

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**Artroskopik Diz Cerrahisinde Eklem İçine Lokal İnfiltrasyon İle Uygulanan
Levobupivakain Ve Sufentanilin Postoperatif Tramadol Tüketimine Etkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Banu BARAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM

KONYA - 2010

İÇİNDEKİLER

	İÇİNDEKİLER.....	II
	KISALTMALAR.....	III
1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	3
	2.1. Artroskopi Tarihçesi.....	3
	2.2. Ağrı.....	4
	2.3. Ağrı Sınıflandırması.....	4
	2.4. Ağrı Yolları.....	5
	2.4.1. Birinci sıra nöronlar.....	5
	2.4.2. İkinci sıra nöronlar.....	5
	2.4.3. Spinotalamik yol.....	6
	2.4.4. Alternatif ağrı yolları.....	6
	2.4.5. Üçüncü sıra nöronlar.....	6
	2.5. Postoperatif ağrı.....	7
	2.6. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri.....	7
	2.6.1. Solunum sistemi üzerindeki etkileri.....	7
	2.6.2. Kardiyovasküler Etkiler.....	8
	2.6.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri.....	8
	2.6.4. Kas – iskelet sistemi üzerine etkileri.....	8
	2.6.5. Endokrin sistem üzerine etkileri.....	8
	2.6.6.Hematolojik etkiler:.....	9
	2.6.7. İmmün sistemi üzerine etkileri.....	9
	2.7. Postoperatif ağrı tedavisi.....	9
	2.8.OPİOİD ANALJEZİKLER.....	11
	2.8.1. Opioidlerin Sınıflandırılması.....	11
	2.8.2.Opioidlerin Etki Mekanizması.....	11
	2.8.3.Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri.....	13
	2.9.SUFENTANİL.....	14
	2.10.TRAMADOL.....	16
	2.11. LEVOBUPİVAKAİN.....	17
3.	MATERYAL VE METOD.....	20
4.	BULGULAR.....	23
5.	TARTIŞMA.....	33
6.	SONUÇ.....	38
7.	ÖZET.....	39
8.	SUMMARY.....	41
9.	TEŞEKKÜR.....	42
10.	KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
VAS	: Verbal Analog Skala
NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
κ	: Kappa
δ	: Delta
σ	: Sigma
ε	: Epsilon
μ	: Mü
İV	: İntra venöz
kg	: kilogram
cm	: santimetre
NS	: Nosiseptif
ASA	: Amerikan Society Of Anaesthesiologists
PCA	: Patient controlled analgesia
SSS	: Santral Sinir Sistemi
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
KAH	: Kalp Atım Hızı
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
DEM	: Postoperatif Analjezik İstekleri
DEL	: Analjezik Sunumlar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ameliyat sonrası görülen ağrı cerrahi ile başlayan doku iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrı şeklidir. Uzun yıllardır yapılan çalışmalar postoperatif hastaların % 30- 75 arasında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir. Postoperatif ağrının neden olduğu en önemli sorunlar; sıkıntı, distres ve daha az olarak da terleme, bulantı gibi otonom yanıtlardır. Ameliyat ağrısının ortadan kaldırılmasıyla hem bu sorunların giderilmesi hem de travmaya metabolik yanıt önlenmekte, hasta erken mobilize olarak trombo- embolik ve solunumsal komplikasyonlar azalmaktadır. Postoperatif ağrıyı etkileyen birçok etken ortaya konmuştur. Bunlardan bazıları; hastanın fizyolojik ve psikolojik alt yapısı, farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı; cerrahinin yeri, niteliği ve süresi, postoperatif komplikasyonların varlığı; cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşım ve postoperatif bakımın kalitesidir. Organ sistemleri üzerine bu olumsuz etkilerden dolayı ağrının ortadan kaldırılması rahatsız edici bir duyunun yok edilmesi ile birlikte organizmanın homeostazisi için de son derece gereklidir.

Günümüzde artroskopik cerrahi girişim sonrası ağrı tedavisini sağlamak amacıyla değişik pek çok ajan ve yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında sistemik yolla uygulanan analjezik ajanlar, nöroaksiyel bloklar, lokal anestezi infiltrasyonu ve intraartiküler anestezi ve/ veya analjezik ajanların uygulaması sayılabilir. Son dönemlerde intraartiküler analjezik yöntemler kolay uygulanabilir, basit, verilen ilacın yan etkisinin minimal ya da çok az olması gibi etkenlerden dolayı tercih edilebilir olmuştur. Lokal anestezi bu ilaçlar arasında en sık tercih edilen ajanlardır. Ancak sistemik toksisite riski kullanım dozlarını sınırlamaktadır.

Son yıllarda anestezi pratiğinde kullanıma giren levobupivakain, bupivakainin saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili amino amid yapıda bir lokal anesteziiktir. Epidural, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verildiğinde levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler göstermektedir. Ancak, deneysel hayvan çalışmalarında levobupivakainin daha düşük SSS ve KVS toksisite riski olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda yüksek volümde lokal anestezi kullanacağımız için, sistemik toksisitesi daha düşük olan levobupivakaini kullanmayı tercih ettik.

Lokal anesteziiklere adjuvan olarak eklenen opioidler hem analjezi kalitesini arttırmakta hemde lokal anesteziik miktarını azaltmakta faydalıdır. Sufentanil fenilpiperidin derivativesi sentetik bir opioid analjeziiktir. Sufentanil farmakodinamik özellikler açısından morfine

benzer fakat morfinden 100 kat daha, fentanilden 10 kat daha potenttir. Etkisi daha hızlı başlar ve kısa sürer. Bu nedenle postoperatif ağrının en şiddetli olduğu ilk saatlerde özellikle faydalıdır.

Biz bu çalışmamızda artroskopik diz cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda intraartiküler postoperatif analjezi sağlamak amacıyla yeni kullanıma girmiş, literatürlerde intraartiküler uygulama ile ilgili yeterli veri bulunmayan levobupivakain ile levobupivakaine adjuvan olarak hızlı etki başlangıcına sahip ve morfine göre daha potent olan sufentanil ilavesinin postoperatif analjezi kalitesi üzerine etkisini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Artroskopinin Tarihçesi:

Artroskopinin tarihsel gelişimi 18.yüzyıllara dayanmaktadır. Optik bir araçla vücut boşluklarını görerek tanı koyma yöntemi olarak bilinmektedir.

1805 yılında Dr. Bozzini'nin "Lichleiter" adını verdiği ışığın yansımaları ilkesi ile çalışan aleti bulmasıyla endoskopinin temeli atılmış oldu.

Endoskopinin artık hemen hemen gelişim sürecini tamamlaması, gelişmiş optik sistemlerin varlığı, komplikasyonsuz kullanımı, eklem boşluklarını görerek inceleme konusundaki ilk çalışmaları başlattı. Artroskopinin kurucuları sayılan bu iki bilim adamı Takagi ve Bircher tarafından ilk girişimler başlatıldı (1).

1918 yılında Kengi Takagi ürolojik sistoskopi kullanarak ilk kez diz artroskopisini gerçekleştirdi.

Artroskopinin menisküs lezyonlarının erken tanısındaki yararı 1925 yılında Phillip Kreuzer tarafından artroskopik meniskektomi konusundaki ilk İngilizce literatür olarak yayınlandı (2).

Takagi, 1931'de 3,5 mm çaplı "Charrie No.10.5 artroskop" adını verdiği artroskopunu geliştirdi. 1933 yılında artroskopi ile dizin intraartiküler tüm yapılarını ve bunların patolojilerini fotoğraf ile görüntüledi.

1936'da Lino diz eklemi içindeki yapıların renkli fotoğraflarını çekerek normal eklemlerdeki artroskopik anatomiye gösterdi (3).

Hopkins'in 1960'da çubuk-mercek dizgesini geliştirmesi ve fiberoptik iletim sistemlerinin kullanımı modern artroskopların yapılmasına neden oldu.

1974'de O' Connor artroskopinin tanısız değerinden öte cerrahi yönü üzerinde çalışmıştır.

Johnson artroskopik girişim ile meniskektomi, sinovyum eksizyonu, artiküler yüzeyin temizlenmesi ve traşlanması girişimlerini gerçekleştirmiştir (1).

Teknolojik ilerlemeler (laser, bağ cerrahisi araçları gibi) bağ, menisküs ve kıkırdak lezyonlarının artroskopik olarak yapılabilmesi ile girişimleri daha az travmatize ve rehabilitasyonu çok hızlı hale gelmiştir. Diz eklemi dışında artroskopi cerrahi; omuz, dirsek, el bileği, kalça eklem sorunlarında hem tanıda hem de tedavide önemli rol oynamaktadır (3).

2.2. Ağrı

Gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte olan, vücudun herhangi bir yerinden başlayan duysal, afektif ve nahoş bir duydur. Ağrı subjektif bir durum olduğu için ve kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden değerlendirilmesi ve tedavisi zordur (4,5).

Ağrının algılanması periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar gören dokudan salınan mediatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir. Vücudun herhangi bir yerinde oluşan doku hasarı ile ağrının santral sinir sistemine iletilerek algılanması ve gereken önlemlerin harekete geçirilmesine nosisepsiyon denir. Periferik sinir sisteminde ağırlı uyarıyı algılayıp ileten reseptörlere nosiseptör denir. Bu ileti myelinli A-delta ve myelinsiz C lifleri ile olur (6,7).

Nosisepsiyon 4 aşamadan meydana gelir:

1. Transdüksiyon, stimulusun sinirlerin sensoryal uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
2. Transmisyon, bu elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri aracılığı ile sinir sistemi boyunca yayılmasıdır (spinal kord- beyin sapı- talamus- talamokortikal projeksiyon). Bu ileti myelinli A-delta lifleri ve myelinsiz C lifleri ile olur.
3. Modülasyon, spinal kordun arka boynuzunda bu duysal uyarının nöral etkenlerle değişiklikler oluşmasıdır. Modülasyon sonucunda duysal uyarı değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.
4. Persepsiyon, çıkan spinal yollar aracılığı ile spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duysal kortekse iletilen bu uyarıların algılanmasıdır. Bu diğer aşamaların bireyin psikolojisiyle etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (6-9).

2.3. Ağrı Sınıflaması:

- a. Fizyolojik- klinik
- b. Süresine göre (akut- kronik)
- c. Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral, sempatik)
- d. Mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, reaktif, deafferentasyon, psikosomatik) (5,10).

2.4. Ağrı Yolları

Ağrılı uyaranların periferden serebral kortekse iletimi üç nöron yolaklarıyla olmaktadır. Primer afferent nöronlar arka kök ganglionlarında lokalizedir ve her bir spinal kord seviyesinde vertebral foraminalarda bulunurlar. Her nöronun bifurkasyon yapan tek bir aksonu vardır ve bir ucu innerve ettiği periferik dokulara, diğer ucu arka köküne gider. Arka kökte, primer afferent nöron ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparak aksonları orta hattı çaprazlayarak kontralateral spinotalamik traktus ile talamusa çıkmaktadır. İkinci sıra nöronlar ise üçüncü sıra nöronlarla talamik nükleusta sinaps yaparlar. Bunlar internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsentral girusuna projekte olurlar (11).

2.4.1. Birinci Sıra Nöronlar:

Genelde aksonlarının proksimal uçları spinal korda girerek servikal, torasik, lumbar ve sakral seviyelerde spinal dorsal (duyusal) köklerde sonlanırlar. Dorsal boynuzda yaptıkları sinapstan sonra aksonları ile internöronlar, sempatik nöronlar ve önkök motor nöronları ile sinaps yapabilirler.

2.4.2. İkinci Sıra Nöronlar:

Afferent lifler spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılmaya başlarlar. Kalın myelinli lifler medialde, ince myelinsiz lifler de lateralde yer alır. Ağrı lifleri, Lissauer traktusunda ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherindeki ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce üç spinal kord segmentinden birinde inerek veya çıkarak seyrederler. Çoğu yerde internöronlar vasıtasıyla ikinci sıra nöronlarla karşılaşır.

Rexed tarafından medulla spinalisin gri cevheri 10 laminaya ayrılmıştır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur, bütün afferent nöral aktiviteyi alır ve asendan ve desendan nöral yolaklarla ağrı modülasyonunun yapıldığı yerdir. İkinci sıra nöronlarının nosiseptif spesifik (NS) ve geniş dinamik sınır 'wide dynamic range' (WDR) nöronları olarak iki tipi vardır. lamina 1 de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile eksite olan nosiseptif-spesifik nöronlar sadece noksius uyarılara cevap verirler. WDR nöronları lamina V de yaygın olarak bulunurlar ve AB, A delta ve C liflerinden noksius olmayan uyarıları ve noksius uyarıları da alırlar. NS nöronlar yüzeysel laminalarda, WDR nöronları ise daha derin laminalarda lokalizasyon gösterirler (6,7,11,12)

Lamina I cilt ve derin somatik dokulardan gelen noksius uyarılara yanıt verir. Lamina II'ye substantia gelatinosa adı da verilir. Pek çok internöron içerir ve cilt nosisptörlerden

gelen uyarıların modülasyonunda rol oynar. Opioidler için esas etki bölgesi olduğu düşünülmektedir. Lamina III ve IV nosiseptif olmayan duyu uyarıları alır. Lamina VIII ve IX ön motor boynuzu oluşturur. Lamina VII preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerinden oluşur (11,12).

2.4.3. Spinotalamik Yol:

Ağrılı impulsları en hızlı ileten bu lifler lamina I,V ve VII nöronlarından köken alarak talamusta sonlanırlar. İkinci sıra nöronlarının çoğu spinal kordun kontralateral tarafına ulaşarak spinotalamik yolu oluştururlar. Spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimde olup ikiye ayrılır. Biri lateral spinotalamik (neospinotalamik) yol talamusun ventral posterolateral nükleusuna ağrının lokalizasyonu, şiddet, süre gibi diskriminatif özelliklerini iletir. Diğer medial spinotalamik (paleospinotalamik) yol medial talamusa ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel komponentinden sorumludur (6,7,11).

2.4.4. Alternatif Ağrı Yolları

Ağrı iletimine rol alan diğer asendan ağrı yolları da spinoretiküler, spinomezensefalik, spinohipotalamik, spinotelensefalik ve spinoservikal yollarlardır. Spinoretiküler yol ağrıya karşı otonomik yanıtta sorumlu olduğu düşünülmektedir. Antinoseptif desendan yolların aktivasyonunda rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur.

Spinoservikal yol karşıya geçmeden lateral servikal nükleusa çıkar, kontralateral talamusta lifleri sonlanır.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegre haldedir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların intermediolateral kolonda yer alan sinapsları da sempatiklerin neden olduğu refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal medulladan katekolamin deşarjından sorumludur.

2.4.5. Üçüncü Sıra Nöronlar:

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir. Parietal korteksin postsentral girusundaki somatosensoryal alan I'e ve silvian fissurun süperior duvarındaki somatosensoryal alan

II'ye lifler göndermektedir. Bu kortikal alnlarda ağrının algılanması ve tam lokalizasyonu yapılmaktadır (11,12).

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan inflamatuvar bir sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Fakat nedenin önceden bilinmesi ve ortaya çıkması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır (6,10).

Postoperatif ağrıyı etkileyen birçok etken ortaya konmuştur (13). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik alt yapısı
- Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
- Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
- Postoperatif komplikasyonların varlığı
- Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşım
- Postoperatif bakımın kalitesi

Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahiye bağlı stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişme, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterizedir. Stres yanıtının oluşmasında emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz ve enfeksiyon gibi faktörler de rol oynar (6,14).

Postoperatif ağrı tedavisinin doğru değerlendirilmesinin en önemli koşulu, ağrının doğru değerlendirilmesidir. İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi şunları içermelidir:

- Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı
- Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı
- Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli
- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni ya da postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatli bir anamnez alınmalı ve hasta cerrah tarafından muayene edilmeli

2.6. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

2.6.1.Solunum sistemi üzerindeki etkileri:

Postoperatif ağrının özellikle toraks ve batin ameliyatlarından sonra solunum sistemi üzerinde ciddi olumsuz etkileri olmaktadır. Total vücut oksijen tüketimindeki ve

karbondioksit üretimindeki artış, dakika ventilasyonunu da artırır. Göğüs duvarı hareketinin azalması, tidal volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyonda azalma meydana gelir. Hipoventilasyon ve öksürük refleksinin kısıtlanması akciğerde sekresyonların atılamaması, hipoksi, atelektazi ve pnömoni gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca uzun süreli yatak istirahati ve immobilizasyon da pulmoner fonksiyonu benzer şekilde etkiler (6,10,11).

2.6.2.Kardiovasküler Etkiler:

Postoperatif şiddetli ağrı kalp atım hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisini artırması sempatik aşırı aktivasyon nedenli meydana gelmektedir. Sonuçta kardiyak işte ve miyokard oksijen tüketiminde artış görülür (6,10,11,13).

2.6.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri:

Artmış sempatik aktivite intestinal sekresyonları ve düz kas sfinkter tonusunu artırırken, intestinal motiliteyi azaltır. Gastrik staz ve dahası paralitik ileus oluşabilir. Üriner sfinkter aktivitesinin artması ile de idrar retansiyonu gelişmesine neden olur (11,13).

2.6.4. Kas- iskelet sistemi üzerine etkileri:

Artmış sempatik aktivite ile periferik nosiseptörlerin sensitivitesini attırarak kas spazmına neden olur. Devam eden postoperatif ağrı ve hareket kısıtlaması, kas metabolizmasında belirgin bozukluk, kas atrofisi ve normal kas fonksiyonunda gecikmelerle ilişkilendirilebilir (10,13).

2.6.5. Endokrin sistem üzerine etkileri:

Cerrahi strese hormonal yanıt katabolik hormonlarda artma (katekolaminler, kortizol, glukagon, büyüme hormonu), anabolik hormonlarda azalma (insülin, estradiol, testosteron) ile kendini gösterir. Hipotalamik merkezlerin aktivasyonu ile renin, aldosteron, anjiyotensin, ADH, FSH, LH, ACTH, TSH, prolaktin, B-endorfin da artar. Açlık, stres hormonlarının aktivitesi ve insülin/glukagon oranının değişmesi sonucu negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar ve bu da yara iyileşmesi ve bağışıklık üzerine olumsuz etki yapar (6,11,13,14,15).

2.6.6.Hematolojik etkiler:

Cerrahi stresle birlikte platelet adezyonunda artış, fibrinoliziste azalma ve hiperkoagülabilité görülebilir. Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve ardından derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir (6,11,16).

2.6.7. İmmün sisteme etkileri:

Strese bağlı lenfopeni, granülositoz, azalmış natural killer hücre ve T-hücre aktivitesi ve makrofajlarda peptid ve immünglobulin sentez ve salınımında azalma meydana gelir (6,11).

2.7. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Postoperatif ağrı tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli şartı, hiç şüphesiz ağrının doğru değerlendirilmesidir. Ağrı tedavisi mutlaka hastaya özđün olmalıdır. Cerrahinin tipi, süresi, beklenen ağrı şiddeti, hastanın ek hastalığının olup olmaması, hastanın önceki ağrı deneyimleri değerlendirilmeli, hastanın tercihi de göz önünde bulundurularak postoperatif ağrı tedavisi planlanmalıdır (17,18,19).

Postoperatif Analjezi Yöntemleri:

I. Opioid uygulanması

İntramüsküler enjeksiyon

Subkutan(intermittant bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)

Oral(tablet, karışım)

Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Rektal

İntravenöz (intermittant bolus, sürekli infüzyon)

Epidural (intermittant bolus, sürekli infüzyon)

Sublingual

Oral transmukozal

Transdermal

İntranazal

II. Nonopioid analjezik uygulaması

Parasetamol(oral, rektal, İV)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(oral, rektal, İM,İV, intraartiküler)

III. Bölgesel Yöntemler

Epidural

Spinal

Paravertebral

Periferik sinir bloğu

Yara infiltrasyonu

İntraplevral

İntraartiküler (lokal anestezi ve/ veya opioid)

IV. Nonfarmakolojik Yöntemler

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu

Kryoanaljezi

Akupunktur

V. Psikolojik Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde en çok parenteral uygulamalar tercih edilmektedir. Bu uygulamalardan basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olan intermittant intramüsküler uygulamalar kanda sürekli ve sabit bir analjezik düzeyi sağlayamadığı için etkin olmamaktadır. Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi sağlanması için yapılan intravenöz enjeksiyonlar sık yapılan bir uygulamadır. Aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalar olabilir. Plazma analjezik düzeyinin hızla düşmesine bağlı olarak etki süresi kısalabilir ve bu nedenle sürekli intravenöz infüzyon yöntemi tercih edilir (4,17).

Hasta kontrollü analjezi hastaların ağrı duydukça programlanmış bir cihaz yardımıyla kendi kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yaptıkları bir yöntemdir. Hastanın analjezik ilaç dozuna erişiminde sağlık personeli bulunmadan, vakit kaybı olmadan uygulanabilmekte, analjezi kalitesi ve iş gücü tasarrufu da sağlanmaktadır. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (14,20).

Akut ağrının giderilmesinde en etkili yöntemlerden biri de bölgesel anestezidir. Bilinç kaybına neden olmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasını sağlar. Postoperatif analjezi amacıyla cerrahi yara yerine lokal analjeziklerle infiltrasyon, periferik sinir blokları da uygulanabilir. Artroskopik cerrahiden sonra lokal anesteziğin, opioidlerin veya kombinasyonlarının intraartiküler enjeksiyonları oldukça etkilidir (11,15,17).

2.8. Opioid Analjezikler

Opium (afyon), haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi sonucu çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve katılaşması ile oluşan doğal bir maddedir.

2.8.1. Opioidlerin Sınıflandırılması:

- 1) Doğal opioidler: Opium içinde 20'den fazla türde alkaloid bulunur. Kimyasal yapı bakımından iki gruba ayrılır:
 - a) Fenantren türevi alkaloidler: Morfin, kodein, tebain (dimetilmorfin).
 - b) Benzilzokinolin türevi alkaloidler: Papaverin, naskopin, narsein.

2) Yarı Sentetik Opioidler:

Hidromorfon, oksikodon (morfinden daha güçlü analjezik etkilidirler, klinikte analjezi amaçlı kullanılırlar).

Etorfin, heroin (diasetilmorfin), buprenorfin, dihidroksimorfinon, dihidromorfinon.

3) Sentetik opioidler:

- a) Morfin türevleri: Levorfanol
- b) Benzomorfon türevleri: Pentazosin, Fenazosin
- c) Metadon ve difenilpropilamin türevleri: Metadon, propoksifen
- d) Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, remifentanil, alfentanil, meperidin (4,11,21,22).

2.8.2. Opioidlerin Etki Mekanizması:

Opioidlerin insan vücudundaki en önemli hedefleri santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdir, fakat kardiovasküler, pulmoner, genitoüriner ve immün sistemler de direkt olarak etkilenirler. Etkileri yapı - aktivite ilişkisi, spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioid sistemini aktive etmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Endojen opioid sistemi sadece periferik ve santral sinir sisteminde değil genitoüriner sistem, kromaffin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur. Opioid reseptörler santral sinir sisteminde özellikle ensefalon ve spinal korda, visseral ve vasküler düz kaslarda, kas- iskelet sistemine ait yapılarda, sempatik ve duysal periferik nöronların terminallerinde bulunurlar (4,21,23,24).

Opioid reseptörleri farmakolojik etkilere dayanılarak 5 farklı grupta saptanmıştır. Bunlar mü, kappa, delta, sigma ve epsilon olmak üzere fonksiyon ve ilaç afiniteleri bakımından farklılık gösterirler (25,26). Opioid reseptörleri ve klinik özellikleri aşağıda Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Opioid Reseptörleri ve Klinik Özellikleri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü (μ)	μ1 Supraspinal analjezi μ2 Spinal analjezi Solunum depresyonu Kardiyovasküler etkilerin çoğu Fiziksel bağımlılık Öfori Kas rijiditesi Kaşıntı, bulantı, kusma Mide boşalmasının yavaşlaması	Morfin Metenkefalin Betaendorfin Fentanil
Kappa(k)	Kappa1 Spinal analjezi Myozis Diürez Sedasyon Kappa2 Düşük bağımlılık Potansiyeli Kappa3 Supraspinal analjezi	Morfin Nalbufin Butarfonol Dinorfin Oksikodon
Delta	Spinal analjezi Mü reseptör aktivitesinin modülasyonu Epileptojenik etki	Leu-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Analjezi yok Disfori Hipertoni, hallüsinasyonlar Solunumsal stimülasyon Taşikardi, hipertansiyon Midriazis	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta-endorfin

2.8.3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri

a) Kardiyovasküler Sistem

Opioidlerin kardiyovasküler etkileri minimal kardiak depresyon oluşturan vagal tonus artışı ile kalp hızında azalma, doza bağımlı histamin salınması, sempatik tonusta azalma ile ortaya çıkar. Kalp ön yükü ve ard yükü üzerine etkileri yoktur. Opioidler baroreseptörlerde minimal depresyon yaparlar fakat koronerler üzerinde etkileri gösterilmemiştir. Meperidin istisna olarak kalp hızını artırır (4,24,27).

b) Respiratuar Sistem

Pons ve bulbustaki solunum merkezleri üzerine direkt etkileri vardır. Bunu karbondioksit ve hipoksiye duyarlılığı azaltarak yaparlar. Sonuçta solunum sayısı ve tidal volümü azaltırlar. İstirahat PaCO₂'i yükselir. Esas etkileri solunum merkezinin karbondioksit basıncına yanıtının baskılanmasıdır. Antitusif etkileri vardır. Opioidler genellikle yüksek doz boluslardan sonra yeterli ventilasyonu önleyebilecek şekilde göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber opioidlerin substantia nigra ve striatumdaki reseptörlerle etkileşmesi sonucu olabileceği düşünülmektedir (4,11,15,23).

c) Serebral Sistem

Opioidler serebral kan akımını, serebral oksijen tüketimini ve intrakranial basıncı azaltma eğilimindedirler.

d) Santral Sinir Sistemi

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidirler. Bu etkilerini daha çok mü reseptörlerine bağlanarak oluştururlar. Medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan duysal iletiyi inhibe ederler. Opioidler ağrıyı algılamayı ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Doza bağlı olarak sedasyon ve analjezi oluştururlar. Ağrı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun doz artırılarak ağrıyı kontrol altına almak mümkündür. Terapötik dozlarda bilinç kaybına yol açmazlar (5,7,23,28).

e) Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal motiliteyi azaltırlar, sfinkter tonusunu artırır. Mide boşalmasını yavaşlatır, safra ve pankreas sekresyonlarını azaltır, safra kanallarında basıncı artırır.

Sonuçta konstüpsiyon, oddi sfinkter spazmına neden olur. Opioidler medulladaki area postrema bölgesinde bulunan kemoreseptör trigger zonu direkt uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar.

f) Üriner Sistem

Mesanenin detrusor kası ve sfinkter tonusunun artması idrar retansiyonuna neden olur.

g) Endokrin Sistem

Cerrahiye stres cevap olarak katekolaminler, GH, prolaktin, endorfin, ADH, ACTH artarak metabolizmada artış ve katabolizmaya neden olurlar. Opioid reseptörlerin endokrin organlarda bulunması nedeniyle opioidler bu katabolik yanıtı baskılayabilmektedirler (4,24,27).

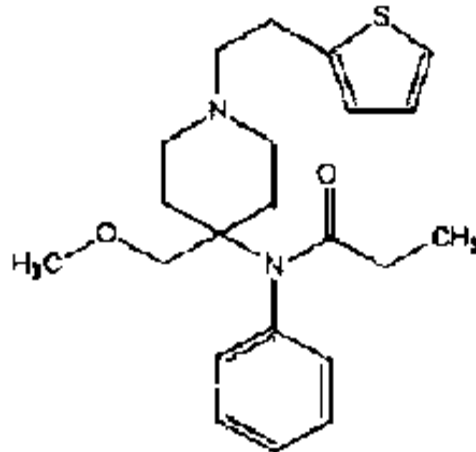
h) Uterus tonusu üzerine etkileri

Opioidlerin terapötik dozları uterus kontraksiyonlarını azaltarak uzamış eyleme neden olabilirler (23).

2.9. Sufentanil

Sufentanil strüktürel yapısı fentanile benzeyen fenilpiperidin derivativesi sentetik bir opioid analjeziktir. Kimyasal yapısı N-(4-(metoksifenil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil) N-fenilpropanamid 2 hidroksi-1,2,3 propanetrikarboksilat'tır. Kimyasal yapısı Şekil 1'de görülmektedir.

Şekil 1. Sufentanilin kimyasal yapısı



PH'sı 3,5-7,5 arasındadır. PKa'sı 8,01 olan basit bir tersiyer amin olan sufentanil fizyolojik pH'da %20 kadarı noniyonize formdadır ve yüksek oranda yağda çözünebilir. Sufentanil farmakodinamik özellikler açısından morfine benzer fakat morfinden 100 kat daha, fentanilden 10 kat daha potenttir. Etkisi daha hızlı başlar ve daha kısa sürer. Analjezik etki 5-10 dakikada başlar ve 4- 6 saat kadar sürer. Sufentanilin analjezik dozu 0,1-0,2 mcg/kg, anestezi dozu 5-20mcg/kg, infüzyon dozu 0,01 mcg/kg/dk olup etkisi 1-4 dk'da başlar ve 30- 60 dk sürer (29-33).

Fentanilden iki kat daha fazla lipitte çözünür ve alfa1-asit glikoproteini içeren plazma proteinlerine %93 gibi yüksek bir oranda bağlanır. Lipofilik özellik opioidlerin sistemik emilimini kolaylaştırır ve etki hızını belirlemede en önemli etkidir (30,32).

Biyotransformasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Sufentanil karaciğerde N-dealkilasyon, oksidatif N-dealkilasyon, oksidatif O-demetilasyon ve aromatik hidroksilasyon ile elimine edilir. Major metaboliti N- fenil propanamiddir. Metabolitleri idrar ve safra yoluyla atılır (30,31,34).

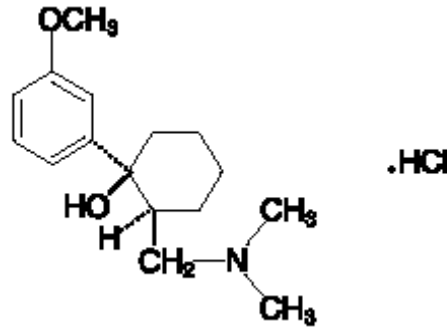
Sufentanil beyin sapında solunum merkezlerini deprese ederek, karbondioksit ve hipoksiye duyarlılığı azaltır. Bunun sonucunda tidal volüm ve solunum frekansı azalır. Yüksek dozda hızlı verilmesi toraks rijiditesi'ne bağlı solunum yetmezliği yapar. Kan-beyin bariyerini hızla geçer. Serebral kan akımında, serebral perfüzyon basıncında ve serebral kan oksijen tüketiminde azalmaya (%40) neden olur. Sufentanil üçüncü kranial sinirdeki Edinger Westphal çekideğinde kortikal inhibisyonu ortadan kaldırarak pupillerde miyozise neden olur, intraoküler basıncı azaltır. Kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı, kusmaya neden olur. Mide boşalmasını geciktirir ve oddi sfinkter spazmı ile safra kolikine neden olabilir. Ayrıca genitouriner düz kaslardan detrusor kası ve sfinkter tonusunu artırarak idrar retansiyonuna neden olur (34,35).

Opioidler genel olarak santral etki eden ilaçlar olarak görülmüştür. Ancak artık doku hasarını takiben inflame bölgeye düşük bir dozda opioid enjeksiyonunu takiben endojen opioidlerin periferik bölgeler üzerinde analjezik etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Opioid reseptörler hücre gövdesinde üretilip dorsal boynuzdaki santral uca ve periferik doğru taşınır. Bu periferik reseptörler daha sonra lokal doku hasarını takiben aktif olurlar ve sinir uyarılabilirliğini azaltarak analjezi oluştururlar. Bu durum diz cerrahisi veya artroskopisinden sonra intraartiküler verilmesi veya topikal verilmesi gibi opioidlerin periferik uygulanmasını artırmıştır.

2.10. Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyfenyl) cyclohexanol HCl yapısında, molekül formülü C₁₆H₂₅O₂N HCl olan sentetik bir bileşiktir. Kimyasal yapısı Şekil 2’de görülmektedir.

Şekil 2. Tramadolün kimyasal yapısı.



Santral etkili atipik opioid analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör afinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1 / 10’u kadardır (36). Kodein’in sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alınımının inhibisyonu ile oluşturur (37). Tramadol’un santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir (38,39,40).

Tramadol rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadol’un yapısındaki (+) enantiomer mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe, α 2-adrenerjik reseptörleri stimüle eder (37,41).

Tramadol’un oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı % 68 iken, intramüsküler uygulamada biyoyararlanımı % 100’dür. Tramadol’un mü opioid reseptör affinitesi morfinin 1 / 6000’i kadardır (37).

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan O-demetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir (37,39).

Tramadol'un eliminasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7,5 saat kadardır. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2 - 3 saat içinde pik etkiye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat kadardır. Günlük maksimum doz 400 mg kadardır (37).

Tramadol kan basıncı ve kalp atım sayısını artırabilir. Bu etkilerinin antikolinergik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat bu etkisi sağlıklı bireylerde ve kalp hastalığı olanlarda klinik olarak anlamlı hemodinamik bozukluğa yol açmadığı belirtilmiştir.

Tramadol düz kas ve sfinkter fonksiyonlarını etkilemez, bu nedenle opioid ağrı kesicilere göre idrar retansiyonu, safra kesesi ve pankreas fonksiyon bozukluğu gibi etkileri bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda tramadolün uzun süre kullanımı ile ilacın etkilerine tolerans gelişmediği gösterilmiştir. Bağımlılık yapıcı etkileri ise yok denecek kadar azdır (42).

Tramadol kullanımına ait en sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk, sedasyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi, baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon ve taşikardidir (43,44).

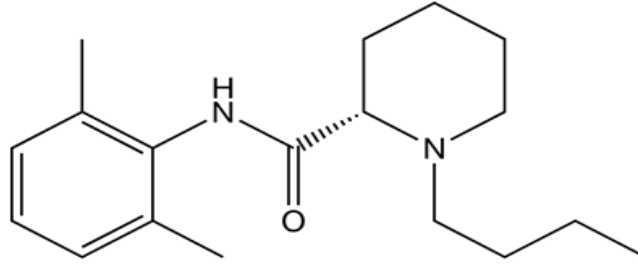
Tramadol akut ya da subakut postoperatif ağrının tedavisinde, gününbirlik cerrahi girişimlerde, artrozun akut alevlenmelerinde ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmakta, dünya sağlık örgütüncemalignite hastalarının 2. basamak tedavisi için de önerilmektedir (45,46)

Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu yöntemle güçlü opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada bile uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedeni olmuştur.

2.11. LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, bupivakainin saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili amino amid yapıda bir lokal anesteziğdir. Kimyasal adı (S)-1-butil-2-piperidylformo-2', 6'xylidide hidroklorid ve molekül formülü $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ 'dir. (47,48). Kimyasal yapısı Şekil 3'de görülmektedir.

Şekil 3. Levobupivakainin açık kimyasal formülü



Levobupivakain solüsyonunun pH'sı 4.0-6.5 olup moleküler ağırlığı 324,9 ve pKa'sı 8,09'dur. Terapötik uygulamayı takiben levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim dokunun vaskülaritesi ile ilişkilidir. Levobupivakain yüksek oranda (> % 97) proteine bağlanır ve intravenöz uygulamayı takiben volüm dağılımı 67 litredir. Eliminasyon yarı ömrü 3,3 saattir. Ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain glukronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. İlaç sitokrom P450 (CYP) sistemi primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından yaygın biçimde metabolize edilir ve sonra idrar (48 saat içinde % 71) ve feçes (% 24) ile ekskrete edilir. Levobupivakain plasentayı geçer (49,50,51,52).

İnaktif durumdaki sodyum kanallarını daha az bloke ettiği için bupivakaine göre kardiyovasküler sistem üzerinde daha az toksik etkiler oluşturmaktadır. Her iki ilaç aynı dozda uygulandıkları zaman levobupivakainin, maksimal depolarizasyon oranını düşürme, QRS aralığını genişletme ve aritmojenik potansiyeli daha düşük olduğu için KVS yan etkileri daha düşüktür (48).

Santral sinir sisteminde iyon kanal blokağı inaktif durumdakilerde daha az olduğu için daha az deprese edici etki ve daha düşük konvülsojenik durum yaratmaktadır.

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarda konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (53,54,55).

Levobupivakainin vazokonstrüktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (56).

Bütün lokal anestetik ajanlarla olduğu gibi, levobupivakain n6ron membranlarında voltaja duyarlı Na⁺ iyon kanallarının blokajıyla etki g6stererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır.

Levobupivakain ile duyu ve motor blok ayırımı belirgindir ve epinefrin ile etkinin uzatılmasına ihtiyaç g6stermez (48).

Etki s6resi doz bağımlıdır ve anestezi tekniklere g6re farklılık g6sterir. Epidural, periferik sinir bloğu (supraklavikuler, aksiller, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile b6y6k 6l6de benzerlikler g6sterdiği belirtilmiştir. Ancak, mevcut prelinik g6venlilik ve toksisite verileri bupivakain karşısında levobupivakain için bir avantajın olduğunu g6stermektedir (47,56,57,58).

Epidural anestezi için %0.5-0.75'lik sol6syondan 10-20 ml, sezaryanda %0.75'lik sol6syondan 20-30 ml, periferik sinir bloğunda %0.25-0.5'lik sol6syondan 0.4 ml/kg (30 ml), oftalmik cerrahide %0.75'lik sol6syondan 5-15 ml, lokal infiltrasyon için %0.25'lik sol6syondan 60 ml ve postoperatif ağrı tedavisinde % 0.125-0.25'lik sol6syondan 4-10 ml/saat hızda epidural inf6zyon (maksimum doz: 570 mg/24 saat) şeklinde kullanılır (50). Levobupivakainin klinik çalışmalarda rapor edilen yan etkileri sırasıyla ř6yledir; hipotansiyon (%31), bulantı (%21), postoperatif ağrı (%18), ateş (%17), kusma (%14), anemi (%12), kaşıntı (%9), ağrı (%8), baş ağrısı (%7), konstipasyon (%7), baş d6nmesi (%6) ve fetal distres (%5) (50).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma ASA I-II sınıflamasına uyan, 18- 65 yaş grubu, meniskopati tanısı ile artroskopik diz cerrahisi planlanan 60 gönüllü olgu üzerinde, fakülte etik kurul onayı ve hastaların sözlü-yazılı izinleri alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; son 72 saat içinde herhangi bir analjezik, sedatif ya da kortikostteroid kullanmayan , ilaç ya da alkol bağımlılığı olmayan, kronik ağrı tanısı ile takip edilmeyen, çalışmada kullanılan ilaçlara bilinen alerjisi olmayan ve HKA cihazı kullanımı açısından koopere olabilen hastalar çalışmaya alındı. Morbid obez hastalar (VKİ >30 kg/m²), venöz tromboemboli profilaksisi almamış olması ve HKA cihazını kullanma açısından koopere olamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgularda anestezi uygulaması öncesi en az 6 saat açlık sağlandı. Hiçbir hastamıza anestezi öncesi farmakolojik premedikasyon uygulanmadı. Hazırlık odasına alınan tüm olguların demografik verileri alındı. Olgulara işlem hakkında bilgi verildi. Visuel analog skala (VAS: 0=Ağrı yok 10= Şimdiye kadar hissedilen en şiddetli ağrı deneyimi) skorları ayrıntılı şekilde anlatıldı. Ön koldan veya el sırtından 20 Gauge intraket ile intravenöz damar yolu açılarak % 0,9 NaCl 5-7 ml/kg/h infüzyonu başlandı. Anestezi tipinin standart olması, operasyonun aynı cerrah tarafından yapılması sağlandı.

Operasyon odasına alınan tüm olguların elektrokardiyogram, noninvaziv kan basıncı, dakika kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu ile monitörize edildi. Sistolik(SAB)-diyastolik(DAB)- ortalama(OAB) arter basıncı, dakika kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonları (SpO₂) değerleri induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve daha sonra 5 dakika aralarla ölçülüp kaydedildi.

Tüm olgulara standart genel anestezi protokolü olarak anestezi induksiyonunda 1-1,5 mcg/kg fentanil (Fentanyl Janssen Cılag), 2 mg/kg propofol (Propofol / Fresenius / İrlanda) uygulandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra kas gevşekliği sağlamak amacı ile 0,5 mg/kg atrakuryum (Demactrac-Dem) verildikten sonra yeterli kas gevşekliği oluşmasını takiben (2-3 dakika sonra) endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesine induksiyondan hemen sonra başlandı. Anestezi idamesinde %50 N₂O ve %50 O₂ ve 1 MAK Sevofluran (Sevorane/ Abbott) uygulandı. Olgular rastgele eşit 3 gruba ayrıldı:

Grup I hastalara (n=20) intraartiküler 22 ml volümde %0,5 levobupivakain (100mg) ve 10 mcg sufentanil uygulandı.

Grup II hastalara (n=20) intraartiküler 22 ml volümde %0,5 levobupivakain (100mg) ve 2 ml serum fizyolojik uygulandı.

Grup III hastalara(n=20) intraartiküler 22 ml volüm serum fizyolojik uygulandı.

Postoperatif analjezi sağlamak için hazırlanan solüsyonun 5 ml'si operasyon başında trokar girişlerine ciltaltı, geri kalan 17 ml'si operasyon tamamlanıp turnike açılmadan 10 dakika önce intraartiküler uygulanıp anestezi sonlandırıldı. Hastaların turnike süreleri ve intraartiküler uygulanan volümlerin eşit olması sağlandı.

Hastalar odalarına geldiğinde IV Tramadol HKA (Abbott Pain Management Provider-Chicago) cihazı (konsantrasyon: 10 mg, bolus doz: 20 mg, lockout: 10 dakika) takıldı. Hastaların toplam kullandıkları tramadol miktarı, DEL (HKA cihazının hastaya verdiği miktar) ve DEM (hastanın cihazdan istek miktarı) değerleri kaydedildi. Postoperatif olguların 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatlerde ağrı VAS skoru ile dinlenme ve hareket anındaki (bir kez diz fleksiyonu) ağrı, sedasyon skoru(0=uyanık, 1=hafif sedasyon, 2=uykuya meyilli, 3=uyuyor, fakat uyandırılabilir, 4=derin uyku, uyandırılmıyor), ek analjezik ihtiyacı olup olmadığı ve yan etkiler (bulantı, kusma, peroral uyuşukluk, solunum güçlüğü, kaşıntı, ateş, hipotansiyon, şuur bulanıklığı, baş dönmesi, konvülsiyon) değerlendirilip kaydedildi. VAS 4'ün üzerindeki olgulara ek analjezik olarak Tenoksikam 20 mg (Tilcotil-Roche) IV olarak uygulandı.

3.1.Hastaların takibinde kullanılan skalalar:

3.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Vizüel analog skala (VAS, görsel ağrı skoru), ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. Bu yüzden tedavide son derece yararlı bir bulgudur. VAS, yatay veya dikey eksende çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda 'ağrı yok', diğer ucunda da 'hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı' kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir (Tablo 2).

Tablo 2. Vizüel Analog Skala

0- 2 cm	Ağrı yok
3- 4 cm	Hafif ağrı
5- 6 cm	Orta şiddette ağrı
7- 8cm	Şiddetli ağrı
9-10 cm	Dayanılmaz ağrı

3.1.2. Sedasyon Skalası

Hastaların sedasyon düzeyleri; 0 (uyanık) – 4 (derin uyku, uyandırılmıyor) arasında değişen sedasyon skalası ile belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Sedasyon skalası

0	Uyanık
1	Hafif sedasyon
2	Uykuya meyilli
3	Uyuyor, fakat uyandırılabilir
4	Derin uyku, uyandırılmıyor

Çalışmamızın istatistiksel analizleri için veriler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows Release 13.0” programa girilerek tanımlayıcı istatistiklerde ortalama \pm SS (standart sapma) değeri ve yüzde değeri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin arasındaki ilişki ki- kare testi ile analiz edildi. Grupların karşılaştırılmasında Varyans analizi (Oneway Anova) Post-hoc Tukey Testi- HSD kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler:

Çalışmaya 60 olgu alındı. Grup I' de E/K oranı 14/6, Grup II' de 11/9, Grup III' de 13/7 idi. Olguların ortalama yaş değerleri Grup I' de $34,75 \pm 12,98$ yıl, Grup II' de $38,85 \pm 12,38$ yıl, Grup III' de $37,40 \pm 13,22$ yıl olarak bulundu. Olguların ağırlıkları Grup I' de $72,60 \pm 12,31$ kg, grup II' de $77,60 \pm 14,24$ kg, grup III' de $72,50 \pm 12,23$ kg olarak bulundu. Olguların boyları grup I' de $170,15 \pm 10,77$ cm, Grup II' de $169,25 \pm 11,33$ cm, Grup III' de $169,35 \pm 6,76$ cm olarak bulundu. Operasyon süreleri Grup I' de $38,75 \pm 13,46$ dakika, Grup II' de $36,66 \pm 13,61$ dakika, Grup III' de $37,36 \pm 12,06$ idi.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, operasyon süreleri ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grupların demografik verileri Tablo 4' de gösterildi.

Tablo 4. Grupların yaş, kilo, boy, ASA ve operasyon süreleri (ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III
YAŞ (yıl)	34,75 \pm 12,98	38,85 \pm 12,38	37,40 \pm 13,22
KILO (kg)	72,60 \pm 12,31	77,60 \pm 14,24	72,50 \pm 12,23
BOY(cm)	170,15 \pm 10,77	169,25 \pm 11,33	169,35 \pm 6,76
ASA (I-II)	1,15 \pm 0,36	1,35 \pm 0,48	1,35 \pm 0,48
Operasyon süresi (dakika)	38,75 \pm 13,46	36,66 \pm 13,61	37,36 \pm 12,06

4.2. Perioperatif hemodinamik değişiklikler

Çalışmaya alınan olguların çeşitli dönemlerde kaydedilen hemodinamik parametreleri (sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı, ortalama arter basınç ve saturasyon) Tablo 5,6,7,8 ve 9' da gösterildi.

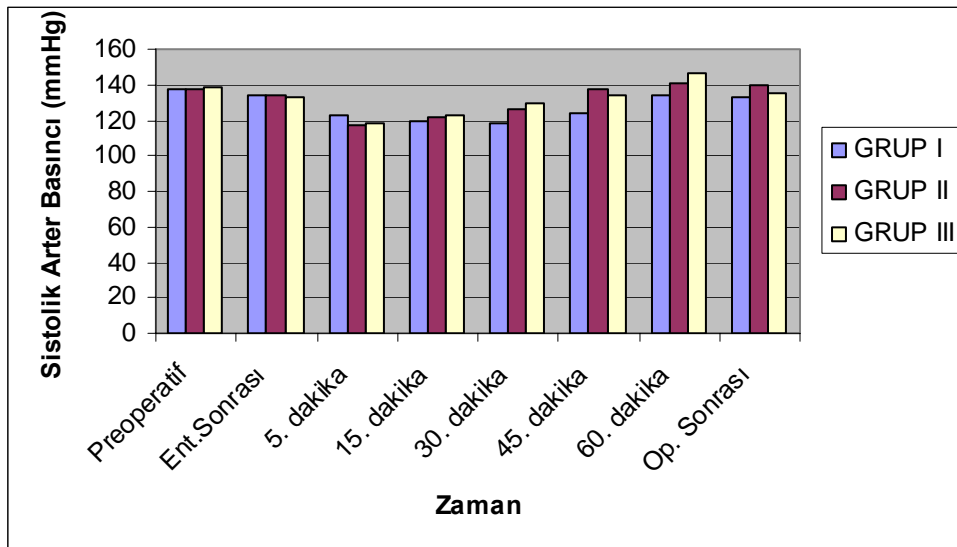
4.2.1 Olguların perioperatif ölçülen sistolik arter basınç (SAB) değerleri

Grupların preoperatif, entübasyon sonrası, 5., 15., 30., 45., 60. dakika ve postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatte ölçülen sistolik arter basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların sistolik arter basınçları Tablo 5 ve Grafik 1’de gösterildi.

Tablo 5. Perioperatif Sistolik Arter Basıncı (mmHg) değerleri. (ort±SS)

Zaman	Grup I	Grup II	Grup III
Preoperatif	137,80±19,04	137,40±15,48	138,50±20,90
Ent.Sonrası	134,25±20,59	133,90±23,18	132,40±14,38
5. dakika	122,40±20,17	117,45±13,58	118,40±23,01
15. dakika	119,80±17,78	121,85±17,41	122,45±8,67
30. dakika	118,77±15,62	125,86±15,21	129,47±18,34
45. dakika	124,00±17,29	137,28±14,16	134,22±17,40
60.dakika	134,50±11,23	140,67±12,3	138,45±18,11
Op.Sonrası	132,85±16,18	139,85±17,58	135,50±19,66
1.saat	134,50±10,27	140,75±25,02	146,00±28,36
2.saat	134,52± 12,10	139,02± 9,12	140,02±12,31
3.saat	135,13±21,30	137,54±13,56	143,22±64,01
6.saat	129,05±14,03	133,09±23,11	138,08±15,04
12.saat	127,03±17,08	130,90±12,05	140,11±13,01
24.saat	129,06±12,01	132,23±14,30	145,14±15,91

Grafik 1. Perioperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri



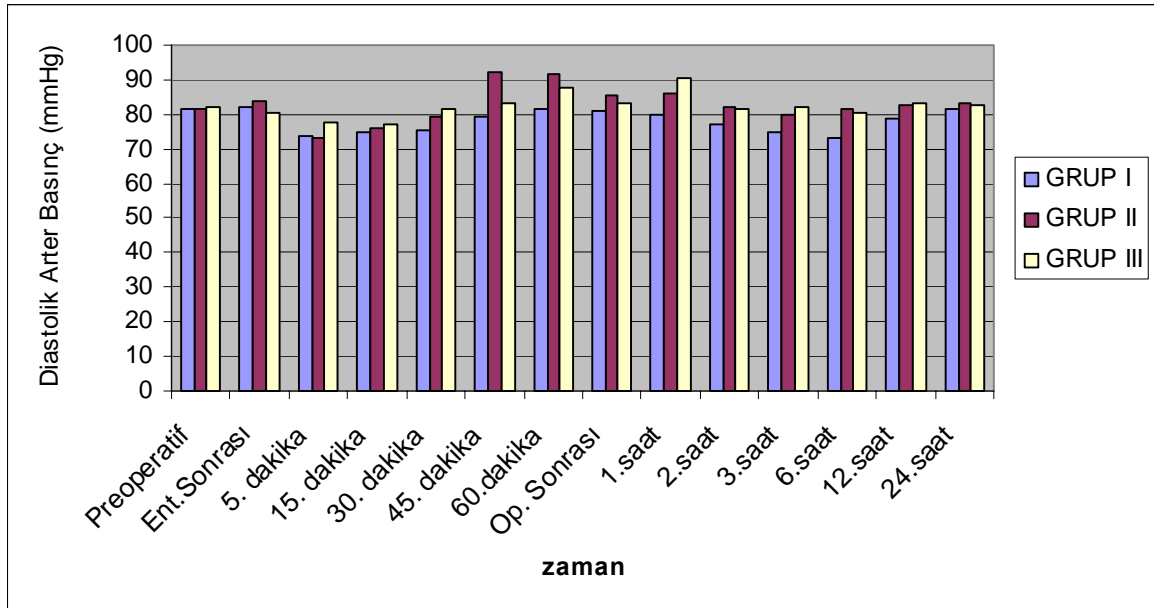
4.2.2. Olguların perioperatif ölçülen diastolik arter basınç (DAB) değerleri

Grupların preoperatif, entübasyon sonrası, 5.,15.,30.,45., 60. dakika ve postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatte ölçülen diastolik arter basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grupların diastolik arter basınçları Tablo 6 ve Grafik 2’de gösterildi.

Tablo 6. Perioperatif Diastolik Arter Basınç (mmHg) Değerleri (Ort±SS).

Zaman	Grup I	Grup II	Grup III
Preoperatif	81,35±14,47	81,80±11,53	81,90±10,00
Ent.Sonrası	82,30±15,22	83,80±11,94	80,70±10,48
5. dakika	73,65±16,55	72,95±11,95	77,40±11,57
15. dakika	74,65±17,14	76,15±12,40	76,85±11,39
30. dakika	75,44±14,33	79,60±13,20	81,31±13,08
45. dakika	79,22±13,92	92,28±21,19	83,33±17,03
60.dakika	81,34±12,40	91,35±13,44	87,67±15,32
Op. Sonrası	80,85±10,02	85,40±10,41	83,45±14,43
1.saat	80,05±8,52	86,00±4,00	90,50±25,87
2.saat	77,34±11,03	82,10±9,4	81,5±12,10
3.saat	75,12±12,01	80,02±6,20	82,34±10,23
6.saat	73,23±10,02	81,68±10,3	80,43±9,7
12.saat	78,50±15,10	82,57±11,2	83,10±7,6
24.saat	81,40±17,30	83,17±12,3	82,66±7,20

Grafik 2. Perioperatif Diastolik Arter Basınç Değerleri.



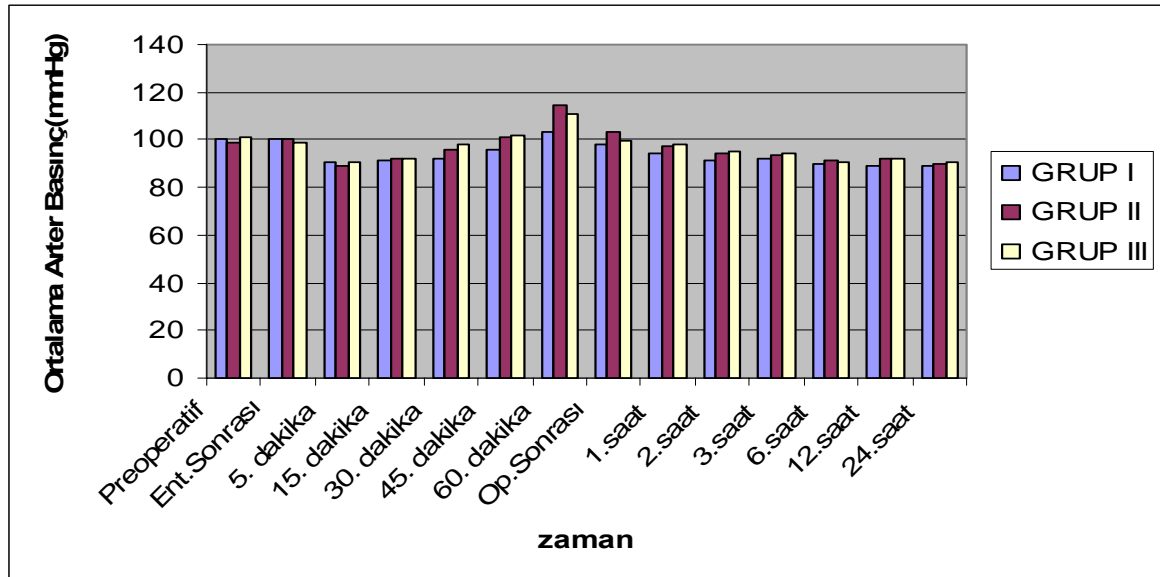
4.2.3.Olguların perioperatif ölçülen ortalama arter basınç (OAB) değerleri

Grupların preoperatif, entübasyon sonrası, 5.,15.,30.,45., 60. dakika ve postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatte ölçülen ortalama arter basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların ortalama arter basınçları Tablo 7 ve Grafik 3’de gösterildi.

Tablo 7. Perioperatif Ortalama Arter Basınç. (mmHg) Değerleri (Ort±SS)

Zaman	Grup I	Grup II	Grup III
Preoperatif	100,25±14,50	98,55±12,75	100,90±14,01
Ent.Sonrası	100,45±16,47	100,50±15,47	98,55±11,68
5. dakika	90,35±15,88	89,10±10,35	90,80±12,44
15. dakika	91,45±14,69	92,15±13,07	92,35±11,81
30. dakika	91,77±11,89	96,00±12,69	98,33±14,19
45. dakika	95,55±14,01	101,14±9,47	101,55±16,44
60. dakika	103,25±9,77	114,33±4,61	110,50±26,08
Op.Sonrası	98,35±11,99	103,35±11,95	99,60±15,76
1.saatt	94,23±12,10	97,14±16,01	98,07±14,20
2.saatt	91,27±12,01	94,53±10,21	95,21±11,31
3.saatt	92,11±17,21	93,21±13,45	94,23±13,22
6.saatt	90,07±16,11	91,22±10,45	90,57±13,60
12.saatt	89,23±13,56	92,34±9,8	92,45±10,4
24.saatt	88,78±11,20	89,53±12,33	90,61±16,45

Grafik 3. Perioperatif Ortalama Arter Basınç Değerleri.



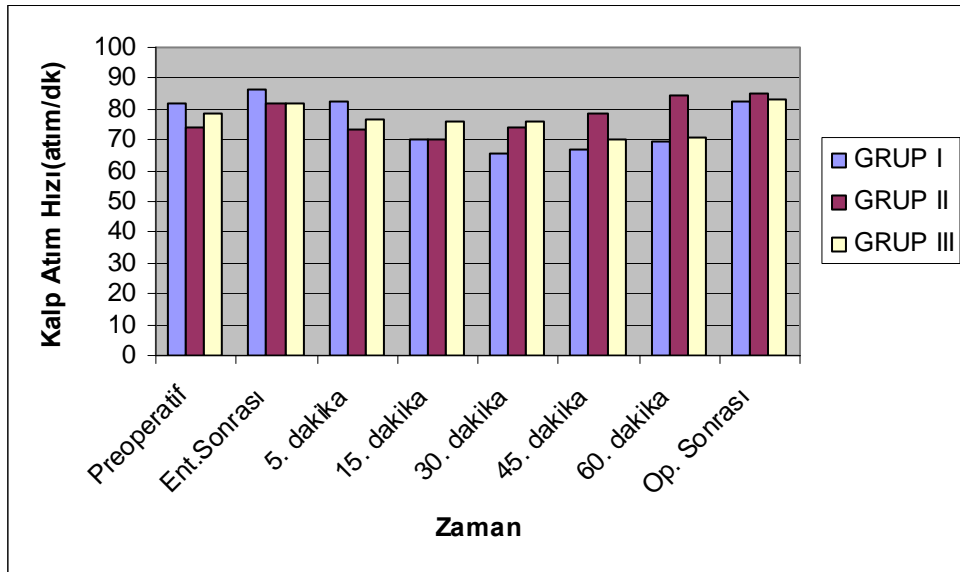
4.3.Olguların perioperatif ölçülen kalp atım hızı (KAH) değerleri

Grupların preoperatif, entübasyon sonrası, 5.,15.,30.,45., 60. dakika ve postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatte ölçülen KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların kalp atım hızları Tablo 8 ve Grafik 4’de gösterildi.

Tablo 8. Olguların Kalp Atım Hızı Değerleri.

Zaman (Dakika)	Grup I	Grup II	Grup III
Preoperatif	82,05±12,35	74,35±11,06	78,35±14,85
Ent.Sonrası	86,50±12,14	82,00±13,71	81,60±16,17
5. dakika	82,70±10,67	73,45±11,97	76,80±14,97
15. dakika	70,45±11,73	70,10±11,84	76,05±17,65
30. dakika	65,27±7,75	74,00±14,87	76,27±15,07
45. dakika	66,66±4,97	78,28±17,54	70,00±9,76
60. dakika	69,50±7,32	84,66±24,41	71,00±12,35
Op. Sonrası	82,15±21,97	85,25±12,56	83,10±15,67
1.saat	80,12±13,21	82,43±10,50	84,23±13,21
2.saat	79,41±9,32	83,27±15,23	84,33±17,02
3.saat	80,43±10,3	79,11±13,02	86,34±11,45
6.saat	83,35±14,05	80,26±11,80	85,76±5,3
12.saat	82,21±8,70	82,37±12,33	87,22±10,09
24.saat	81,33±10,06	80,90±9,30	82,44±14,51

Grafik 4. Perioperatif Kalp Atım Hızı Değerleri.



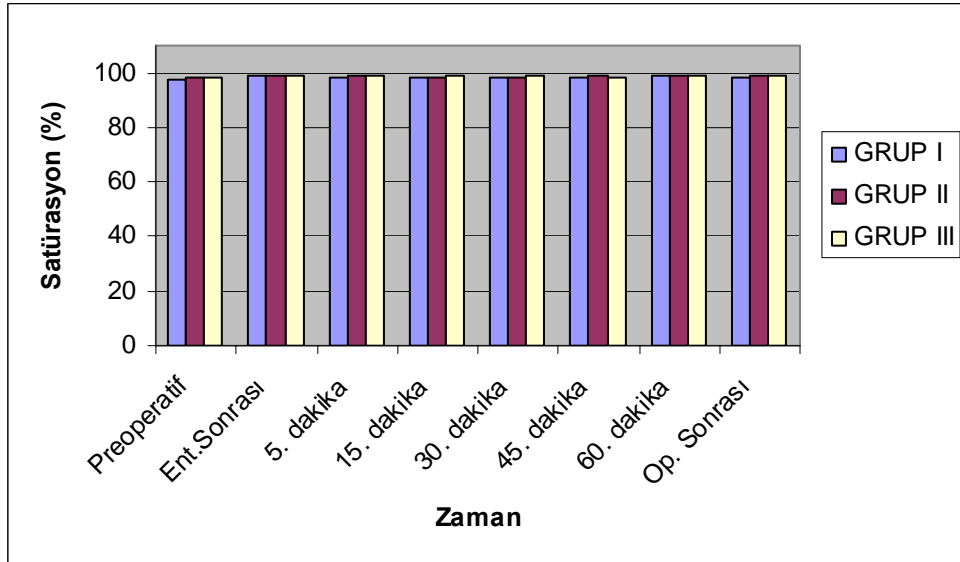
4.4.Olguların ölçülen satürasyon değerleri

Grupların preoperatif, 5.,15.,30.,45. ve 60. dakikada ölçülen satürasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların satürasyon değerleri Tablo 9 ve Grafik 5’de gösterildi.

Tablo 9. Grupların Oksijen Satürasyon (%) Değerleri (Ort±SS).

Zaman (Dakika)	Grup I	Grup II	Grup III
Preoperatif	97,90±1,37	97,95±1,82	98,10±1,55
Ent.Sonrası	98,85±1,03	98,90±1,02	143,95±201,25
5. dakika	98,50±1,14	98,65±1,03	98,95±0,94
15. dakika	98,30±1,12	98,60±0,94	98,90±0,96
30. dakika	98,33±0,97	98,33±1,11	98,88±0,90
45. dakika	98,33±1,22	98,71±1,25	98,62±0,51
60. dakika	98,75±0,95	98,66±1,15	98,75±0,95
Op.Sonrası	98,55±1,14	98,65±1,18	98,75±1,20

Grafik 5. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri.



4.5.Olguların postoperatif ağrı VAS skoru ortalama değerleri

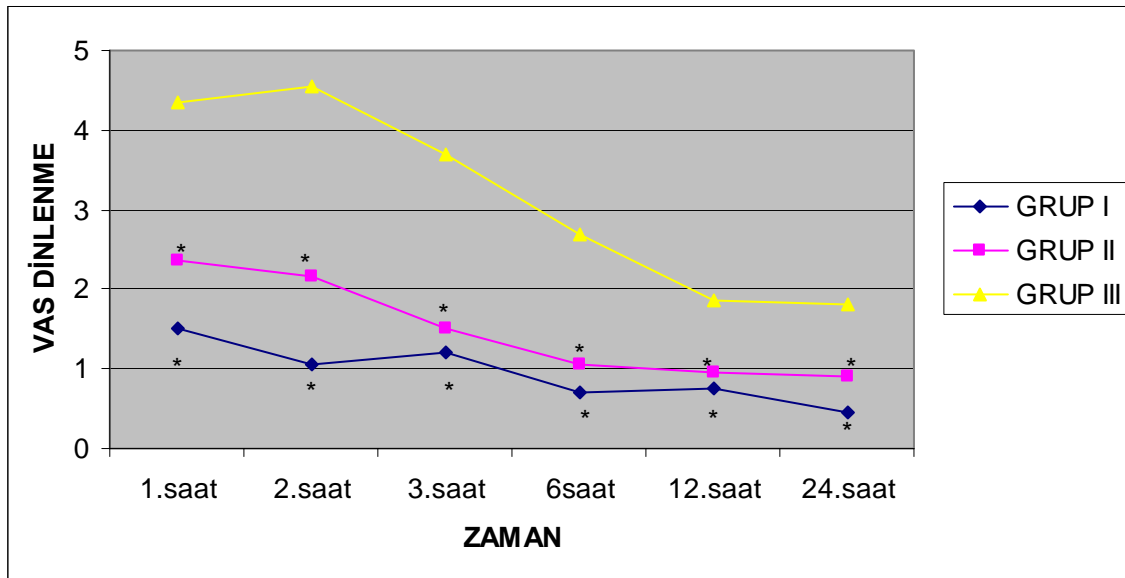
4.5.1.Olguların postoperatif dinlenme anındaki ağrı VAS skoru değerleri

Grupların postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saatlarda dinlenme anında kaydedilen vizüel analog skala değerleri grup I'de grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sırasıyla $p=,000$, $p=,000$, $p=,000$, $p=,000$, $p=0,002$, $p=0,001$). Grup II'de grup III'e göre 1.,2.,3.,6.,12. ve 24.saatlarda kaydedilen vizüel analog skala değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sırasıyla $p=0,017$, $p=,000$, $p=,008$, $p=0,000$, $p=0,013$, $p=0,043$). Grup I'de grup II'ye göre daha düşük VAS değerleri görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grupların dinlenme anındaki VAS değerleri Tablo 10 ve Grafik 6'da gösterildi.

Tablo 10. Olguların Postoperatif Dinlenme Anındaki VAS Skorları (Ort±SS).

Zaman	Grup I	Grup II	Grup III
1.saat	1,50±1,90	2,35±2,36	4,35±2,39
2.saat	1,05±1,43	2,15±1,98	4,55±1,90
3.saat	1,20±1,79	1,50±1,57	3,70±1,71
6.saat	0,70±1,12	1,05±1,27	2,70±0,80
12.saat	0,75±0,85	0,95±1,05	1,85±0,98
24.saat	0,45±0,88	0,90±1,33	1,80±1,19

Grafik 6. Olguların Postoperatif Dinlenme Anındaki VAS Skoru Değişimi.(Ort±SS)



* Grup III'e göre karşılaştırma, $p<0,05$

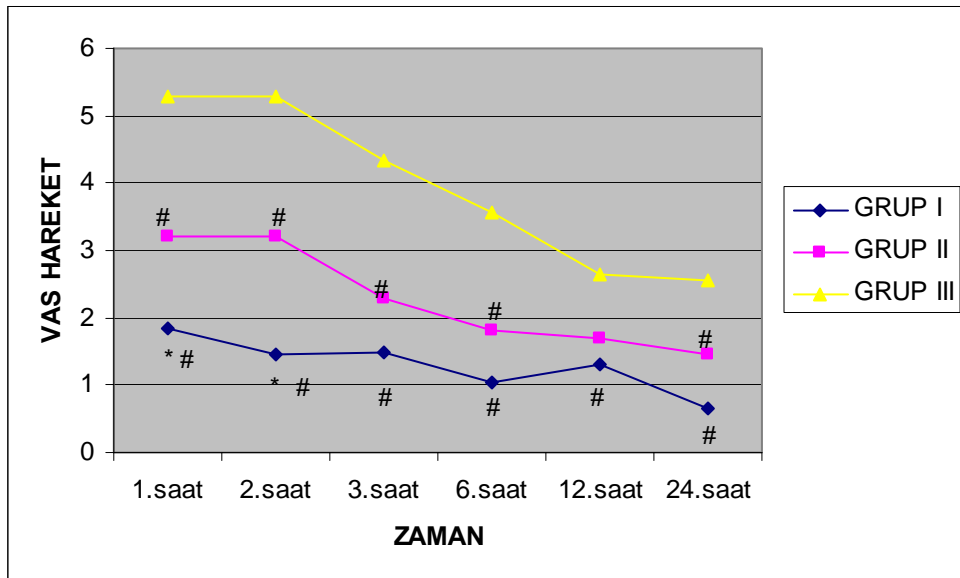
4.5.2. Olguların postoperatif hareket anındaki ağrı VAS skoru değerleri

Grupların postoperatif 1., 2.,3., 6., 12. ve 24.saatlarda hareket halinde kaydedilen vizüel analog skala değerleri grup I’de grup III’e göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sırasıyla p= 0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,002, p=0,000). Grup II’de grup III’e göre 1., 2., 3., 6. ve 24.saatlarda kaydedilen vizüel analog skala değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sırasıyla p=0,000, p=,0009, p=0,008, p=0,000, p=0,042). Postoperatif 1. ve 2.saatte grup I grup II’ye göre vizüel analog skala değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sırasıyla p=0,01, p=0,033). Grupların hareket halindeki VAS değerleri Tablo 11 ve Grafik 7’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Olguların Postoperatif Hareket Halindeki VAS Skoru Değerleri (Ort±SS)

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
1.saat	1,85±2,30	3,20±2,93	5,30±2,77
2.saat	1,45±1,82	3,21±2,59	5,30±1,92
3.saat	1,50±2,11	2,30±2,29	4,35±1,84
6.saat	1,05±1,35	1,80±1,43	3,55±0,99
12.saat	1,30±1,08	1,70±1,45	2,65±1,26
24.saat	0,65±1,22	1,45±1,79	2,55±1,39

Grafik 7. Olguların Postoperatif Hareket Halindeki VAS Skoru Değişimleri.



* Grup II’e göre karşılaştırma, p<0,05

Grup III’e göre karşılaştırma, p<0,05

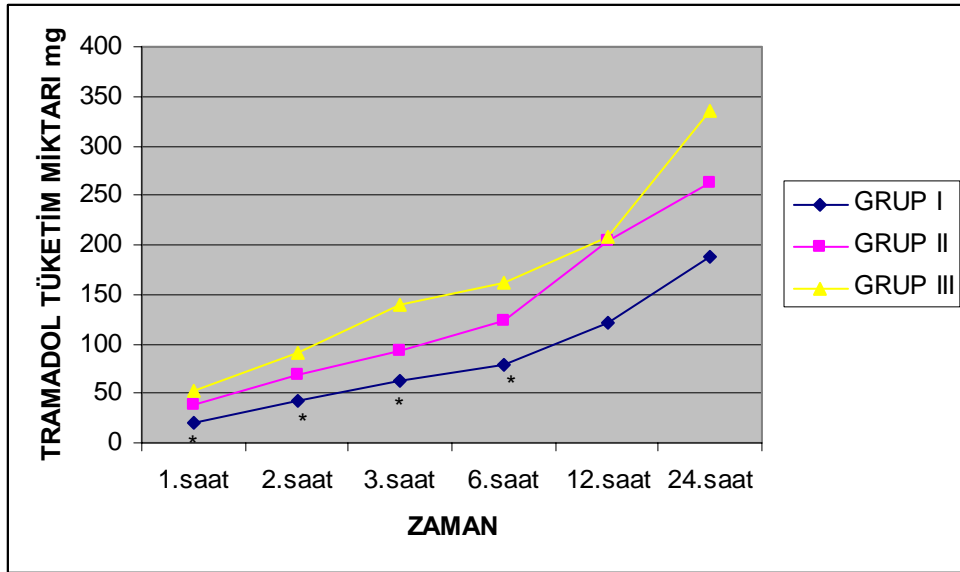
4.6. Olguların Postoperatif Tramadol Tüketim Miktarı

Grupların postoperatif tramadol tüketim miktarları incelendiğinde; grup I grup III'e göre postoperatif 1., 2., 3., 6.saatlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,02$, $p=0,016$, $p=0,007$, $p=0,021$) ($p < 0,05$). Tüm gruplar arasında postoperatif 12. ve 24. saatlerdeki tramadol tüketim miktarları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların postoperatif tramadol tüketim miktarları Tablo 12 ve Grafik 8'de gösterildi..

Tablo 12. Olguların Postoperatif Tramadol Tüketim Miktarı (mg) (Ort±SS).

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
1.saat	21,00±30,07	39,00±42,78	52,00±31,38
2.saat	42,00±47,19	69,00±55,99	90,00±55,63
3.saat	62,00±59,08	93,00±71,16	139,50±98,64
6.saat	79,00±66,64	123,33±94,12	161,05±112,04
12.saat	122,10±91,86	204,44±154,24	208,42±129,84
24.saat	187,00±144,26	263,00±195,98	335,00±241,99

Grafik 8. Olguların Postoperatif Tramadol Tüketim Miktarı.



* Grup III'e göre karşılaştırma, $p < 0,05$

4.7.Olguların postoperatif sedasyon skoru ortalama değerleri

Olguların postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24. saat sedasyon skoru değerleri 0 idi. Hiçbir olguda derin sedasyon gözlenmedi. Gruplar sedasyon skoru açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 13) ($p>0.05$).

Tablo13. Olguların Postoperatif Sedasyon Skoru Ortalama Değerleri (Ort±SS).

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
1.saat	0,60±0,68	0,60±0,68	0,50±0,60
2.saat	0,10±0,30	0,10±0,30	0,05±0,22
3.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
6.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
12.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
24.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00

4.8. Postoperatif Ek Analjezik Gereksinimi

Postoperatif ilk 24 saatte ek analjezik gereksinimi olan olgu sayısı grup I’de 1, grup II’de 3, grup III’de 6 olarak belirlendi. Grupların postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24. saat ek analjezik ihtiyaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14) ($p>0,05$).

4.9. Postoperatif Yan Etkiler

Postoperatif görülen yan etkiler bulantı ve kusma olup; grup I’de 2, grup II’de 2 ve grup III’de 1 hastada gözlendi. Ancak istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14) ($p>0,05$).

Tablo 14. Postoperatif yan etkiler.

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
Ek Analjezik Gereksinimi	1	3	6
Bulantı	2	2	1

5. TARTIŞMA

Artroskopik diz cerrahisinden sonraki ağrıyı ve intraartiküler analjezinin kalitesini etkileyen faktörler; hastanın preoperatif dönemdeki ağrı düzeyi, anestezi yöntemi, cerrahi prosedürün tipi, operasyonun süresi, manüplasyonun kalitesi, intraartiküler enjekte edilen volüm miktarı, vazopressör ajan ilavesi ve turnike indirilmeden önceki enjeksiyon zamanını içerir(59). Birçok çalışmada bu detayların kaydedilmemesi, premedikasyonda ve peroperatif dönemde kullanılan analjeziklerin farklılığı gibi nedenlerle çalışmaları birbiri ile karşılaştırmak güçtür.

Artroskopide birçok postoperatif analjezi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar arasında sistemik yolla uygulanan analjezik ajanlar, nöroaksiyel bloklar (hem anestezi hem de analjezi amacıyla), lokal anestezi infiltrasyonu ve intraartiküler anestezi ajan ve/veya analjezik ajanların uygulaması sayılabilir(60-66).

İntraartiküler analjezi amacıyla yaygın olarak lokal anestezi ve opioidler kullanılmaktadır (61-66). Bupivakain bu amaçla en fazla kullanılan lokal anestezi ajandır. İntraartiküler bupivakain artroskopik menisküs rezeksiyonlarından sonra 1989'dan beri efektif ve güvenli bir analjezik olduğu gösterilmiştir (67-70). İntraartiküler analjezinin etkin olması uygulanan dozlarda ajanın yan etkisinin minimal ya da çok az olması gibi avantajları vardır. Bu nedenlerle kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

Levobupivakain rasemik bupivakainin S(-) izomeri olan uzun etkili, amid grubu yeni bir lokal anestezi ajandır. Klinik çalışmalar levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozda bupivakaine büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında levobupivakainin kardiyak ve MSS toksisitesinin bupivakainden daha az olduğu gösterilmiştir (58).

Çalışmalarda intraartiküler yoldan uygulanan ajanların uygulama zamanları da karşılaştırılmıştır. İntraartiküler yoldan uygulanan ajanın lokal dokulara bağlanması artırmak için, intraartiküler enjeksiyon ile turnikenin indirilmesi arasında analjezi süresi açısından pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda 22 ml hazırladığımız volümün, cerrahi başlangıçta 5 ml'si insizyon yerlerine ciltaltı olarak ve geri kalan 17 ml'si operasyon bitiminde turnike indirilmeden 10 dk önce intraartiküler olarak enjekte edildi. Bu 10 dakikalık süre intraartiküler verilen opioid ile opioid reseptörlerinin etkileşimi için gerekli olan süre olarak öngörülmektedir (71,72).

Yapılan çalışmalarda operasyonda uygulanan prosedürün tipi ile postoperatif ağrı yakınması ve operasyon süresi ile postoperatif ağrı şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (73). Bu nedenle çalışmamızda meniskopati tanısı alan gününbirlik cerrahi

olguları ile sınırlandırılmış olup ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu, osteokondritis dissekans gibi uzun süreli cerrahi girişimler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Gruplar arasında operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmalarda intraartiküler ve ciltaltı toplam uygulanan volümler yapılan çalışmalara göre 20 ila 40 ml arasında değişmektedir (73,74). Jones ve arkadaşları (75) radyoopak boyanın intraartiküler yayılımını, sürekli düşük volüm (10 ml/2,5 saat) ve aralıklı yüksek volüm (10ml) bolus enjeksiyonunu etkinlik açısından karşılaştırmış. Yüksek volüm bolus enjeksiyonunun tüm diz kompartmanlarına yayılarak daha iyi bir ağrı kontrolü sağlayacağı gözlenmiş. Bu yüzden intraartiküler bloklarda geniş volümler gerektiğinden düşük toksisite potansiyeli olan levobupivakain ilk tercih olabilir (76). Biz çalışmamızda tüm olgulara 20 ml volüm kullandık. Çalışmalarda bu faktörler standardize edilemediği için farklı sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu etkenleri en aza indirebilmek için çalışmamızda anestezi tipinin standart olması, operasyonun aynı cerrah tarafından yapılması, turnike süreleri ve intraartiküler uygulanan volümlerin eşit olması sağlandı.

İntraartiküler levobupivakain ile postoperatif ağrı kontrolü sağlanmasına ilişkin yeterli sayıda çalışma olmadığı gibi optimal intraartiküler levobupivakain dozu henüz belirlenmiş değildir. Jacobson ve arkadaşları (77) yaptıkları çalışmada intraartiküler yoldan uygulanan iki farklı levobupivakain konsantrasyonunu (5mg/ml ve 2.5 mg/ml) adrenalin-lidokain (10mg/ml) kombinasyonu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda 5mg/ml konsantrasyonundaki levobupivakainin 2.5 mg/ml levobupivakain ile 10 mg/ml lidokain uygulanmasına göre postoperatif 24 saatlik peryodda daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Karaman ve arkadaşları (78) artroskopik diz cerrahisi girişimlerinde intraartiküler bupivakain ve levobupivakainin postoperatif analjezi süresini ve analjezi gereksinimini karşılaştırmışlar. Her ne kadar levobupivakain uygulanan hastaların VAS değerleri diğer gruptan daha düşük gibi görünse de bupivakaine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında cerrahiden sonraki 24 saatlik total analjezik tüketimi bakımından da fark tespit edilmemiştir. Levobupivakain bupivakainin levo izomeri olarak benzer etki profili olmasına rağmen azalmış kardiyak toksisitesi nedeniyle daha yüksek güvenlik aralığı vardır. Literatürde intraartiküler bupivakainin yüksek dozda uygulanması ciddi yan etkileri olması analjezik etkinliği hakkında bir çelişkiye yol açar. Sonuçta levobupivakaini intraartiküler olarak uygulamak artroskopik diz cerrahisine giren hastaların ağrı tedavisinde iyi bir alternatif olduğunu düşünmüşlerdir.

İntraartiküler lokal anestezi enjeksiyonlarının kullanıldığı literatürler incelendiğinde 1999'dan bu yana intraartiküler lokal anesteziğin görsel olarak kısa etkili ve güçsüz

olduğunu ortaya koymaktadır (79). Bu yüzden biz çalışmamızda lokal anesteziğin yanına güçlü ve kısa etkili opioid olan sufentanili tercih ettik.

İntraartiküler opioidlerin postoperatif analjezide oldukça önemli bir yeri vardır. Bu etkilerinin sistemik değil periferik opioid reseptörleri ile sağlandığı gösterilmiştir. Opioid reseptörler hücre gövdesinde üretilir ve dorsal boynuzdaki santral uca ve periferik doğru taşınır. Bu periferik reseptörler daha sonra lokal doku hasarını takiben aktive olurlar. Periferik opioid reseptörlerinin aktivasyonu inflamasyonun kimyasal mediatörlerinin salınımına bağlıdır. İnflamasyonlu sıçan dokusunda periferik uygulanan düşük doz opioidlerin, periferik opioid reseptörlerini etkileyerek güçlü antinosiseptif etki oluşturdukları gösterilmiştir (80,81).

Literatürlerde postoperatif ağrı için opioidler intraartiküler diğer ajanlara ilave olarak verildiği gibi, sadece opioid verilen çalışmalar da mevcuttur (73,82). Sufentanil hızlı etki başlangıcı ile analjezi sağlamada etkili bir opioiddir. Sufentanil intravenöz, intramüsküler, intratekal, epidural kullanımları mevcut olduğu gibi intraartiküler olarak da kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Vranken ve arkadaşları (74) tanı amaçlı artroskopik diz cerrahisi geçiren olgularda intraartiküler 5mcg, 10mcg ve kontrol grubuna intraartiküler serum fizyolojik verilerek intravenöz 5mcg sufentanil uygulamışlar. İntraartiküler 5 ve 10 mcg sufentanil uygulanmasını intravenöz sufentanille karşılaştırmışlar. 5 ve 10 mcg iki doz arasında fark gözlemlenmemişlerdir. Sufentanil lipofilitesinin bir sonucu olarak etkisi intraartiküler morfine ilişkin gecikmiş etki başlangıcını önleyerek erken başlar. Çalışmalarında analjezinin hızlı başlaması ile cerrahiden sonraki sabaha dek sürmüştür. Tersine intraartiküler olarak uygulanan lokal anesteziğin özellikle bupivakainde olmak üzere analjezik etkisi kısa sürer. İntraartiküler sufentanil gruplarında VAS değerleri düşük saptanmış ve postoperatif analjezik tüketimini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca anesteziden daha hızlı derlenme ile PACU'da kalış süresini kısaltarak hastane yönetiminde ameliyat idaresini kolaylaştırıp tasarruf sağlayacaktır. Bu olgularda analjezi açısından farkın olmaması, tanısal diz artroskopilerinde lokal doku hasarı yoluyla inflamatuvar mediatörlerin minimal düzeyde salınmasına ve vakalardaki ağrının düşük- orta düzeyde olmasına bağlanabilir.

Joshi ve arkadaşlarının (83) daha önceki intraartiküler morfin kullanılan çalışmalarındaki düşük plazma konsantrasyonları, intraartiküler morfin uygulaması sonrası sağlanan analjezinin sistemik absorpsiyonla olmayacağını göstermiştir. Yine Vranken ve arkadaşlarının (74) çalışmasında kullanılan intraartiküler sufentanilin sistemik analjezik etkisi göz ardı edilebilir. Çünkü kontrol grubunun postoperatif daha az ağrı iyileşmesi

olmuş ve intraartiküler sufentanilin analjezik etkisi cerrahiden sonraki sabaha kadar sürmüştür. Sufentanilin yüksek lipofilik özellikte olması sinoviumdan kan dolaşımına hızlı penetrasyonunu sağlar (84). Kesin sonuçlar ancak plazma seviyelerine bakılarak elde edilebilir.

İntraartiküler 5 mcg sufentanil, 3 mg morfin ve plasebonun kullanıldığı bir başka çalışmada Kazemi ve arkadaşları (85) 5 mcg sufentanil ile morfinden daha etkin bir analjezi sağlamışlar ve ek analjezik ihtiyacının da azaldığını belirtmişlerdir. Levobupivakain ile sufentanil kombine ettiğimiz grupta 5 mg/ml levobupivakaine ek olarak 10 mcg sufentanil kullandık ve bu olgularımızda erken postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağladığını gözledik.

Oğuz ve arkadaşları (86) artroskopik diz cerrahisinde yaptıkları bir çalışmada intraartiküler yoldan uygulanan % 0,5 levobupivakain, % 0,5 levobupivakaine ilave edilen 10 mg morfin ve % 0,5 levobupivakaine ilave edilen 100 mg tramadol gruplarını karşılaştırmışlar (83). Bu grupların postoperatif VAS değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlar. İntraartiküler sadece levobupivakain ve levobupivakain-tramadol uygulanan gruplarda etkin bir postoperatif analjezi sağlanabileceği ancak levobupivakaine morfin eklenmesiyle ek analjezik ihtiyacının azalacağı kanısına varmışlar.

Tarhan ve arkadaşlarının (87) çalışmasında ise artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler uygulanan 0,7 mg/kg ketamin, 5 mg ve 2,5 mg morfine eklenmiş 0,7 mg/kg ketaminden oluşan 3 grubun postoperatif VAS skorları ve ek analjezik gereksinimleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak intraartiküler olarak verilen 0,7 mg/kg dozunda ketaminin erken başlayan fakat erken biten, intraartiküler uygulanan 5 mg morfinin ise geç başlayan analjezik etkilerinden dolayı tek başlarına uygulandıklarında uygun bir analjezik olmadıkları ancak 2,5 mg morfine eklenen 0,7 mg/kg ketaminin güvenli ve etkin bir analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır .

Armellin ve arkadaşları (88) artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonlarında intraartiküler 5 mcg sufentanil, 1 mcg/kg klonidin ve ropivakain % 0,5 20 ml bir gruba, diğer gruba da 1 mcg/kg klonidin ve %0,5 ropivakaini sufentanilsiz 20 ml volümde vererek karşılaştırmışlar. Postoperatif ağrı skorları arasında anlamlı fark gösterilememiş fakat sufentanil eklenen grupta ilk saatlerde ek analjezik ihtiyacın çok azaldığını tespit etmişlerdir. Burada sufentanilin yüksek yağda erirliliğinden dolayı analjezik etkisinin hızlı başlangıcından ileri gelmektedir.

Lokal anestezinin maliyet dahil pekçok avantajı vardır. İntaartiküler yaygın lokal anestezi kullanımına rağmen hangisinin etkin ve tercih edilebilir olduğuna dair çok az

konsensus vardır. Çeşitli çalışmalarda prilokain, lidokain, bupivakain, ropivakain ve son zamanlarda levobupivakain kullanıma girmiştir (63,66,76,81). Levobupivakain ropivakain ya da lidokainle karşılaştırıldığında relatif potensi daha yüksektir. Artroskopik literatürlerde bu üç ilacı karşılaştıran çalışma olmamasına rağmen %0,5- %0,75 levobupivakain ile epidural anestezi 5-9 saat, % 0,5- % 1 ropivakain ile 2-6 saat, %1,5- %2 lidokain ile 1-2 saat sürer (89). Heid ve arkadaşları %0,125 levobupivakain ve %0,2 ropivakain ile femoral sinir bloğunu kateter infüzyonuyla diz artroskopisinde benzer analjezi sağlamış, ancak ropivakain tüketimi %67 daha fazla tespit edilmiş. (90).

Gruplarımıza postoperatif uyguladığımız intravenöz HKA cihazı ile tramadol tüketim miktarı incelendi ve levobupivakaine sufentanil eklenen grupta tramadol tüketim miktarının postoperatif ilk 6 saatte en düşük olarak saptandı. Diğer iki grup arasında fark yoktu. Çalışmamızda kullanılan sufentanilin yüksek yağda erirliği, sistemik absorpsiyonunun olabileceğini ve hızlı analjezik etki başlama süresinin de bu özelliğinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Yan etkiler açısından gruplarımız arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmamızda toplam 5 hastada bulantı ve kusma sikayeti gözlemlendi. Bunun dışında hiçbir yan etki gözlemlenmedi.

Ek analjezik gereksinimi karşılaştırıldığında sadece levobupivakain uyguladığımız grupta 3, levobupivakaine sufentanil eklediğimiz grupta 1 ve serum fizyolojik uyguladığımız grupta 6 hastamızda erken postoperatif dönemde (ilk 30 dak.) ek analjezik ihtiyacı gözlemlendi.

Çalışmamızda postoperatif VAS değerleri arasında serum fizyolojik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Sufentanilin levobupivakaine eklenmesi VAS değerlerini azaltmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunu çalışmadaki vaka sayısının azlığına bağlayabiliriz. Ayrıca 24 saatte tüketilen toplam tramadol tüketim miktarları Grup I ve II'de Grup III'e göre düşük saptanmasına rağmen yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmadaki vaka sayısının artırılması istatistiksel açıdan sonuçları anlamlı hale getirebilir. Bu çalışmadaki bulgularımız intraartiküler levobupivakainin ve levobupivakaine kombine edilmiş sufentanilin artroskopik diz cerrahisi sonrası postoperatif ağrı ve tramadol tüketimini azaltmakta faydalı olduğunu göstermektedir. Ancak vaka sayılarının daha fazla olduğu çalışmaların yapılmasında fayda vardır.

6. SONUÇ

Artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler levobupivakain, levobupivakain ve sufentanil kombinasyonunun serum fizyolojik uygulanan gruba karşın etkin bir postoperatif analjezi sağladığı ancak levobupivakaine sufentanil eklenmesiyle postoperatif erken saatlerde daha iyi ağrı kontrolü sağladığı ve ek analjezik tüketim miktarını azalttığı saptandı. Postoperatif ilk 6 saatte intraartiküler levobupivakain ve sufentanil kullanımının artroskopik diz cerrahisinde kolay uygulanan basit, efektif, güvenilir ve iyi tolere edilen bir analjezi yöntemi olduğu kanısındayız.

7. ÖZET

Artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler uygulanan levobupivakain ve sufentanilin postoperatif tramadol tüketimine etkisi

Artroskopik diz cerrahisinde eklem içine lokal infiltrasyon ile uygulanan levobupivakain ve sufentanilin postoperatif tramadol tüketimine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Etik kurul ve hastaların yazılı onayı alınarak diz artroskopisi yapılacak 18- 65 yaş arası, ASA I- II risk grubunda 60 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara standart genel anestezi induksiyon ve idamesi uygulanarak 3 gruba ayrıldı. Grup I'de % 0,5 levobupivakain 22ml, Grup II' de % 0,5 levobupivakain + 10mcg sufentanil 22 ml, Grup III'de serum fizyolojik 22 ml volümde hazırlanarak 5 ml'si operasyon başında ciltaltı, 15 ml'si intraartiküler olarak turnike indirilmeden 10 dk önce intraartiküler uygulandı ve anestezi sonlandırıldı. Peroperatif hemodinamik parametreler izlendi. Postoperatif 1., 2., 3., 6., 12. ve 24.saat VAS skorları, sedasyon skorları, hasta kontrollü analjezi cihazı takılarak tramadol tüketimi, yan etki olup olmadığı, ek analjezik gereksinimi takip edildi. VAS 4 ve üzerindeki ek analjezik uygulandı.

Grupların demografik ve hemodinamik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplarda postoperatif analjezi değerlendirildiğinde; postoperatif 1.,2.,3.,6.,12. ve 24.saatlerde dinlenme ve hareket anında kaydedilen VAS değerleri grup I'de grup III'e göre, Grup II'de Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Grup I ve II VAS değerleri dinlenme anında birbirine yakın fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0,05$) hareket anında 1. ve 2. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Grupların postoperatif tramadol tüketim miktarları incelendiğinde; grup I grup III'e göre postoperatif 1., 2., 3 ve 6. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Tüm gruplar arasında postoperatif 12. ve 24. saatlerdeki tramadol tüketim miktarları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sedasyon düzeyleri ve ek analjezik gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler levobupivakain, levobupivakain+ sufentanil uygulamalarının etkin bir postoperatif analjezi sağladığı ancak levobupivakaine sufentanil eklenmesiyle postoperatif erken saatlerde daha iyi ağrı kontrolü sağladığı ve ek analjezik tüketim miktarını azalttığı saptandı.

8. SUMMARY

It is aimed to evaluate the effect of intraarticular levobupivacaine and sufentanil on postoperative pain and tramadol consumption in arthroscopic knee surgeries.

After approval of Local Ethical Committee and written patient informed consent, ASA I-II, 18-65 years old 60 patients scheduled for arthroscopic knee surgery were enrolled into the study. All of the patients were applied standardised general anesthesia induction and management protocol and divided into three groups randomly. 10 mg levobupivacaine in 20 ml to Group I, 10 mg with 10mcg sufentanil levobupivacaine in 20 ml to Group II and 20 ml saline was applied before tournement deflation intraarticularly. VAS and sedation scores, tramadol consumption with patient controlled analgesia device at 1., 2., 3., 6., 12., and 24. hours, side effects and additional analgesic requirement reported. Additional analgesic was applied to the ones VAS > 4.

When groups' demographics and haemodynamics were evaluated, there is no statistically significant difference reported ($p > 0,05$). When the postoperative analgesia of the groups was evaluated, VAS scores of rest and movement were statistically significant between Group I –III and Group II-III at 1., 2., 3., 6., 12. and 24. hours ($p < 0,05$). Group I and II VAS scores were approximate but not statistically significant at rest ($p > 0,05$) 1. And 2. hours VAS scores at movement was statistically significant ($p < 0,05$). When groups' postoperative tramadol consumption was evaluated, Group I postoperative 1., 2., 3. and 6. hours results were statistically lower than Group III ($p < 0,05$). There was no statistically significance between all of the groups at postoperative 12. and 24. hours ($p > 0,05$). There was no statistically significance between all of the groups sedation scores and additional analgesic need There was no statistically significance between all of the groups ($p > 0,05$).

It is thought that intraarticular levobupivacaine and sufentanil + levobupivacaine provided effective postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery however sufentanil addition to levobupivacaine provided better pain control at early postoperative six hours and reduce additional analgesic consumption.

9. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı' ndaki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖGÜN, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd.Doç.Dr.Hale BORAZAN ve bu dönemde desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Ünitesi ve Ağrı Bilim Dalı' nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve canım aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Banu BARAN

10. KAYNAKLAR

1. Ege R. Diz Sorunları Dizgi- Baskı Ankara 1998; 783-788.
2. Lanny L. Johnson, MD Diagnostic And Surgical Arthroscopy Of The Shoulder. Michigan State University Mosby, 1993.
3. Lök V: Meniskal patolojilerin tedavisinde tarihsel gelişim ve güncel durum. *Acta Orthop Traum Turc.* 1997; 5:389.
4. Esener Z. *Klinik Anestezi.* 3.Baskı, Ankara: Logos yayıncılık, 2004.
5. Erdine S. Ağrı Semptomları ve Tedavisi 2.Baskı. İstanbul, Gizben Matbaacılık, 2003.
6. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
7. Kofralı G.: Anesteziye Temel Konular. Bursa, Nobel Kitabevi, 2003.
8. Katz N., Ferrante FM, Nociception. Postoperative pain manegament. New York, Churchill Livingstone, 1993, 485- 516.
9. Fields HL: Pain. McGraw Hill USA, 1987.
10. Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ: *Management of Acute Postoperative Pain.* Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anesthesia, 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott company: 1995.
11. Morgan EG, Mikhail SM. *Clinical Anaesthesiology.* Second Edition. Appleton and Lange. 1996.
12. Önal A. Algoloji . Nobel Kitabevi 2004: 7-8.
13. Dahl JB, Kehlet H: Postoperatif pain and its management. In: Mc Mahon SB, Koltzenburg M(Eds), Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elseiver- Churchill Livingstone, 2006: 635- 651.
14. Özatamer O., Alkış N.: Anesteziye Güncel Konular, Nobel Kitabevi 2002:516-517.
15. A. Yücel: Postoperatif Analjezi, 1.Baskı, Mavimer Matbaacılık, 2004:27-28.
16. Collier CE. *Pain Management in the Pacu.* Jacobsen WK. Manuel of post Anesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company, 1992; 195–211.
17. Erdine S. Ağrı. Nobel Kitabevi, 2007.
18. Cousins.M.J.et.al:Reg. Anesth Pain Med 2000:25:6,21.
19. Katz J.: Pain begets pain: prediktörs of long-term phantomlimb pain and post-thoracotomy pain.Pain Form 1997; 6: 140-144.
20. Egan KJ: What does it mean for a patient to be in control? In. Patient- controlled analgesia (Eds): Ferrante FM, Ostheimer GW, Covino BG, Combridge: Blackwell Scientific Publication 1990; 17-26.

21. Erdine S: Opioid Analjezikler. In: Erdine S(ed): Ağrı Nobel Matbaacılık, 2002, pp: 496-511.
22. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 9.Baskı, 2.Cilt, Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic.Ltd. Sti. 2000; 986-987.
23. Miyoshi HR, Leckband SG: Systemic opioid analgesics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC(eds): *Bonica's Management of Pain*. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2001, pp: 1682- 1709.
24. Austrup ML, Koren G: Pain control in the preoperatif period. Analgesic agents fort he postoperatifve period. *Surg Clin North Am* 1999;79(2): 253-273.
25. Pasternal GW: Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Nöropharmacol* 1993; 16:1-18.
26. Reisine T, Pasternak G: Opioid analgesics and antagonists.. In: Hardman JG, Limbard LE (eds). *Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics*, 9th ed, Mc Graw- Hill, New York, 1996, pp:521-555.
27. Bailey PL: *Clinical Pharmacology and Applications of Opioid Agonists*. In: Bowdle TA, Horita A, Karasch ED (eds): *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*. New York Chuchill Livingstone, 1994,pp: 83-117.
28. Duggan AW, North RA: Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 219-281.
29. Kayaalp O. Opioid Analjezikler Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakolojii, 10.Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi. 2002; 916-937.
30. Bovill JG, Boer F. Opioids in cardiac anesthesia in Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN, eds. *Cardiac Anesthesia*, 4th edition, Philadelphia; W.B. Saunders Co. 1999; 573-609.
31. Collins VJ. Intravenous anesthesia: Narcotic and Neuroleptic- narcotic agents. In: Collins VJ(Ed). *Principle of anesthesiology*. 3th ed. Philadelphia: Lea and Febiger Co; 1993: 701-733.
32. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S(Editör) Ağrı. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2002: 118-135.
33. Kayhan Z. Ayaktan Yapılacak Girişimlerde Anestezi. *Klinik Anestezi*, 2.baskı,logos yayıncılık,1997: 604-606.
34. Miller RD(1994) *Opioids Anesthesia*, fourth edition, Miller RD (Ed) Churchill Livingstone Inc, New York,1994:490.
35. Bailey PL. Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD ed. *Anaesthesia*, 4th edition. Churchill Livingstone, 1994; 291-388.
36. Biası G, Manca S., Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, 1998; 13: 13-19.

37. Hardman JG, Limbird LE. Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA.Ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001: 291-621.
38. Kesrikoğlu A, Duman A, Öğün C. Epidural anestezide bupivakain-tramadol kombinasyonunun bupivakain-fentanil ve bupivakain ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 2002; 10(2): 105-110.
39. Pang WW, Mok MS, Chang Dp, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*, 1998; 23: 580-583.
40. Pang WW, Huang PY, Chang Dp, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, 1999; 24: 246-249.
41. Foster DO, Frydman DO. Measurement of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline. *Can J Physiol Pharmacol*, 1978; 28: 138-143.
42. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*, 1997; 54(6): 643- 652.
43. Lehmann KA: Tramadol in acute pain. *Drugs* 53: 25-33, 1997.
44. Cosmann M, Kohnan C, Langford R, Mc Cartney C: Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data drug from surveillance. *Drugs* 53: 50-62, 1997.
45. Besson JM, Vickers MD: Tramadol analgesia: Surgery in research and therapy. *Drugs* 47: 1-2,1994.
46. Wilder- Smith CH,Schimke J,Osterwalder B, Senn J:Oral tramadol,a mü opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology* 5:141-146,1994.
47. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56:355-362.
48. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine:a new safer long acting local anaesthetic Agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8:861-76.
49. R. H. Smith, J. C. Sanders. Safe dose of levobupivacaine (Chirocaine®) in caudal analgesia in children.*British Journal of Anaesthesia*, 2003, Vol. 90, No. 3 400-401.
50. Bhatt SH. Levobupivacaine: A stereo-selective amide local anesthetic. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*;2001.
51. Norwalk CT. Chiracaine (levobupivacaine) anesthetic extends use to post-op pain management. *Doctor's Guide*. 2000. <http://www.docguide.com/dg.nsf>.
52. Levobupivacaine (editorial). 2006. [http://metagenics.com/resources/imc/One Medicine Prof/Prof Drugs/Levobupivacaine](http://metagenics.com/resources/imc/One_Medicine_Prof/Prof_Drugs/Levobupivacaine).
53. McLeod OA ,Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56:331-41.
54. Huang YF, Pryor ME, Mather LE. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797 -804.

55. Van F, Roln PE, Brennan N. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med* 1998; 23: 48.
56. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59:53 1-579.
57. McLeod OA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001 56: 331-41.
58. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol*, 2001; 67: 20-3.
59. Tekin Ö, Ongun B, Kafestiler K. Diz Artroskopisinde İntraartiküler Morfin ve Neostigmin Postoperatif Analjeziye Etkisi. *Anestezi Dergisi*, 2002; 10 (1): 23 – 26.
60. Çitil S, Artroskopik diz cerrahisi uygulanan gününbirlik hastalarda intratekal ve intramüsküler morfinin stres yanıt ve postoperatif analjezi üzerine etkileri. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Anesteziyoloji A.D. Adana. 2003.
61. Raj N, Sehgal A, Hall JE, Sharma A, Murrin KR, Groves ND. Comparison of the analgesic efficacy and plasma concentrations of high-dose intra-articular and intramuscular morphine for knee arthroscopy, *Eur J Anaesthesiol*, 2004; 21(12):932-937.
62. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts J. Continuous epidural infusion of large concentration/small volume versus small concentration/large volume of levobupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 2003; 96:796-801.
63. Jacobson E, Forssblad M, Rosenberg J, Westman L, Weidemhielm L, Can local anesthesia be recommended for routine use in elective knee arthroscopy? A comparison between local, spinal and general anesthesia. *Arthroscopy* 2000; 16:183-190.
64. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Andrew Moore R, No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. *Pain*. 2002; 98:269-275.
65. Rosseland LA, Stubhaug A, Grevbo F, Reikeras O, Breivik H Effective pain relief from intraarticular saline with or without morphine 2 mg in patients with moderate-to-severe pain after knee arthroscopy: a randomized, double-blind controlled clinical study. *Acta Anesth. Scand.* 2003; 47:732-738 39.
66. Santanen U, Raitoma P, Luurila H, Erkola O. Intra-articular ropivacaine injection does not alleviate pain after day-case knee arthroscopy performed under spinal anaesthesia. *Ann Chir Gynaecol* 2001; 90:47-50.
67. Ates Y, Kinik H, Binnet MS, Canakci N, Kecik Y Comparison of prilocaine and bupivacaine for post-arthroscopy anaesthesia: a placebo controlled double blind trial. *Arthroscopy* 1994; 10:108- 109.
68. Shiwa SS, MacLeod BA, Day B Intraarticular bupivacaine after arthroscopic meniscectomy: a randomized double-blind study. *Arthroscopy* 1989; 5:33-35.
69. Allen GC, St Amand MA, Lui AC, Johnson DH, Lindsay MP Post-arthroscopy anaesthesia with intraarticular bupivacaine/morphine. *Anesthesiology* 1993; 79:475-480.
70. Khoury GF, Chen AC, Garlan DE, Stein C Intraarticular morphine, bupivacaine and morphine/bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992;77:263-266.

71. Joshi GP, McCarol SM, O'Brien TM, Lenance P. Intra-articular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1993; 76:333-336.
72. Katz JA, Knaeding CS, Hill JR, Henthom TK. The pharmacokinetics of bupivacaine injected intraarticularly after knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1988; 7:871-875.
73. Stein C., Comissel K., Haimerl E., Yassouridis A., Lehrberger K., Herz A et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *New Eng J Med* 1991; 325: 1123-26.
74. Vranken JH, Kris CP, Vissers CP, Jongh R, Heylen R. Intraarticular sufentanil administration facilitates recovery after day-case knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001 92: 625-8.
75. Jones RE, Gottlieb J, Kaiser B, Folf J, Van Hal M. Comparison of two delivery methods of local anesthetic distribution after intra-articular knee injection. *Orthopedics* 2006; 29:439-442.
76. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: Are they clinically different? *J Clin Anesth* 2005; 19: 247-268.
77. Jacobson E, Assareh H, Cannerfelt R, Anderson RE, Jakobsson JG. The postoperative analgesic effects of intra-articular levobupivacaine in day-case arthroscopy of the knee: a prospective randomized, double-blind clinical study. *Knee surg sports traumatol arthrosc* 2006; 14:120-124.
78. Karaman Y, Kayalı C, Öztürk H. A comparison of analgesic effect of intraarticular levobupivacaine with bupivacaine following knee arthroscopy. *Saudi Med J* 2009; Vol.30(5): 629-632.
79. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl LB (1999) A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 24:430-437.
80. Jorish JL, Dubner R., Hargreaves KM. Opioid Analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. *Anesth Analg* 1987;66: 1277-81.
81. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993;76: 182-91.
82. Heard SO, Edward WT, Ferrari D, Hana D, Wong PD, Liland A et al. Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double blind study. *Anesth Analg* 1992; 74:822-6.
83. Joshi GP, Macroll SM, Cooney CM, Blunnie WP, O'Brien TM, Lawrence AJ. Intraarticular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surgery(Br)* 1992; 74:749-51.
84. Ellmauer S. Sufentanil: an alternative to fentanyl, alfentanil. *Anaesthesist* 1994; 43: 143-58.
85. Kazemi AP, Rezazadeh S, Gharacheh HR. Pain relief after arthroscopic knee surgery- intraarticular sufentanil vs morphine. *Middle East J Anesthesiol* 2004; 17: 1099-112.
86. Oguz T. Artroskopik Diz Cerrahisinde İntraartiküler Uygulanan Levobupivakain Morfin ve Tramadol Kombinasyonlarının Postoperatif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana 2007.

87. Tarhan Ö. Artroskopik Cerrahi Girişim Uygulanan Günübirlik Hastalarda İnterartiküler Uygulanan Farklı Ajanların Postoperatif Analjezi Kalitesi ve Ek Analjezik Ajan İhtiyacı Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana 2003.
88. Armellini G., Nardacchione R., Ori C. Intra-articular sufentanil in multimodal analgesic management after outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective, Randomized, double-blinded study. *The Journal of Arthroscopy and related Surgery*, ugust 2008; 24:909-913.
89. Salinas FVi Liu SL, Scholz AM. Analgesics: Ion channel ligand / sodyum channel blockers/ local anesthetics. In: Evers AS, Maze M, eds. *Anesthetic pharmacology*. Philadelphia: Churchill Livinstone, 2004; 507- 535.
90. Heid F, Müller N, Piepho T, et al. Postoperative analgesic efficacy of peripheral levobupivacaine and ropivakain: A prospective randomized double-blind trial in patients after total knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2008; 106: 1559-1560.