maddesi ayrıştırılmıştır. Doping etkisi nedeniyle 1800’ün ikinci yarısında Alman ordusunda askerler tarafından da kullanıldığı bidirilen maddenin ağız etrafında ve dilde uyuşma etkisini farkederek ameliyatlarda kullanılabileceğini ilk düşünen Viyana üniversitesinde bir nöroanatomist olan Sigmound Freud olmuştur. Fakat kokaini bir solüsyon haline getirerek lokal anestezik olarak gözde ilk kullanan ve bunu 1884

yılında bilimsel bir toplantıda sunan Karl Koller'dir. Daha sonra kokainin sistemik yan etkileri ve bağımlılık yapma potansiyeli üzerine 1905'de prokain sentezlenmiş ve sonraki yıllarda da yeni lokal anestezikler kullanıma girmiştir. Daha sonra geliştirilen lokal anestezikler Tablo 1'de belirtilmiştir. 1963 yılında piyasaya sunulan bupivakain günümüzde de uzun etkili amid grubu lokal anestezik olarak yaygın kullanımda olmakla beraber terapötik indexinin küçük olması, kardiyak toksisitesinin yüksek ve resüsitasyona dirençli olması yeni uzun etkili lokal anestezik arayışlarını sürdürmüş ve 1990 civarında ropivakain ve 1999'da levobupivakainin kullanıma girmesine yol açmıştır (28,29).

Lokal anestezikler genellikle bir benzen halkası olan bir lipofilik grup ve bir tersiyer amin olan bir hidrofilik gruptan oluşur. Bu iki grup ester veya amid yapıda olan bir ara zincir ile bağlıdır. Lipofilik grup (serbest baz) solüsyonun sinir membranına penetrasyonunu sağlar. Hidrofilik grup (katyonik form) ise farmakolojik olarak aktif olan kısımdır. Sinir hücresi içinde non-iyonize (lipofilik, serbest baz) ve iyonize (hidrofilik, katyonik form) kısım denge haline gelir, iyonize kısım reseptörle etkileşir, farmakolojik olarak aktif olan kısımdır (30).

Lokal anestezik ilaçlar ara zincirin yapısına göre ester ve amid olarak 2 temel gruba ayrılırlar (31):

1- Ester grubu lokal anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain

2- Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, dibukain, ropivakain, levobupivakain.

Amino-esterler; paraamino benzoik asidin ester deriveleridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen PABA'dır (paraamino benzoik asid). Bu yüzden alerjik reaksiyonlar sıktır. Diğer yandan amino amidler amid bağları olan bileşiklerdir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Allerjik reaksiyon potansiyeli oldukça azdır (9).

Lokal anestezikler uyarılabilir hücre memranlarında Na+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na+ akımını doza bağlı bir şekilde azaltırlar.

Tüm bu etkiler için lokal anesteziklerin Na+ kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlandıkları düşünülmektedir (12). Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

a) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,

b) Aksiyon potansiyelinin ampllitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar,

c) SSS'de ekksitasyon eşiğini azaltırlar,

d) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi bloke ederler.

Lokal anestezikler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu arttırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını arttırmak için kombine edilebilir ve diğer adjuvan medikasyonlarla birlikte kullanılabilir. Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (32).

Lokal anestezik ilacın etki başlama süresinde en önemli faktör ajanın pKa'sıdır. pKa baz (lipofilik grup) ile katyonik formun (hidrofilik grup) eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) olup her ajan için farklıdır. Lokal anesteziğin pKa'sı ne kadar fizyolojik pH'ya yakınsa etkisi o kadar çabuk başlar. Genellikle lokal anestezik ajanların pKa değerleri 7.5-9 arasında değiştiğinden dokuda (pH 7.4) lokal anestezikler daha çok katyon formunda bulunmaktadır. Lokal anesteziklerin alkali solüsyonları sinir iletimini daha etkin biçimde bloke ederler. Ajanın enjekte edildiği bölgenin pH'sı da bu olayı etkilemektedir. Enfekte bir bölgede pH'nın azaldığı düşünülürse pKa ile aradaki fark artacağından diffüze olabilen miktar azalacaktır (33,34).

Lokal anesteziklerin alkali solüsyonları sinir iletimini daha etkin biçimde bloke ederler. Ester türü lokal anesteziklerin pKa değerleri (8.5-8.9), amid türlerine (7.6-8.1) göre daha yüksektir ve fizyolojik pH düzeyinde daha fazla iyonize olurlar (33,34).

Lokal anestezik ajanların birbirlerinden farklı fizikokimyasal özellikleri vardır. Yağda eriyebilirlik lokal anestezik potensini tayin eden en önemli faktördür. Lipid_su partisyon katsayısının büyük olması ajanın güçlü ve uzun etkili olmasını sağlar. Tersiyer amin veya aromatik halkaya eklenen alkil grupları lipofilik özelliği arttırır. Lokal anestezik (LA) ajanlar genellikle suda çözünmediklerinden solübl

hidroklorid tuzları şeklinde hazırlanmakta ve enjekte edildiğinde (+) yüklü lokal anestezik katyonlarına ve Cl anyonuna ayrılmaktadır (33,34).

LA-HCI..... (LAH) + (Cl)

Nitrojen içeren amino grubuna sahip olan lokal anestezik ajanlar zayıf baz özelliğindedir. Bu nedenle solüsyon içinde (+) yüklü amin şekli (katyon formu) ile yüksüz tersiyer amin şekli (baz formu) dinamik bir denge oluşturmaktadır. Bir lokal anestezik tuzunun enjeksiyonu sonrası hızla katyon ile baz formu bir denge haline gelmektedir. Tablo 1 de lokal anestezik ajanların fizikokimyasal özellikleri görülmektedir.

Tablo 1. Lokal anestezik ajanların fizikokimyasal özellikleri

İlaç	Potansiyel	Başlangıç	Pka	Proteine bağlanma %	Lipid / su partisyon katsayısı
Prokain	1	Hızlı	8, 9	5,8	0,02
Tetrakain	16	Yavaş	8,7	75,6	4,1
Lidokain	1	Hızlı	7,9	64,3	2,9
Mepivakain	1	Orta	7,6	77,5	0,8
Prilokain	1	Hızlı	7,9	55	0,9
Etidokain	4	Hızlı	7,7	94	141
Bupivakain	4	Yavaş	8,1	95,6	27,5
Ropivakain	4	Orta	8,1	94	2,9
Levobupivakain	16	Yavaş	8,0	97	27,5

Lokal anestezik ajanlarda aranan özellikler (33,34):

- Düşük yoğunlukta etkin olabilmeli
- Dokulara penetrasyonu iyi olmalı

- ❖ Etki başlama zamanı hızlı olmalı
- ❖ Etki süresi uzun olmalı
- ❖ Düşük sistemik toksititesi olmalı
- ❖ İrritan olmamalı
- ❖ Etkisi geri döndürülebilmeli
- ❖ Kolay sterilize edilebilmeli

Sinir lifi boyunca impuls iletimini bloke edebilecek minimum lokal anestezik konsantrasyonuna Cm (minimum concentration) adı verilir (33,34). Lokal anesteziğin konsantrasyonu Cm'den düşük olursa iletimi durdurmak mümkün olmaz. Böylece Cm lokal anesteziklerin etkinliğinde bir standart olarak kabul edilir. Cm'yi etkileyen faktörler (33,34):

1- Sinir lifinin çapı: Geniş çaplı sinir lifleri daha yüksek yoğunlukta lokal anestezik gerektirir. Dolayısıyla bu sinirler için gerekli Cm daha yüksek olacaktır.

2- pH: Yüksek pH değerlerinde, düşük pH'ya göre, uygulanan anesteziğin Cm'u daha azdır.

3- Kalsiyum konsantrasyonu: Lokal anestezik etkinlik, fosfolipidler tarafından bağlanan kalsiyum inhibisyonu ile doğrudan ilişkilidir.

4- Sinir stimülasyon hızı: Sinir stimülasyon hızı ile lokal anestezik etkinlik doğru orantılıdır.Yüksek stimülasyon hızında daha potent anestezik gerekmektedir.

Lokal anestezik solüsyonlar içine vazopressör olarak genellikle adrenalin ilave edilir. Vazokonstriktör olarak ilave edilen adrenalin, lokal anestezik ajanın etki süresini uzatır, emilim hızını yavaşlatır, dokuda daha uzun süre kalmasını sağlayarak ilacın etkinliğini arttırır. Vazokonstriktör ilaçlara 'fizyolojik ve kimyasal turnike' adı da verilir. Böylece özellikle infiltrasyon anestezisinde kısmen daha az kanlı cerrahi sağlamak mümkün olur. Ayrıca fenilefrin ve noradrenalin vazokonstriktör ajan olarak kullanılabilir, ancak adrenalin kadar etkin olamazlar. Terminal arterioller ile beslendiğinden ve kalıcı beslenme bozukluğuna yol açabileceğinden el ve ayak parmakları, burun, penis, kulak memesi gibi bölgelerde vazokonstriktör içeren lokal

anestezikler kullanılmaz. Ayrıca yaşlı, hipertansif, kardiyak, tirotoksikozlu, periferik damar hastalığı olan, MAO inhibitörü alan, trisiklik antidepresif ilaç alanlarda da adrenalin içeren lokal anestezikler kullanılmaz (35,36).

Adrenalin yoğunluğu 1/200.000 olmalıdır. Bu 20 mL lokal anestezik içine %0.1'lik (1mg/mL) adrenalin solüsyonundan 0.1 mL katılarak elde edilir. Daha konsantre solüsyonlar doku iskemisine yol açar (35,36).

Lokal anestezikler etkinlikleri ve etki süreleri yönünden de üç gruba ayrılabilirler (37):

1- Zayıf ve kısa etkili: Prokain (Novokain)

2- Orta etkinlikte ve orta etki süreli : Lidokain (Aritmal), Prilokain(Citanest)

3- Güçlü ve uzun etkili: Bupivakain (Marcaine), Levobupivakain(Chirocaine)

Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Emilim: lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizikomkimyasal ve farmakolojik ozellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (37,38).

Dağılım: lokal anesteziklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlı olarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Proteinlere bağlanma uzun etkili amid tipi ilaçlarda daha fazladır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler asid glikoprotein ve albumindir.

Lokal anestezikler kan-beyin ve plasenta engelini kolaylıkla aşar, mideden absorbe olmazlar (38,39). Ester grubu anestezikler, plazma kolinesterazı ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (38).

Metabolizma ve Atılım: ester grubu lokal anestezikler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler.
Amid grubu lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (37).

Rejyonal anestezide lokal anestezik kullanımı sonrasında görülen yan etkiler ajanın direkt etkisi ile, sekonder olarak ajan veya bloğun yarattığı fizyolojik değişiklikler ile ve ajan ya da bloktan bağımsız olarak gelişebilir. Ajanların direkt etkisi ile görülen yan etkiler lokal veya sistemik olarak ikiye ayrılabilir (33,34)

a) Lokal etkiler

Piyasada kullanılan lokal anesteziklerin sitotoksik olmadığı düşünülmektedir. Lokal reaksiyonların genellikle solüsyonlara eklenen stabilizan, bakteriostatik ajanlar ve ağır metallerden kaynaklandığı bilinmektedir. Ayrıca travmatik enjeksiyon, yüksek ilaç konsantrasyonu, kötü kanlanma ve mekanik nedenlerle doku hasarı meydana gelebilmektedir.Bazı çalışmalarda iskelet adalesinde de hücre harabiyeti gösterilmiştir. Bu genellikle bupivakain gibi uzun etkili ajanlar ve adrenalin ile asit antioksidanlar (klorprokain) varlığında gelişmekte, fakat hızlı bir rejenerasyon ile iyileşme gözlenmektedir (10).

Ekstremitelerin uçlarında uygulanan solüsyonlara adrenalin eklenmesi gangrene kadar giden sonuçlara yol açabilmektedir. En sık görülen lokal doku reaksiyonunun allerjik dermatit olduğu bildirilmektedir.

b) Sistemik etkiler

Lokal anesteziklerin sistemik etkileri genellikle yüksek doz nedeniyle oluşur. Uygun yapılan bir blok sonrası ajanların plazma konsantrasyonu subanaljezik olarak

adlandırılır ve bir miktar ajan beyine, kalbe ve kasa ulaşsa dahi herhangi bir reaksiyon görülmez. Analjezik düzey ise ajanın kan konsantrasyonunun polarize ve depolarize olan kalp, beyin ve kas gibi dokulardaki aktiviteyi ortadan kaldıracak miktara ulaşmasını göstermektedir. Yüksek doz ve akut intoksikasyon analjezik düzeyin elde edilmesi ile meydana gelmektedir. Yüksek plazma düzeyleri, hızlı absorbsiyon veya hatalı intravasküler enjeksiyon ile gelişebilmektedir. Toksisite tek bir enjeksiyon sonrası akut veya tekrarlayan enjeksiyonlarla kronik olabilir. Lokal anestezik toksisitesi özellikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemde (KVS) ön plana çıkmaktadır (30).

Santral sinir sistemi toksisitesi: Önerilen dozlarda ve uygun blokajlarda serum düzeyleri kritik düzeyleri aşmazken damardan zengin bölgelere enjeksiyon toksisite bulgularına neden olmaktadır. Öncelikle kortikal inhibitör sinapslarda görülen inhibisyon daha sonra eksitatör nöronları da etkilemekte ve genel bir depresyon gelişmektedir. Böylece önce inhibitör nöron inhibisyonu ile bir eksitasyon fazı sonra da solunum ve dolaşım merkezlerini de içeren jeneralize bir depresyon gelişmektedır. Çok hızlı yapılan uygulamalarda ise eksitasyon fazı gorülmeden depresyon yerleşebilmektedir. Bu depresyon uzun etkili ve potent LA ajanlarla daha uzun sürmektedir. Serebral perfüzyonun idamesi halinde beyinde bir hasar gelişmemektedir. SSS toksisitesinin erken belirtileri kulak çınlaması, sersemlik, yorgunluk, halüsinasyonlar, konuşma bozuklukları, nistagmus ve titreme şeklindedir. Kan düzeyinin yükselmesi ile beliren tonik-klonik konvülsiyonlar daha sonra SSS depresyonu ile son bulmaktadır (30).

Kardiyovasküler sistem toksisitesi: Lokal anesteziklerin kardiyovasküler etkileri rejyonal anestezide otonom yolakların inhibisyonu (epidural ve spinal anestezi ile sempatik blokaj) ile indirekt, veya kalp ve damar düz kasları veya kalp ileti sisteminin depresyonu ile direkt olarak gelişmektedir. Direkt etkinin mekanizması düz kas ve ileti sisteminde iyonik iletinin bozulması ile açıklanmaktadır. Burada yine sodyum iletisinin bozulması ön plandadır. Toksik dozlarda ilk olarak EKG'de PR uzaması, QRS genişlemesi, ve sinüs bradikardisi görülmektedir. LA düzeylerinın daha da artması miyokard kontraktilitesinin, dolayısıyla kardiyak atımın azalmasına neden olmaktadır (32).

KVS toksisitesi de SSS toksisitesi gibi ajanların potensi ile doğru orantılıdır Ayrıca KVS lokal anesteziklerin potansiyel etkilerine SSS'den daha dirençli olup, toksik belirtiler daha yüksek kan düzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Bupivakain ve etidokainin KVS toksisitesi lidokain gibi kısa etkili ajanlardan daha fazladır. Uzun etkili ajanlarla olan depresyon bu ajanların dokuya bağlanmasının fazla olması nedeniyle uzun süreceğinden resüsitasyona cevap azalmaktadır. Hastada toksik belirtilerin başlaması ile yeterli oksijenizasyon ve antikonvülsif ajanların uygulanması belki de daha ciddi tabloların gelişmesini önleyecektir. LA toksisitesi direkt olarak serebral hasara yol açmaz. Konvülsiyonlar sırasında gelişen hipoksi veya kardiyak arrest ile oluşan perfüzyon bozukluğu esas patolojiye neden olmaktadır. Bu nedenle konvülsif dönemde antikonvülsif tedavi yanında solunumun desteklenmesi önemli bir yer tutar. Lokal anestezik uygulaması sırasında genel anestezi ve resüsitasyon araçlarının mutlaka hazır bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır (40).

Günümüzde piyasaya sürülmüş olan lokal anestezik preperatların hepsi asidik olup, epinefrin katılmış olanların asiditesi daha da fazladır. Buna göre lokal anestezik solüsyona bikarbonat eklenmesi ile fizyolojik ph'ya yaklaştırmanın noniyonize kısmını arttırarak, ilacın sinir kılıfı ve membranına diffüzyonunu kolaylaştıracağı, dolayısıyla etkisini hızlandıracağı düşünülebilir (41,42). Ritchie ve ark.[43] yaptıkları çalışmalar sonucunda, intrasellüler reseptör alanlarına penetrasyon için lokal anesteziklerin serbest baz formlarının gerekli olduğunu göstermişlerdir. Solüsyonun ph'sının yükseltilmesi serbest baz formunun oranını arttırmakta olup, lokal anesteziğin perinöral dokulardan diffüzyonu daha hızlı olmaktadır. Ph yükselmesi ile lokal anestezi başlangıç zamanının kısaltılmasını, ilk olarak 1910 yılında Gros'un uyguladığı, aynı yıl Lawen tarafından prokaine bikarbonat ilavesinin etkiyi hızlandırdığı gösterildiği bildirilmiştir (44). Di Fazio ve ark.[45] fizyolojik sınırlarda PH'sı ayarlanmış lokal anestezik solüsyonlarıyla, hem analjezi hem de cerrahi anestezinin çok daha hızlı başladığını göstermişlerdir.

2.5. LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin S (-) enantiomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anestetiktir (46,47). Kimyasal adı S-1 butil, 2 piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid'dir. Molekül formülü C18H28N20 dur. Solüsyonun PH'sı 4-6.5 olup molekül ağırlığı 324,9' dur (30,48,49). % 97 oranda plazma proteinine bağlanırlar (50,51). Randomize çift kör çalışmalarda aneljezik özellikleri bupivakaine benzer ve etki başlangıç süresi 15 dakika bulunmuştur. Erişkinlere yapılan epidural chirocaine 200 mg kadar ve etki süresi 9 saat kadar bulunmuştur. İntratekal uygulandığında 15 mgr 6. 5 saate kadar duysal blok sürdüğü bulunmuştur. 2 mg/kg dozunda levobupivakain ile 17 saat analjezi sağlanmıştır (52). Levopubivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalar levobupivakain anestetik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozda bupivakaine büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, mevcut preklinik güvenlilik ve toksisite verileri bupivakain karşısında levobupivakain için bir avantajın olduğunu göstermektedir (51,52).

Bupivakain benzeri anestezik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (53,54). Levobupivakain kardiovasküler ve MSS toksisitesi riski hayvan çalışmalarında bupivakainden daha düşüktür. Levobupivakainle EEG'de MSS depresyonunu gösteren daha az değişim vardır. Levobupivakain, doza bağımlı bir anestezi süresiyle daha uzun etkilidir.

Farmakolojik özellikleri: Levobupivakain amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Lokal anestezikler sinirlerde elektriksel eksitasyon eşiğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impulslarının üretimini ve iletimini bloke ederler. Genel olarak, anestezinin ilerlemesi, etkilenen sinir liflerinin çapı, miyelinizasyonu ve iletim hızı ile ilişkilidir (48,55).

Klinik olarak, sinir fonksiyonu kaybının sırası şöyledir (48):

1) ağrı

2) sıcaklık

3) dokunma

4) propriyosepsiyon

5) iskelet kası tonusu.

Farmakodinami: Levobupivakainin diğer lokal anesteziklerin farmakodinamik özelliklerini paylaşması beklenebilir. Lokal anesteziklerin sistemik emilimi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkilere neden olabilir (56).

Kardiovasküler Sisteme Etkiler: Terapötik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (56,57,58). Toksik kan konsantrasyonları kalp iletisi ve eksitabilitesinde baskılanma sonucunda atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümle sonuçlanan kalp durmasına yol açabilir. Buna ek olarak, miyokard kontraktilitesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelebilir (53,54).

SSS Etkileri: Sistemik emilimi takiben lokal anestezikler merkezi sinir sisteminde stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilirler. Belirgin merkezi sinir sistemi stimülasyonu genellikle huzursuzluk, tremor, ürperme ve konvülsiyonlara ilerleme ile kendini belli eder. Sonunda merkezi sinir sistemi depresyonu komaya ve kalp-solunum durmasına ilerleyebilir. Ancak, lokal anesteziklerin medulla ve yüksek merkezler üzerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. Öncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir. Levobupivakainin ortalama konvulzif dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az

olduğu gösterilmiştir (59,60). Hayvan çalışmalarında konvülziyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu göşterilmiştir (59).

Levobupivakain ve bupivakainin eşdeğer dozlarının IV infüzyonundan sonra, levobupivakainin ortalama klirens, dağılım hacmi ve terminal yarı ömür değerleri benzerdir. Levobupivakain uygulamasından sonra R(+)-bupivakain saptanabilir düzeylerde bulunmamıştır (50,51).

Epidural yoldan sırasıyla 75 mg ve 112. 5 mg dozlarında verilen %0. 5 ve %0.75 levobupivakainin ortalama Cmax ve AUC0-24 (Eğri Altındaki Alan) değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırasıyla 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında brakiyal pleksus bloku için kullanılan %0.25 ile %0. 5 arasındaki levobupivakain dozlarında ortalama Cmax ve AUC0-24 değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır (50,51,52).

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlıdır çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Kandaki zirve düzeylerine epidural uygulamadan sonra ortalama olarak 30 dakikada ulaşılır ve 150 mg'a kadar olan dozlar sonucunda 1.2 mcg/mL'ye kadar çıkan Cmax düzeyleri oluşur. Levobupivakainin plazma proteinlerin bağlanması in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1mcg/mL konsantrasyonları arasında bu oranın <%97 olduğu bulunmuştur. Levobupivakain ile insan kan hücreleri arasındaki bağlantı 0.01-1 mcg/mL arasında çok düşük olup (% 0-2) 10 mcg/mL'de %32'ye yükselmiştir. Intravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir (49,50,51,52,).

Levobupivakainin büyük kısmı metabolize olup idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. In vivo olarak, 3-hidroksilevobupivakainin glukuronid ve sülfat konjugelerine dönüştüğü düşünülmektedir. Levobupivakainin (+)-bupivakaine metabolik dönüşümü, in vitro ve in vivo olarak kanıtlanmış değildir.

İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin radyoaktif işaretli dozu esas olarak kantitatif olup ortalama toplam miktarın %95 kadarı 48 saatte idrar ve dışkıdan elde edilmiştir. Bu %95'lik bölümün yaklaşık %71'i idrarda, %24'ü dışkıdadır.

Plazmadaki toplam radyoaktivitenin ortalama klirensi ve terminal eliminasyon yarı ömrü intravenöz uygulamadan sonra sırasıyla 39 L/st ve 1.3 L/st'tir. Eldeki sınırlı veriler yaşa göre Tmax, Cmax ve AUC değerlerinde bazı farklar olduğunu göstermektedir (<65, 65-75 ve >75 yaş). Bu farklar küçüktür ve uygulama yerine bağlı olarak değişmektedir. Levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farkları değerlendirilememiştir (61,62,63).

Pediyatrik popülasyonda levobupivakainin farmakokinetik verileri mevcut değildir. Bunlar bupivakain için normal kabul edilen sınırların içindedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda özel çalışmalar yapılmamıştır. Değişmemiş levobupivakain idrarla atılamaz. Levobupivakainin böbrek yetersizliği olan hastalarda biriktiği yolunda bir kanıt bulunmamakla birlikte, metabolitlerin bazılarının (3-hidroksi-levobupivakain) birikmesi mümkündür çünkü bunlar primer olarak böbreklerden atılmaktadır. Levobupivakain sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar yoktur. Levobupivakain ciddi hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve gecikmiş eliminasyonu nedeniyle yinelenen dozların azaltılması gerekebilir (49,50,52,61,62).

Endikasyonları: Epidural, intratekal, periferik sinir blokları lokal infiltrasyon, oral, oftalmik cerrahide peribulber blok ve ağrı tedavisi için sürekli epidural infüzyon en çok bilinen endikasyonlarıdır, ağrı tedavisi için tek ya da multipl bolus şeklinde uygulanabilir. Sürekli epidural analjezi için levobupivakain epidural fentanil, morfin ya da klonidin ile kombine olarak uygulanabilir. Levobupivakaine veya amid tipindeki lokal anestezik ajanlara karşı aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir. Levobupivakain intravenöz bölgesel anestezide (Bier Bloku) kontrendikedir. Baş ve boyun bölgesine enjekte edilen küçük dozlardaki lokal anestezikler büyük dozlarda yanlışlıkla uygulanan intravasküler enjeksiyonda görülen sistemik toksisiteye benzeyen advers reaksiyonlara neden olabilirler. Enjeksiyon prosedürleri büyük dikkat gerektirir. Konfüzyon, konvülziyonlar, solunum depresyonu ve/veya solunum durması ve kardiyovasküler stimülasyon veya depresyon bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar lokal anestezik maddenin intraarteriyel enjeksiyonuna bağlı olarak sereberal dolaşıma retrograd akım sonucunda ortaya çıkabilirler. Bu blokların

uygulandığı hastalarda solunum ve dolaşım izlenmeli ve sürekli gözlem altında olmalıdır (52,53,54,61,62).

Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu, koruyucu içermeyen %0.9'luk tuzlu su çözeltisiyle sterilite için standart hastane prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır. Anestezinin başlaması ve süresinde bireysel farklılıklar vardır. Bir cerrahi prosedür sırasında epidural dozlar hastalara 375 mg'a kadar olan bölünmüş dozlar halinde uygulanmalıdır. İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan maksimum doz 695 mg'dır. Postoperatif epidural infüzyon için 24 saatte uygulanan maksimum doz 570 mg'dir. Büyük hacimli lokal anestezik çözeltisinin hızlı enjeksiyonundan kaçınılmalı ve daima bölünmüş dozlar kullanılmalıdır. Bir lokal anestezik maddenin dozu anestezi girişimine, anestezi uygulanacak alana, dokuların vaskülaritesine, bloke edilecek nöronal segmentlerin sayısına, blokun şiddetine, istenen kas gevşemesinin derecesine ve istenen anestezi süresine, bireysel toleransa ve hastanın fiziksel durumuna göre değişiklik gösterir. Potansiyel olarak ciddi advers reaksiyonların riskini azaltmak amacıyla hastanın durumuna uygun girişimler yapılmalı ve doz girişime uygun olarak ayarlanmalıdır (61,62,63).

2.6. OPİOİD ANALJEZİKLER

Opioidlerin Sınıflandırılması: Opioidler papaver somniforumdan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir (64).

a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri:Morfin, kodein, tebain

- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

b) Sentetik opiyoidler

-Morfinan türevleri: Levorfanol

-Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen

-Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin

-Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

c) Yarı sentetik opiyoidler: Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon

2.6.1. Morfin

Ağrı kontrolünde en sık kullanılan doğal bir opioid olup fenantren grubunun bir üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır. Güçlü bir mü (m) reseptör agonistidir. Karaciğerde konjugasyon yoluyla metabolize olur. Renal fonksiyon normal ise plazma yarı ömrü ortalama 2-3 saattir (65). Morfinin ana metabolitleri morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'dir. Hayvan çalışmalarında M3G'nin opioide bağlı nörotoksisitenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini gösterilmiştir. M6G güçlü bir opioid agonistidir ve insanlarda analjezi dahil olmak üzere güçlü etkilere sahiptir (2,65).

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opiyoid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler (65,66). Etkileri yapıaktivite ilişkili spesifik opiyoid reseptörlerine bağlanma ve endojen opiyoidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opiyoid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir (2,65).

Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri **hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi** şeklinde sıralanabilir (2,65,66,67).

Hipotansiyon: Morfinin hem düşük (5 - 10 mg iv), hem de anestetik dozları (1 - 4 mg/kg iv) ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında bir çok neden söz konusudur: 1) Vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi. 2) Vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması. 3) Histamin salınımı. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz adalesini etkilemesine bağlı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir diğer faktör morfinin enjeksiyon hızıdır. Enfüzyon hızının 10 mg/dk olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfin plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu, arteriyel kan basıncı ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfinin hipotansif etkisinin esas nedeni plazma histamin seviyesini artırması olabilir.Morfinin neden olduğu hipotansiyon: 1) H1 veya H2 histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, 2) İlacın yavaş enjeksiyonu, 3) Yeterli volüm yüklenmesi ve trendelenburg pozisyonu ile minimale indirilir veya ortadan kaldırılır **Hipertansiyon:** Morfin anestezisi uygulanan kardiyovasküler cerrahide hipertansiyon da önemli bir problemdir. Hipertansiyon mekanizmasında; 1) Refleks mekanizma. 2) Renin-anjiotensin mekanizmasının stimülasyonu. 3) Sempatik stimülasyon rol oynar (65,66,67).

Bradikardi: Morfin ADH salınımını artırarak önemli bir antidiüretik etki gösterir. ADH salınımı, renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi nedeniyle oluşur. Cerrahi girişim olmazsa morfin ADH salınımını artırmaz. Eğer narkotik anestezisinde renal fonksiyon değişirse (sistemik ve renal hemodinamideki değişikliklere bağlı) ve morfin verilen bir hastada mesane sondası konmamış ise, idrar atılımında bir azalma olabilir. Çünkü, morfin üretral sfinkter tonüsünü ve detrüssör kas tonüsünü artırarak mesanede idrar retansiyonuna neden olur (65,66,67).

Morfinin solunum sistemindeki etkileri: Tüm m-reseptör stimülatörü olan opioidler, doza bağlı olarak solunumda bir depresyona neden olurlar. Solunum depresyonu, primer olarak narkotiğin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Narkotikler solunum merkezinin CO_2'e cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucu CO_2 cevap eğrisini sağa kaydırır, apneik eşik ve istirahat end-tidal CO_2 seviyesini artırırlar. Narkotikler hipoksiye karşı solunumsal cevabı da düşürürler. Narkotiklerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbusdaki solunum

merkezlerini etkilemesi solunum hızında yavaşlama ve azalmaya, tidal volümde ise artmaya (veya normal kalmasına) neden olur. Yüksek doz narkotikler spontan solunumu total olarak bloke eder. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler. Bu hastalar sözlü emirlere sıklıkla cevap verir ve komutla soluyabilirler (2,65,66,67).

Morfin gastrointestinal sistem düz kas tonusunu artırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi ve koledokoduodenal sfinkter) neden olur. Hormonal yanıtları dozla ilişkili olarak azaltır.

Hormonal etkisi: Düşük doz morfin bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke eder ve ACTH salınımını inhibe eder. Plazma laktat ve pirüvat seviyesini düşürür. Kortizol ve GH seviyesinin artmasını önler. Morfinle, bazı stress hormonlarında artma gözlenir.

Bulantı ve kusma: Beyin sapındaki kemoreseptör triger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar.

2.7. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Hastaya, daha önce hekim tarafından programlanan tedavi protokolüne göre ağrısı olduğunda kendine ilaç uygulayabilme olanağı veren, yeterli aneljezi sağlarken minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığını azaltan, uygulamanın hasta tarafından gerçekleştirilmesi nadeniyle hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf sağlayan bir yöntemdir. 1948'de Keele'nin ağrı tedavisini bir program çerçevesinde uygulaması, 1963'te Roe'nin küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermesi ve Philip Sechzer'in 1965'te analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edilebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirilmesi ile HKA kavramı ortaya çıkmıştır. 1970 yılında Forrest ve arkadaşları hastaların kendi kendine çalıştırabildikleri ilk sistemi kullanmışlar. 1971'de Sechzer kendi geliştirdiği yeni bir sistem ile daha düşük dozda analjezik ile yeterli analjezi sağladığını bildirmiştir. 1972'de Keeri-Szanto, opioidleri intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanarak mükemmel analjezi sağladığını

bildirmiştir. HKA'da, 1980'lerin ortasında bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle ortaya konulan pompalarla postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir.

HKA'de iki yöntem vardır (2,68,69):

a) Bazal infüzyonlu: Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilmektedir.

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir.

Avantajları: İlgili ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulmasını sağlar, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir.Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebimesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

HKA 'de Kullanılan Kavramlar (70,71,72):

- **Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen anajezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı düzeyi en yüksektir. (biz çalışmamızda 5 mg morfin yükleme dozu kullandık)
- **Bolus doz (Demand dose):** HKA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir (biz çalışmamızda 1 mg morfin bolus dozu kullandık). Hastanın cihaza bağlı bir seyyar düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery

ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

- **Kilitli kalma süresi (Lockout time):** HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz alması engelleyen, gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır.
- **Limitler:** HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektedir.
- **Bazal infüzyon:** Bir çok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

Hasta Kontrollü Analjezi Tekniğinin Avantajları:

- Bireysel kullanım
- Yüksek analjezi kalitesi
- Ağrılı intramüsküler enjeksiyondan kaçma
- Düşük dozla etkin tedavi
- İlaca bağlı yan etki azlığı
- Doktor ve hemşire zamanından tasarruf
- Emniyet (70,71,72,73).

Hasta Kontrollü Analjezi Tekniğinin Dezavantajları:

- Optimal infüzyon hızını belirlemede güçlük
- Devamlı infüzyonda derin sedasyon
- Pompa programlanmasında yanlışlık olasılığı
- Cihaza bağlı teknik sorunlar
- İzleme sorunları
- Solunum depresyonu
- Yüksek maliyet (70,71,72,74).

HKA Kontrendikasyonları:

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi (70,71,72,74).

Hasta Kontrollü Analjezi Tekniğinin Uygulama Yöntemleri: İntravenöz, intramüsküler, subkutan, oral, nazal, rektal, epidural ve intratekal yolla kullanılabilir.

Postoperatif erken dönemde hemen uygulanabilen ve yeterli analjezi sağlayabilen **intravenöz** yol sık kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda epidural yol uygulanan ajanlara bağlı sistemik yan etkilerin az olması ve yeterli analjezi sağlaması gibi avantajları nedeniyle popüler olmaya başlamıştır (74,75).

HKA'de Kullanılan Ajanlar: Lokal anestezikler**,** antiemetikler**,** NSAİİ'lar**,** klonidin, ketamin**,** hasta kontrollü sedasyon amacıyla kullanılan sedatif ve trankilizanlardır (74,75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde 60 elektif ve/veya acil lumbar disk cerrahisi vakalarında gerçekleştirilmiştir. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük hastalar, kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi olanlar ve iletişim kurulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) klas I-III grubundaki hastalar çalışmaya alındı.

Tablo 2. Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA)

Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA)	
ASA 1	Sağlıklı Hasta
ASA 2	Hafif Derecede Sistemik hastalık
ASA 3	Ağır Sistemik Hastalık
ASA 4	Yaşamı tahtit eden ağır sistemik hastalık
ASA 5	24 saat yaşaması beklenmeyen hasta

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

İşlem öncesinde çalışma hakkında bilgilendirilen ve gönüllü onay formu alınmış hastalar ameliyathanede randomize olarak (torbadan çekilerek) aşağıdaki gruplardan birine dahil edildi.

GRUP S: Epidural salin verilen hasta grubu (n=30)

GRUP L: Epidural levobupivakain yapılan hasta grubu (n=30)

Gruba ait hasta sayısı NNT (numbers needed to treat) ile hesaplanmıştır.

3.2. HASTA HAZIRLIĞI

Ameliyat masasına alınan hastalara standart monitorizasyon (noninvaziv kan basıncı, kalp hızı, periferik oksijen saturasyonu) uygulandı. Hastanın uygun kolundan 22 gauge intraket ile damar yolu açıldıktan sonra %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Hastalara operasyon sonunda kolundaki damar yoluna bağlanacak olan HKA cihazından ağrı kesici ilaç verileceği açıklanarak cihazı nasıl kullanacağı hakkında bilgi verildi. Ağrısı başladığı zaman bolus düğmesine basıp kendisine ilaç verebileceği söylendi.

3.2.1. Grup S: Epidural salin verilen hasta grubu

Anestezi indüksiyonu 4 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg roküronyum ve 1 mcg/kg fentanyl ile sağlandı. Entübasyonu gerçekleştirilen hasta pron (yüzüstü) pozisyona alınarak lumbar disk cerrahisine uygun hale getirildi. Anestezi idamesinde % 5-6 desfluran ve % 50 O_2 - % 50 N_2O inhalasyonu kullanıldı.

Operasyon süresince kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve oksijen saturasyonu, bazal değer ve entübasyon sonrası değeri takiben her 10 dakikada bir kaydedildi. Randomize olarak grubu belirlenen hastanın çalışma ilacı (salin 10 mL) anestezi teknisyeni tarafından hazırlanarak cerrahi ekibe verildi. Dekompresyonu (laminektomi, diskektomi) tamamlanan hastanın epidural aralığına 10 mL salin verilerek cerrahi alan kapatıldı. Genel anestezi sonlandırılıp hasta tekrar supin pozisyona alınarak 50 mcg/kg neostigmin ve atropin verildi. Ekstübe edilen hasta postoperatif derlenme ünitesine alınarak burada 10 dakikada bir hemodinamik takipleri yapıldı. Derlenme ünitesinde sorgulanan hastaların VAS değerleri 4 olduğu zaman morfin içeren hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) ile 5 mg morfin yükleme dozu verildi. HKA solusyonu 100 mL SF içine 100 mg morfin (1 mg/mL) olacak biçimde hazırlandı. Yükleme dozu 5 mg, bolus dozu 1 mg, kilit zamanı 15 dakika, 4

saatlik limit 20 mg olacak şekilde ayarlandı. İnfüzyon dozu kullanılmadı. 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde hastaların VAS ve NPRS değerleri, HKA cihazındaki kayıtlardan hastanın basma sayısı (istenen) ve hastaya kaç kez analjezik verildiği (verilen) kaydedildi. İdrar retansiyonu, hipotansiyon, kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon ve solunum depresyonu gibi postoperatif komplikasyonlar kaydedildi. Hasta taburcu olmadan önce memnuniyeti sorgulanarak kaydedildi.

3.2.2. Grup L: Epidural levobupivakain verilen hasta grubu

Anestezi indüksiyonu 4 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg roküronyum ve 1 mcg/kg fentanyl ile sağlandı. Entübasyonu gerçekleştirilen hasta pron (yüzüstü) pozisyona alınarak lumbar disk cerrahisine uygun hale getirildi. Anestezi idamesinde % 5-6 desfluran ve % 50 O_2 - % 50 N_2O inhalasyonu kullanıldı.

Operasyon süresince kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve oksijen saturasyonu, bazal değer ve entübasyon sonrası değeri takiben her 10 dakikada bir kaydedildi. Randomize olarak grubu belirlenen hastanın çalışma ilacı 2,5 mg/mL'lik levobupivakain 10 mL anestezi teknisyeni tarafından hazırlanarak cerrahi ekibe verildi. Dekompresyonu (laminektomi, diskektomi) tamamlanan hastanın epidural aralığına 10 mL (2,5 mg/mL) levobupivakain verilerek cerrahi alan kapatıldı. Genel anestezi sonlandırılıp hasta tekrar supin pozisyona alınarak 50 mcg/kg neostigmin ve atropin verildi. Ekstübe edilen hasta postoperatif derlenme ünitesine alınarak burada 10 dakikada bir hemodinamik takipleri yapıldı. Derlenme ünitesinde sorgulanan hastaların VAS değerleri 4 olduğu zaman morfin içeren hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) ile 5 mg morfin yükleme dozu verildi. HKA solusyonu 100 mL SF içine 100 mg morfin (1 mg/mL) olacak biçimde hazırlandı. Yükleme dozu 5 mg, bolus dozu 1 mg, kilit zamanı 15 dakika, 4 saatlik limit 20 mg olacak şekilde ayarlandı. İnfüzyon dozu kullanılmadı. 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde hastaların VAS ve NPRS değerleri, HKA cihazındaki kayıtlardan hastanın basma sayısı (istenen) ve hastaya kaç kez analjezik verildiği kaydedildi. İdrar retansiyonu, hipotansiyon, kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon ve solunum

depresyonu gibi postoperatif komplikasyonlar kaydedildi. Hasta taburcu olmadan önce memnuniyeti sorgulanarak kaydedildi.

4. BULGULAR

Hastalar demografik veriler açısından karşılaştırıldı. İki grup yaş, kilo, boy ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu (P>0,05). Yaş, kilo ve boy için t testi, cinsiyet için ki kare testi kullanıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik verileri

	Grup S	Grup L	p değeri
	Mean ±StD	Mean ±StD	
YAŞ	49,24±9,43	45,40±11,37	0,200
KİLO	77,20±14,20	81,60±11,35	0,232
BOY	166,40±9,92	168,12±8,81	0,520
KADIN (%)	17 (44,7)	17 (55,3)	0,284
ERKEK (%)	13 (59,1)	9 (40,9)	0,284

Hastaların ASA dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 4).

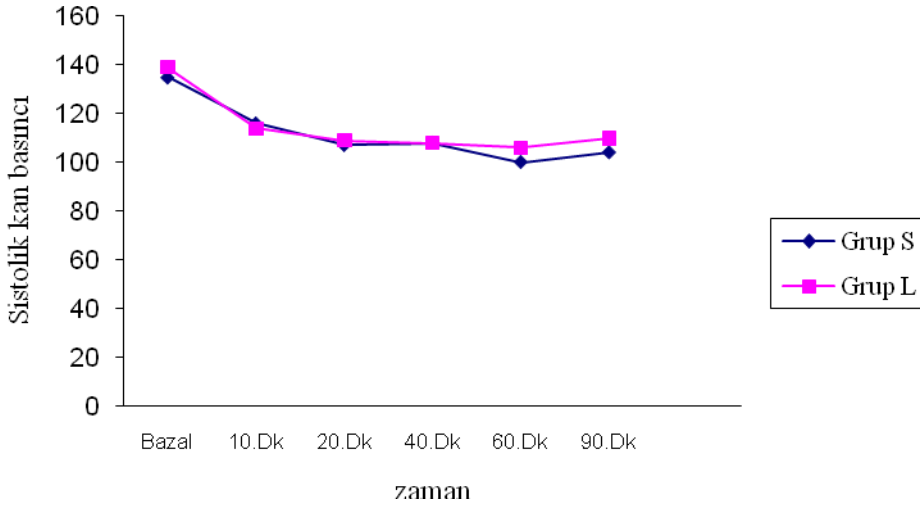
Tablo 4. ASA değerleri

	ASA		
	ASA I (%)	ASA II (%)	ASA III (%)
Grup S	14 (46,7)	13 (43,3)	3 (10)
Grup L	12 (40)	13 (43,3)	5 (16)

Hastaların SKB değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Sistolik kan basıncı

	SKB B	SKB10.dk	SKB20.dk	SKB40.dk	SKB60.dk	SKB90.dk	SKB120.dk	P değeri
GrupS	134,60±20,6	116,53±21,13	112,67±15,89	108,37±19,75	102,10±14,14	106,91±15,43	111,25±14,59	0,486
GrupL	139,1±23,3	110,53±27,77	109,5±17,41	106,37±13,50	105,77±15,25	108,92±10,03	103±7,83	0,114



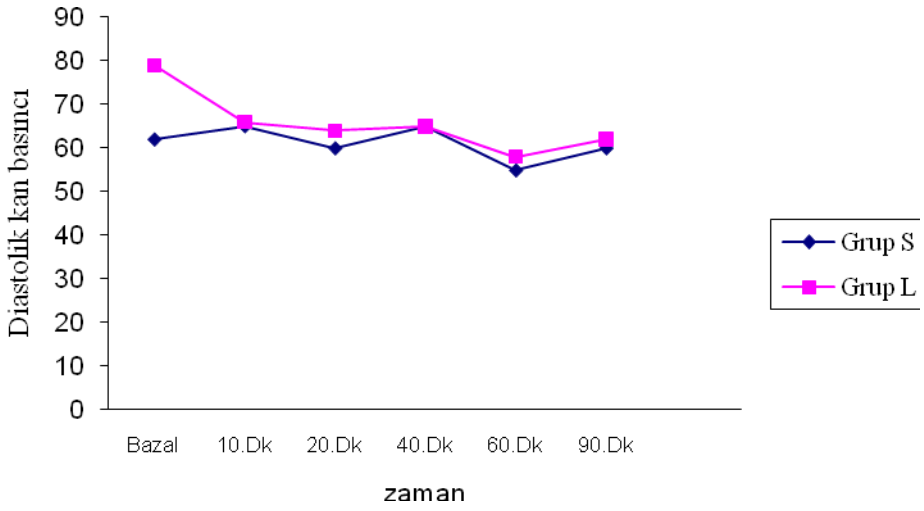
Şekil 1. Sistolik kan basıncı

Gruplar arasında diastolik kan basıncı değerleri benzer bulundu. Grup L'de 60 ve 120.dakikalarda DKB bazal değerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Diastolik kan basıncı değerleri

	DKB B	DKB10.dk	DKB40.dk	DKB60.dk	DKB90.dk	DKB 120.dk	p değeri
Grup S	67,5±16,9	65,3±15,5	63,9±15,5	58,4±11,8	60,8±10,8	56,0±5,48	0,074
Grup L	77,9±15,4	67,8±14,2	62,0±10,3	57,6±12,6*	61,6±10,7	59±7,5*	0,000

* Bazal değerle karşılaştırıldığı zaman



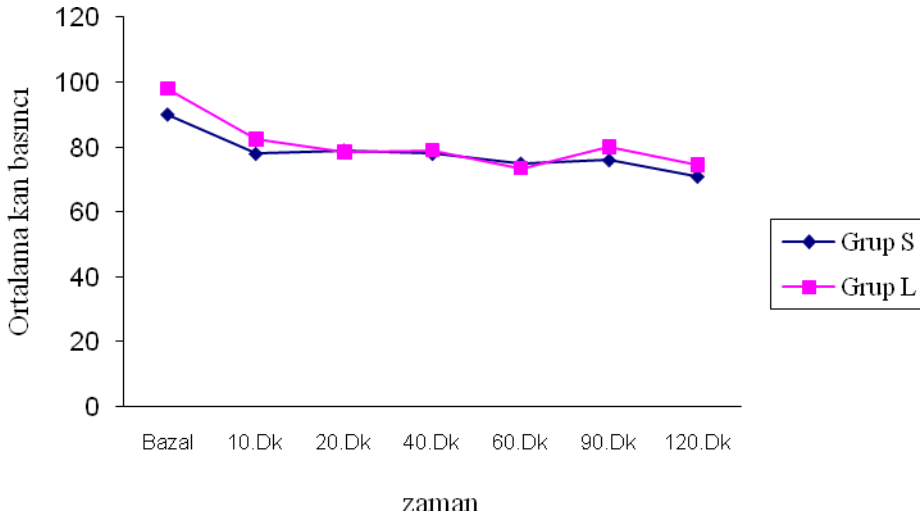
Şekil 2. Diastolik kan basıncı değerleri

İki grubun OKB değerleri benzer bulundu. Her iki grup içinde 120.dakika OKB değerleri bazal değerle karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Ortalama kan basıncı değerleri

	OKB 10.dk	OKB 20.dk	OKB 40.dk	OKB60.dk	OKB 90.dk	OKB120.dk	p değer
Grup S	82,6±16,5	83,8±16,0	80,23±16,4	80,2±16,4	76,5±10,7	75,50±8,35*	0,007
Grup L	98,6±16,2	98,6±16,2	98,60±16,2	75,2±13,2	78,5±9,2	75±7,53*	0,000

* Bazal değerle karşılaştırıldığı zaman



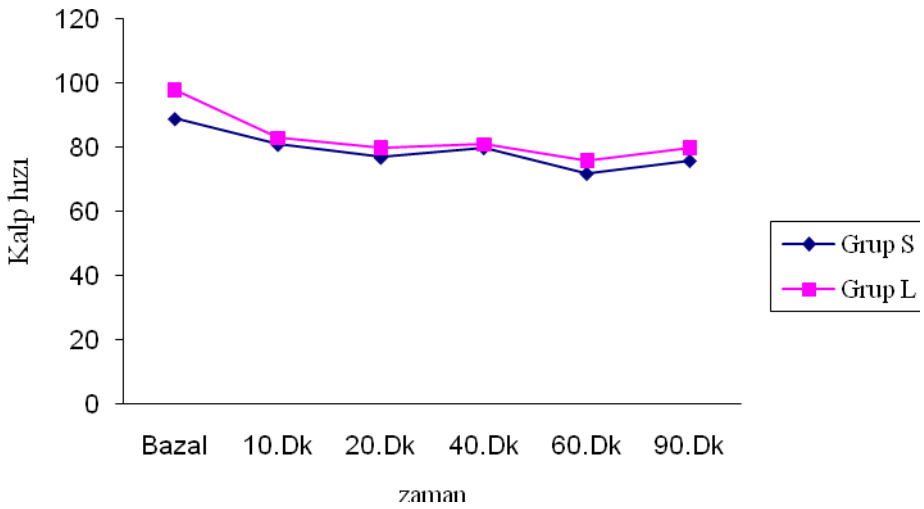
Şekil 3. Ortalama kan basıncı değerleri

İki grup karşılaştırıldığı zaman kalp hızı değerleri benzer bulundu. Her iki grupta 120. dakika KH değerleri bazal değerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kalp hızı değerleri

	KH Bazal	KH 10. dk	KH 20. dk	KH 40. dk	KH 60. dk	KH 90.dk	KH 120.dk	p değeri
GrupS	86,57±14,26	86,73±13,	83,00±15,	77,03±11,97	74,10±10,	74,48±13,02	77,00±6,3*	0,000
GrupL	91,63±16,24	85,30±14,	81,00±14,	78,50±11,12	79,07±13,	81,37±15,12	73,75±12*	0,002

* Grup S ve Grup L 120.dakika KH bazal değer ile karşılaştırıldığı zaman



Şekil 4. Kalp hızı

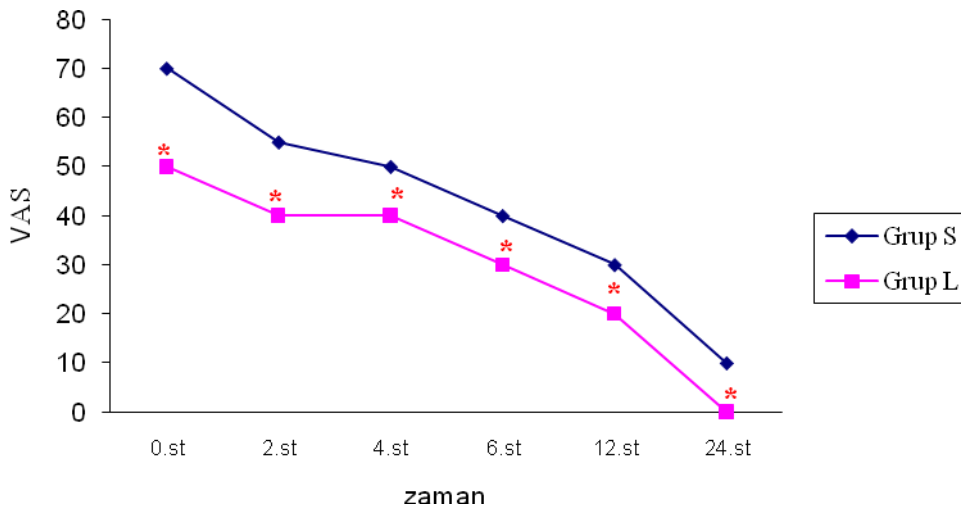
Hastaların postoperatif dönemde gruplar arası ve bazale göre SKB, DKB, OKB, KH değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).

Gruplar arasıVAS değerleri Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. İki grup arasında 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri

	Grup S (Min-Maks)	Grup L (Min-Maks)	p değeri
VAS 0.st	70(50-80)	50(40-60)*	0,0000
VAS 2.st	55(40-70)	40(30-60)*	0,0000
VAS 4.st	50(30-70)	40(20-50)*	0,0000
VAS 6.st	40(20-60)	30(10-50)*	0,0001
VAS 12.st	30(0-50)	20(10-10)*	0,0013
VAS 24.st	10(0-40)	0(0-0)*	0,0000

* $p<0.005$, Grup S ile karşılaştırıldığı zaman



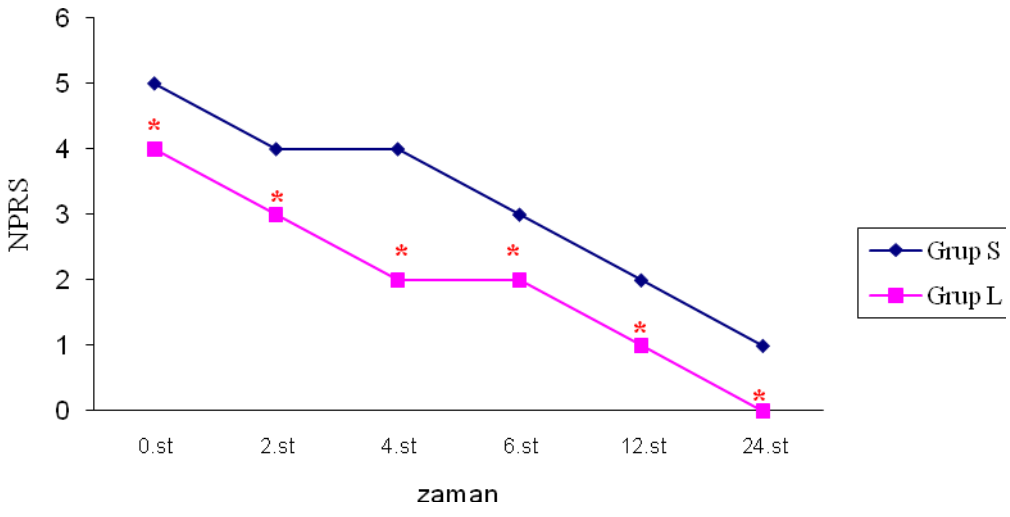
Şekil 5. Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri

Gruplar arası NPRS değerleri Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. İki grubun tüm dönemlerde sayısal ağrı skorları anlamlı olarak farklı bulundu (p<0.005) (Tablo 10).

Tablo 10. Sayısal ağrı değerlendirme skalası (NPRS) değerleri

	Grup S (Min-Maks)	Grup L (Min-Maks)	p değeri
NPRS 0.st	5(3-8)	4(2-5)*	0,0000
NPRS 2.st	4(3-7)	3(2-5)*	0,0000
NPRS 4.st	4(2-7)	2(1-4)*	0,0000
NPRS 6.st	3(2-7)	2(1-3)*	0,0003
NPRS 12.st	2(0-5)	1(0-10)*	0,0032
NPRS 24.st	1(0-3)	0(0-1)*	0,0001

* p<0.005, Grup S ile karşılaştırıldığı zaman



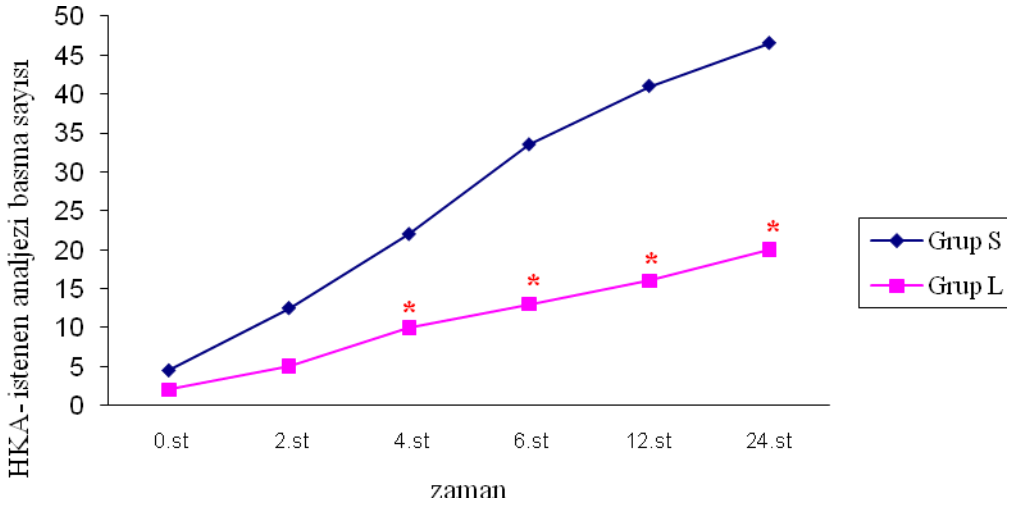
Şekil 6. Sayısal ağrı değerlendirme skalası (NPRS)

Gruplar arasında HKA cihazından istenen basma sayısı ve verilen analjezik sayısı karşılaştırması, Mann-Whitney U Testi ve Friedman Testi kullanılarak bakıldı. Tüm saatlerde Grup L'de HKA cihazında istenen analjezi basma sayısı anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0.005$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta kontrollü analjezi cihazında basma sayısı (istenen)

		Grup S	Grup L	p değeri
HKA-İSTENEN ANALJEZİ (basma sayısı)	0.st	5 (0-22)	2 (0-4)*	0,0001
	2. st	12 (2-75)	5 (1-10)*	0,0000
	4. st	22 (6-100)	10 (4-16)*	0,0000
	6. st	33 (10-149)	13 (5-24)*	0,0000
	12. st	41 (3-155)	16 (6-28)*	0,0000
	24. st	46 (16-155)	20 (6-30)*	0,0000

* $p<0.005$, Grup S ile karşılaştırıldığı zaman



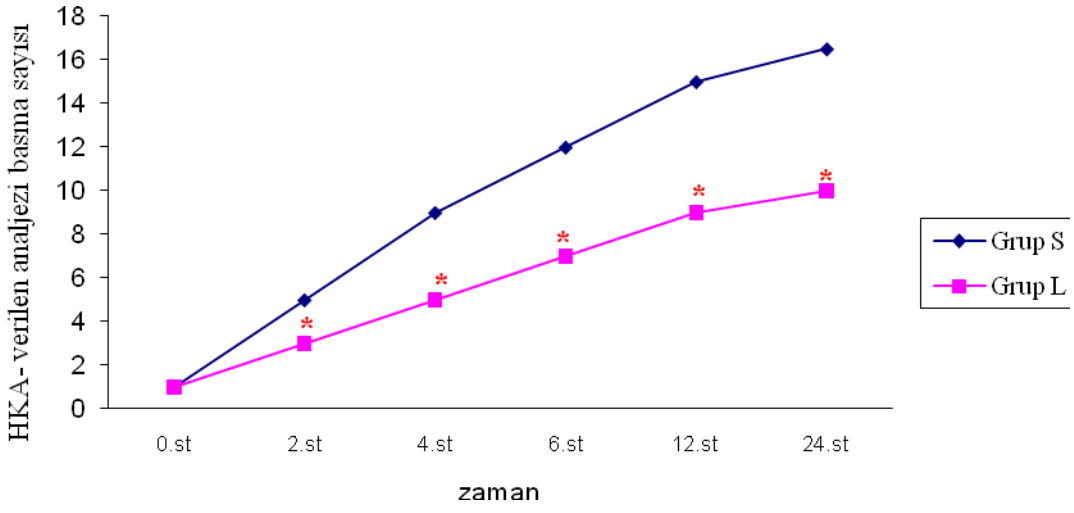
Şekil 7. HKA cihazında istenen analjezi (basma sayısı)

Tüm saatlerde Grup L'de HKA cihazından verilen analjezik sayısı anlamlı olarak daha az bulundu (p<0.005) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta kontrollü analjezi cihazında verilen analjezik sayısı

		Grup S (Min-Maks)	Grup L (Min-Maks)	p değeri
HKA- VERİLEN ANALJEZİK SAYISI	0. st	1 (0-5)	1 (0-2)*	0,0001
	2. st	5 (1-10)	3 (1-6)*	0,0000
	4. st	9 (3-15)	5 (2-9)*	0,0000
	6. st	12 (4-18)	7 (3-12)*	0,0000
	12. st	15 (5-25)	9 (4-14)*	0,0000
	24. st	16 (6-25)	10 (4-16)*	0,0000

* p<0.005, Grup S ile karşılaştırıldığı zaman



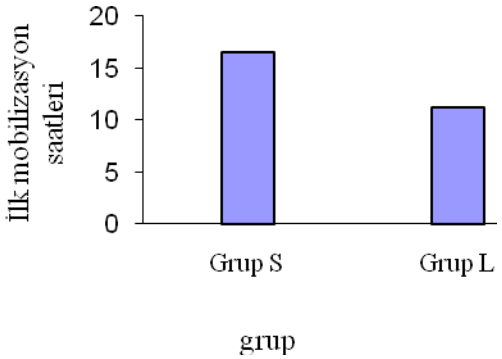
Şekil 8. HKA cihazında verilen analjezi (sayısı)

Gruplar arasında ilk mobilizasyon saatlerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve Friedman Testi kullanılarak bakıldı. Gruplar arasında ilk mobilizasyon saatleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.005$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların ilk mobilizasyon saatleri

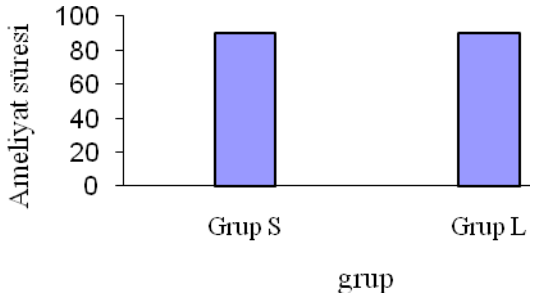
		Grup S	Grup L	p değeri
İLK MOBİLİZASYON SAATLERİ	Mean±StD	16,53±6,23	11,20±3,74*	0,000
	Median(mn-mx)	12(10-24)	10(8-24)*	0,000

* $p<0.005$, Grup S ile karşılaştırıldığı zaman



Şekil 9. İlk mobilizsayon saatleri

Grupların operasyon süreleri istatiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).



Şekil 10. Ameliyat süreleri

Hasta memnuniyetlerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve Friedman Testi kullanılarak yapıldı.

Hasta memnuniyeti iki grup arasinda anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.005$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta memnuniyeti

		Grup S	Grup L	p değeri
HASTA MEMNUNİYETİ	çok memnun kaldım	20	29*	0,003
	memnun kaldım	10	1*	

Komplikasyon sayısının azlığı nedeniyle istatiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	Grup S	Grup L
İdrar retansiyonu	1/30	1/30
Bulantı	5/30	5/30
Kusma	2/30	1/30
Hipotansiyon	3/30	1/30
Kaşıntı	1/30	0/30
Motor Blok	0/30	0/30

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada genel anestezi altında lumbar diskektomi operasyonu geçiren hastalarda postoperatif ağrı kontrolü karşılaştırılmıştır. İntraoperatif dönemde epidural aralığa levobupivakain verilen hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman ağrı skorlarının daha düşük, postoperatif analjezik gereksinimlerinin daha az ve mobilizasyon zamanlarının daha erken olduğu saptanmıştır.

Lokal anestezik ajanlar sıklıkla postoperatif ağrıyı azaltmak ya da tamamıyla ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Epidural ve intratekal infüzyon biçiminde tek ajan olarak ya da başka ajanlarla birlikte kullanılabilirler (76,77,78). Epidural aralığa verilen lokal anesteziklerin primer etki yerleri dorsal ve ventral sinir kökleridir (79) ve konsantrasyonlarına bağlı olarak sensoryal ve motor sinir fonksiyonlarını bloke ederler. Böylelikle ilacın konsantrasyonu ayarlanarak motor blok oluşturmaksızın selektif sensoryal blok elde edilebilmektedir (79,80). Epidural analjezide kullanılan lokal anestezik ajanın etki başlangıcının hızlı, etki süresinin uzun olması, motor blok oluşturmaması, allerjik ve toksik reaksiyonlara neden olmaması, minimal hemodinamik ve yan etki oluşturması gibi özelliklere sahip olması gerekir 52,53.

Son yıllarda bupivakainin S (-) izomeri olan, etki başlangıç ve süresi bupivakaine benzeyen ancak yan etki profili açısından santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri daha az olan levobupivakain klinik kullanıma girmiştir (33). Huang YF ve ark[54] levobupivakainin bupivakaine göre kardiyak ve santral sinir sistemi ile ilgili toksisitesini koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında karşılaştırmışlar ve levobupivakain için geniş bir güvenlik marjı olduğunu ve toksisitesinin daha düşük olduğunu açıklamışlar. Gristwood RW ve ark[62] levobupivakain ile bupivakainin kardiyak ve sinir sistemi üzerine olan toksisitelerini karşılaştırmışlar ve levobupivakainin daha az toksik olduğu sonucuna varmışlar. Epidural levobupivakain, ropivakain ve bupivakainin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada levobupivakain ve ropivakain ile bupivakain'e göre daha uzun süreli analjezi sağlanmıştır (82). Bu sonuç levobupivakain ve ropivakainin vazoaktif etkilerine bağlanmışdır. Bir başka çalışmada rasemik bupivakaine göre

levobupivakain ve ropivakainin daha fazla vazokonstrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir (83). Bupivakain (% 0.125) ve levobupivakain (% 0.125) infüzyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada iki lokal anesteziğin benzer oranlarda analjezi oluşturduğu, levobupivakainin daha az motor bloğa neden olduğu bildirilmektedir (84). Levobupivakain ve ropivakainin düşük konsantrasyon ve yüksek volümde uygulandığı ve opioidlerle kombine edildiği birkaç çalışmanın sonuçları motor blok insidansının belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (85,86,87,88). Bununla birlikte, Dernedde ve ark[89] düşük volümde %0.5 konsantrasyonda levobupivakainin %0.15'lik levobupivakainden daha az motor blok oluşturduğunu göstermektedir.

Yapılan bu çalışmaların sonuçlarını gözönünde bulundurarak lokal anestezik ajan olarak güvenilirliği, minimal yan etki oluşturması, toksik etkisinin az olması, daha az motor blok oluşturması nedeniyle levobupivakaini seçtik. Lumbar disk operasyonlarında hastanın erken postoperatif dönemde nörölojik muayenesinin yapılması gerektiği için lokal anestezik ajanın motor blok oluşturmaması gerekmektedir. Çalışmamızda uyguladığımız konsantrasyon (2,5 mg) ve volüm (10 mL) levobupivakain hastalarda motor blok oluşturmaksızın analjezik gereksinimini azaltmıştır.

Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, varolan ya da olası bir doku hasarına eşlik eden, insan vücudunun geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal ve emosyonel ve hoş olmayan bir duygudur (90). Bu nedenle, ağrı ölçümü sadece hastanın bildirimine dayanır. Ölçüm subjektif olduğu için değeri azdır. Aslında ölçümler düzgün yapılırsa duyarlı ve uyumlu sonuçlar alınabilir. Bilinç bozukluğu olanlarda, küçük çocuklarda, psikiyatrik patolojilerde, ağır anksiyete ve kooperasyonun kurulamadığı durumlarda ölçüm yapılamaz. Ağrı tek boyutlu ve çok boyutlu ölçüm yöntemleri kullanılarak ölçülebilir. Tek boyutlu yöntemler ile daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür (75). En sık kullanılan test vizüel analog skalası (VAS) ve sayısal ağrı değerlendirme skalasıdır (NPRS) (91). Sayısal ağrı değerlendirme skalası VAS skalasına alternatif ya da onu tamamlayıcı bir skaladır (75,90,91). Uygulamanın kolay olması, yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi, hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi ve belli zaman

dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesi ile değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılması gibi avantajları nedeniyle bu çalışmada hastaların postoperatif ağrı değerlendirmesinde VAS ve NPRS kullandık. Postoperatif bütün ölçüm zamanlarında (0,2,4,6,12 ve 24. saatlerde), epidural yolla levobupivakain uygulanan hastalarda her iki skala birbiriyle uyumlu olarak daha düşük değerler göstermiştir. Yani levobupivakain uygulanan hastalarda, subjektif değerlendirmelerine göre ağrının anlamlı olarak daha az olduğunu belirledik.

Postoperatif ağrı tedavisinde hastanın talebine cevap olarak kesintisiz devam eden dengeli bir analjezi stres yanıtın oluşturacağı zararlı etkileri de (örneğin yara iyileşmesinin gecikmesi gibi) azaltmaktadır. Cerahiden sonra sürekli dengeli analjezi sağlamak için HKA yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Hastaya ağrısı olduğunda kendine ilaç uygulayabilme olanağı veren, yeterli analjezi sağlarken minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığını azaltan, uygulamanın hasta tarafından gerçekleştirilmesi nedeniyle hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf sağlayan bir yöntemdir. Çalışmamızda postoperatif ağrının ölçümünde dolaylı olarak çok daha objektif bir yöntem olan HKA' den yaralandık. Çalışmamızda HKA cihazının kayıtlarından hastaların analjezi isteğini ve analjezi kullanımını karşılaştırarak levobupivakain uygulanan hasta grubunda istenen ve alınan analjezi miktarlarının daha az olduğunu saptadık. Bu sonuçlar ile hastaların vizüel ve sayısal ağrı skorları uyumlu bulunmuştur.

Lumbar disk hernisi olan hastalarda bel ağrısı ve radiküler ağrının nedeni halen tam olarak belli değildir (92,93,94). Yıllardır ağrıya sadece sinir kökü üzerindeki mekanik basının neden olduğu ileri sürülmekteydi. Son yıllarda sinir kök ağrısı ve disfonksiyonuna kompresyon ve inflamasyonu içeren daha karmaşık bir patofizyolojinin neden olduğu düşünülmektedir (95,96,97). Özellikle inflamasyon geliştikten sonra sinir kökünün duyarlılığının basınca karşı aşırı arttığı ve ağrı sinyallerinin iletildiği saptanmıştır (95,98). İnflamatuar mekanizmalara ek olarak immünolojik reaksiyonlar da ağrının başlamasında sorumlu tutulmaktadır (97,99). Bu nedenle birçok hasta başarılı bir lumbar disk cerrahisi geçirse de postoperatif dönemde süren bel ve bacak ağrısı nedeniyle hastaneden uzun sürede taburcu olabilmekte ve normal aktivitelerine dönmeleri gecikebilmektedir. Bu çalışmada

epidural levobupivakain verilen hastaların ilk mobilizasyon zamanlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha erken olduğunu belirledik. Mobilizasyonun daha erken olmasının bir diğer nedeni postoperatif opioid kullanımının daha az olduğu bu hastalarda yan etkilerin de az olmasına bağlayabiliriz.

Opioidlerin yan etkilerinden özellikle solunum depresyonu, bulantı ve kusma, opioid lerin tüm uygulama yöntemlerinde görülebilir ve HKA bir istisna değildir. HKA ile her şiddette solunum depresyonu bildirilmiştir (74,100,101). Bu çalışmada hiçbir hastada solunum depresyonu gözlenmezken diğer komplikasyonlar az sayıda geliştiği için istatiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak klinik olarak kusma, hipotansiyon ve kaşıntı kontrol grubunda sayıca daha fazla idi. Belki hasta sayısının daha yüksek olduğu bir çalışmada komplikasyon insidansları daha sağlıklı biçimde değerlendirilebilir.

Bu çalışma, son derece kolay olan intraoperatif epidural levobupivakain uygulamasının postoperatif akut ağrıyı ve dolayısıyla opioid tüketimini azaltarak hastaların mobilizasyonunu hızlandırdığını göstermektedir. Levobupivakaine düşük doz opioid eklenmesinin postoperatif ağrı kontrolünde daha etkili olabileceği ve bu yöntemin spinal cerrahide rutin olarak kullanılabileceği kanısındayız.

6. SONUÇ

Levobupivakain kullandığımız hastalarda HKA' ye bağlı tüketilen opioid miktarının daha az olduğu, buna bağlı olarak postoperatif komplikasyonların oluşma sıklığının azaldığı, böylece postoperatif erken mobilizasyonun gerçekleştiğini belirledik.

Değişik konsantrasyonda ve volümde levobupivakain ile farklı ilaç kombinasyonlarının kullanılmasının postoperatif ağrı kontrolünde daha da etkili olabileceği kanısındayız.

7. ÖZET

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sonaeren akut bir ağrı şeklidir. Organ sistemleri üzerinde olumsuz etkileri vardır. Postoperatif ağrı, cerrahi olgularda morbiditeyi etkileyen en önemli problemlerdendir.

AMAÇ: Analjezik kombinasyonları aditif ve sinerjistik etkiler ile yeterli analjezi sağlarlar ve total analjezik dozu ve yan etkilerde azalma olur. Postoporetif analjezide seçilen yöntem ve ilaçla minimal yan etki ile maksimum yarar sağlamak, iyileşme sürecini kolaylaştırmak, mobilizasyonu hızlandırmak ve hasta güvenliği ile konforunu sağlamak çalışmamızdaki hedef oldu.

YÖNTEM VE GEREÇ: Etik komite izni ve aydınlatılmış onam formu alınan 18-65 yaş arası, ilaç (lokal anestezik) allerjisi olmayan, ASA I – III grubu, 60 elektif ve/veya acil lomber disk cerrahisi vakalarında gerçekleştirildi. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup S; genel anestezi ve intraoperatif epidural salin (10 mL) enjeksiyonu ve Grup L genel anestezi ve intraoperatif epidural 2,5 mglmL'lik levobupivakain 10 mL (25 mg) uygulanan hastalar. Operasyon süresince hastaların hemodinamik takipleri yapıldı. Bütün hastalara, ihtiyaç durumunda almak üzere, intravenöz morfin hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) bağlandı. Ağrı değerlendirmesi numerik ağrı derecelendirme skalası (NPRS) ve vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. 24 saatlik total morfin kullanımı, ağrı değerleri, mobilizasyon zamanları, hasta memnuniyeti ve yan etkiler araştırıldı.

BULGULAR: Levobupivakain grubunda ağrı değerleri tüm zamanlarda istatistiksel olarak daha düşüktü, 24 saatlik morfin tüketimi istatistiksel olarak daha azdı, ilk mobilizasyon zamanları istatistiksel olarak daha azdı, hasta memnuniyeti daha fazla ve yan etkiler açısından klinik olarak daha anlamlıydı.

SONUÇ: Postoperatif analjezide sadece İV morfin yerine epidural levobupivakain ile kombine İV morfin kullanımı mobilizasyon, komplikasyon ve hasta memnuniyeti açısından daha yararlıdır.

8. SUMMARY

Postoperative pain, is an acute type of pain which starts with surgical trauma and ends with tissue healing. It has negative effects on the organ systems. Postoperative pain, is one of the most important problems which effects morbidity in surgical cases.

AIM: Analgesic combinations provide adequate analgesia with additive and sinergistic effects and the total analgesic dose as well as side effects gets decreased. In our study we aimed to provide maximal benefits with minimal side effects, to facilitate the recovery period, to accelerate mobilization and to provide patient safety and comfort by the usage of the drug and method ofour choice to provide postoperative analgesia.

MATERİAL AND METHOD: Our study included 60 elective and/or urgent lomber disc surgery cases performed on patients who are aged between 18-65, group ASA I-III, non –drug allergic (local anesthetics) and with ethical comittee approval and informed consent form. The patients were randomly divided into two groups; (a) The Group S; patients receiving general anesthesia and intraoperative epidural saline (10 ml) injection and (b) The Group L; patients receiving general anesthesia and intraoperative epidural 2,5 mg/mL levobupivacaine 10 mL (25 mg) injection. The patients hemodynamic parameters were monitorized perioperatively. To all patients, in case of necessity, patient controlled analgesia (PCA) with IV morphine was administered. The pain assessment was done by using numeric pain rating scale (NPRS) and visual analog scale (VAS) . The morphine usage in the 24 hour period, pain scores, time of mobilization, patient satisfaction and side effects were evaluated.

FINDINGS: In the levobupivacain group the pain scores were statistically lower during the whole trial, the morphine consumption in the 24 hour period was statistically lower, the first time of mobilization was statistically shorter, the patient satisfaction was greater and this group was more clinically significant considering side effects.

CONCLUSION: The usage of epidural bupivacain combined with IV morphine instead of IV morphine alone for postoperative analgesia is more beneficial for early mobilization, reducing complications and better patient satisfaction.

9. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık 1993.

2. Collier CE. Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company, 1992;195-211.

3. Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ: Management of acute postoperative Pain. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anaesthesia, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company:1995.

4. Zeynep Esener. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, 1991.

5. Paul G.Barash, Bruce F.Cullen, Robert K. Stoelting. J.B.Lippincott Company, Handbook Of Clınıcal Anesthesıa. 1991.

6. Miller RD, Anesthesia. Fifth Edition. Churchill Livingstone. Pennsylvania, USA. 2000

7. R.S. Atkinson, G.B. Rushman, J. Alfred Lee. A Synopsıs Of Anaesthesıa. 10th Edition. Wright. 1987; P:101-386.

8. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology 1996; 84:1015-9.

9. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 1997;489-91-98.

10. Meymaris M.: Chemistry and physiology of local anesthesia. Br. J. Of Anesth.;1975,47; pp;164.

11. Bromage PR Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action:a statistical study. Br J Anesth. 1962;34:161-78.

12. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia. Br J Anesth.1975;47:199-211.

13. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 1997;489-91- 98.

14. Gray H. Osteology. In: Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH(Eds.).Gray's Anatomy, 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989. p.267-458.

15. Açıkbaş SC. Lumbar anatomi. Özer AF (Editör). Lumbar disk hastalığı. 2nci baskı, Logos Tıp Yayıncılık; 2001. s.9-17.

16. Simeone FA. Lumbar disc disease. In: Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.). Neurosurgery vol.III. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1996. p.3805-16.

17. Toplamaoğlu H. Spinal dejeneratif hastalıklar. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (Editörler). Temel Nöroşirürji cilt II. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2005. s.1056-62.

18. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. In: Braddom RL, Buschbacher RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews D, Sinaki M (Eds.).Physical medicine & rehabilitation. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1996. p.813-50.

19. Armstrong JR: Lumbar Disk Lesions 1967; E. S. Livingstone Ltd. Edinburg. Holmes HE. Rothman RH: Lumbar disc disease: Clinical and computed tomographic evaluation. Computed Tomography of the Spine 1938; New York.

20. Marshall WJS, Schorstein J: Factors affecting the results of surgery for prolapsed lumbar intervertebral disc. Scot. Med. J.1968;13:38-42.

21. lngraham FD, Matson DD: Neurosurgery of infancy and Childhood 1954- III-Springfield.

22. Schlesinger EB: intervertebral discs. Merritt's Textbook of Neurologv 1984-Philadelpnia.

23. Rothman RH, Simeone FA: Lumbar disk disease. The Spine 1975; II; 9; WB Saunders Comp. London.

24. Aksoy K. Temel Nöroşirurji 2005.cilt 2; syf. 1056-1061.

25. Öztop F. İntervertebral disk dejenerasyonunun patolojisi. Zileli M, Özer AF (Editörler). Omurilik ve omurga cerrahisi cilt1. 2nci baskı, İzmir:Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2002. s.537-48.

26. Bonica J.C: The management of pain. 2nd. Ed. Lea and febriger.Philedelphia, 1990; 1878-83,

27. Erengül A. Ağrı Yolları Ve Sinirlerde İletim Mekanizması. Lokal Anestezi, Nobel Tıp Kitabevleri, 1992;7-15.
28. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem. 2001; 1: 175–182.
29. Pederson H, Finster M. Selection and use of local anesthetic: Clinical Obstetrics and Gynocology, 1987; 30(3):505-513.
30. Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993; p:1232-1281.
31. Esener Z Lokal-Bölgesel Anestezi.Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, 1991; 363-386.
32. Williams MJ: Local anesthetics. In; Pain medicine a comprehensive review. Mosby Year Book St. Louis; 1996: p; 162-175
33. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 5th ed. New York, Lange Medical Boks, 2006; 264–274.

34. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog. 2006; 53: 98–108.
35. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; pp: 1011-36.
36. Stoelting R.: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 1st. Ed., JB., Lippincott, Philadelphia, 164, 1987.
37. Erdine S. Sinir blokları, 1. Baskı, Emre Mtbaacılık, İstanbul. 1993; 140-149.

38. Collins VJ: Epidural aneshetics: Principles of Anesthesiology. 3th edition. Lea&Febiger, Philadelphia 1993, p:1341-1571-1610.
39. Alfred L, Atkinson RS: A Synopsis of Anaesthesia. 2nd Edition, Churchill Livingstone, London. 1990; 465-476.
40. Kayaalp O.S. Tıbbi Farmokoloji. 5.Baskı, Feryal Matbacılık, Ankara, 1990, sf1691-1714.
41. Moore Dc The Ph Of Local Anesthetic Solutions. Anesth Analg.1981, 60: 833-8348.

42. Bedder Md, Kozody R, Craig Db Comparison Of Bupivacaine And Alcalinized Bupivacaine İn Brakial Plexus Anesthesia. Anesth Analg.1988, 67: 48-52.

43. Ritchie J.M., and Ritchie B.R.:Local anaesthetics: effect of PH on activitiy. Science.1968;162-1394.

44. Mc Morland Gh, Douglas Mj, Jeffery Wk. Effect Of Ph Adjustment Of Bupivacaine On Onset And Duration Of Epidural Analgesia İn Parturients. Can Anaesth Soc J. 1986; 33: 537-541.

45. Di Fazio Ca, Carron H, Groslight Kr, Moscicki Jc Comparison Of Ph Adjusted Lidocaine Solutions For Epidural Anesthesia Anesth Analg.1986, 65: 760-764.

46. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. Minerva Anestesiol ,2001; 67:20-3.

47. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-spesific effects of an intravenously administered arrhythmonegic dose of bupivacaine on neurons of the nucreus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. REG anesth,1992;17: 311-6.

48. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997, sf 270-273.

49. Tucker GT, Mather LE: Properties, absrbbtion and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95.

50. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56:355-362.

51. McLeod OA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56:331-41.

52. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs. 2000;59;3:551-79.

53. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effets of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. Anesth and Analg, 2000;90: 1308-14.

54. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and Central Nervous System Effects of Intravenous Levobupivacaine and Bupivacaine in Sheep. Anesth Analg, 1998;86: 797-804.

55. Morgan GE, MiKAHail MS, Murray MJ (eds). Clinical Anesthesiology. McGraw_Hill, New York 2002.

56. De Jong RH. Lokal anesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edision. Brown DL (ed) WB Sounders Philadelpia, 1996, p: 124-42.

57. Dokuz Eylül Anestezi Günleri. Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anasteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir:2000.

58. Simonetti MPB, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat (abstract). Reg Anesth Suppl,1997;22:58.

59. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacainew on the EEG in volunteers (abstract). Region Anesth Pain Med Suppl.1998;23: 48.

60. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol et Toxicol,1992;31:273-86.

61. Howe JB: Local anesthetics: in Anesthetic Pyssiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997, p: 83-100.

62. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Expert Opin İnvest Drung 8: 861-76, 1999

63. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. Clin Pharmacokinet 36: 67-83, 1999

64. Kayaalp O.S. Tıbbi Farmokoloji. 5.Baskı, Feryal Matbacılık, Ankara, 1990, sf1691-1714.

65. James MK, Vuang A, Grizize MK. Hemodynamic effects of GI87084 B, an ultra shortactingmu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. J.Pharmacol Exp Ther, 1992; 263:84-91.

66. James MK, Feldman PI, Schuster JV. Opioid reseptör activity of G187084 B,a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. . J.Pharmacol Exp Ther 1991; 259:712-718.

67. Bailey PL, Stanley TH. İntravenous opioid anesthetics. İn Miller RD ed.Anaesthesia, 4th edition. Churchill Livingstone, 1994; 291-388.

68. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık,1998.

69. Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ: Management of acute postoperative Pain. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anaesthesia, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company:1995.

70. Harmer M,Rosen M,Vickers MD . Patient-Controlled analgesia. Proceedimgs the First İnternational Workshop on Patinet-controlled Analgesia.Ledds Castle-United Kingdom, June1984.

71. Güzeldemir ME. Hasta kontrollü analjezi (PCA).32. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. Antalya-Türkiye, 28 Ekim-1 Kasım 1998:82.

72. Chandler LH, White PF: Ambulatory PCA: a new approach to post-operative pain management. Anaesth Analg,1991;72:s33.

73. G. Edward Morgan, Jr Maged S. Mikhail: Clinical Anestesiology, 2nd ed. Appleton Lange,1996:USA, 214-124.

74. Baxter AD. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. Can J Anaesth 1994; 41: 87-90.

75. Marino PL: The ICU Book, 2.ed. London:1997;123-4.

76. Mirzai H, Tekin L, Alincak H. Perioperative use of corticosteroid and bupivacaine combination in lumbar disc surgery. Spine 2002; 27(4):343-346.

77. Clement R, Malinovsky Jm, Corre P, Dollo G, Chevanne F, Verge R. Cerebrospinal fluid availability and pharmacokinetics of bupivacaine and lidocaine after intrathecal and epidural administration in rabbitsusing microdialysis. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:1015-1021.

78. Rainov NG, Heudecke V, Burkert W. Longterm intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. J Pain and Symptom Manag 2001; 22:826-871.

79. Barnett R A, Ochroch A: Epidural Anagelsia: Management and Outcomes. Annals of Logn-Term Care 2003 November; 11(11): 33-38.

80. Howard Rf, Hatch Dj, Fitzgerald M: Inflammatory Pain and Hypersensitivitiy are Selectively Reversed by Epidural Bupivacaine anda re Developmentally Regulated. Anesthesiology 2001; 95(2): 421-7.

81. Raymond SA, Gissen AJ: Mechanisms of differantial nerve block In Strickhartz GR(ed): Handbook of Experimental Pharmacology: Local Anesthetics. Springer-Verlag, Heidelberg.p.1987;95.

82. Camorcia, M. Capogna G. Epidural levobupivakain, ropivakain and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour. European Journal of Anaesthesiology 2003; 20:636-639.

83. Burke D, MacKenzie M, Newton D, Khon F, Mcleod GA, Belch J, Bannister J. A comparison of the vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine (abstract). Br J.Anaesth 1998; 81:631-2p

84. Donaldson L, Young A, Eldridge J. A comparison of 0.125 % levobupivacaine and 0.125 % bupivacaine epidural infusions for labor analgesia. Anaesthesiology 1999; 90:A43.

85. Leone S, DiCianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine (review). Acta Biomed 2008; 79:92-105.

86. Senard M, Joris J, Ledoux D et al. Comparison of dose requırements for ropivacaine and bupivacaine combined with morphine to provide postoperative analgesia after major abdominal surgery. Anesth Analg 2002; 95: 444-449.

87. Whiteside R, Jones D, Bignell S, et al. Epidural ropivacaine with fentanyl following major gynaecological surgery: the effect of volume and concentration on pain relief and motor impairment. Brit J Anaesth 2000; 84:720-724.

88. Liu SS, Moore JM, Luo AM et al. Comparison of three solutions of ropivacaine/ fentanyl for postoperative patient controlled epidural analgesia. Anesthesiology 1999; 90:727-733.

89. Dernedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Continuous epidural infusion of large concentration/small volume versus small concentration/large volume of levobupivacaine for postoperative analgesia. Anesth Analg 2003; 96:796-801.

90. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000; 3-162.

91. Chung F. Recovery pattern and home-readiness after ambulatory surgery. Anesth Analg 1995; 80: 896-902.

92. Takada E, Tahahashi M: Natural History of Lumbar Disc Hernia With Radicular. Pain: Spontaneous MRI Changes of the Herniated Mass a Correlation With Clinical Outcome. Journal of Orthopedic Surgery (Hong Kong). 2001;9 (1) 1-7.

93. Chen C, Cavanaugh J M, Song Z, Takebayashi T, Kallakuri S, Wooley Ph: Effects of Nucleus Pulposus on Nerve Root Neural Activity, Mechanosensitivitiy, Axonal Morphology and Sodium Channel Expression. Spine 2004; 29 (1): 17-25.

94. Hida S, Naito M, Kubo M; Intraoperative measurements of Nerve Root Blood Flow during Discectomy for Lumbar Disc Herniation. Spine 2003; 28 (1: 85-90.

95. Sizer PS, Phelps V, Matthijs O: Pain Generators of the Lumbar Spine. Pain Practice 2001; 1 (3): 255-273.

96. Mirzai H, Tekin L, Alincak H: Perioperative Use of Corticosteroid and Bupivacaine Combination in Lumbar Disc Surgery. Spine 2002; 27 (4): 343-346.

97. Cornefjord M, Olmarker K, Otani K, Rydevik B: Nucleus Pulposus –Induced Nerve Root Injury: Effects of diclofenac and Ketoprofen. Eur Spine J 2002; 11(1): 57-61.

98. Slucky A, Sacks M, Pallares V, Malinin T, Eismont F: Effect of Epidural Steroids on Lumbar Dural Material Properties. J Spinal Disord. 1999; 12 (4): 331-40.

99. Lotfinia I, Khallaghi E, Meshkini A, Shakeri M, Shimia M, Safaeian A. Intraoperative use of epidural methylprednisolone or bupivacaine for postsurgical lumbar discectomy pain relief: A randomised, placebo controlled trial. Ann Saudi Med 2007; 27(4):279-283.

100. Stone PA, Macıntyre PE, Jarvis DA. Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia. Br J Anaesth 1993; 71:738-41.

101. S Cohen TI. Using the visual analog scale. Anesthesiology 2004; 100: 1621.