

DİPİRON İLE DİPİRON+DİAZEPAM'IN POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Yazarlar
MEHMET CENK BELİBAĞLI
ÖMER ULUÇAY**



BİDGE Yayınları

**DİPİRON İLE DİPİRON+DİAZEPAM'IN POSTOPERATİF
ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yazarlar: MEHMET CENK BELİBAĞLI, ÖMER ULUÇAY

ISBN: 978-625-372-633-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 24.03.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ağrı Fizyopatolojisi :	3
2.1.1 Ağrı Oluşum Teorileri.....	3
2.1.2 Ağrılı Uyaranlar, Ağrı Mediatör ve Reseptörleri:.....	12
2.1.3 Ağrı İletim Yolları	14
2.1.4 Santral Nörofizyolojik Ağrı Mekanizmaları	23
2.2 Ağrıda Klinik	25
2.2.1 Ağrıya Cevap	25
2.2.2 Ağrının Sınıflandırılması	30
2.2.3 Görsel Analog Ağrı Ölçeği	34
2.2.4 Kanserli Hastalarda Ağrı.....	36
2.3 Ağrı Sendromu Tedavisi	39
2.3.1 Genel Yaklaşım.....	39
2.3.2 Ağrı Yönetimi	40
2.3.3 Tedavide Nörofarmakoloji.....	43
2.3.4 Cerrahi Ağrı Tedavisi.....	49
2.3.5 Rejyonel Anestezi	51
2.3.6 Analjezikler	58
2.3.7 Anksiyolitik Hipnosedatifler (Diazepam).....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	1
4. BULGULAR.....	4
5. TARTIŞMA	1
6. SONUÇ	1
Kaynakça.....	1

1. GİRİŞ

“ Hekim bazen tedavi eder, çoğu zaman ağrısını dindirir, ama her zaman teselli eder”

Hipokrat.

Ağrı bir sendromdur. Hekime başvurmayı gerektirmeyecek bir şekilde yaşamın hemen her döneminde her insan ağrı ile tanışır. Kişi ağrıdan kurtulmanın çaresini genel kültür içinde kendi deneyimi ile bulmaya çalışır, kısmen de başarılı olur. Ancak önemli durumlarda hekime başvurmak zorunda kalır.

Ağrı bir anlamda filozofik bir çağrışımı da beraberinde getirir. Bizim burada konu edindiğimiz ağrı “felsefi ve tasavvufi ağrı” (gönül ağrısı) değil ve fakat somatik ağrıdır ve özellikle de klinik belirtileri gözlenen ağrı tipidir. Ağrı sözcüğünün bu kapsamlı anlamı felsefi yorumlara da konu olmuştur.

Oluş nedenini bildiğimiz ve bulmaya gayret ettiğimiz klinik belirtileri bulunan ve ilaçlarla giderilmesi ve azaltılması mümkün olan somatik ağrı konumuzu oluşturmaktadır.

Oluşu ve şiddeti farklı seçeneklere bağlı olan ağrı algılamasını genelleştirip derecelendirmek mümkün olmamakla birlikte kişinin deneyimine bağlı göreceli bir değerlendirme yapmak mümkündür. Ağrılı kişide ağrı sendromunun çeşitli belirti ve bulgularını gözlemlemek ve bunlara dayanarak ağrı tedavisinin başarısını değerlendirmek mümkündür.

Ağrı algılaması, iletilmesi ve cevabı sinir sistemi vasıtasıyla olmaktadır. Dolayısıyla periferik ve santral sinir sisteminin hastalıkları ve travmaları da ağrıya neden olmaktadır. Ağrının oluşu, periferik ve santral sinir sistemindeki iletimi ve ağrı duyusunun algılanması ile cevabı daha çok nörofizyolojiyi ilgilendirmektedir.

Son dönemlerde ülkemizde kurulmuş bulunan algoloji bilim dalı bu konuyu araştırarak ağrı tedavisini formüle, standardize, yaygın ve etkin durumda tıp hizmetine sunmayı amaçlamaktadır.

Bu genel değerlendirmeden sonra her hekimin genel ve özelde uzmanlık dalıyla ilgili ağrı tiplerine muhattap olduğu ve bunları tedavi amaçlı çeşitli, hatta bazen bireysel gözleme dayalı yöntemlerin kullanıldığı bilinmektedir.

Literatürde araştırdığımız kadarıyla anskiyolitik ve sedatif bir ajan olan diazepamla ve ağrı sendromu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Her ne kadar direkt olarak analjezi ile ilgili olarak bir etkisi olmadığı bilinmekle beraber premedikasyonda yaygın olarak kullanılan bu ajan cerrahi ve acil kliniklerinde ağrı tedavisinde sıklıkla başvurulmuş ilaçlar grubunda bulunmaktadır. Dikkatimizi çekmiş olan bu tecrübeyle planladığımız çalışma kendi alanında bir ilki teşkil etmektedir. Çalışmamızda Genel Cerrahi Kliniği'nde genel anestezi altında ameliyat edilen hastalar randomize seçimle prospektif ve kontrollü olarak postoperatif ağrı analjezisi bakımından araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı Fizyopatolojisi :

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) ağrıyı; “olası veya var olan doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, duyuşsal ve emosyonel bir deneyim” olarak tanımlamıştır. Bu tanım bile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğunu, ağrının dokudaki normal dışı olayların sonucunda ortaya çıkan, emosyonel durum ile değişkenlik gösterebilen, bir başka deyimle kişisellik içeren tatsız bir duyum olduğunu ifade etmektedir. Aynı şiddetteki ağrılı bir uyaran, kişiden kişiye değişen şiddette ağrı oluşturduğu gibi, aynı kişide bile değişik şartlarda değişik şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir ve nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (P. Raj, 2000).

2.1.1 Ağrı Oluşum Teorileri

Ağrı mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar; yalnızca fizyolojik mekanizma ile ilgili olanlar ve psikolojik mekanizmaların önemli olduğu çalışmalar olarak ikiye ayrılabilir. Ağrıyla ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik ilk görüş spesifite teorisi ve psikolojik unsurları açıklamaya yönelik ilk

düşünce ise pattern teorisi olarak bilinir (Vincent J. Collins, 1976).

a) Primitif Teori

Ağrı konusunda ilk teori Aristo tarafından ileri sürülmüştür. Aristo, ağrının bir duyudan daha çok bir emosyon (his) olduğunu ileri sürmüştür. Ağrıyı haz duyusunun karşıtı, hoşnutsuzluklar manzumesi olarak tanımlamıştır (Vincent J. Collins, 1976).

b) Spesifite Teorisi

Stimüle edilen ciltten spesifik bir beyin merkezine direkt iletim olduğu fikri ilk olarak 1644 yılında Descartes tarafından ileri sürülmüştür. Ondokuzuncu yüzyılda deneysel araştırmalardaki artışla birlikte Mueller, spesifik sinir enerjisi doktrinini ortaya atmıştır. Buna göre ; bilgi yalnızca duyu sinirleri ile beyine iletilir ve duyunun niteliği beyinde sonlanan sinirlerin kendisi tarafından belirlenir. Sinir aktivitesi, stimülusa uyan kodlanmış bilgiyi yansıtır. Mueller beş klasik duyu tanımlamıştır. Her bir tip duyu sinirini takip eden terminal bir beyin merkezi araştırmıştır. Modern spesifite teorisinin babası Max Von Frey'dir. Frey 1895 yılında, ciltte sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularını algılayan spesifik reseptörler olduğunu belirtmiş ve spesifik reseptör teorisini ileri sürmüştür. Daha sonraki yıllarda anatomistler değişik dokularda bu spesifik reseptörleri göstermişlerdir. Bulbusta soğuk reseptörleri, uç organlarda sıcak reseptörleri, dokunma reseptörleri olan Meissner

korpuskülleri ve serbest sinir uçlarında da ağrı reseptörleri gösterilmiştir. Diğer araştırmacılar bunu geliştirerek; spesifik reseptörler, spesifik periferik sinir lifleri, omurilikte spesifik ağrı yolları, talamus ve kortekste spesifik ağrı merkezlerinden oluşan bir sistemi ileri sürmüşlerdir (Vincent J. Collins, 1976).

c) Pattern (Kalıp, Model) Teorileri

Von Frey'in teorisindeki yetersizlik yeni çalışmaları aktive etmiş ve pattern teorileri olarak adlandırılan bir grup teori ileri sürülmüştür. Goldscheider, ağrı duyusunun son ve kritik belirleyicisinin uyarının süresi ve stimülüslerin toplamı olduğunu ileri sürmüştür. Bu, pattern teorilerinin temelini oluşturur ve toplama (biraraya gelme) üzerine kurulmuştur. Ağrıyı uyaran sinir impulsları, ciltten algılanan duyuların arka boynuz hücrelerinde toplanması ile oluşturulur ve bu hücrelerin output'u kritik bir seviyeyi aşarsa (bu birikim belli bir seviyeyi geçerse) ağrı hissedilir.

Bu ana düşünceden çıkan üç temel pattern teorisi ileri sürülmüştür.

Primer periferik kalıp : Nonspesifik reseptörlerden gelen (periferde oluşan) stimülüslerin toplamıdır. Duyunun niteliği, stimülüsün şiddeti ile belirlenir ve oluşturulur. Stimülasyon aşırı olduğunda ağrı duyu olarak algılanır.

İmpuls kalıbı ve santral toplama : Livingstone 'a göre ağrı, impulsların spesifik santral mekanizmalarda toplanmasıyla oluşur. Bu fikir kozalji ve hayali ekstremitte ağrısı gibi değişik kronik ağrı

durumlarını açıklamakta kullanılabilir. Periferdeki reseptörlerin anormal stimölasyonu (travmatik bölge), kendi kendini uyaran sinir devreleri oluşturur veya omuriliğin arka boynuzundaki nöronların aktif kalması sonucu anterolateral hücre kolunu yoluyla beyine yayılım impuls ateşi gönderilmesi, kısır bir döngüye neden olur. Beyin bu durumu ağrı olarak algılar. Bu omurilik eksitasyonunun yayılımı, otonom ve motor bulguları açıklamakta önemlidir.

Duyusal etkileşim teorisi : Bu, hızlı sinir iletimi sistemi ile yavaş iletim sistemi arasındaki etkileşimi ve sonucunu belirtir. Etkileşim, yavaş sistemin hızlı sistem tarafından ya inhibe edilmesi ya da dengelenmesi şeklindedir. Bu, miyelinli ve miyelinsiz duysal sinir impulsarı arasındaki ilişki olarak tanımlanabilir. Bu teoriye göre, periferik sinir yaralanmasından sonra impuls iletimi ince liflerde (kalın liflere göre) bir artma gösterir. Kalın liflerin inhibe edici veya dengeleyici etkisi ortadan kalkar. Bu da bir çok patolojik ağrı tiplerini açıklayabilir (Vincent J. Collins, 1976; P. P. Raj ve Abrams, 2000; Wall ve Melzack, 1985).

Tüm bu teoriler ağrının fizyolojik ve psikolojik komponentlerini birlikte açıklamakta yetersiz kalır. Her iki komponenti açıklayan tek teori multiple “kapı kontrol teorisi” dir (P. P. Raj ve Abrams, 2000).

d) Kapı Kontrol Teorisi

Wall ve Melzack 1965' te değişik ağrı fenomenlerini açıklamak üzere kapı kontrol teorisini ileri sürdüler. Bu teori, ağrının

ilk olarak omurilikte kontrol edildiđi dűşűncesini ortaya koyar. Teoriye gűre:

1 - Afferent liflerle omuriliđin V. lamasındaki T (transmisyon hűcreleri) hűcrelerine gelen sinir impulsu output' u, arka boynuzun II ve III. lamasında bulunan substantia gelatinosa hűcrelerinin aktivitesi tarafından dűzenlenir, hafifletilir ve ayarlanır.

Substantia gelatinosa hűcreleri afferent uyarının T hűcrelerine geűişini iki muhtemel yolla; presinaptik olarak ; A-delta ve C lifi aksonlarında impulsu bloke ederek veya postsinaptik olarak; kimyasal transmitter salınımını inhibe ederek ve gelen eksitator impulsların algılanma seviyesini deđiştirerek, etkiler.

2 - Kapı mekanizması esas olarak geniű çaplı A-alfa ve A-beta liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Kalın liflerin uyarılması, substantia gelatinosa hűcrelerini stiműle ederek (kapı kapanır) T hűcrelerine uyarı geűişini inhibe eder. İnce liflerin uyarılması ise substantia gelatinosa hűcrelerini inhibe ederek (kapı açılır) T hűcrelerine uyarı geűişini artırır.

3 - Arka boynuzdaki lamina V hűcreleri enformasyonun iletiminde santral bir rol oynar ve transmisyon hűcreleri olarak adlandırılır. Dokunma veya ısı ile kalın liflerin aktive edilmesi yalnızca bu lifleri uyarmaz, fonksiyonu bu sistemi inhibe etmek olan substantia gelatinosa hűcrelerini de uyarır. Bu nedenle T hűcrelerinin uyarılması kısa sürer. Bunun tersine ince liflerin ađrılı stiműlusla aktive edilmesi lamina V' teki T hűcrelerini uyarır, ancak aynı zamanda substantia gelatinosa (lamina II ve III) hűcrelerini de

inhibe eder, böylece T hücrelerinden uyarı çıkışı önlenemez, uzun sürer ve gelen uyarı ile orantılı şiddette olur.

4 - A-delta liflerinin (kalın liflerin) stimülasyonu aynı zamanda hızla santral kontrol mekanizmasını aktive eder. Bu liflerle gelen uyarı, spinal dorsal kolon ve dorsolateral yollardan yukarı çıkar medial lemniskal traktustan geçerek posterior talamusun ventrobazal nükleusuna ulaşır. Bu, neospinotalamik traktus sistemidir. Bu sistemle iletim çok hızlıdır ve yavaş iletim hızına sahip yollardan gelen uyarılar (ağrı) algılanmadan çok önce kortekse uyarının cinsi, lokalizasyonu ve şiddeti hakkında bilgi verir. Bundan dolayı bu sistem, santral alıcı bölgeleri alarma geçirme ve daha önceki deneyimler, emosyonlar, algılama ve cevap gibi selektif santral mekanizmaları aktive etme işini görür. Bundan sonra, kortikal enformasyonu taşıyan efferent lifler spinal kapıyı ve daha tam aktive olmadan önce T hücrelerini etkiler.

5 - Arka boynuz lamina V' teki T hücrelerine inen yollar arasında ; a) retikülospinal sistem, b) frontal korteksten gelip algılama enformasyonunu taşıyan inen retiküler formasyon, c) görme ve işitme ile ilgili inen spinal sistemler ve direkt kortikospinal sistem yer alır. Bu inen yollar esas olarak ön boynuz motor hücrelerinde santral aktiviteyi sağlar.

6 - Periferik afferent uyarı ile substantia gelatinosanın ayarlanması ve inen impulslar tarafından santral kontrolün sağlanması kombinasyonu, omurilik transmisyon hücrelerinin (T) net output' unu oluşturur. T hücrelerinin bu output'u kritik bir

seviyeyi geçtiğinde ve beyin mekanizmaları bombardıman edildiğinde, aktivasyon sistemi adı verilen kompleks bir cevap elde edilir. Aktivasyon sisteminin ateşlenmesi ile refleksler, davranış, volanter aktivite ve karakteristik ağrı duyulur (P. P. Raj ve Abrams, 2000; Wall ve Melzack, 1985).

Şu anki geçerli görüş; kendine ait reseptör duyu yolu ve kortikal alanları olan spesifik bir duyu sistemi olduğudur. Ancak bu görüşü yalanlayan bazı kanıtlar da ağrının ayrı bir ağrı sisteminin aktivasyonu sonucu değil somatosensöryal sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu karmaşanın en büyük nedeni de rahatsız edici, hoş olmayan, irrite eden, huzursuzluk veren, ağır, stres verici, tolere edilmeyen veya fonksiyon kaybına yol açacak düzeye varan bir çok duyunun ağrı kelimesi ile ifade edilmesidir. Bu gün ağrı birbirinden farklı ve rakamsal olarak ayrı iki kategoriye ayrılmaktadır. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır (V.J. Collins, 1993; Woolf, 1987).

Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks asendan yollarla enformasyonu ileten, bir takım yüksek eşik değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın patolojik ağrı, somatosensöryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı yada sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır. A-Delta ve C tipi nosiseptörlerin hepsinin uyarı eşiği çok yüksektir ve aktive olmaları için yoğun uyarı gerekmektedir. Periferik doku harabiyeti sonrası hasar alanında ve komşu çevre alanda ağrı için eşik değer

düşmektedir. Hasar alanında artan duyarlılık, termal ve mekanik uyarılara, çevre alanda duyarlılık ise mekanik uyarılara karşı oluşmaktadır (Hunt, Pini ve Evan, 1987; Nowak ve Macdonald, 1982).

C liflerin arka boynuzda yarattığı uzun süreli değişiklikleri üç tür etkinin oluşturduğu saptanmıştır. Birinci etki; C liflerinin direkt monosinaptik ilişki kurduğu hücrelere mediyatör iletimini hızlandırması ve böylece, yüksek şiddetteki periferik uyarının başlangıç, şiddet ve süresine ait bilginin iletilmesi, ikinci etki; nöromodülatörlerin salınımı sonucu yavaş uyarıcı bir potansiyel gelişmesiyle afferentlere mükerrer uyarı geldiği zaman oluşan progresif yanıt kapasitesini içermesi ve böylece benzer uyarıların yavaş potansiyellerinin birikmesi sonucu giderek artan yanıtlar oluşturması, üçüncü etki ise; kısa C lifinin verileri reseptif saha özelliklerinde uzayan değişiklikler yaratmasıdır (Cuthbertson, 1979; Woolf, 1987).

Ağrıyı fizyopatolojisini irdelerken ağrı olgusunu fizyolojik ve klinik olmak üzere 2 ana başlık altında incelemek daha verimli olacaktır. Bu bağlamda; Fizyolojik ağrı, ağırlı uyarımlarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce Ad ve C lifleri ile iletilirler. Klinik ağrı ise, periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan enflamatuar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani,

klirik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur, periferik sensitizasyon (primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır) ve santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m.spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur). Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların AΛ ve C liflerindeki hipersensitivite ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Ab liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır (Baykara, 2000; Kissin, 1996; Plesan, Hedman, Xu ve Wiesenfeld-Hallin, 1998).

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Santral sensitizasyonun hücresele boyutuna, kısaca bakacak olursak: AΛ ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan P maddesi ve nörokinin A gibi taşıkininler ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık

depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın NMDA reseptörlerini, taşıkinin'lerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır. MK801, LY274614, CGS19755 gibi NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non-kompotetif antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda, elektriksel ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türleri, uyarının yapıldığı yer yada uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Ayrıca cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkileri düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu, hangi miktarda uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği ve daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır. Santral sensitizasyon oluşuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir (Baykara, 2000; Kissin, 1996; Plesan, Hedman, Xu ve Wiesenfeld-Hallin, 1998).

2.1.2 Ağrılı Uyarılar, Ağrı Mediatör ve Reseptörleri:

Ağrılı uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Üç grupta toplanabilirler:

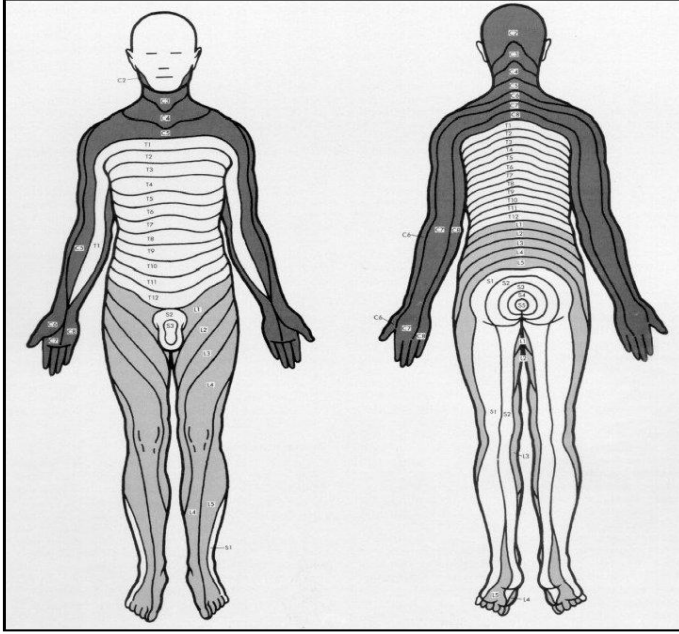
1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyaranlar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu enflamasyon.

Son yıllarda hem ağırlı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör), hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (Endojen, Aljezik ve Analjezik Sistemler) varlığı saptanmıştır (Wall ve Melzack, 1985).

Ağrı Reseptörleri:

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup: Mekanoreseptör (dokunma ve hareket), Termoreseptör (ısı değişiklikleri), Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromedyatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler. Nöromedyatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler; Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit), amin yapısında olanlar (Dopamin, nöradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin). peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaktif intestinal peptid- VIP). Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir: İnlen kontrol sisteminde; Noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin, İnternöronlarda; GABA asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin, Primer afferent terminallerinde;

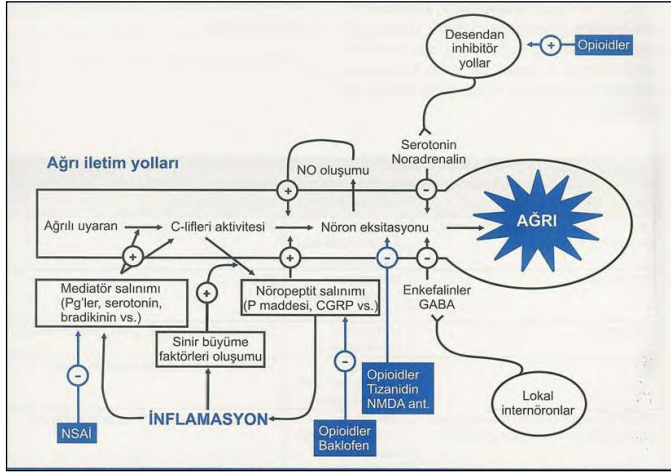
VİP, somatostatin ve P maddesi (P. P. Raj ve Abrams, 2000; Wall ve Melzack, 1985).



Şekil 1. Nöral Dermatomlar

2.1.3 Ağrı İletim Yolları

İnsan sinir sistemi, ağrılı stimülusları sezen ve cevap veren mekanizmalar içerir. Bu sistemler; stimülusu tanıyan reseptörler, bunları üst merkezlere iletmek için gerekli yollar, bir santral mekanizma ve geri çekme refleksleri, hareketten kaçınma, bilgi edinme ve otonom cevaptan oluşan bir cevap mekanizması içermektedir (Şekil 2) (P. Raj, 2000; Wall ve Melzack, 1985).



Şekil 2. Ağrı iletim farmakodinamisi (1).

Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimüsları algılayan spesifik reseptörlere (nociceptor - nosiseptör) sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal ve kimyasal stimüslara karşı hassastır. Ağrılı uyaran ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A-delta ve C lifleri ile iletilir. Uyarıya spesifik reseptörler dışında, reseptörler büyük oranda birden fazla ağrılı uyarana cevap verir (Wall ve Melzack, 1985).

En sık bulunan reseptör mekanik ve termal stimüslara cevap veren kutaneal mekano-termal reseptörlerdir ve hem A-delta hem de C liflerini aktive ederler. Bunlar içerisinde insanda en sık görülen mekano-termal reseptörler C lifleri ucunda yer alır ve kimyasal stimüslara da cevap verirler, bu nedenle C lifleri polimodal reseptörler olarak tanımlanabilir. A liflerindeki mekano-termal reseptörler ise, eşik cevaplarına göre tip I ve tip II olmak üzere

iki alt gruba ayrılabilir. Tip I reseptörler aktivasyon için yüksek, tip II ise düşük eşik değerine sahiptir. Diğer bir grup A-lifi reseptörü vardır ki, bunlar yalnızca şiddetli mekanik stimülasyona cevap veren, yüksek eşik değerli mekanoreseptörlerdir. Değişik nosiseptörlerin ağırlı bir stimülusa karşı gösterilen özel bir cevaptaki rolleri tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, klinik çalışmalar birden fazla reseptörün aktive olduğunu göstermektedir (Baykara, 2000).

Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının primer afferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemektedir. Ancak, stimulus reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Doku hasarı bazen membranın mekanik deformasyonuna, bazende reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur. Bu kimyasal maddeler potasyum iyonları, bradikinin, substance P veya diğer peptidler, prostaglandinler ve bunlarla ilişkili bileşikler, serotonin gibi maddelerdir. Reseptör aktive olduğunda, doku hasarı hem yaralanma bölgesinde (primer hiperaljezi) hem de çevresindeki bölgede (sekonder hiperaljezi) hiperaljeziye neden olur. Bu, ağrı eşiğinde düşme, normalde ağrı oluşturmeyan stimulusun ağrıya neden olması (allodynia) ve ağırlı stimülusa karşı aşırı cevaba (hiperpathia) neden olur. Sensitize olan reseptör eşik cevapta azalma, eşik değerin üstündeki stimülusa cevapta ve spontan

aktivitede artma gösterir. Sensitizasyon ve hiperaljezinin mekanizması bilinmemekte ve bu konuda hem santral hem de periferik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (Cuthbertson, 1979; Dubner ve Ruda, 1992).

Organlarda ve santral sinir sistemi dışındaki tüm diğer dokularda da reseptörler tesbit edilmiştir. Visseral ve kutaneal reseptörler arasında önemli klinik farklılıklar vardır. Visseral reseptör sayısı cilttekine göre çok daha azdır ve bu reseptörler farklı bir aktivasyon şekli gösterirler. Örneğin, mezenterin, uterus serviksini veya diğer visseral organların kesilmesi ve yakılması klinik ağrı oluşturmazken traksiyon, distansiyon veya iskemi ağrıya neden olur. Bu ağrı genellikle yaygındır, zor lokalize edilir ve önemli bir otonomik komponenti vardır. Visseral ağrı ile ilgili bilgi omuriliğe otonom liflerle, en sıklıkla sempatik liflerle (B lifleri) taşınır. Bunlar, arka boynuzda somatik afferentlerle aynı bölgeye götürülür. Visseral reseptörler omurilikte bir çok spinal segmentte geniş bir dağılım ve geniş bir reseptif alana sahiptir. Bu durum visseral ağrının kesin olarak lokalize edilmesini önler ve yansıyan ağrı fenomenini açıklayabilir. Torasik ve lomber arka boynuz hücrelerinin % 75'i hem visseral hem de somatik afferentlerden birbirine yakın gelen bilgiyi alır. Visseral afferent input bir kez arka boynuza ulaştınca, bundan sonraki iletim ve gidiş somatik iletimle aynı genel kalıbı izler. Yine de, iletimin karışması enderdir. Örneğin, spinal olarak uygulanan bazı analjezik ajanlar somatik ve visseral ağrı iletimine karşı farklı analjezi şekli gösterir. Bu durum, input

hakkındaki bilginin farklı transmitter maddeler tarafından iletildiği fikrini olası kılar (V.J. Collins, 1993; Hunt ve diğerleri, 1987; Woolf, 1987).

Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler : A-alfa ve A-beta lifleri ve serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri (V.J. Collins, 1993).

Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmayan stimölusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değeri mekanoreseptörlerin stimölasyonuna cevap verir. Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler : Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus. Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır. Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değışik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü

nöronlar kortekse yayılır. Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur. Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu sistemle taşınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimölus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi (değiştirilmesi) için bilgi verir. İki tip küçük çaplı (ince) sinir lifi, primer olarak ağırlı uyarının (noksious stimölus) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir. Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değeri ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimölus tarafından bile aktive edilebilir. Yüksek eşik değeri reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimöluslarla aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimölusa, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite gibi uyarılara cevap verir. Bazı yüksek eşik değeri C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar bir çok farklı stimölus ile aktive edilebilir, örneğin ; büyük ısı değışiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar ve bu nedenle persistant ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar. Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif- reseptör

üniteleri (A-delta ve C lifleri) birinci nöronudur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuza girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar ve ikinci nöronu oluştururlar. Bir çok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı , orta beyin ve talamusa ulaşır. Bir çok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimüluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya neden olur (V.J. Collins, 1993; Hunt ve diğerleri, 1987; Nowak ve MacDonald, 1982; Woolf, 1987).

Omuriliğin arka boynuzu hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır. Arka boynuz gri maddesi, birinci nöronların çoğunun snaps yaptığı bölgedir. Rexed, arka boynuzu 10 laminaya ayırmıştır ve bu laminalarda spesifik reseptör - sinir lifi ünitelerini tanımlamıştır (Rexed, 1954).

Lamina I. En dış (marjinal) tabakadır, esas fonksiyonu küçük çaplı afferent liflerden gelen ağırlı impulsları almaktır. Arka boynuzun bu tabakası çok az sayıda büyük hücre içerir. Bu hücreler, cilt yanığı veya ezilmeyle (mekanik bası) oluşan, A-delta ve C lifleri ile iletilen uyarıyı alırlar. Bu hücreler aynı zamanda A-alfa ve A-beta liflerinden gelen (özellikle, düşük eşik değerli mekano -dokunma-

ve termoreseptörlerden gelen) ağrı oluşturmamayan diğer hızlı iletimli impulsları da alırlar. Ancak, hızlı iletimli impulsların çoğu, arka boynuzu sinaps yapmaksızın direkt geçer ve dorsal kolonda yukarı çıkar.

Lamina II ve III. Küçük hücreler içeren bu tabakalar substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen bir çok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu iki tabaka, duyu sinirlerinin getirdiği uyarıların beyine iletilmesini sağlayan lamina V' teki T hücrelerine uyarı geçişini düzenleyen bir ara sistemdir. Substantia gelatinosa sistemi T hücreleri üzerinde frenleyici bir etki gösterir ve inhibitör bir mekanizma gibi hareket eder. Substantia gelatinosa hücrelerinin aktivasyonu sonucu şunlar oluşur ; 1 - Küçük çaplı A-delta ve C liflerinin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini inhibe eder, substantia gelatinosanın outputu (frenleyici etkisi) azalır, T hücreleri üzerindeki frenleyici etki azalır ve böylece T hücreleri, inhibe edilemez veya çok daha aktif hale gelir ve 2 - Bunun tersine, kalın liflerin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini stimüle eder, substantia gelatinosanın outputu (frenleyici etkisi) artar, T hücreleri üzerindeki frenleyici etki artar ve böylece T hücrelerinin uyarıyı alma yeteneği veya diğer stimüluslara reaksiyonu azalır.

Lamina IV. Bu hücre tabakası küçük lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmamayan duysal impulsları taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Hücreler, nazik bir cilt basısı ve miyelinli A-beta liflerinin stimülasyonu ile eksite edilirler. Bu

hücreler düşük bir eşik değere sahiptir ve nazik stimüluslara cevap verir. Ağrılı stimülus veya A-delta ve C liflerinin aktivasyonu bu hücreleri aktive etmekte yetersiz kalır ve gerçekte bu hücreleri inhibe eder.

Lamina V. Bu tabakadaki hücreler bir çok kaynaktan gelen uyarıları alır. Özellikle ağrılı stimüluslara karşı çok hassastırlar. Bu hücreler visserler, kaslar, kan damarları ve derin dokulardan küçük çaplı, yavaş iletim hızlı A-delta ve C lifleri ile gelen uyarıları alırlar. Bu nedenle lamina V visseral duyuşal uyarıların ulaştığı omurilik noktası olarak kabul edilir. Bu hücreler hem substantia gelatinosa hem de üst merkezlerle ilişki içindedir. Spinalotamik traktusların orjinini büyük oranda bu hücreler oluşturur.

Lamina VI. Bu tabakadaki eksitasyon ve cevaplar büyük oranda ağrısız stimüluslarla ilgilidir. Geniş çaplı A-beta ve gama lifleri bu tabakada sonlanır. Kas, tendon ve eklemlerden gelen proprioception duyusu bu liflerle taşınır. Hareket bu tabaka hücrelerini aktive eder. Visseral duyular da bu tabakada algılanır.

Lamina VII - IX. Bu laminalar ön boynuzun parçasıdır. Bu hücreler ağrı iletimini sağlayan çıkan (ascending) yollara katılır.

Lamina X. Bu tabakada hücreler santral kanal etrafında konsantre olmuştur ve yüksek şiddeteki stimüluslara cevap verirler. Bu hücreler, omurilikte nosiseptif bilgiyi beyine getiren multisinaptik bir zincir oluşturur (Rexed, 1954).

2.1.4 Santral Nörofizyolojik Ağrı Mekanizmaları

Periferik mekanizmalardan gelen duysal uyarılar, bu uyarıları değerlendiren ve uygun cevap oluşturan beyindeki bir çok merkeze iletilir. Bunun sonucunda impulsu ağrı olarak tanımak için ve duysal impulsa bir nitelik kazandırmak ve organizmanın kendisini korumasını sağlamak amacıyla mekanizmalar aktive edilir (V.J. Collins, 1993).

Ağrının duysal diskriminatif boyutu (Uyarının lokalizasyonu, süresi, şiddetinin algılanması) talamusun ventrobazal nükleusunda oluşturulur. Kalın liflerle (A-alfa) iletilen afferent uyarı neospinotalamik yolla yukarı çıkar ve talamusun bu bölgesine iletilir. Stimülusun lokalizasyonu, süresi ve kantitatif özellikleri hakkında ilk enformasyon burada yapılır. Ventrobazal nükleustan çıkan enformasyon santral sulkusun posteriorunda somatosensoryal kortekse (Brodman' ın I - II no' lu sahaları) iletilir (Woolf, 1991).

Ağrı deneyimleri tektir. Duysal uyarıya anlam ve önem serebral mekanizmalar tarafından verilir. Genellikle, zihinsel dikkati, normal cevabı değiştiren, düşünce ve davranışı bozan ağrılı stimölasyonun oluşturduğu hoş olmayan duruma duysal bir nitelik verilir. Kişi nedenden kaçınmak ve ağrıyı durdurmak amacıyla aktivite içine itilir. Ağrının Motivasyonel-affektif boyut (Hissi davranışın belirlenmesi, emosyonel komponent) yönüne hizmet eden nörofizyolojik mekanizma, spinal T hücrelerinden gelen çıkan impulslarla başlar, omuriliğin anterolateralinde lokalize olan paleospinotalamik ve paleospinobulber traktuslara ait ikinci

nöronlar tarafından taşınır. Bu yollar medüller retiküler formasyo ve orta beyinde gri maddede sonlanır. Geniş somatik ve visseral reseptör alanlar, görme ve işitme gibi özel duyuşal sistemlerden gelen diğeri bir çok somatosensoryal lif bu bölgelerde birleşir. Bu alanlardan çıkan lifler iki sisteme girer :

1 - Talamusun medial intralaminer nükleusları. Bu nükleuslardan, parafasiküler ve santral nükleuslar, öncelikle ağrı ile ilgilidir. Bu nükleusların stimölasyonu anksiyete ile birlikte hoş olmayan, lokalizasyonu zayıf bir duyu oluşturur. Beraberinde korkuya benzer cevaplar ve kaçınma davranışı ortaya çıkar. Bundan sonra iletim üçüncü nöronlarla korteks ve limbik sisteme iletilir.

2 - Limbik sistem. Bu santral elemanı hipotalamus olan birçok subkortikal yapıdan oluşur. Limbik sistem, anterior talamus, amigdal nükleus, hipokampus ve bazal ganglionları içerir. Bu yapılar bir duyunun hissi niteliğini verir; duyunun hoş olan veya hoş olmayan niteliği ile ızdırap çekme ve ödüllendirme sürecini limbik sistem ayarlar. Hafıza büyük ölçüde aktive edilir ve enformasyon kaydedilir. Bundan sonra her kişinin ağrı duyuşuna karşı tavır ve hissi belirlenir. Bunun üzerine ağırlı stimölasyona göre çekinme ve kaçınma davranışı oluşturulur. Kortikal aktivite duyuşu entellektüel bir boyut kazandırır. Duyusal uyarı seçilir ve enformasyon işleme spesifik bir dikkat süresi verilir. Olası koruyucu veya uzaklaştırıcı stratejiler belirlenir, sonuçlar özellikle geçmiş dönemlerdeki deneyimler değerlendirilir. Tüm bunlar, ağrı deneyimine nitelik kazandıran ve en iyi stratejinin oluşturulması için bir kararın

verildiği entellektüel işlemlerdir. Frontal korteks ve ilişkili olduğu beyin alanları bu zihinsel işlemlerde ve motor mekanizmalar tarafından oluşturulan cevabın belirlenmesinde santral bir rol oynar (V.J. Collins, 1993; Salomons, Johnstone, Backonja ve Davidson, 2004; Woolf, 1991).

2.2 Ağrıda Klinik

2.2.1 Ağrıya Cevap

Sinir sisteminin bir çok seviyesinde ağrıyla ilgili deneyim her biri spesifik bir korunma amacına yönelik değişik motor cevaplar uyarır. Ağrı reaksiyonu istemli ve istemsiz olarak ikiye ayrılabilir. İstemli reaksiyonlar sözle ifade etmek, yüz ifadesi, geri çekme (yoksunluk) hareketlerini içerirken, istemsiz reaksiyonlar otonomiktir, vasküler, visseral ve endokrin cevapları içerir. Spinal seviyede segmental refleksler uyarılarak fleksiyon veya geri çekme hareketi oluşturulur. Medullada kardiorespiratuar değişiklikler uyarılır. Hipotalamusta hipofizer hormonların salınımı uyarılır. Hipotalamus sempatik sinir sistemini de uyarır, öfke ve korku ifadesini oluşturur. Retiküler formasyoda uyanıklık hali oluşturulur. Orta beyin, beyin ve talamus ıstırap çeken bir yüz ifadesini oluşturur. Limbik sistem bir çok davranış biçimini şekillendirir (Salomons ve diğerkleri, 2004).

Periferik stimölus sinir sisteminin tüm seviyelerinde ; omurilikte dorsal kolonda, retiküler formasyoda, talamusta, limbik sistemde ve kortekste değiştirilir. Çıkan liflerin yaptıkları her

sinapsta bir kapı kontrolü oluşur ve bunu multiple kapı kontrol teorisi destekler. Bir diğer teori ise kapı teorisidir. Farklı kaynaklardan gelen afferent impulslar ile inen (descending) impulslar arasında etkileşim sağlayarak, son karakterin oluşturulması veya santral olarak algılanan impulsun değiştirilmesini sağlar. Kapı kontrolünden sonra impuls beyinin sinirsel işlemine tutulur, uygun cevap ve motor mekanizmalar ancak bundan sonra belirlenir. Kapı kontrol teorisi tüm ağrı tiplerini iyi açıklayamaz. Bu teori nosiseptif mekanizmalar ve akut ağrıya iyi uyar ancak, kontrol mekanizmaları değişiklikler gösteren uzun süreli ağrı tiplerini açıklamakta yetersiz kalır. Üst merkezlerden inen (descending) inhibitör yollar noradrenerjik, serotonerjik ve enkefalinergik mekanizmaları içerir (Budai, 2000).

Arka boynuz içinde laminar dağılım gösteren bir çok nörokimyasal madde tesbit edilmiştir. Bunlara örnek olarak ; Substance P (P maddesi), enkefalin, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid, serotonin (5-HT), norefinefrin, dopamin, glisin, GABA, nörotensin ve floride rezistan asit fosfataz verilebilir (Budai, 2000).

P maddesi, primer (periferik) afferent sinirlerin terminal uçlarında bulunur ve ağrı iletiminde kimyasal mediatörlerden biri olarak rol oynar. P maddesi muhtemelen primer afferent transmitter olarak fonksiyon görür. Termal ağırlı uyaran verilen hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, omurilikte P maddesinin capsaicin ile tüketilmesiyle analjezi oluştuğu gösterilmiştir. Ancak bu

hayvanlarda üriner inkontinans gelişmiştir. Omurilik nöronları P maddesi tarafından ağırlı stimülusta olduğu gibi uyarılır. Arka boynuzda P maddesinin salınımı opioidler tarafından bloke edilir. Amigdal nükleus, periakvaduktal gri madde ve raphe nükleusu P maddesinden zengin olan bölgelerdir. Omurilikte P maddesi ve enkefalin içeren sinir terminalleri arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle, morfin ve diğer opioidler omurilik seviyesinde P maddesinin salınımını inhibe eder. Paradoksal olarak, P maddesi kısıtlı bir doz sınırında analjezik etki gösteriyor gibi görünmektedir. Eğer duysal sinir reseptörleri yüksek dozda P maddesi ile aktive edilirse, hiperaleji oluşur. İnen kontrol sistemleri (P maddesi ile aktive edildi ise) ile farmakoloji arasında kompleks bir etkileşim sonucu analjezi gelişebilir. Analjezik etki sinir terminallerinin aktive edilmesi ve endojen opioidlerin salınmasına bağı olarak indirekt olarak oluşabilir. Bradikinin ağrıyı provoke eden bir diğer maddedir. Ağrı oluşturan en potent maddelerden biri gibi görünmektedir. Bradikinin oluşturan esas hücre grubu hipotalamusta yer alır. Somatostatin ağrının transmisyonunda majör bir rol oynar. Miyelinsiz duysal sinirlerde (C lifleri) bulunur ve P maddesinin etkisini bozabilir. Ağırlı stümulus tarafından aktive edilen arka boynuz nöronlarını deprese eder ve etkisi opioidlere benzer. Etkisi naloksan tarafından revers edilebilir. Serotonin (5-hidroksitriptamin) ve norepinefrin geniş bir dağılım gösterir. Bir ağrı inhibitörü (supresörü) olarak rol oynar ve inen inhibitör sistemin etkisini artırır. Nörotensin ise bir ağrı inhibitörüdür ve nöronal

ateşlenmeyi inhibe ederek analjezi sağlar (Radhakrishnan ve Henry, 1986).

Ağrı duyumları küçük çaplı primer nosiseptörler ; afferent A-delta ve C lifleri ile taşınır, Bu lifler arka kök sinirleri içinden omuriliğe girerler ve lamina I ile lamina II ' de sinaps yaparlar. Afferentlerin dağılımında bir farklılık oluşur, ağrıyı taşıyan nosiseptif lifler lamina Ia, nonnosiseptif lifler lamina II sinaps yapar. İşte bu esnada, lamina II 'deki hücrelerden gelen stimülüs şiddeti ile ilişkili olarak primer afferent ağrı nöronlarının terminalinde bulunan nörotransmitter P maddesi uygun miktarlarda salınır. Aynı anda, negatif bir feedback halkası yoluyla internöronlardan da enkefalinler salınır. Bu daha yüksek merkezlere ağrının iletimini hafifleten veya azaltan presinaptik inhibitör bir etkidir. Segmental seviyede bu başlangıçtaki modülasyon endojen opioid zincir olarak adlandırılır. Bu nörotransmitter sistemi kapı kontrol mekanizması ile uyumludur. Kalın A lifleri ile taşınan, düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonundan gelen duyuşsal uyarı transmisyon kapısını kapatarak ağrı iletimini inhibe eder. P maddesi ve enkefalin arasındaki nörotransmitter dengesi ağrıyı antagonize edici moleküler transmitter mekanizmayı belirler. Kapı kontrol sistemine göre ; lamina II hücrelerinin stimülusu ile spinal kapı kapatılır ve aynı anda enkefalinlerin salınımı stimüle edilir. Bu ince liflerden P maddesinin salınımını inhibe eder. Enkefalinlerin başlangıçtaki bu üstünlüğü uyarının ince lifleri de etkilemesi ve büyük miktarda P maddesinin salınımı ile sona erer. İnce liflerden

salgılanan P maddesi duruma hakim olarak spinal kapıyı açar (Radhakrishnan ve Henry, 1986).

Ağrılı uyarının suprasegmental kontrolü uzun süre önce tanımlanmış ve bazı yollarda nörotransmitter komponent gösterilmiştir. Bu sistem, orta beyinin periakvaduktal gri maddesinde bulunan enkefalin ve seratonin içeren hücreler ile meduller rafte nükleusun aktive edilmesini sağlar. Bu inhibitör nörotransmitterler, inen dorsolateral funikulusun lifleri tarafından taşınır. Bu lifler substantia gelatinosada enkefalin içeren internöronlarla ilişkilidir. Bu sistem endojen spinal opioid zincir olarak adlandırılır. Diğer inhibitör nörotransmitter sistemler, dorsolateral spinal yollarla omurilik segmentlerine iner. Bu sistemler ; kortikospinal, tektospinal, visuo-spinal ve meduller nükleustan inen yolları içerir. Bu yollar seratonin, noradrenalin ve enkefalinleri taşıyarak inhibitör aktivite gösterir (Baykara, 2000; Radhakrishnan ve Henry, 1986).

Potansiyel olarak ağrıyı gösteren davranışlar vücudun ağrıya cevabının belirlenmesini kolaylaştıracaktır. Genel olarak bu davranışlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ağrılı Gösteren Davranışlar (Orlando Regional Medical Center, 2002)

Fiziksel hareketler	Davranış ve hareketlerde değişim
Öfke; vurma, ısırma Huzursuzluk Kıpırdanma, kıvrınma Fetus pozisyonu Artmış vücut hareketi Vücudun sallanması Hareketsizlik, hareket azlığı Yürüyüş biçiminde değişim Ağrılı bölgenin korunması Vücudun bir bölgesinin ovulması Rijidite Jeneralize gerilim Dikkat çekmeye çalışma	Yatıştırılamayan bir halde Azalmış yemek yeme isteği Uykusuzluk Yorgunluğa bağlı derin ve uzun uyku Azalmış sosyal etkileşim ve aktivite Konfüzyon Odaklanma ve konsantrasyonda zorluk
Yüz ifadeleri:	Vokalizasyon:
Korku ifadesi Kaşların çatılması Yüzün ekşitilmesi Diş gıcırdatmak Üzgün ifade İfadesiz yüz Gözler çok açık, kapalı Ağız ve göz çevresinde kasılmalar	İç çekme İnleme Güçlkle soluma Ağlamaklı bir şekilde konuşma Derin nefes alma Tekrarlayıcı ses ve kelimeler Yüksek sesle konuşma Ağlama

2.2.2 Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, değişik bakış açılarına göre değişik şekilde sınıflanmaktadır. IASP ağrılı eksen sistemi adı verilen beş eksenli (bölgeler, sistemler, ağrının geçici özellikleri, ağrı şiddetinin derecesi, geçen zaman ve etyoloji) bir sisteme göre son derecede karmaşık ve çok eleştirilmiş bir şekilde sınıflamaktadır. Aşağıdaki sınıflama günümüzde daha yaygın olarak kullanılmakta ve temel

ağrı tiplerini de tanımlamaktadır (V.J. Collins, 1993; İliçin, Biberoglu, Süleymanlar ve Ünal, 2005).

Tablo 2. Ağrının sınıflandırılması (İliçin, Biberoglu, Süleymanlar ve Ünal, 2005)

Patogeneze göre	Organik Psikofizyolojik Psikojenik
Fizyolojik mekanizmalara göre	Nosiseptör Nöröpatik Nevralji Deafferentasyon Sempatalji
Sürecine göre	Akut Kronik
Kaynaklandığı bölgeye göre	Somatik Visseral Nöral

Organik ağrıdan bahsederken kanser, romatoid artrit gibi organik rahatsızlıkların yol açtığı ağrı tipi düşünülmelidir. Burada, ağrının temel sebebi ortada olduğu için etyolojiye odaklanıldığı takdirde başarılı bir yönetime imkan verebilecek tip olduğu hatırd tutulmalıdır. Psikofizyolojik ağrısı bulunan hastalarda organik bir rahatsızlık geçirdikten sonra eklenen psikolojik faktörlerin tabloya eklediği kronik fizyolojik sekonder problemler bulunmaktadır. Örnek olarak kas spazmı verilebilir. Primer hastalığın iyileşmiş olmasına rağmen ağrılar sonradan eklenen problemlere bağlı olarak devam etmektedir. Bu hastalar genelde inaktif, sedanter yaşam tarzı içerisinde, zamanın çoğunu kendilerini dinlemeye ayırmış ve sıklıkla ağrıları ile meşguldurlar. Sosyal ve emosyonel olarak izole bir durumda olan bu ağrı tipine sahip bireyler klasik non-steroid

analjeziklere cevap vermezler. Sık sık sağlık kuruluşlarına başvurur ve iatrojenik yakınmalardan bahsederler. Psikojenik ağrıya sahip bireyler organik ve fizyolojik nedenlere bağlı olmayan somatik delüzyonlara bağlı ağrıdan yakınırılar. Değişken, belirsiz ağrıları organik herhangi bir tabloyla bağdaşmaz ve sadece psikiyatrik tedaviye yanıt verir (İliçin ve diğerleri, 2005; Sadock ve Sadock, 2003).

Psikojen ağrı, ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok otesinde bir şiddette hissedilen ağrı duyusudur. Nosiseptif ağrı; sinir sistemi dışında tüm doku ve organlara yayılmış bulunan özelleşmiş ağrı reseptörleri (nosiseptörler) tarafından algılanıp, santral sinir sistemi (SSS)’ne iletildikten sonra ağrı olarak hissedilen ağrı tipidir. Somatik ağrı, sabit, genellikle iyi lokalize edilebilen, daha yoğun ızdırıp verici bir ağrıdır. Kemik metastaz ağrıları bu tip ağrılara en iyi örneklerdir. Daha çok duyuusal liflerle taşınırlar. Visseral ağrılar ise derinden gelen, iyi lokalize edilemeyen, sıkıştırıcı ağrılardır. Daha çok sempatik liflerle taşınırlar. Yansıyan (safra kesesi ağrılarının sırtta hissedilmesi şeklindeki) ağrılar bu tip ağrılardır. Nöropatik ağrı, nörojenik dokulardaki histopatolojik veya fonksiyonel bir değişim nedeniyle hissedilen ağrıdır. Dizestezik, yanıcı ve şok şeklindeki şiddetli ağrılardır. Santral nöropatik ağrılar, SSS’deki bir lezyona bağlı olarak gelişen ağrılardır. Talamik ağrı bunun en iyi örneğidir. Periferik nöropatik ağrılar ise, periferik sinir sisteminde oluşan bir

bozukluk sonucunda ortaya çıkan ağrılardır. Diyabetik nöropati ağrıları ve postherpetik nevralji bu tip ağrılara örnektir (İliçin ve diğerleri, 2005; Sadock ve Sadock, 2003).

Başlama süresine göre, akut veya kronik ağrı olarak, uygulanan sınıflamada ise akut ve kronik ağrı arasında kesin olarak tanımlanmış bir ayırım yoktur. Genelde akut ağrı belirli bir hastalık ya da zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır ve süresi söz konusu ağrının önlenmesi için geçen s reye bağlıdır. Bir hastada ortaya çıkan akut ağrıda bu faktörlerden hangisinin, ne ölçüde yeri olduğunu rakamsal olarak belirlemek zordur. Akut ağrıyı değerlendirmede, tüm bu faktörlerin belli ölçülerde göze alınması önemlidir. Çünkü değerlendirmedeki zorluklara karşın tedaviyi etkilemeleri söz konusu olabilir. Bu, pratikte önemli zorluklara neden olabilir ve daha çok kronik ağrı için kullanılan ve genelde akut ağrı içi uygun olmayan kompleks, çok boyutlu skortlama tekniklerinin kullanılmasını gerektirebilir. Hastaların akut ağrıya cevaplarında çok büyük bireysel çeşitlilik bulunmaktadır. Psikolojik değişikliklerin gözlenen bu tip farklılıklarda önemli ölçüde sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Yukarıda da söz edildiği gibi ağrı duyusu nosiseptif giriş, sosyal etkiler, emosyonel faktörler gibi pek çok faktörlerin toplamı ile ortaya çıkmaktadır. Psikolojik yaklaşım, etkin tedavinin düzenlenmesinde yararlı olabilmektedir. Bugün bilinen diğer bir gerçek rutin olarak ağrı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin  l lememesidir. Ağrı kontrolü konusundaki araştırmaların bir çoğu genelde kompleks kontrol sistemleri

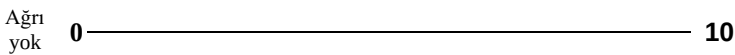
geliştirmişlerdir (Erdine ve Yücel, 1993; İliçin ve diğerleri, 2005; Sadock ve Sadock, 2003).

Kaynaklandığı bölgeye göre nosiseptör ağrısı 3'e ayrılır. Somatik ağrı keskin, belirgin, iyi lokalize ve genellikle sürekli ağrıdır. Visseral ağrılar genellikle iyi lokalize edilemez, derin, yaygın, künt ve periodiktir. Sıklıkla bir başka bölgeye yansır. Bu ağrılara bulantı, kusma, terleme, halsizlik ve hipotansiyon eşlik edebilir. İç organlar yanma ve kesilmeye duyarsız olmakla beraber, distansiyon, spazm, gerilme, yırtılma, anoksemi ve enflamasyona duyarlıdır (İliçin ve diğerleri, 2005).

2.2.3 Görsel Analog Ağrı Ölçeği

Çalışmamızda kullandığımız ve Görsel Analog Ağrı Ölçeği olarak adlandırdığımız, literatürde Visual Analog Scale olarak bilinen tek boyutlu subjektif ağrı yoğunluğu değerlendirme ölçeği post operatif ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden birisidir. Şekil 3'de örneği görülen bu ölçek 0 ile 10 rakamları arasında 100 mm'lik, her 10 mm'de bir dikey çizgi bulunduran yatay bir çizelgeden oluşmaktadır. Ölçeğin doldurulabilmesi için hastaya hissettiği ağrıyı puanlayabilmesi için bu iki rakam arasındaki bir noktayı işaretlemesi söylenir. 0 için hiç ağrı hissetmediği bir anı, 10 rakamı için ise o ana kadar en şiddetli ağrı deneyimini hatırlaması ve mevcut ağrısı için bu rakamlar arasında bir nokta seçmesi gerekmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan bu

ölçeğin doğru olarak puanlanabilmesi için sadece hastanın ölçeği doldurmasına yardımcı olan kişinin değil, aynı zamanda hastanın kendisinin de bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Öncelikle, hastanın klinik olarak tam bir bilinç, ölçeği anlatan ve doldurmasına yardımcı olan kişiyi bütünüyle anlayabilmesi için yeterli iletişim, eğitim ve öğretim düzeyleri ve bu iki unsura ek olarak ölçeği doldurmaya istekli olması gereklidir. Bu şartlardan herhangi birisinin eksikliği veya yokluğunda, ölçeğe yazılan puanlama sonrasındaki istatistik hesaplarında anlamlı değerlere ulaşılamaması beklenen bir sonuç olmalıdır. En kolay ve en basit ölçek olmasına rağmen, tek boyutlu bir ağrı değerlendirme ölçeği olması, yukarıda belirttiğimiz gibi uygulama sırasında hastanın şuur ve idrak durumu ve gönüllülük esaslarındaki kolaylıkla dikkatten kaçabilen eksiklikler bu ölçeğin dezavantajları olmaktadır. Vaka grubumuz, operasyon sonrası bilinç durumları Aldrete uyanma skoru 8 ve üzeri puana sahip hastalardan oluşmaktaydı. Hastanemiz ameliyathanesi uyanma odasından hastanın kliniğe gelebilmesi için gerekli Aldrete uyanma skorunun 8 puan ve üstü olması mecburiyetinden dolayı hastalarımız hastalarımız uyanma odasından kliniğe geldiğinde sorularımıza yeterli cevabı verebilecek şuur seviyesine sahipti.



Şekil 3. Görsel Analog Ağrı ölçeği (visual analog scale).

2.2.4 Kanserli Hastalarda Ağrı

Kanser ağrısını, daha önce yapılan ağrı tanımına depresyon, anksiyete ve öfke nedenlerinin bu zemin üzerine eklenmesi ile ortaya çıkan, algılanan bir duygu olarak tanımlamak olasıdır. Bu nedenle bu ağrı tipini ayrı olarak ele almak gerekmektedir. Kanser ağrısı tanımını Şekil 4'deki gibi şematize edebiliriz.



Şekil 4. Kanser ağrısı algısı (Güzeldemir, 2000)

Kanser ağrısının; fiziki yetersizlik, toplumdaki uzaklaşma ve ölüm korkusu yanında diğer hoş olmayan anoreksi, dispne, bulantı ve kusma gibi semptomların, IASP'nın tarifindeki bulgulara eklenmesi ile insanda ne düzeyde olumsuz etkileri olduğunu değerlendirmek olasıdır. Kanser ağrısını bu şekilde tanımak tedavide en önemli unsur olan hastaya yaklaşımı ve tedaviye katkıyı kolaylaştırmış olur. Benign hastaların ağrı tedavisinde analjezik tedavi daha kısıtlı iken, kanser hastalarında ilaç tedavisindeki sınır genişliğine ek olarak, hastanın beklenen yaşam süresine bağlı olarak:

Subaraknoid nörolizisten nöroşirurjik ablativ girişimlere kadar birçok invaziv yöntem kullanılabilmektedir (*Güzeldemir, 2000*).

Bu hastalarda sıklıkla artmış anksiyete ve depresyonun belirtileri görülür ve intihar eğiliminin % 7-20 arasında olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni, hastanın ilk karşılaştığı hekim tarafından depresyon semptomlarının iyi değerlendirilememesi ve uygun tedavi önerilmemesidir. Bazı hastalarda, oldukça yüksek dozda analjezik ilaç verilmesine karşın sağlanamayan analjezi, tedaviye antidepressan ya da antikonvülsan ya da nedene yönelik bir başka ilaç eklenmesi ile sağlanabilmektedir. Kanserli hastaların psikiyatrik komplikasyonları değerlendirilmeli, tedavisi hızla ve zamanında yapılmalıdır. Kanserli hastalara, hastalıkları ve bağlantılı oluşan ağrıları ile ilgili olarak, hekimleri tarafından yeterli bilgi verilmesi, ağrı tedavisinde hastanın ağrıya yaklaşımını çok etkileyecektir. Hasta ile etkin diyalog kurabilmek ve onunla bütünleşebilmek, ağrı yakınmaları olan kanser hastalarının ağrı tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. Hastanın çok iyi değerlendirilmesi, ağrının olası nedenlerini saptamada ve ağrıyı azaltmak için yapılacak tedavi planının hazırlanmasında yol gösterici olacaktır. Hastalığın etkili bir şekilde tedavisi olanağı kalmamış olsa da ağrısının tedavi edilmesi çok önemlidir. Kanserli hastaların ağrılarının değerlendirilmesi çoğu zaman güçtür. Ağrının nedeni sıklıkla metastatik neoplazm kaynaklıdır ancak bunun dışında başka nedenlerde bulunur. Tanı yerinde olursa, ağrının kaldırılmasında ya da azaltılmasında kemoterapi ya da radyasyon

tedavisinden yararlanılabilir. Kanser hastalarında ağrının değerlendirilmesi için ağrının etyolojisi, zaman yönü ve fizyopatolojisi bazında birkaç değerlendirme yöntemi önerilmektedir (*Güzeldemir, 2000*).

Kanserli hastalarda ağrılar nedenlerine bağlı olarak, beş ana grupta toplanmaktadır; doğrudan kanser ile ilgili olan ağrı, kanser tedavisi ile birlikte olan kanser ağrısı, kansere bağlı fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu ağrı, kanser ya da kanser tedavisi ile ilgisi olmayan ağrı, nedenlerin kombinasyonu ile olan ağrı. Doğrudan kanser ile ilgili olan ağrıların hastaların %78 inde görüldüğü; bu hastaların %50 sinin metastatik kemik hastalıkları, %25i sinirlerin tümör tarafından invazyonu ya da kompresyonundan kaynaklanmaktadır. Visserlerin, damarların tümör invazyonu ya da müköz membranların ülserasyonu veya nekrozu nedenler arasındadır. Kanser tedavisi ile birlikte görülen ağrı sendromları kanser cerrahisi sonrası (fantom organ ağrıları, posttorakotomi sendromu), kemoterapi ve radyasyon tedavisine bağlı(yan etkiler) olarak %19-25 arasında görülmektedir. Kansere bağlı fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu ağrı; Paraneoplastik sendromlar, myofasyal ağrılar, hareketsizlik, kabızlık, mide distansiyonu v.d. Kanser ya da kanser tedavisi ile ilgili olmayan (osteoporoz ya da diyabetik nöropati gibi) nedenlerden dolayı ise %3-10 arasında ağrı ile karşılaşmaktadır. Kemik ağrısı, ağrının spesifik nedenlerinin başındadır. %85 hastada neden kemik tümör ve metastasları ile olur. Lenfomalı ve lösemili hastaların %10 unda şiddetli ağrılar görülür.

Çocuk kanser hastalarında ağrılar, büyüklerin aksine tümör nedenli olmaktan çok kanser tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Ahmedzai, 2000; Güzeldemir, 2000).

2.3 Ağrı Sendromu Tedavisi

2.3.1 Genel Yaklaşım

Her hastanın ağrısının doğru bir şekilde belirlenmesi, şikayetlerine önem verdiği gibi yaklaşılması, hızlıca tedavi planı oluşturulup bir an önce giderilmesi hekimlerin öncelikli görevleri arasındadır. Ağrılı hastada tedavi planı oluşturulurken hasta ve refakatçileri bu planın değerlendirme, tedavi ve bilgilendirme aşamalarına dahil edilmelidir. Böylece sadece farmakolojik yaklaşım esnasında değil aynı zamanda fizik tedavi ve rehabilitasyon ve psikolojik destek gibi hastanın ağrıdan giderilmesi sırasında tüm tedavi aşamaları daha kolay, hızlı ve başarılı bir şekilde gerçekleşecektir. Ağrı tedavisinde hedef hastanın ağrısını dindirerek yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır.

Tablo 3. Ağrı sendromunda tedavi

Ağrı sendromunda tedavi
• İlaç dışı yöntemler • İlaçlar

- Non-opioidler
- Opioidler
- Kombinasyon ajanları
- Anestezi
- Cerrahi yöntemler

2.3.2 Ağrı Yönetimi

Ağrı tedavisindeki ana hedef yukarıda bahsedildiği gibi hasta ve hastanın ailesi ile beraber, hastayı mobilize etmeye sevk edecek, yaşam kalitesini arttıracak, gerçekçi bir ağrı tedavisi planı geliştirmektir. Bu nedenle öncelikle ağrının kaynağını bilmek çok önemlidir. Şayet kaynak biliniyorsa öncelikle kaynağa yönelik bir tedavi protokolü oluşturulmalıdır. Eğer kaynak bilinmiyorsa hastanın ağrı deneyimi bütün boyutlarıyla sorgulanmalı ve irdelenmelidir. Hastanın ağrısının tipi, sürekliliği, şiddeti ve lokalizasyonu gibi ağrıya ilgili verilerin tamamı ile beraber daha önceki analjezik öyküsü dahil edilecek şekilde sorgulanmalıdır. Ağrının belirlenmesinden sonra tedavi aşamalarına geçilir. Bu basamakta sadece farmakoterapi değil aynı zamanda hastanın ailesinin de dahil olduğu farmakolojik olmayan müdahaleler de yer almaktadır. Tablo 4’de bu müdahalelerden genel olarak bahsedilmektedir (İlçin ve diğerleri, 2005).

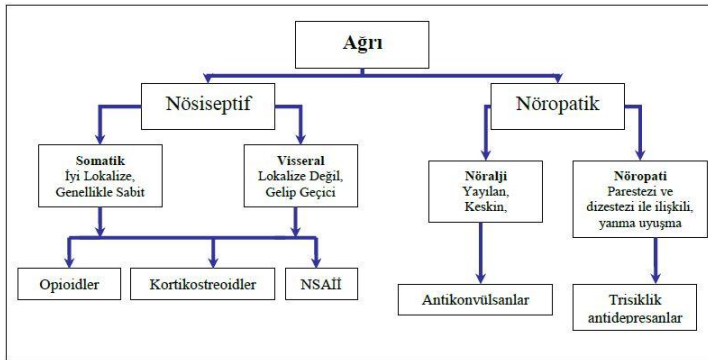
Tablo 4. Ağrı Tedavisinde İlaç Dışı Girişimler

Aşağıdaki Tüm Müdahaleler Uygun Farmakolojik Tedaviye Ek Olarak Hastanın Ağrı Deneyiminin Tüm Boyutlarını Etkilemek İçin Kullanılmalıdır.
● Hastanın çevre koşullarının uyarlanması

- Sadece ağrılı bölgelere değil uygun görülen vücut bölgelerine sıcak/soğuk uygulamalar
- Hastanın pozisyonunun ayarlanması
- Ağrıya neden olan hastalık/komplikasyonu ile ilgili nedenlerin giderilmesi (örnek; enfekte yara drenajı, tromboze hemoroid)
- Bölge/genel vücut masajı
- Titreşim uygulamaları
- Karın solunumu alıştırıcıları
- Dikkat dağıtma teknikleri (tv, bilgisayar oyunları)
- Ruhsal/zihinsel konsantrasyon teknikleri/müdahaleler
- Danışmanlık
- Sosyal çevre desteği
- Ağrı eğitimi
- Transkutanal Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) Birimi (Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon konsültasyonu gerektirir)

Ağrının etkili farmakolojik yönetiminde ağrının etyoloji ve şiddetini temel alan uygun ilaç seçimi en önemli faktördür. İlaç veya ilaçlar, dozajları ve veriliş zaman ve şekilleri her bireyin cevabına göre ayarlanmalıdır. Hafif, orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar ve dozlarından tablo 4’de genel olarak bahsedilmiştir. Hafif şiddette bir ağrı genellikle asetaminofen veya NSAİ ilaçlar veya içinde opioid bulunan kombinasyon ajanları ile tedavi edilir. Asetaminofen ve NSAİ ilaçların yan etkileri yönünden uygulamaları sırasında dikkatle takip edilmeleri gerekmektedir. Orta derece ile şiddetli ağrılarda genellikle opioid kullanılmaktadır. Opioid uygulama dozları başlangıç aşamasından başlayıp ağrı geçinceye kadar yavaş yavaş arttırılarak uygulanmalıdır. Bu ilaçlar arasında doz ayarlaması bakımından büyük farklılıklar bulunmakla beraber kodein (360mg/gün) ve meperidin (600mg/gün) hariç

genellikle herhangi bir üst limit dozu yoktur. Uygulama yolu seçerken mümkün olduğu kadar en non-invaziv yol seçilmelidir. Kas içi uygulamalar uygulama esnasında yerel ağrı ve emilimdeki dalgalanma nedeniyle tercih edilmemelidir. Aralıklı, kısa süren veya geçici ağrılarda genellikle kısa etkili opioidler seçilmekle beraber, antikonvülzan, antidepresan gibi yardımcı ajanlar nöropatik ağrılı durumlarda uygun ağrı sağaltımının oluşturulmasında genellikle faydalıdır. Tüm ağrılı durumlarda tedavi esnasında sık aralıklarla hastanın ağrısının tekrar değerlendirilmesi ağrı yönetiminin ömenli parçalarından biridir. Böylece, hastada oluşan ağrı sağaltımı etkisini değerlendirerek uygun ajanı ideal dozda uygulama imkanı doğacaktır. Ayrıca, ağrının tamamen doğru değerlendirilebilmesi için plasebodan kaçınmak gereğini de unutmamak gerekmektedir. Son olarak her aşamada etyoloji temelli değerlendirme her zaman gerek ajan, gerek de uygulama yolu ve süresi seçiminde ilk bakış açısı olmalıdır (şekil 5) (İliçin ve diğerleri, 2005).



Şekil 5. Etyolojik Ağrı Değerlendirme ve Yönetimi (İliçin ve diğerleri, 2005)

2.3.3 Tedavide Nörofarmakoloji

Kapı kontrol mekanizmasına göre kalın A lifleri ile omuriliğin arka boynuzuna taşınan, düşük eşik değerli mekanoreseptörlerden gelen şiddetli duyuşsal impuls nosiseptörleri inhibe etmeye muktedirdir. Miyelinsiz A-delta, C lifleri ve bazı B lifleri ile gelen ağırlı uyarı, impulsarı yukarı iletecek olan spinal kapının endorfinlerin salınımı sonucu kapatılmış olması nedeniyle duyusuzlaştırılır. A lifleri ile taşınan uyarı ağırlı oluşturmaz, dokunma, basınç, vibrasyon ve elektriksel duyuları içerir. Bu mekanizmaya göre, ağırlı tedavisinde, kalın A liflerini stimüle eden ve böylece endorfin salınımına neden olarak spinal kapıyı kapatan, transkutaneal elektriksel stimölasyon (TENS), dorsal kolon stimölasyonu, akupunktur, akupres, sedatif ve derin masaj, vibrasyon, soğuk ve sıcak tatbiki gibi uygulamalar etkindir. Miyelinli A liflerinde dejenerasyona neden olan kronik nöropatiler bu liflerin duyarlılığını azaltır. Bu durumda, C liflerinin aktivitesi tam olarak inhibe edilemez ve kapının kapalı tutulması zorlaşır. Bu fizyopatolojiye neden olan klinik durumlar : yaşlılık, herpes zoster, demiyelinize hastalıklar, aşırı doku travması ve kozaljik sendromlardır (Baykara, 2000).

Spinal segmental seviyelerden gerek şiddetlendirilmiş gerekse hafifletilmiş olarak gelen ağırlı stimölus beyine iletiildiğinde, endorfinerjik ve seratoninerjik inhibitör mekanizmalar aktive edilir.

Etki seviyesi orta beyinde ve meduller bölgededir. Endojen opioidler ; hem b - endorfin hem de enkefalinler beyin omurilik sıvısında bulunur. Bu sistemin aktivitesi ile kısmen ağrı kontrolü sağlanır. Şiddetli ve tedavi gerektiren ağrıda eksojen opioidler endikedir. Morfin ve sentetikleri orta beyin ile talamusta ağırlı uyarıyı bloke edebilir ve b - endorfin seviyesini artırır. İnatçı, geçirilemeyen somatik ve visseral ağrıya karşı periventriküler nükleusun elektriksel stimülasyonu etkilidir. Bu yolla, orta derecede bir morfin dozu ile oluşan analjeziye eşdeğer derecede analjezi elde edilir. Talamusun somatosensoryal nükleusunun stimülasyonu da bazı ciddi ağırlı sendromları tedavi eder. Dorsal kolonun elektriksel stimülasyonu da ağrıyı suprese etmek için uygulanır. TENS, travmanın oluşturduğu akut ağrı veya postoperatif ağrının tedavisinde etkilidir. Kronik ağrıda, sonuçlar değişiktir. Ancak nörojenik ağrıda yararlıdır. Elektroakupunktur ve iğne akupunkturunun spinal sıvıda b - endorfin seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Kortikal seviyede ağrının hafifletilmesinde tedavi teknikleri; davranışın değiştirilmesi ve hipnoz, biofeedback ve psikoterapiyi içerir. Kronik ağrı sendromlarında ve bazı akut durumlarda bile sıklıkla depresyon söz konusudur. Bu nedenle antidepresan ilaçların uygulanması diğer tedavi şekillerinin etkisini artırır. Düzenli fizik egzersizler aminerjik sinaptik iletimi artırır ve bu, morali yükselterek kişinin kendisini daha iyi hissetmesini sağlar (Baykara, 2000).

Nosiseptörlerin aktivitesi sempatik deşarjda bir artışa neden olur. Normal şartlarda bunun tersi doğru değildir : Yani sempatik

aktivite nosiseptörlerin deşarjı üzerinde etkili değildir. Ancak bazı hastalarda nosiseptörler sempatik sistemin etkisinde kalıyor gibi görünmektedir. Bu şartlar altında oluşan ağrı "sympathically maintained pain (SMP)" olarak isimlendirilir. SMP, bazen refleks sempatik distrofi veya kozalji olarak tanımlanır. Örneğin; akut herpes zoster, yumuşak doku travması, metabolik nöropatiler, sinir yaralanmaları gibi bir çok ağrılı patolojilerde sempatik sinir sistemi aktivitesi temel rol oynar. Sempatik kökenli ağrısı olan hastada (SMP'de) sempatik sistemin anestetik blokajı ağrıyı ortadan kaldırır. Eğer bu hastada önceden ağrılı olan cilt bölgesi içine norepinefrin enjekte edilirse ağrı yeniden alevlenebilir. Normal bir doku içine norepinefrin enjeksiyonu ise ağrıya neden olmaz. O halde sempatik kökenli ağrıda, normalde sempatik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin, ağrıyı uyarma kabiliyeti kazanmaktadır. Ağrının bu şekilde oluşumu alfa reseptörlerin aktivasyonu ile ilgilidir. Bir alfa antagonist olan fentolamin sempatik kökenli ağrısı olan bir hastaya verildiğinde ağrıyı ortadan kaldırır. Bir alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidin de sempatik kökenli ağrısı olan hastada topikal olarak uygulandığında ağrıyı ortadan kaldırır. Sempatik sinir uçlarında yer alan alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını bloke eder. Bundan dolayı klonidin norepinefrin salınımını inhibe ederek ağrıyı ortadan kaldırıyor gibi görünmektedir. Selektif bir alfa-1 adrenerjik agonist olan fenilefrin, klonidinle tedavi edilmiş olan alana uygulandığında ağrının yeniden alevlenmesine neden olur. Bu klinik bulgular, SMP'de alfa-1

adrenerjik reseptörlerin primer rol oynadığını desteklemektedir. Bu durum, alfa-1 reseptörlerin boşalması sonucu nosiseptörde norepinefrine karşı bir sensitivite geliştiği hipotezini ortaya koymaktadır. Belki de nosiseptörde fenotipik bir değişiklik olmakta ve nosiseptör norepinefrine karşı anormal bir sensitivite kazanmaktadır. Alternatif bir hipotez de nosiseptörler üzerinde alfa-2 inhibitör reseptörler geliştiği şeklindedir (Baron ve Wasner, 2001; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

Sempatik kökenli ağrıda, alfa-1 adrenerjik reseptörlerin eksitasyonunu azaltan veya ortadan kaldıran uygulamalar başarılı olur. Sempatik ganglionların blokajı efferent yolu elimine ettiği için etkilidir. Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri; fentolamin, fenoksibenzamin ve pirazosinin sistemik uygulanması nosiseptörlerin aktivasyonunu bloke eder. İntravenöz rejyonal guanetidin sempatik sinir uçlarında norepinefrin depolarını elimine ederek nosiseptörlerin uyarılmasını önler. Nosiseptörler normalde sempatik stimülasyona cevap vermezler. Ancak, aksotomiden sonra bazı liflerin lokal katekolamin uygulaması ve sempatik stimülasyona cevap verdiği gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar, sağlam nosiseptörlerin katekolaminlere karşı sensitivite olabileceğini veya sonradan sensitivite gelişebileceğini bildirmişlerdir. İnflamasyonun da katekol sensitizasyonuna yol açabileceği bildirilmiştir. Parsiyel sinir kesisinden sonra, geride kalan sağlam nosiseptif liflerin bir çoğunda sempatik stimülasyona karşı sensitivite gelişir. Bu etkiler,

dikkate değer olarak alfa-2 antagonistler; yohimbin ve rauwolscine tarafından antagonize edilir (Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

Antienflamatuvar ilaçların lokal veya sistemik uygulanması ile periferik reseptör duyarlılığında değişiklikler elde edilebilir. Bu ajanlar (örn, aspirin, diğer antiprostaglandin ilaçlar ve kortikosteroidler), periferik doku hasarı tarafından aktive edilen algojenik kimyasalların lokal konsantrasyonunu azaltabilirler. Algojenik kimyasallar salgılandıktan sonra eğer aspirin veya diğer antienflamatuvar ilaçlar sistematik olarak uygulanırsa ya da antienflamatuvar steroidler hasarlı doku içine enjekte edilirse ağrı giderilemez. O halde ağrı, lokal enflamatuvar bir olayın sonucu değildir. Bu maddeler salındıktan ve belirli bir konsantrasyona ulaştıktan sonra oral antienflamatuvar ilaçlar veya tekrarlanan steroidler de aynı şekilde etkisiz kalır. Bir çok hekim bu ilaçların etkili olmadığını bilmesine karşın bu prensibi unuttur. Epidural ve subaraknoid aralık içine uygulanan opioidlerle motor veya otonom blok oluşmaksızın selektif analjezi (segmental analjezi) oluşturulabilir. Bu spinal opioid analjezi, afferent ağrı iletiminin arka boynuz seviyesinde presinaptik ve / veya postsinaptik olarak inhibe edilmesi sonucu oluşur. Eğer refleks kas spazmı veya vazokonstriksiyon başta gelen bir olay ise o zaman spinal opioid analjezi etkili olmayabilir. Böyle bir durumda hem musküler (motor) hem de sempatik (otonom) aktivitenin her ikisinin birden bloke edilmesi gerekir. Bunun için uygun tedavi, lokal anestetikler veya lokal anestetik + opioid kombinasyonu ile sinir blokajı

uygulamasıdır. İnhibitör mekanizmaların aktivasyonu, tüm anatomik seviyelerde klinik ve deneysel olarak incelenerek kapı kontrol teorine dayandırılmıştır. İnhibitör mekanizmaların aktive edilme teknikleri ; transkutaneal elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), periferik sinirlerin implante edilen elektrodlarla direkt elektriksel stimülasyonu, dorsal kolon stimülasyonu (laminektomi veya perkütan elektrod yerleştirilmesi) ve beyin sapı elektriksel stimülasyonunu içerir. İnhibitör mekanizmaların etkilerinin farmakolojik olarak artırılması mümkün olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi inen inhibitör ağrı yollarının bir çoğu serotonerjik veya noradrenerjiktir. Trisiklik antidepresanlar, epinefrin ve serotoninin geri alınımını inhibe ederek bu nörotransmitterlerin santral sinir sistemindeki seviyelerini artırır. Bu ajanların bir çok klinik durumda önemli analjezik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu, muhtemelen inen kontrol sistemlerinin aktivasyonu veya etkilerinin artırılması nedeniyle oluşur. Özellikle abdominal visseral ağrısı olan hastada diffüz, lokalize edilmesi zor olan visseral ağrı ve yansıyan ağrı fenomeni sıklıkla tanı ve değerlendirmede karışıklık yaratır. Hasta pankreasın kendisindeki ağrıdan değil, karnının üst kısmındaki veya sırtındaki ağrıdan yakını. Gerçekte visseral afferent iletim sempatik liflerle (B lifleri) omuriliğe taşınır ve bu klinik olarak önemlidir. Bu tip bir ağrı genellikle uygun sempatik lifler veya ganglionların bloke edilmesi ile ortadan kaldırılabılır. Örneğin ; pankreas, karaciğer, mide veya safra kesesinden orjin alan visseral ağrılar çölyak plexus veya splanknik sinirlerin lokal

anestetikle bloke edilmesiyle giderilebilir. Visserlerden gelen otonom afferentlerin (B lifleri) arka boynuzda somatik ağrı yoluna taşması sonucu buradaki somatik sinirin inerve ettiği cilt alanında da ağrı (yansıyan ağrı) duyulur. Aynı şekilde, her ağrı sendromunda da bir otonom komponent vardır. Ağrıyı ileten afferent lifler hem somatik hem de otonom refleksleri aktive eder. Refleks somatik veya visseral kas spazmı ve refleks vazokonstriksiyonun her ikisi de ağrıya neden olabilir. Bu reflekslerin ortadan kaldırılması ağrının temel nedeninin yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Benzer şekilde, bir plasebo reaksiyonun olması da nosiseptif aktivitenin olmadığını göstermez, böyle bir durumda psikojenik ağrı sendromu göz ardı edilmemelidir (Baykara, 2000; P.P. Raj ve Abrams, 2000; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

2.3.4 Cerrahi Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı, hareketlerin azalması, yüzeysel soluma ve öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanmasını ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde getirmektedir. Postoperatif ağrı sadece cerrahi travmanın neden olduğu bir ağrı şekli olmaktan çok sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenen ve bu nedenle aynı travmanın farklı bireylerde farklı klinik durumlar oluşturduğu karmaşık bir fenomendir. Travmanın etkisiyle, hipertansiyon, taşikardi, vazokonstriksiyon,

terleme, solunum hızında artış, iskelet kas spazmı, artmış gastrointestinal sekresyon, sfinkter tonusu ve azalmış motilite, idrar retansiyonu, venöz staz, trombozis ihtimali ile beraber pulmoner emboli, anksiyete, konfüzyon ve deliryum gibi otonomik aktivitenin tüm belirtilerinin görülme ihtimali vardır. Bu koşullar tıbbi durum düzeldiğinde paralel olarak düzelir. Hastaların cerrahi sonrasındaki ağrılarının giderilmesi için NSAİİ, lokal anestetikler, ve opioid analjezikler beraber kullanılır. Sadece tek başına opioid kullanımının yeterli olmadığı ve eklenen bir NSAİİ'nin etkisini arttırdığı konusunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrasında ağrı giderilmesi için opioidlerle beraber non-opioidlerinde düşünülmesi hastanın ağrısının giderilmesinde çok yararlı olacaktır. Dorsal boynuzdaki nosiseptif transmisyon nöronlarının çevresinde pre ve post-sinaptik olarak komşulanmış reseptör tiplerinin açıklığa kavuşması ile spinal uygulamalar ağrı tedavi tekniklerinden biri haline gelmiştir. Majör cerrahinin bazı tipleri ile ilişkili akut ağrı sağaltımında genişletilmiş somatik ve sempatik blokaj kullanılmaktadır. Özellikle kolon cerrahisinden sonra lokal anestetikler ve düşük doz opioidlerin karışımını kullanıldığı epidural analjezi ile oluşan ağrı sağaltıcı etki mükemmele yakın bir etki oluşturmakla beraber epidural analjeziye son verildikten sonra opioid kullanımından kaçınarak sistemik NSAİİ uygulamasına ve böylece gastrointestinal fonksiyonların daha hızlı kazanılmasına olanak sağlar (Dahl, Rosenberg, Hansen, Hjortso ve Kehlet, 1992; Woolf, 1991).

2.3.5 Rejyonel Anestezi

Rejyonel anestezi; sinir iletiminde geçici olarak bir kesinti oluşturarak vücudun herhangi bir bölgesinden veya bölgelerinden gelen ağrılı impulsların ortadan kaldırılmasıdır. Mental blok (bilinç kaybı, amnezi,vb.) dışında anestezinin tüm komponentlerini içerir. Sensoryal Blok + Otonom Blok + Motor Blok ile karakterizedir. Temel uygulama endikasyonu cerrahidir. Rejyonel anestezi girişimlerinin farklı ajanlar (opioidler, klonidin, alkol, fenol, vb.) veya düşük konsantrasyon ve dozda lokal anestetik ile uygulanmasıdır. Selektif veya diferansiyel blok uygulamalarını içerir. Motor blok oluşturulmaz. Sensoryal Blok + Otonom Blok ile karakterizedir. Temel uygulama endikasyonu ağrı tedavisidir (Gronau ve diğerleri, 2002).

Rejyonel anestezik girişimler anesteziyoloji içinde oldukça geniş bir alanda uygulanır. Cerrahi girişimin rejyonel anestezi ile yapılabilmesi hasta, anesteziyolog ve cerrah için önemli bir avantaj oluşturmasına karşın doğru olmayan bir tercih bu avantajı ortadan kaldırabilir. Son yıllarda monitörizasyondaki gelişmeler, bulunan yeni anestezik ilaçlar, opioid anestezi ve genel + rejyonel anestezi kombinasyonu gibi teknikler anesteziyoloğu çok daha spesifik bir seçime zorlamaktadır. Rejyonel anestezik girişimlerin diğer anestezik yaklaşımlara göre çok daha ucuz olması, ülkemiz koşullarında bir çok cerrahi girişimin bu yolla yapılması için önemli bir tercih nedeni sayılmalıdır. Alan bloku, lokal enfiltrasyon ve

periferik sinir bloklarının tüm anestetik girişimler içinde en güvenli anestezi uygulamaları olduğu unutulmamalıdır. Uygulama endikasyonlar ve kontraendikasyonları aşağıda belirtilmiştir(Gronau ve diğerleri, 2002).

Rejyonal anestezi endikasyonları:

Poliklinik hastalarında genel anestezi; amnezi, sedasyon ve bazı yan etkilere (bulantı - kusma vb.) neden olabilir. Ayrıca postoperatif ağrı ve tedavide kullanılacak güçlü analjezikler de oluşturabilecekleri yan etkiler nedeni ile sorun yaratabilir. Bu durumda hastanın taburcu edilmesi gecikir.

Acil cerrahi girişimlerde hastanın fizyolojik durumunun değerlendirilmesi veya hasta hakkında yeterli bilgi edinilmesi mümkün olmayabilir. Bu durumda genel anestezinin etkilerini önceden tahmin etmek ve anesteziyi yönetmek zor olabilir. Bu hastalarda rejyonal anestezi tercih edilmelidir. Ancak, kanamalı hastalarda spinal, epidural ve kaudal blok gibi geniş bir alanda vasküler dilatasyona neden olan bloklardan kaçınılmalıdır.

Kısa bir süre önce yemek yemiş olan hastalarda rejyonal anestezi tercih edilmelidir. Böylece, bilinci açık olan hasta, kendi hava yolu açıklığını sürdürebilir ve aspirasyon riski en aza indirilmiş olur.

Yaşlı hastalarda bir kontraendikasyon olmadıkça en uygun anestetik yaklaşım rejyonal anestezidir. Rejyonal anestezi minimal

fizyolojik değişikliğe neden olur ve bu hastalar lokal anestetik ilaçların etkilerinden çabuk kurtulur.

Rejyonal anestezi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar

Cilt Enjeksiyonları: Rejyonal girişimin uygulanacağı cilt alanında enfeksiyon olması halinde blok kontrendikedir. Enfeksiyonun daha derin dokulara taşınması, sepsisemi vb. riskleri taşır.

Kanama diyatezleri ve antikoagölan tedavi alan hastalar: Hemofili gibi kanama diyatezi olanlar ve heparin veya antikoagölan ilaç alan hastalarda uygulanan rejyonal girişimler hematoma veya kontrol edilemeyen kanamalara neden olabilir.

Rölatif Kontrendikasyonlar

Bu gruptaki hastalıklarda rejyonal anestezi için kesin bir kontrendikasyon yoktur. Seçim hastalıktan çok anestetistin bilgi ve becerisine bağlıdır.

Psişik reaksiyonlar ve psikiatrik hastalar: Hasta takliti yapanlar, istekli olmayanlar ve zorluk ıkaranlarda rejyonal anestezi uygulanmamalıdır. Bu hastalarda girişimden sonra sıklıkla sahte baş veya bel ağrısı yakınmaları, zayıflama ve paraliziler gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları: Baş ağrısı, serebral arazlar, omurilik veya periferik sinir sistemine ait dejeneratif nörolojik hastalıklarda rejyonal girişimlerden kaçınılmalıdır. Cerrahi sonrası olabilecek komplikasyonlar veya mevcut patolojiler uygulanan rejyonal tekniğe bağlanarak hasta ile hekim arasında hukuksal sorunlara neden olabilir.

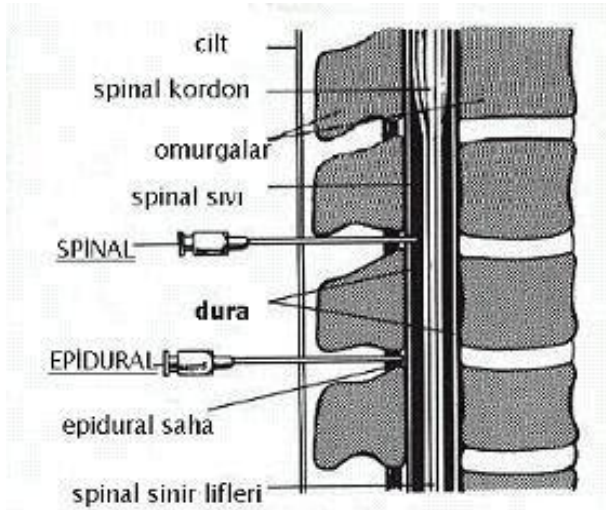
Kanama: Kanama kontrol edilmeden veya yeterli transfüzyon yapılmadan rejyonal blok uygulanmamalıdır.

Sistemik hastalıklar ve rejyonal anestezi

Kontrol altındaki diabetik hasta hipoksiye izin verilmediği sürece tüm anestetik teknikleri genellikle iyi tolere eder. Ancak acil durumlar veya kontrol altında olmayan diabet hastasında en uygun anestezi yaklaşım rejyonal anestezi.

Tüm hipertansif hastalarda hipotansiyon oluşumuna neden olacak spinal, epidural veya kaudal blok gibi rejyonal anestezi girişimlerinden kaçınılmalıdır. Bu bloklarla oluşan hipotansiyon hayati bir risk taşır, özellikle koroner kan akımının bağlı olduğu diastolik basıncın düşmesine izin verilmemelidir. Bu hastalarda lokal infiltrasyon, alan bloku veya sinir blokları ideal uygulamalar, en emin anestezi yöntemi ise % 50 veya daha yüksek bir oksijen konsantrasyonu ile birlikte genel anestezi uygulamasıdır. Ameliyat bölgesinde paralizisi olan hastalarda rejyonal anesteziden kaçınılması en iyi yoldur. Akciğer hastalığı olan hastaların cerrahi

girişimlerinde de lokal enfiltrasyon, alan bloku ve periferik sinir blokları uygun ise seçilmesi gereken girişimlerdir. Her tip anestezi tolere edilebilir, ancak renal disfonksiyonlarda genel anesteziklerin böbrekler üzerindeki geçici etkisi anımsanmalıdır. Anüri tedavisinde spinal ve epidural blokların yeri olduğu bilinmelidir. Pernisyöz anemide rejyonal girişim spinal kord dejenerasyonunu artırabileceği için spinal, epidural ve kaudal bloktan kaçınılmalıdır (Gronau ve diğerleri, 2002).



Epidural v

Şekil 6. Epidural ve spinal anestezi uygulamaları

Tablo 5. Rejyonal Blok Tipleri (Işık, 2000)

Periferik (Somatik) Bloklar	Sempatik Bloklar
Baş ve Boyun Skalp Bloku	Stellat ganglion bloku

Servikal Pleksus Bloku	Lomber sempatik ganglion
Frenik Sinir Bloku	bloku Çölyak ganglion
Üst Ekstremiteler	(splanknik)
Brakial Pleksus	Santral Bloklar
Bloku	Spinal blok
Radial Sinir Bloku	• Kontinü spinal analjezi
Medyan Sinir	(Spinal opioid
Bloku	uygulaması).
Ulnar Sinir Bloku	• Epidural blok
Digital Sinir Bloku	• Kontinü epidural blok
El Cerrahisinde	• Kombine spinal - epidural
Rejyonal Blok	blok
Toraks - Abdomen	• Kaudal blok
İnterkostal Blok	Rejyonal intravenöz anestezi
İntra (İnter) plevral blok	(RİVA)
Paravertebral Torasik Blok	
○ Lomber Pleksus	
Bloku	
○ İnguinal Blok	
Pelvis - Alt Ekstremiteler	
○ Posterior Siyatik	
Sinir Bloku	
○ Anterior Siyatik	
Sinir Bloku	
○ Femoral Sinir	
Bloku	
○ Obturator Sinir	
Bloku	

Kan dolaşımının engellendiği ekstremitelere intravenöz olarak uygulanan lokal anestetik solüsyonu ile oluşturulan blok rejjonal intravenöz anestezi (Bier Blok - iskemik rejjonal blok) olarak isimlendirilir. Bu teknikte lokal anestetik solüsyon dolaşımın bir bandaj ve turnike ile engellendiği bir ekstremitte veni içine verilir. Vasküler alandan retrograt bir yayılımla sinirlere ulaşan ilaç etkin bir anestezi oluşturur. En sık kullanılan ajanlar lidokain ve prilokaindir. Bupivakain ve etidokain bu yöntemde kontrendike lokal anestetiklerdir. Proteine yüksek oranda bağlanan bu ajanlar turnike çıkarıldığında ciddi bir kardiyotoksik etki gösterirler (Gronau ve diğerleri, 2002; Işık, 2000).

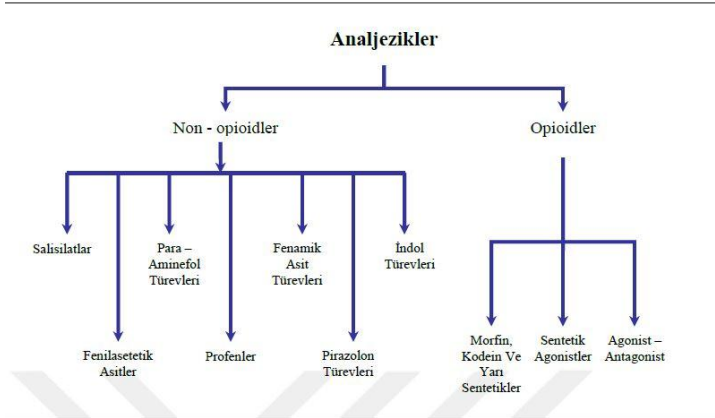
Poliklinikte Rejjonal Blok Uygulaması

Rejjonal blok girişimleri ağrı tedavisi amacıyla (rejjonal analjezi) poliklinikte uygulanabilir. Ancak rejjonal analjezi uygulamasından sonra hastalar en az bir saat gözlem altında tutulmalı, komplikasyonlara karşı uyanık olunmalıdır. Ağrı poliklinikleri bu gereksinimi karşılayacak şekilde düzenlenmelidir. Ağrı polikliniklerinde resusitasyon için gerekli olan cihaz ve ilaçlar (epinefrin, bikarbonat, efedrin, oksijen tüpü, ambu, maske, laringoskop, endotrakeal tüp vs.) hazır bulundurulmalıdır. Olası bir komplikasyona karşı hastanın polikliniğe aç gelmesi sağlanmalı bunun için girişimden 4 - 6 saat önce yiyecek ve sıvı alınımı kesilmelidir. Ajite ve huzursuz hastalarda gerekirse sedasyon sağlanmalıdır. Blokağı takiben hasta olası komplikasyonlara karşı uyarılmalı, bu bulguların geçici olduğu hastalara anlatılmalıdır.

Böylece hastanın paniğe kapılması önleildiği gibi komplikasyon oluşan hastada da korku ve endişe azaltılmış olur. Ağrı tedavisinde lokal anestetikler en zayıf konsantrasyon ve en düşük volümde uygulanmalıdır. Ağrı tedavisinde lokal anestetiklerle birlikte adrenalin ve diğer vazokonstriktör ajanlar kullanılmamalıdır. Blokajı takiben hastanın en az 1 - 2 saat yatabileceği bir oda olmalı, enjeksiyonu takiben hasta bu odada dinlendirilmeli, bundan sonra evine gönderilmelidir (Işık, 2000).

2.3.6 Analjezikler

Analjezikler genel olarak opioidler ve non – opioidler olarak sınıflandırılırlar (şekil 7). Farmakolojik etki güçlerine göre yapılan basamak ilkesi sınıflandırılması ise en bu iki gruplu sınıflandırmayı etki geçlerine göre yapmakta ve klinik olarak daha anlamlı bir sınıflamaya imkan tanımaktadır. Basamak ilkesini göre analjezikler gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkiliye göre sıralanmışlardır. Üç ana grupta toplanırlar; Non opioidler (Non-Steroid Analjezik Antiinflatuvar İlaçlar), zayıf opioidler ve kuvvetli opioidler (Kayaalp, 1993).



Şekil 7. Analjezikler (genel sınıflama) (Kayaalp, 1993)

Tablo 6. Hafif Ağrının Tedavisinde Kullanılan Analjezik ve Antipiretikler (İliçin ve diğerleri, 2005)

Asetaminofen:	
Yaşlılarda:	650mg/6saat, maksimum 2.7g/gün
Erişkinlerde:	650mg/4 – 6saat, maksimum 4g/gün
İbuprofen :	
Yaşlılarda:	200 - 400mg/4 - 6saat, maksimum 2.4g/gün
Erişkinlerde:	200 - 400mg/4 - 6saat, maksimum 2.4g/gün
Dipiron :	
Yaşlılarda:	500 - 1000mg/4 - 6saat, maksimum 4g/gün
Erişkinlerde:	500 - 1000mg/4 - 6saat, maksimum 4g/gün
Naproksen :	
Yaşlılarda:	375 – 500mg/12saat, maksimum 1g/gün
Erişkinlerde:	375 – 500mg/12saat, maksimum 1g/gün
Ketodolak :	
Yaşlılarda:	15mg/6saat, maksimum 60mg/gün (en fazla 5)
Erişkinlerde:	15 – 30mg/6saat, maksimum 120mg/gün (en fazla 5 gün)

Tablo 7. Opioid analjezikler (Kayaalp, 1993)

Morfin, Kodein Ve Yarı Sentetikler	Sentetik Agonistler	Agonist – Antagonistler
Morfin Kodein Pantapon Hidromorfon Oksimorfon Heroin Levorfanol Rasemorfan	Meperidin Fentanil Sulfentanil Alfentanil Tilidat Anilerin Piminodin Fenoperidin Alfaprodin Difenoksilat Loperamid Metadon Dekstromoramid Levo-alfa-asetilmetadol Dekstropoksifen Tramadol	Pentazosin Butorfanol Nalbufin Buprenorfin Propiram Fumarat Nalorfin

Tablo 8. Şiddetli Ağrının Tedavisinde Genel Kullanımdaki Opioidler(İliçin ve diğerleri, 2005)

Oksikodon :	
Yaşlılarda:	Oral: 2,5-5mg/3-4 saat, SR:10-20mg/12 saat
Erişkinlerde:	Oral: 5-10mg/3-4 saat, SR: 10-40mg/12 saat
Morfin :	
Yaşlılarda:	Oral: 15-30mg/4-6 saat, SR: 15-30mg/12saat, IV: 2,10mg/4-6 saat
Erişkinlerde:	Oral: 15-30mg/3-4 saat, SR: 30-60mg/12saat, IV: 2,10mg/2,4 saat
Hidromorfon :	
Yaşlılarda:	Oral: 1-2 mg/4-6 saat, IV: 0,5-1 mg/4-6 saat
Erişkinlerde:	Oral: 1-4 mg/4-6 saat, IV: 0,5-2 mg/3-4 saat
Fentanil :	
Yaşlılarda:	IV: 0,5-1mcg/kg/saat, Yama: 25 mcg/saat (72 saatlik)
Erişkinlerde:	IV: 0,5-1mcg/kg/saat, Yama: 25 mcg/saat (72 saatlik)
Methadon :	

Yaşlılarda:	Oral/IV: 2,5 mg/8-12 saat
Erişkinlerde:	Oral/IV: 2,5-10 mg/3-8 saat
Meperidin :	
Yaşlılarda:	tavsiye edilmez
Erişkinlerde:	Oral: 50-100 mg/3-4 saat, IV: 0,5-1 mg/kg/doz/2-4 saat

Tablo 9. Orta Şiddette Ağrıda Kullanılan Non-opioid ve Opioid İlaçlar (İliçin ve diğerleri, 2005)

Asetaminofen/Aspirin 325-650mg + Oksikodon		2,5-10mg
Yaşlılarda:	2,5-5mg/3-4saat	Erişkinlerde: 5-10mg/3-4saat
(doz ayarlaması oksikodona göre)		
Asetaminofen/Aspirin 325-650 mg + Propoksifen		50-100mg
Yaşlılarda:	tavsiye edilmez	Erişkinlerde: 100mg/4saat
(doz ayarlaması propoksifene göre)		
Asetaminofen		500-650mg + Hidrokodon
Yaşlılarda:	5-10mg/4-6saat	Erişkinlerde: 5-10mg/4-6saat
(doz ayarlaması hidrokodona göre)		
Asetaminofen		300mg + Kodein
Yaşlılarda:	7,5-60mg/6saat	Erişkinlerde: 15-120mg/6saat
(doz ayarlaması kodeine göre)		

Opoid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak, morfin,kodein ve yarı sentetik türevleri (opiatlar), sentetik agonistler ve agonist – antagonist opoidler olmak üzere, gücüne göre zayıf ve güçlü olmak üzere farklı sınıflandırmalara sahip olmalarına rağmen farmakolojik açıdan ilk bahsi geçen sınıflandırma daha sık kullanılmaktadır (tablo 5). Kısaca bahsedecek olursak;

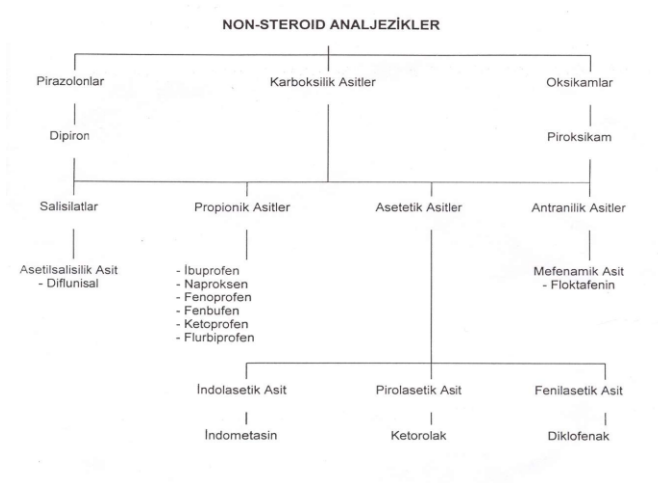
Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri grubunda, morfin, kodein, pantapon, hidromorfon, oksimorfon, heroin, levorfanol ve rasemorfan bulunmaktadır.

Sentetik agonistler grubunda ise meperidin, fentanil, sulfentanil, alfentanil, tilidat, anileridin, piminodin, fenoperidin,

alfaprodin, difenoksilat, loperamid, metadon, dextromoramid, levo – alfa – asetilmetadol, dextropropoksifen ve tramadol bulunur.

Agonist – antagonist grubunda da, pentazosin, butorfanol, nalbufin, buprenorfin, propiram fumarat ve nalorfin bulunmaktadır (Kayaalp, 1993).

Non-opioidler (Non-Steroid Analjezik Antiinflatuvar İlaçlar), teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın, ağrının nedenine (somatik-visseral ağrıda) yönelik seçilip uygulandıklarında, ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek etki edebildikleri için pek çok ağrı sendromunda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliklerini artırabilirler. Şekil 3’de çeşitlerine değinilmiştir.



Şekil 8. Nonsteroid Antiienflatuvar İlaç sınıflaması (Kayaalp, 1993).

Nonsteroid Antienflamatuar İlaçların (NSAİİ) hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının parenteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. NSAİİ'ler, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu olgularda başarı ile uygulanmaktadır. Postporetaif ağrının major komponenti olan visceral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir. Tüm NSAİİ'ler siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostoglandin sentezini engellemektedir. Non-steroid analjezikler, kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik bölgelere etki ile analjezi oluşturdıklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili analjezikler veya prototip aspirin olduğundan aspirine benzer ilaçlar adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına veya diğer analjezik ilaçlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek kullanılırlar. Nonsteroid analjezikler, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini, siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezini inhibe ederek oluştururlar. Antipiretik analjeziklerin etki mekanizması antinosiseptif enflamasyon bölgesinde ve santral sinir sisteminde prostoglandin yapımını inhibe etmelerinden kaynaklanır. Yıllarca antipiretik analjeziklerin esas etki mekanizmasının enflamasyon bölgesinde prostoglandin inhibisyonu yapmasından kaynaklandığına inanılmaktaydı.

Prostaglandinler primer afferent C liflerini sensitize ve “sessiz nosiseptörleri” aktive ederek primer hiperaljeziyi oluşturur. Bu olayda prostoglandinlerin moleküler hedefi olarak tetrodotoksin-dirençli Na⁺ kanalları gösterilmektedir. Son zamanlarda, sekonder hiperaljezi ve allodiniye bağlı olarak gelişen periferik enflamasyona yanıt olarak omurilik arka kökte prostoglandinlerin olduğu bildirilmektedir. Moleküler mekanizma açık değildir; omurilikte glisinerjik inhibisyon ile prostoglandinlerin etkileşimi olabilir. COX’ın aktif yeri hidrofobik kanalın son bölümüdür. Bu aktif yere NSAİİ’lar muhtelif şekilde etki ederler. Aspirin COX-1 ve COX-2’yi aktif yerlerinde asetilasyonla irreversibl olarak inaktive eder; araşidonik asidin buraya bağlanmasını bozar. Buna karşın, ibuprofen gibi reversibl kompetitif inhibitörler ile araşidonik asit COX’ın aktif yerine bağlanmak için yarışmaya girer. Flurbiprofen, indometasin gibi 3. sınıf NSAİİ’lar COX-1 ve COX-2’nin yavaş, zaman bağımlı, reversibl inhibisyonunu gerçekleştirir (Kayaalp, 1993).

Dipiron, NSAİ ilaçların pirazolon grubunda yer alır. Bu grupta, aminopirin, propifenazon, dipiron, fenilbutazon ve oksifenbutazon bulunmaktadır. Tüm bu bahsedilen ilaçların analjezik etkilerine ek olarak antienflamatuar ve antipiretik etkileri vardır. Dipiron, fenilbutazon ve oksifenbutazon hem oral hemde parenteral olarak verilebilirler. Dipiron güçlü analjezik etki gösterir; fakat siklooksijenazı inhibe edici ve antienflamatuar etkisi fenilbutazon ve oksifenbutazona göre zayıftır. Aminopirin ve propifenazonun etki kalıbı dipironunkine benzer. Diğerlerine göre

yan etkileri daha fazladır. Yan etkileri içerisinde bu gruptaki NSAİ ilaçlarda kemik iliği depresyonu ve peptik ülser oluşumu ve reaktivasyonu ön plandadır. Dipiron sodyum (sodyum novamin sülfonat, metamizol), aminopirinin 4 – metilaminometansülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözülür ve bu nedenle enjeksiyonluk preparat yapmaya elverişlidir. Mide – barsak kanalından 4 – metilaminoantipirine dönüşerek absorbe edilir. Karaciğerde demetilasyon ve N – asetilasyonla, 4 – aminoantipirin ve 4 – asetilaminoantipirine dönüştürülür. Eliminasyon yarı ömrü 4 – 7 saattir. Metbolitleri özellikle böbrekten itrah edilir. Bazen böbrekte rubazon asidi oluşumu nedeniyle idrarı kırmızıya boyar. Farmakolojik yönden, yan etkileri dahil olmak üzere, aminopirine benzer. Analjezik etki gücü daha zayıf olduğu için daha yüksek dozlara gereksinim duyulur. Ağızdan bir defada 500 – 1000 mg verilir. Günde 5000 mg’a kadar yükseltilebilir. Enteral preparatlarda maksimum bir defalık doz 2500 mg’a kadar çıkılabilir. İntravenöz yoldan yavaş olarak enjekte edilse de bu yoldan verilmesi durumunda seyrekte olsa anafilaktik şoka neden olması dolayısıyla bu yoldan uygulanması tavsiye edilmez. Uzun süre kullanımında önemli yan etkileri olarak değinilmiş olan kemik iliği depresyonu ve peptik ülser bakımından gerekli tetkik ve muayene düzenli olarak uygulanmalıdır (Kayaalp, 1993).

2.3.7 Anksiyolitik Hipnosedatifler (Diazepam)

Hipnosedatif ilaçlar kimyasal yapılarına göre: 1. Benzodiazepinler ve yakın benzerleri ve 2. Barbitüratlar ve diğerleri olarak iki gruba ayrılırlar. Benzodiazepinler 1,4 – benzodiazepin türevidirler. Önceleri en çok kullanılan ilaç grubu arasında yer alırken 1986’dan itibaren ülkemizdeki benzodiazepin kontrol rejiminin sıkılaştırılması ile kullanımları önemli ölçüde azalmıştır. Terapötik indekslerinin yüksek olması (terapötik doz ile ciddi yan tesir oluşturan doz aralığı geniş) ve buna bağlı olarak akut zehirlenme halinde eğer tek başlarına zehirlenme nedeni iseler (alkol veya diğer depresanlarla beraber alınmamış ise) ölüme neden olmalarının nadiren görülen bir durum olması, karaciğerdeki oksidatif enzimlerle az etkileşime girmeleri ve bu nedenle diğer ilaçlarla etkileşime girme olasılıklarının barbitüratlar ve diğer hipnosedatiflere göre daha düşük olması, anksiyolitik etkilerini nisbeten (mutlak olarak değil) selektif bir biçimde (belirgin bir sedasyonla birlikte olmaksızın) yapmaları ve psişik bağımlılık oluşturma potansiyellerinin barbitüratlara oranla daha düşük olmaları gibi yukarıda sayılan nedenlerden dolayı barbitüratlar ve diğer hipnosedatiflerin yerini almışlardır. Benzodiazepinler etki sürelerine göre sınıflandırılırlar; uzun etki süreli benzodiazepinler (diazepam, klordiazepoksid, klorazepat, prazepam, halazepam, medazepam, flurazepam ve kuazepam), orta etki süreli benzodiazepinler (oksazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, nitrazepam ve flunitrazepam) ve kısa etki süreli benzodiazepinler

(midazolam ve triazolam). Diazepam anksiyolitik ve santral kas gevşetici etkisine ilaveten belirgin olarak antikonvülsan etki gösterir. Sonuncu etki yönünden benzodiazepinler arasında en güçlüler arasındadır. 5mg'lık dozu anksiyolitik etki bakımından 10mg klordiazepoksid, oksazepam ve medazepamı eşdeğerdir. Tek dozunun etki süresi kısadır (4 saat). Tekrarlanan dozlar halinde verilirse kısmen daha uzun etki süreli aktif metabolitinin birikmesi nedeniyle her bir dozunun etki süresi artar. Mide barsak kanalından hızlı absorbe edildiği için etki süresi çabuk başlar. Absorbsiyon yaklaşık %75 oranında olur. Karaciğerde kısmen demetilasyona uğrar ve etkin metabolit olan desmetildiazepamı dönüşür. Eliminasyonu yavaştır. Parenteral uygulaması i.v. olarak yapılır ve i.m. uygulandığında kısmen ve değişken oranlarda absorbe edildiğinden bu yoldan kullanılmaz. Endoskopik incelemeler ve kardiyoversiyonda hastayı sakinleştirmek için i.v. yoldan 5 – 10mg dozunda verilir ve gerekirse 3 – 4 saat sonra tekrarlanır (Kayaalp, 1993).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Şubat 2006 ile 31 Mayıs 2006 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışma, 15 – 75 yaş arasında genel anestezi ile abdominal, meme, anal ve tiroid operasyonları uygulanmış olan 126 olgu üzerinde yapıldı.

Araştırmaya alınan olgularda kimlik bilgileri, tanı, boy, kilo, anestezi süresi ve görsel analog ağrı ölçeği skorlaması yanında vital fonksiyonlar süreli olarak araştırılıp kaydedildi (Postoperatif Ağrı Değerlendirme Formu, Ek1).

Ağrı algılamasını etkileyecek yandaş hastalıklar ve çalışmamızda kullanılması planlanan ilaçların kullanımında sakınca görülen hastalar ile çalışma planının çeşitli sebeplere bağlı olarak araştırmaya alınmaması gereken hastaların detayları aşağıdadır (tablo 10).

Tablo 10. Olgularımızda araştırmaya alınmama nedenleri

Non-steroid Antienflamatuvar ilaçların ve dipironun kontraendike olduğu durumlar	Diazepamın kontraendike olduğu durumlar
• Pirazolon alerjisi veya intoleransı	• Diazepama karşı duyarlılık • Dar açılı glokom • Miyastenia gravis

• Konjenital glukoz – 6 – fosfat – dehidrogenaz eksikliği • Kan diskrazileri • Renal bozukluk • Hipovolemi • Diüretik, ACE inhibitörü, beta bloker, siklosporin, metotreksat kullanımı • Hiperkalemi • Dolaşım bozukluğu • Ciddi karaciğer bozukluğu • Kanama riski • Gastrointestinal ülser hastalığı	Kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar Acil vakalar Uyguladığımız analjezi protokolüne ek olarak analjezi talebinde bulunan hastalar
---	---

Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlanan ve yürütülen çalışmada vakalar operasyondan bir gün önce yataklarında görülerek çalışmamız hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Ağrının şiddetini değerlendiren görsel analog ağrı ölçeği hakkında ayrıntılı bilgi verildi.

Vakalar iki gruba ayrıldı. Analjezik ajan olarak günde iki defa 1000mg dipiron (metamizol sodyum) alan vakalar arasından rastgele seçilen 63 vakaya sedatif ve ajitasyonu baskılayıcı özelliklere sahip, anksiyolitik ajan olan diazepam operasyon sonrası uyanma anını takiben altıncı saatte olmak üzere 10mg intravenöz yolla uygulandı. Kontrol grubunu oluşturan diğer 63 vakalık gruba serum fizyolojik verildi.

Olgular operasyon öncesinde yataklarında değerlendirildi. Hastanın operasyon öncesi sistolik ve diastolik arter basıncı, solunum sayısı, nabız, vücut ısısı değerleri ve Görsel Analog Ağrı Ölçeği puanı kayıt edildi.

Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri sfingo-manometre (civalı, ERKA) ile manşonun alt kenarı ante_kubital alandan yaklaşık 2,5 cm yukarıda olacak şekilde yerleştirilerek ölçüldü. Beş dakikalık aralarla üç kez yapılan ölçümler sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları değerlerinin ortalaması alındı.

Operasyon sonrasında; uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerdeki Görsel Analog Ağrı Ölçeği puanları, sistolik ve diastolik arter basıncı, solunum sayısı ve nabız değerleri kayıt edildi.

Görsel Analog Ağrı Ölçeği 0 ile 10 rakamları arasında; 0 hiç ağrı olmaması ve 10 ise şimdiye kadar tecrübe ettiği en şiddetli ağrı olacak şekilde değerlendirildi.

Uyanma anını takiben hastanın ilk analjezik talep zamanı ve ek analjezi uygulamaları kayıt edildi.

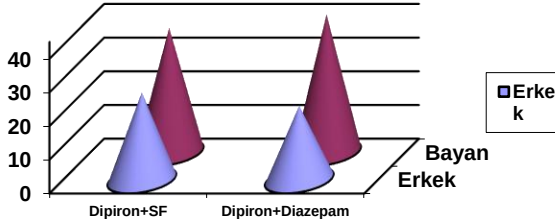
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılması Oneway Anova test, t Student testi, Kruskal Wallis test ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler iki eş arasındaki t testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

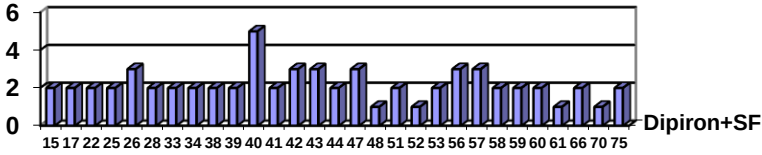
Olgular randomize olarak toplam 126 vakadan oluşan 63 kişilik 2 gruba ayrılmışlardır. Birinci gruptaki hastalar analjezik olarak günde 2 defa uygulanan 1000mg dipirona ek olarak operasyon sonrası uyanma anını takiben altıncı saatte olmak serum fizyolojik uygulanırken, ikinci gruptaki hastalara aynı şekilde operasyon sonrası uyanma anını takiben altıncı saatte olmak üzere 10mg diazepam uyguladı.

Her iki gruptaki hastalar arasında 78 bayan (% 61,9) ve 48 erkek (% 38,1) bulunmaktaydı. Serum fizyolojik alan grupta 37 bayan (% 58,7) ve 26 erkek (% 41,3) ve diazepam alan grupta ise 41 bayan (% 65,1) ve 22 erkek (% 34,9) hasta vardı. Hastaların yaş

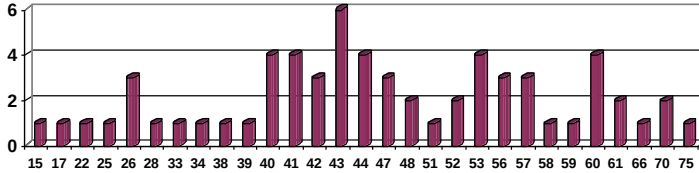
ortalamaları serum fizyolojik alan ve diazepam alan gruplarda sırasıyla $44,8 \pm 1,8$ ve $45,2 \pm 1,6$ yılıdır.



Şekil 9. Kontrol ve diazepam gruplarındaki erkek/kadın dağılımı



Şekil 10. Kontrol grubundaki hastalar arasındaki yaş dağılımı

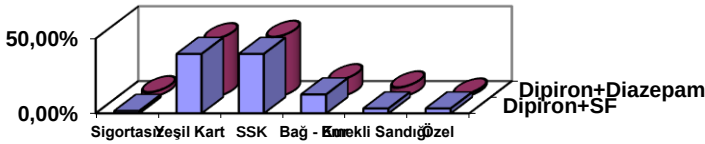


Şekil 11. Diazepam uygulanan gruptaki yaş dağılımı

Her iki grup yaş ortalamaları arasındaki anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

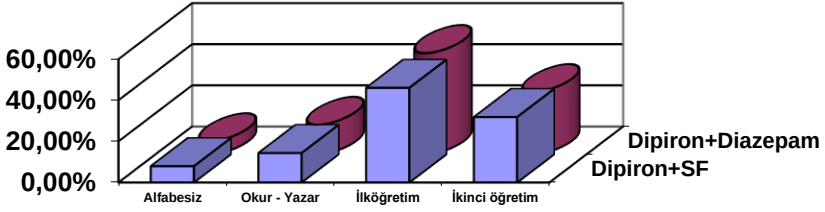
Serum fizyolojik ve diazepam alan hastaların tamamı sosyal güvenceleri bakımından incelendiğinde, serum fizyolojik alan

grupta 1 sağlık sigortası olmayan (% 1,6), 25 Yeşil Kart (% 39,7), 25 SSK (% 39,7), 8 Bağ – Kur (% 12,6), 2 Emekli Sandığı (% 3,2) ve 2 özel sigorta (% 3,2) ve diazepam alan grupta ise 2 sağlık sigortası olmayan (% 3,2), 23 Yeşil Kart (% 38,6), 26 SSK (% 40,2), 7 Bağ – Kur (% 11,2), 4 Emekli Sandığı (% 6,4) ve 1 özel sigortaya bağlı (% 1,6) hasta bulunmaktaydı.



Şekil 12. Kontrol ve diazepam gruplarındaki sağlık sigortası dağılımı

Olgular arasındaki öğretim düzeyleri incelendiğinde; serum fizyolojik grubunda 5 alfabetik (% 7,9), 9 okur – yazar (% 14,3), 29 ilköğretim mezunu (% 46), 20 ikinci öğretim mezunu (% 31,8), diazepam grubunda ise 4 okuma yazması olmayan (% 6,3), 9 okur – yazar (% 14,3), 31 ilköğretim mezunu (% 49,2) ve 19 ikinci öğretim mezunu (% 30,2) hasta bulunmaktaydı.



Şekil 13. Kontrol ve diazepam gruplarındaki öğretim düzeyi karşılaştırılması

Her iki grup arasındaki öğretim düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$)

Abdominal, meme, anal ve tiroid operasyonları geçiren hastalar arasında serum fizyolojik grubunda ortalama operasyon süresi $136 \pm 4,6$ dakika iken, diazepam grubunun ortalama operasyon süresi $135 \pm 4,5$ dakika idi.

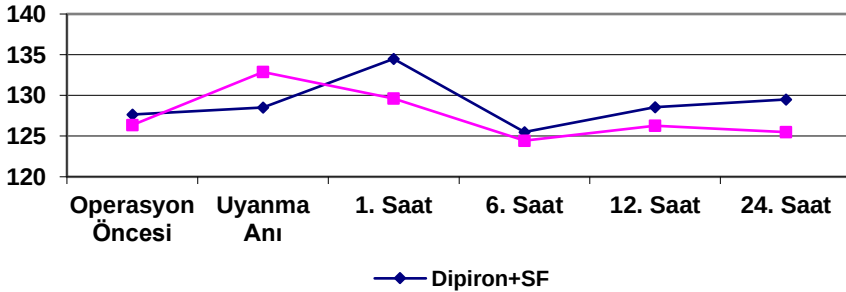


Şekil 14. Kontrol ve diazepam gruplarındaki ortalama operasyon süreleri

Gruplar arasındaki ortalama operasyon süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tüm vakaların operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde ölçülen sistolik arter basıncı değerleri sırasıyla; serum fizyolojik grubunda; $127,63\pm24,16$, $128,52\pm19,79$, $134,49\pm20,82$, $125,50\pm16,02$, $128,57\pm16,42$ ve $129,50\pm13,79$ iken diazepam alan gruptaki sistolik arter basıncı değerleri ise; $126,36\pm15,23$, $132,87\pm21,45$, $129,62\pm27,14$, $124,44\pm28,36$, $126,29\pm12,94$, $125,50\pm17,57$ olarak kaydedildi.

Diazepam grubunda operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde ölçülen sistolik arter basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).



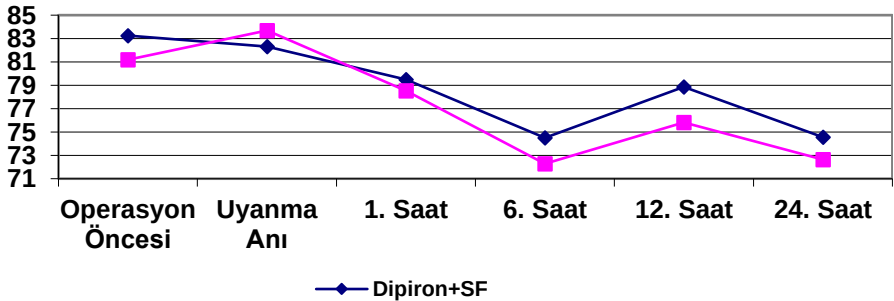
Şekil 15. Kontrol ve diazepam gruplarındaki sistolik arter basınçlarının karşılaştırması

Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve

yirmidördüncü saatlerde ölçülen sistolik arter basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüm vakaların operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde ölçülen diastolik arter basıncı değerleri sırasıyla; serum fizyolojik grubunda; $83,25\pm16,30$, $82,31\pm11,79$, $79,50\pm12,23$, $74,50\pm10,73$, $78,86\pm11,98$ ve $74,56\pm9,84$ iken diazepam alan gruptaki diastolik arter basıncı değerleri ise; $81,20\pm12,47$, $83,69\pm12,34$, $78,54\pm7,87$, $72,28\pm9,33$, $75,81\pm10,13$, $72,64\pm11,21$ olarak kaydedildi.

Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde ölçülen diastolik arter basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

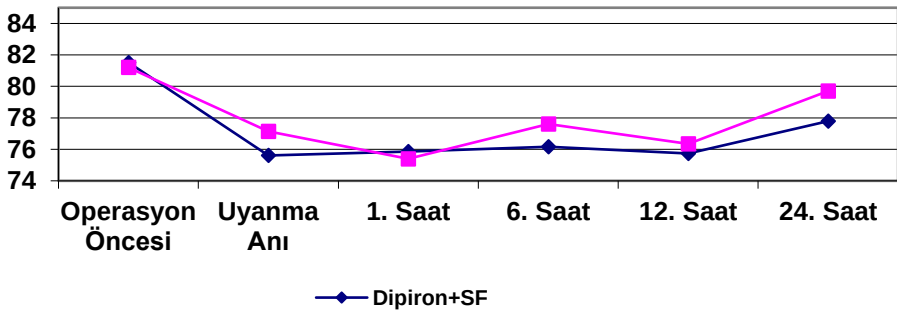


Şekil 16. Kontrol ve diazepam gruplarındaki diastolik arter basınçlarının karşılaştırması

Tüm vakaların operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde kaydedilen nabız atım sayısı değerleri sırasıyla; serum fizyolojik grubunda; $81,52\pm6,72$, $75,61\pm7,12$, $75,86\pm6,25$,

76,16±7,14, 75,74±8,49 ve 77,80±4,89 iken diazepam alan gruptaki nabız atım sayısı değerleri ise; 81,20±7,96, 77,15±6,95, 75,40±7,86, 77,60±5,37, 76,35±5,83, 79,70±7,88 olarak kaydedildi.

Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde kaydedilen nabız atım sayısı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

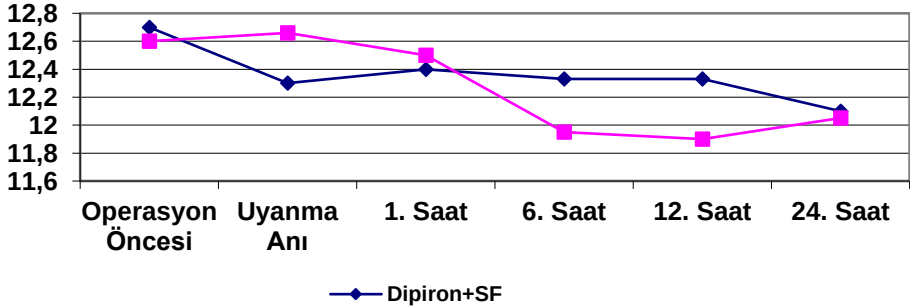


Şekil 17. Kontrol ve diazepam gruplarındaki nabız atım sayısı değerlerinin karşılaştırması

Tüm vakaların operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde kaydedilen solunum sayısı değerleri sırasıyla; serum fizyolojik grubunda; 12,70±2,31, 12,30±2,03, 12,40±1,52, 12,33±1,36, 12,33±1,45 ve 12,10±1,27 iken diazepam alan gruptaki solunum sayısı değerleri ise; 12,60±1,68, 12,66±1,87, 12,50±1,63, 11,95±1,12, 12,90±1,83, 12,05±1,14 olarak kaydedildi.

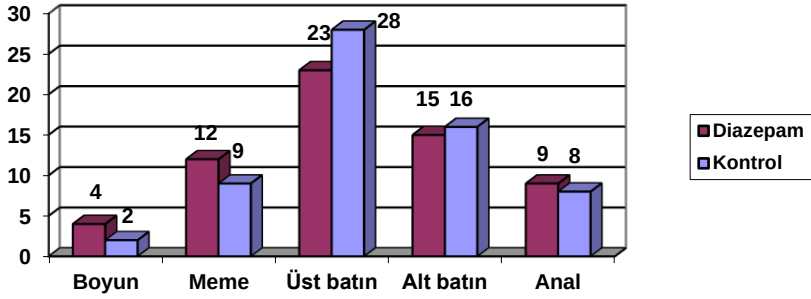
Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve

yirmidördüncü saatlerde kaydedilen solunum sayısı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).



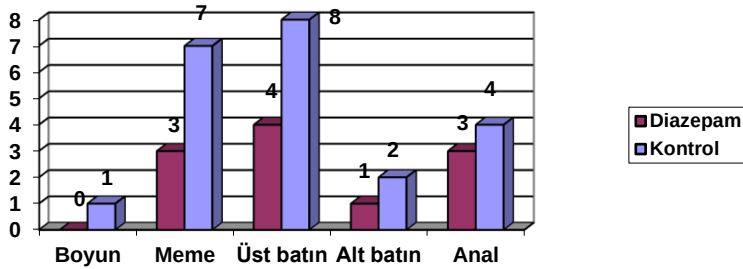
Şekil 18. Kontrol ve diazepam gruplarındaki solunum sayısı değerlerinin karşılaştırması

Tüm vakaların operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde kaydedilen Görsel Analog Ağrı Ölçeği değerleri sırasıyla; serum fizyolojik grubunda; $6,32\pm3,67$, $6,54\pm3,23$, $6,17\pm2,89$, $5,98\pm3,11$, $5,57\pm2,73$ ve $5,58\pm2,55$ iken diazepam alan gruptaki Görsel Analog Ağrı Ölçeği değerleri ise; $6,21\pm3,68$, $6,43\pm3,69$, $5,92\pm2,59$, $5,78\pm3,11$, $5,49\pm2,41$, $5,51\pm2,44$ olarak kaydedildi.



Şekil 19. Diazepam ve kontrol gruplarının tanılara göre dağılımı

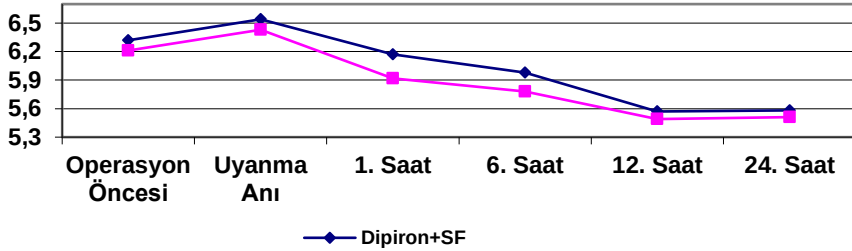
Gruplardaki hastalarımızı boyun, meme, üst batin, alt batin ve anal bölge operasyonlarına göre yapılmış olan sınıflamada; dizepam grubunda 4 (%6,3) boyun, 12 (%19) meme, 23 (% 36,5) üst batin, 15 (%23,8) alt batin ve 9 (%14,2) anal bölge operasyonu uygulanmış hasta ile kontrol grubunda; 2 (%3,2) boyun, 9 (%14,2) meme, 28 (%44,4) üst batin, 16 (%25,3) alt batin ve 8 (%12,7) anal bölge operasyonu uygulanmış hastamız bulunmaktaydı.



Şekil 20. Diazepam ve kontrol gruplarındaki ek analjezi talep sayısı ve operasyon bölgelerine göre dağılımı

Hastalarımızın analjezi protokolümüzün dışında ek olarak analjezi talep sayılarını değerlendirildiğinde kontrol grubunda

bulunan hastaların diazepam grubuna göre belirgin olarak daha fazla sayıda ek analjezi talep ettikleri ortaya çıkmaktadır. Kontrol grubu toplam 33 kişilik ek analjezi talep sayısının 22'sini (%66,6) oluşturmaktadır.



Şekil 21. Kontrol ve diazepam gruplarındaki GSAÖ değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon sonrasındaki uyanma anı, birinci saat, altıncı saat, onikinci saat ve yirmidördüncü saatlerde kaydedilen Görsel Analog Ağrı Ölçeği değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

5. TARTIşMA

Renal, gastrointestinal ve homeostatik yan etkilerinin uygulamada yol açtığı zorluklara rağmen yaygın olarak reğete edilen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların cerrahi m¼dahaleler sonrası dönemde opioid kullanımını azalttığı ve hastadaki analjezi kalitesini arttırarak bu dönemde oluşabilen komplikasyon oranlarının d¼řmesine ve hastanın yaşam kalitesinin normal sınırlarına ulaşmasına yardımcı olduğu ęeřitli ęalıřmalarla ortaya konmuştur (Thompson, Sharpe, Kiani ve Owen-Smith, 2000).

Bu ęalıřmalara ¼rnek olarak Forster ve arkadaşları 22 sağlıklı bireyde dipiron, ibuprofen ve parasetamol¼n deneysel olarak oluşturulan ağrıdaki analjezik verimliliğini, ağrı yoğunluğunu g¼rsel analog ¼lęek ile değerlendirerek araştırdıkları ęalıřmada, parasetamol olmasa da dipiron ve ibuprofenin m¼kerrer olarak uyarılan deri b¼lgesinde ortaya ęıkan doğal hiperaljeziyi ¼nleyerek istatistiksel olarak anlamlı derecede analjezik etki g¼sterdiđini bildirmişlerdir (Forster ve diğerleri, 1992).

Yılmaz ve arkadaşlarının otolaringoloji kliniğinde 120 erişkin hasta ¼zerinde aralarında naproxen sodyum, meloxicam, rofecoxib, paracetamol, dipiron ve etodolac'ın bulunduğu 6 değerliş NSAİ ilacın oral olarak verildiği ve g¼rsel analog ¼lęek ve sayısal oranlama ¼lęeđi ile değerlendirme yaptıkları postoperatif ağrı y¼netimi ęalıřmasında kullandıkları 6 ęeřit nonsteroid analjezik

ilacında efektifliğinin onaylanmış olması gibi, alışılmış olarak kullanılan NSAİ ilaçların ameliyat sonrası dönemde özellikle opioid kullanımını ve yan etkilerini azaltmasıyla beraber istenen analjezi kalitesini optimum seviyede sağlayabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Yılmaz ve diğerleri, 2006).

Benzer olarak, Gronau ve arkadaşları, 111 vakanın talebi üzerine ilaç aldığı ve 104 vakanın ise devamlı NSAİ analjeziklerle tedavi edildiği ve değerlendirmede görsel analog ölçek kullanılan 215 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada sürekli olarak NSAİ analjezik alan grupta anlamlı olarak daha düşük ağrı yoğunluğu ve postoperatif komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir (Gronau ve diğerleri, 2002).

Çalışmamıza dahil edilen hastalara, lokal veya genel anestezi ile yapılan, abdominal, meme, anal ve tiroid operasyonları sonrası analjezik olarak oniki saatte bir 1000 mg dipiron uygulandı. Toplam 126 vakanın hiçbirinde dipirona ait peptik ülser oluşumu veya reaktivasyonu, ve anaflaktik şok gibi önemli yan etkiler gözlenmemekle beraber diazepam a ait uyuşukluk, sarhoşluk hali, görme bulanıklığı, baş ağrısı, dizarti, ataksi veya bellek zayıflaması, amnezi ve hipotansiyon gibi yan etkilerde görülmemiştir.

Ortalama operasyon sürelerinin serum fizyolojik grubunda $136 \pm 4,6$ ve diazepam grubunda $135 \pm 4,5$ dakika olduğu ve ortalama operasyon süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamayan çalışmamızda, operasyonlar sonrasındaki takiplerimizde sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, nabız atım ve solunum sayısı

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve nabız atım değerleri açısından grup içi karşılaştırmalar yapıldığında ise klinik olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber diazepam uygulanan grupta uyanma anını takip eden değerlendirmelerde değerler, istatistiksel anlam içermemekle beraber serum fizyolojik grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İstatistiksel ve klinik anlamı olmamasından dolayı bu bulguları değerlendirmeye değer bulmadık. Benzer olarak Bektaş ve arkadaşlarının total abdominal histerektomi olgularında preemptif lornoksikam ve rofekoksibin çift kör yolla postoperatif morfin tüketimine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada aynı parametreler açısından gruplar arası istatistiksel ve klinik anlam bulunamıştır (Yüzbaşıoğlu Bektaş., 2005).

Diazepam, anksiyolitik ve sedatif özelliklerin dolayı premedikasyonda yaygın olarak tercih edilen bir ilaçtır (Kayaalp, 1993). Cevheroğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında preoperatif dönemde diazepam ve klonidinin sedasyon, anksiyete, amnezi ve hemodinami üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada 150 mikrog klonidinin 10mg diazepamdan ve plasebodan daha iyi anksiyolitik ve sedatif etkilere sahip olduğu ve plazma kortizol seviyelerini de daha çok düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca klonidinin verbal ağrı ölçeği değerleri daha düşük rapor edilmiştir. Klonidinin hipotansif etkisi de daha yüksek, ancak diazepam ise sadece amnezi açısından klonidine göre daha üstün bulunmuştur (Cevheroğlu, Özcan ve Bilgin, 2000).

Benzer olarak Küçük ve arkadaşlarının premedikasyonda kullanılan midazolam, diazepam ve plasebonun anksiyeteyi gidermedeki etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında, diazepam grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Anksiyete Görsel Analog Ağrı Ölçeğindeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Subjektif ve davranışsal testlerin sonucuna göre midazolamın anksiyolitik etkisinin diazepam ve plaseboya göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Küçük, Ulaş, Çetin ve Uslu, 1995).

Tüm bu veriler ışığında, diazepamın yukarıda bahsedilen anksiyolitik ve sedatif özelliklerinin çeşitli çalışmalarda irdelendiği ve sınıfındaki diğer ajanlara göre daha az potent bulunduğuna inanmaktayız, ancak diazepamın uzun etkili bir ajan ve tek doz uygulandığında etki gücü ve süresinin çok kısıtlı ve tekrarlayan dozlarla artan bir eğri çizdiğini hatırla tutarak tüm bu bahislerde geçtiği üzere anksiyolitik, sedatif olmasıyla beraber santral olarak işlev gösterdiği çizgili kas tonusunu azaltıcı etkisinin de önemle vurgulanması gerektiğine inanıyoruz (Kayaalp, 1993).

Paralel olarak, birçok dış hekimi myofasial ağrı sendromu olan hastalarına ev terapilerine, masaj ve çene hareketlerine ilaveten kas gevşetici ve nonsteroid analjezik önermektedir ve bu reçetelerde diazepam genel olarak kullanılan ajanlar arasındadır (Friction, 1989).

Ayrıca Pakulska ve arkadaşlarının diazepamın ve midazolamın farelerde morfin, (dipiron) metamizol ve indometazinin antinösetif etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, her

iki benzodiazepinin de morfin, dipiron ve indometazinin antinosiseptif etkisini azalttığı görülmüştür (Pakulska ve Czarnecka, 2001).

Biz çalışmamızda ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde 10 mm uzunluğunda, Görsel Analog Ağrı Ölçeği olarak adlandırdığımız Visual Analog Scale olarak bilinen tek boyutlu subjektif ağrı yoğunluğu değerlendirme ölçeğini kullandık. Postoperatif ağrı tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde Görsel Analog ağrı ölçeği (VAS) en yaygın olarak kullanılan ölçekler arasındadır ve ağrı değerlendirilmesinde kullanılan basit, tek boyutlu bir değerlendirme olarak kabul edilir (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (Tard), 2006).

Gruplar arasındaki Görsel Analog Ağrı ölçeği değerlerini incelediğimizde, grup içerisinde ve gruplar arası karşılaştırmalarda her ne kadar başlangıç değerlerinden sonra uyanma anını takiben düşüş eğiliminde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmaması sadece diazepamın dipironun etkisine olan katkırıyı tek başına değerlendirir diyemeyiz. Çünkü, herşeyden önce kullandığımız ölçek Görsel Analog Ağrı ölçeği olarak adlandırdığımız (VAS) tek boyutlu bir ölçektir. Çalışmamızda hastalarımızın ağrı yoğunluğunu değerlendirirken, ölçeğimizin tek başına optimum düzeyde yeterliliğinin tartışmalı olması, verilerimizin toplanması sırasında karşılaştığımız türkçeyi tam olarak konuşamayan ve anlamayan bireylerdeki iletişim zorluğu ve

ağrılı bireylerin skorlamayı hızlıca ve tam olarak anlamadan doldurmuş olabileceği ihtimalini de bu değerlendirmeye dahil etmek zorundayız. Tüm bu bilgilerin ışığında yaptığımız çalışmadaki ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullandığımız yöntemin yetersiz olduğuna ve ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde diğer yöntemlerinde kullanılmasının ileride yapılacak çalışmalarda daha niceliksel değerlendirmeye imkan sunacağına inanmaktayız. Herşeye rağmen, kendini uluslararası düzeyde kanıtlanmış olan bu ölçekle hazırlanmış bazı çalışmalar içerisinde, yukarıda da örneğini verdiğimiz gibi, istatistiksel anlam bulunamayanlar mevcut olduğunu eklemek gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; 15 – 75 yaş arasında, 78 bayan (% 61,9) ve 48 erkek (% 38,1) olarak toplam 126 hastadan oluşan, genel anestezi ile abdominal, meme, anal ve tiroid operasyonu uygulanmış vaka topluluğu üzerinde operasyon sonrası ağrı yoğunluğunu değerlendirdiğimiz çalışmada, Görsel Analog Ağrı ölçeği anlık değerlendirmelerine göre diazepamın anksiyolitik ve sedatif özellikleri ile bu etkilerinin yanı sıra çizgili kaslar üzerindeki tonus azaltıcı santral etkisinin, analjezik etkisi kanıtlanmış dipironun etkisine postoperatif ağrı yönetimi açısından katkıda bulunduğu sonucu görünmektedir. Ayrıca vurgulanması gereken bir nokta da hastalarımızın ek analjezi talepleridir. Her iki grupta da ek analjezi talebi olmuş ise de özellikle kontrol grubunda karşımıza çıkan 22 kişilik (%66,6) ek analjezi talebi değerinin diazepam grubunun 2 katı olması (%33,3, $p>0.05$) düşündürücü özelliktir.

Kaynakça

Ahmedzai, S. (2000). What Do European Oncologists Know And Practise About Pain Control? The European Association For Palliative Care Scientific Meeting, sunulmuş bildiri, Berlin: The European Association For Palliative Care.

Baron, R. ve Wasner, G. (2001). Complex regional pain syndromes. *Current Pain and Headache Reports*, 5(2), 114-123. doi:10.1007/s11916-001-0079-x

Baykara, N. (2000). Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*, 12(2), 69-75.

Budai, D. (2000). Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biologica Szegediensis*, 44(1), 21-38.

Cevheroğlu., D., Özcan, B. ve Bilgin, H. (2000). Klonidin ve diazepamın preoperatif dönemde sedasyon, anksiyete, amnezi ve hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 8(1), 19-24.

Collins, Vincent J. (1976). *Principles of anesthesiology* (2. ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.

Collins, V.J. (1993). *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia*. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. Lea & Febiger.

Cuthbertson, D. P. (1979). The metabolic response to injury and its nutritional implications: Retrospect and prospect. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 3(3), 108-129. doi:10.1177/014860717900300302

Dahl, J. B., Rosenberg, J., Hansen, B. L., Hjortsø, N. C. ve Kehlet, H. (1992). Differential analgesic effects of low-dose epidural

morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 74(3), 362-365. doi:10.1213/00000539-199203000-00008

Dubner, R. ve Ruda, M. A. (1992). Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 15(3), 96-103. doi:10.1016/0166-2236(92)90019-5

Erdine, S. ve Yücel, A. (1993). Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi Dergisi*, 39(1), 2.

Forster, C., Magerl, W., Beck, A., Geisslinger, G., Gall, T., Brune, K. ve Handwerker, H. O. (1992). Differential effects of dipyrone, ibuprofen, and paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents and Actions*, 35(1-2), 112-121. doi:10.1007/BF01990960

Friction, J. R. (1989). Myofascial pain syndrome. *Neurologic Clinics*, 7(2), 413-427.

Gronau, E., Pannek, J., Benninghoff, A., Seibold, W. ve Senge, T. (2002). Postoperative pain therapy in urology. A prospective study. *Der Urologe. Ausg. A*, 41(3), 273-276. doi:10.1007/s001200100119

Güzeldemir, M. (2000). Kanser Ağrısı. Kanser Ağrısı ve Tedavisi Konferansı, sunulmuş bildirisi, Ankara: Onkoloji Hastanesi.

Hunt, S. P., Pini, A. ve Evan, G. (1987). Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 328(6131), 632-634. doi:10.1038/328632a0

Işık, G. (2000). *Rejyonel Anestezi*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. www.cu.edu.tr/anestezioloji.htm adresinden erişildi.

İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G. ve Ünal, S. (2005). *İç Hastalıkları* (1. bs., C. 1). Ankara: Güneş Kitabevi.

Kayaalp, O. (1993). *Tıbbi Farmakoloji* (6. bs., C. 1). Ankara: Oğuz Kayaalp.

Kissin, I. (1996). Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 84(5), 1015-1019. doi:10.1097/00000542-199605000-00001

Küçük, Dr. N., Ulaıış, Dr. Y., Çetin, Psik. Ş. ve Uslu, Dr. S. (1995). Premedikasyonda Midazolam, Diazepam ve Plasebonun Anksiyolitik Etkilerinin Karşılaştırılması. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2(4). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/totm/issue/13155/158725> adresinden erişildi.

Nowak, L. M. ve Macdonald, R. L. (1982). Substance P: Ionic basis for depolarizing responses of mouse spinal cord neurons in cell culture. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2(8), 1119-1128. doi:10.1523/JNEUROSCI.02-08-01119.1982

Orlando Regional Medical Center. (2002). Pain Management Guide. www.orhs.org adresinden erişildi.

Pakulska, W. ve Czarnecka, E. (2001). Effect of diazepam and midazolam on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Die Pharmazie*, 56(1), 89-91.

Plesan, A., Hedman, U., Xu, X. J. ve Wiesenfeld-Hallin, Z. (1998). Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 86(4), 825-829. doi:10.1097/00000539-199804000-00027

Radhakrishnan, V. ve Henry, J. (t.y.). Electrophysiology of neuropeptides in the sensory spinal cord. *Progress in Brain Research*, 104, 175-95.

Raj, P. (2000). *Ağrı Toxonomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Raj, P. P. ve Abrams, B. M. (Ed.). (2000). *Practical management of pain* (3rd ed.). St. Louis: Mosby.

Rexed, B. (1954). A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 100(2), 297-379. doi:10.1002/cne.901000205

Sadock, B. ve Sadock, V. (2003). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 9th edition (9. bs., C. 1). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Salomons, T. V., Johnstone, T., Backonja, M.-M. ve Davidson, R. J. (2004). Perceived controllability modulates the neural response to pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(32), 7199-7203. doi:10.1523/JNEUROSCI.1315-04.2004

Thompson, J. P., Sharpe, P., Kiani, S. ve Owen-Smith, O. (2000). Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 84(2), 151-154. doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013395

Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (Tard). (2006). *Postoperatif Ağrı Tedavisi* (Anestezi Uygulama Kılavuzları).

Wall, P. D. ve Melzack, P. (Ed.). (1985). *Textbook of pain /ed. By Patrick D. Wall ; Ronald Melzack* (3. Repr.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Woolf, C. J. (1987a). Central terminations of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rat lumbar spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology*, 261(1), 105-119. doi:10.1002/cne.902610109

Woolf, C. J. (1987b). Excitatory amino acids increase glycogen phosphorylase activity in the rat spinal cord. *Neuroscience Letters*, 73(3), 209-214. doi:10.1016/0304-3940(87)90246-1

Woolf, C. J. (1991). Generation of acute pain: Central mechanism. *British Medical Bulletin*, 47(3), 523-533. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072490

Yılmaz, I., Şener, M., Yavuz, H., Yılmaz, C., Erkan, A., Çağıcı, C., ... Özlüoğlu, L. (2006). Otolaringoloji Kliniğinde postoperatif ağrı yönetimi. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi*, 16(1), 1-6.

Yüzbaşıoğlu Bektaş., Y. (2005). *Total Abdominal Histerektomi Olgularında Preemptif Lornoksikam Ve Rofekoksib'in Çift Kör Yolla Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisinin Karşılaştırılması*. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.

