

**T. C.
A. Ü. Antalya Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Renimasyon
Kürsüsü**

**Lumbosakral Bölgeyi Tutan
Kronik Ağrıların Tedavisinde Intratekal
Morfin Uygulaması**

UZMANLIK TEZİ

T371/1-1

Dr. Ünal Özünlü

Ankara, 1981

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.	1
GENEL BİLGİLER.	2
GEREÇLER VE YÖNTEM.	30
BULGULAR.	34
TARTIŞMA.	45
SONUÇLAR.	51
ÖZET.	53
KAYNAKLAR.	54

GİRİŞ

Tarih boyunca çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ağrının tedavisi için çok değişik yöntemlere başvurulmuştur. Uygulanan yöntemlerin ortaya çıkarmış olduğu bazı komplikasyonlar nedeniyle bir kısmı uygulamadan kalkmıştır. Günümüze kadar süregelen çeşitli ağrı tedavi yöntemlerine değişik bir açıdan yaklaşımda bulunabilmek amacı ile ağrı tedavisinde intratekal morfin uygulamasına giriştik. Diğer yöntemlerde ortaya çıkan komplikasyonlardan kaçınmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Medülla Spinalis Anatomisi:

Vertebra cismi ve arkları arasındaki vertebral kanal içinde bulunan medülla spinalis, atlas kemiğinin üst kenarından başlayıp ikinci lumbal vertebraya kadar uzanır. Üst ucu medülla oblongata ile birleşir. Alt ucu incelerek konus medüllaris adını alır, bu kısım filum terminale ile devam eder. Önden arkaya basık silindir biçimindeki medülla spinalis 40-50 cm. uzunluğundadır.

Medülla Spinalisin yanlarından simetrik olarak iki taraflı çıkan spinal sinirler, medülla spinalisle ön ve arkada 2 kök aracılığıyla birleşirler. Spinal sinirlerin çıkış yerlerine göre medülla spinalis servikal, torakal, lumbal ve sakral olarak dörde ayrılır. Ancak spinal segmentler vertebral kanal içinde vertebralara göre daha yukarıdadırlar. Lumbal ve sakral segmentlerden çıkan sinir kökleri kauda ekuinayı oluştururlar.

Medulla spinalisin ön yüzünde yukarıdan aşağı doğru ön median fissür, arka yüzünde arka median oluk bulunur. Her iki yanda da medulla spinalise paralel ön yan ve arka yan oluk yer alır. Ön yan oluktan spinal sinirlerin ön kökleri çıkarken arka yan oluktan bu sinirlerin arka kökleri girer. Servikal ve üst torakal kısımda arka median olukla arka yan oluk arasında arka intermedier oluk vardır.

Ön ve arka yan oluklarla her iki yanda üç alan meydana gelir ki, bunlar beyaz cevherde ilerleyen sinir liflerinin oluşturduğu ön, yan ve arka funikulusları içerir. Arka intermedier oluk arka funikulusu gene ikiye ayırır ve fasikülüs grasilis ile fasikülüs kuneatus meydana gelir. Medulla spinalisin ortasında santral kanal yer alır.(Şekil-1)

Medulla spinalisin iç yapısı:

Beyaz ve gri cevherden yapılmıştır. Gri cevher ortada, beyaz cevher dışıdır. Enine kesitlerde gri cevher "H" harfi şeklindedir. Medulla spinalisin her iki tarafında orta kısımlarda yer alan gri cevher kitleleri ön boynuz ve arka boynuzu yaparlar. Her iki yanda ön ve arka boynuzu birleştiren gri cevher kitlesi pars intermedia'dır.

Miyelinli sinir lifleri ve glia hücrelerinden yapılmış beyaz cevherin, önde iki ön boynuz arasındaki parçası ön funikulusdur. Ön ve arka boynuzlar arasında yan funikulus yer alır. Bu ikisi görev yönünden çok yakın ilişkili

olduklarından, birlikte anterolateral funikulus adını alırlar. İki arka boynuz arasındaki bölüme de arka funikulus denilir.

Gri cevher, sinir hücreleri, bu hücrelerin uzantıları, aralarını dolduran glia hücreleri ve glia liflerinden yapılmıştır. Arka boynuzların arka kısmını oluşturan gri cevher daha açık renkte ve taze preparatlarda saydamdır. Bu kısma substantia gelatinosa denir. Bunu dıştan ve arkadan saran yarımay şeklindeki tabaka zona spongiosa'dır.

Gri cevherdeki hücreler radiküler, funiküler ve iç hücreler olarak üç gruba ayrılır. Nöritleri spinal sinir köklerine katılan hücrelere radiküler hücreler denir. Bunlar ön boynuzda ve intermedier parçada bulunurlar. Ön boynuzdaki bu multipolar hücreler gruplar halinde toplanarak somatomotor sinirlerin çekirdeklerini oluşturur. Intermedier parçanın dış kısmındaki radiküler hücrelerden sempatik sinir lifleri çıkar. Bu hücrelerin oluşturduğu çekirdekler nükleus intermediolateralis adını alır ve sempatik preganglioner nöronlardan oluşmuştur. Intermedier parçanın iç kısmındaki radiküler hücreler preganglioner parasempatik nöronları meydana getirirler ve bunların yaptığı sütuna kolumna intermediomedialis denir. Radiküler hücrelerin uzantıları çeşitli kas ve bezlere çalışma emrini ulaştırırlar.

Funiküler hücrelerin nöritleri gri cevherden çıkarak beyaz cevherde uzanan demetler yaparlar. Bunlar periferik sinirlere katılmazlar. Funiküler hücreler, alıcı nitelikte

olup aldıkları uyarıları ya medulla spinalis segmentlerine ya da beyne iletirler.

Beyaz cevher miyelinlisinir lifleri, glia hücreleri ve uzantılarından yapılmıştır. Miyelinsizlifler aferent ve eferent yolları ve refleks yollarını oluşturur. Uzun aferent yollar anterolateral funikulusta spinotalamik yolu, arka funikulusta ise spinobulber yolu yapar. Ayrıca anterolateral funikulusun çeşitli kısımlarında ön ve arka spinoserebellar yol, spinotektal, spinovestibüler, spinooliver ve spinoretiküler yollar vardır. Eferent yollar beynin üst merkezlerini medulla spinalise bağlar. Bunlardan yan kortikospinal yol beyaz cevherin arka yan kısmında, ön kortikospinal yol da ön median fissürün iki tarafında yer alır. Ayrıca retikülospinal, talamospinal, olivospinal, vestibülospinal ve tektospinal yollar da beyaz cevherdedir⁽³²⁾.

Serebrospinal Sıvı:

Anatomi ve Fizyoloji: Santral kanal, beyin karıncıkları ve subaraknoid aralığı doldurur. 145-150 cc kadardır. Sıvının 3/4 ü subaraknoid aralıkta, gerisi beyin karıncıklarındadır. Serebrospinal sıvıya kandaki tüm maddeler geçmediği gibi, geçen maddelerin miktarı da değişiktir. Örneğin albumin serebrospinal sıvıda çok az, kloid ise kana göre çok fazladır. Hücreler de kana göre azdır⁽³²⁾. (Tablo-1) Bunun nedeni, Serebrospinal sıvının oluşumunda filtrasyon yanısıra aktif taşımanın da rol oynamasıdır⁽¹⁶⁾.

Tablo -1. Serebrospinal Sıvı (SSS) ve Plazmadaki Bazı Madde-
lerin Karşılaştırması. (16)

Madde	SSS	Plazma	SSS/Plazma
Na ⁺ (mEq/kg-su)	147,0	150,0	0,98
K ⁺ "	2,9	4,6	0,62
Mg ⁺⁺ "	2,2	1,6	1,39
Ca ⁺⁺ "	2,3	4,7	0,49
Cl ⁻ "	113,0	99,0	1,14
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	25,1	24,8	1,01
PCO ₂ (mm-Hg)	50,2	39,5	1,28
pH	7,326	7,409	-
Ozmolalite			
(mOsm/kg-su)	289,0	289,0	1,00
Protein			
(mg/100 cc)	20,0	6000,0	0,003
Glikoz			
(mg/100 cc)	64,0	100,0	0,64
Inorganik P			
(mg/100 cc)	3,4	4,7	0,73
Üre "	12,0	15,0	0,80
Kreatinin "	1,5	1,2	1,25
Ürik Asit "	1,5	5,0	0,30
Laktik asit"	18,0	21,0	0,86
Kolesterol "	0,2	175,0	0,001

Oluşum ve emilim: Bu sıvı koroid pleksuslarda oluşur. Foramen Luschka ve Magendie'den çıkar, araknoid villuslardan serebral venöz sinüslere emilir. Absorbsiyon hızı basınçla orantılıdır. Araknoid villusların geri emme kapasitesi azalınca yüksek miktarda sıvı birikir⁽¹⁶⁾. (Şekil-2)

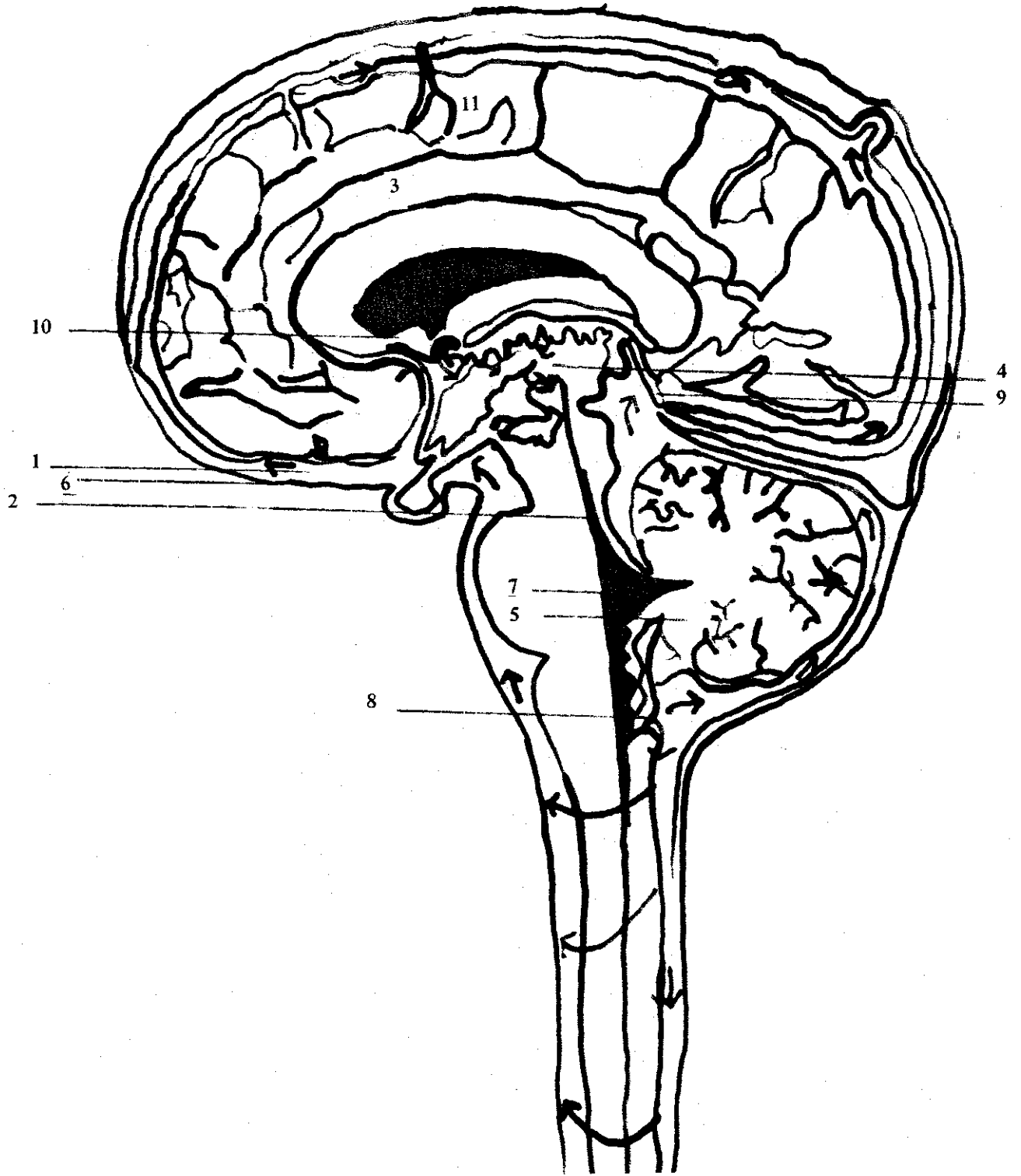
Ağrı Fizyolojisi:

Ağrı kişinin yalnızca kendisinin belirleyebildiği rahatsız edici bir duyusal gözlemdir ve doyurucu objektif bir tanımı yapılamamaktadır⁽⁴⁶⁾. Sübjektif gözlem olarak kötü nitelikli uyarıcıya karşı yorum ve tepkide geniş farklılık bulunmaktadır. Hasta ve doktor için ağrıyı belirlemek güçtür⁽⁸⁾.

Bir semptom olarak ağrı tıbbi yardım arayan her 3 hastanın ikisinde bulunur⁽⁴⁵⁾. Zararlı nitelikli doğal uyaranlar ağrı olarak algılanır. Ağrının periferik ve santral olmak üzere iki bölümü olup, periferik kısım anatomik duyu yollarını içine alır. Santral bölümde deneyimi şekillendirici birleştirme yapılıır. Burada uyarı farkedilir ve rahatsız ediciliği değerlendirilir:

Ağrının oluş mekanizmasını açıklamak üzere çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Tarihsel evrim sırasıyla ağrı teorileri şöyledir⁽⁸⁾:

1- Primitif teori: Aristo ortaya atmıştır. Buna göre ağrı bir algı olarak değil, hazzın karşıtı bir duygu olarak kabul edilir.



Şekil-2: Serebrospinal sıvının dolanımı. (Netter den)

- 1-Araknoid 2-Akuaduktus Sylvius 3-Yan ventrikül 4-Üçüncü ventrikül 5-Dördüncü ventrikül 6-Dura mater 7-Foraman Luschka 8-Foraman Magendie 9-Büyük serebral ven 10-Interventriküler foramen (Monro) 11-Üst serebral ven.

2- Geleneksel teori: 1644'te Descartes tarafından ileri sürülmüştür. Temel fikri, uyarılan deri alanından özel beyin bölgesine direkt bağlantı oluşudur. XIX. yüzyılda Müller spesifik sinir enerjileri doktrinini ortaya atmış ve 5 klasik duyuyu tanımlayarak her tip duyu siniri için bir terminal beyin merkezi olduğunu belirtmiştir.

3- Spesifik reseptör teorisi: 1895'te Max von Frey öne sürmüştür. Buna göre deride sıcak, soğuk, dokunma ve ağrıya duyarlı reseptörler bulunmaktadır. Sonradan bu teori genişletilerek özel çevresel sinir lifleri, medulla spinaliste özel ağrı yolları, talamus ve kortekste özel ağrı merkezleri tanımlanmıştır.

4- Model Teorileri : Goldscheider'e göre zaman ve yer kavramlarına ilişkin uyarıların toplanmasıyla ağrı duyusunun kritik ve son belirlemesi yapılır. Ağrı uyandıran sinir impulsları ciltten gelen duyuların toplanmasıyla omurilik arka boynuz hücrelerinde oluşturulur ve bu hücrelerin sinyalleri bir kritik düzeye ulaştınca ağrı ortaya çıkar. Travmaya uğrayan alanda reseptör birimlerinin anormal uyarımı kendi kendini çalıştıran sinir çemberleri, yani bir kısır döngü yaratır ve omurilik arka boynuzundaki nöronlar aktif olarak beyne sürekli impuls gönderirler. Bu aktivite beyinde ağrı olarak tanınır.

5- Karşılıklı duyusal etki teorisi: 1959'da Noordenbus tarafından ileri sürülmüştür. Hızlı iletimli sinir lifi

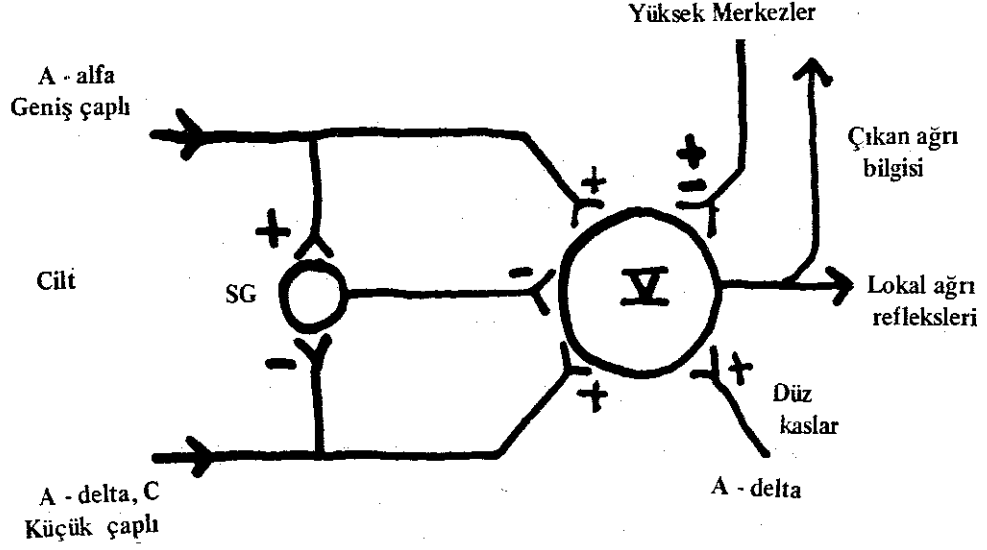
sistemiyle yavaş iletimli diğeri arasında karşılıklı ilişki kurmaktadır. Bu durum miyelinli ve miyelinsiz sinirlere ilişkin impulsların bir ilişkisi şeklinde tanımlanabilir. Bu tanıma göre çevresel sinir yaralanmasından sonra iki lif grubundan gelen akımlarda bir değişme görülür, büyük liflere göre küçüklerin aktivitesinde artış olur. Bu şekilde birçok patolojik ağrının açıklaması yapılmaktadır.

Tam bir ağrı teorisi ortaya konamamıştır. Her başarılı teori klinik ağrı problemlerinin anlaşılmasında yardımcı olmuş ve deneysel bilgilerin açıklanmasını sağlamıştır. Her yaklaşımdan sağlanan bilgiler karşılıklı olarak tamamlayıcıdır. Bu çalışmalardan ağrı için birleştirici bir teori geliştirilmiştir ve "Kapı Kontrol Teorisi" adı verilmiştir.

6- Kapı Kontrol Teorisi: 1965 te Melzack ve Wall⁽³⁰⁾ tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre:

a) Aferent liflerle omurilik T- hücrelerine gelen sinir impulsları arka boynuz lamina-2 ve lamina-3 teki Substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesiyle düzenlenir ve değiştirilir.

Substantia gelatinosa hücreleri 2 yolla T-hücrelerine impuls geçişini etkiler: Presinaptik A-delta ve C-liflerinin aksonları üzerinde impuls bloğu yaparak yahut kimyasal iletim maddesini inhibe ederek, ya da postsinaptik eksitator



Şekil-3: Melzack ve Wall tarafından düzenlenen Kapı Kontrol Teorisi

Şeması. (Collins'ten)

SG: Substantia gelatinosa hücresi

V : Lamina-5 hücresi

+ : Uyarıcı etki

- : Frenleyici etki

impulslara karşı duyarlık düzeyini değiştirerek. (şekil-3)

b) Geniş aplı A-alfa ve A-beta liflerinin aktivitesiyle kapı mekanizması kontrol edilir. Geniş liflerin aktivitesi substantia gelatinosa hücrelerinin eksitasyonunu sağlayarak geçişi inhibe eder ve kapı kapalı hale gelir, küçük liflerin aktivitesi substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederek geçişi artırır ve kapı açılır.

c) Arka boynuzdaki lamina-5 hücreleri bilginin iletiminde santral rol oynar. Hafif dokunma ya da ısıyla uyarılan büyük liflerin aktivitesi yalnız bu hücreleri uyarmakla kalmaz, aynı zamanda substantia gelatinosa, lamina-2 ve lamina-3 hücrelerini de uyarır. Bunların fonksiyonu lamina-5 hücrelerini inhibe etmektir. Lamina-5 hücrelerinin eksitasyonu kısadır. Rahatsız edici uyararla ortaya çıkan küçük çaplı lif aktivitesi lamina-5 hücrelerini uyarır, aynı zamanda lamina-2 ve -3 hücrelerini inhibe eder, bu şekilde lamina-5 hücrelerinin deşarjı uzar.

d) Büyük aplı A-alfa liflerinin uyarımı santral mekanizmaları harekete geçirir. Bu liflerdeki aktivite spinal korddan arka sütun yoluyla çıkar ve medial lemniskus üzerinden arka talamusun ventrobazal kompleksine gider. Bu, neospinotalamik yol sistemidir. Bu sistem uyarının cinsi, şiddeti, yeri hakkında tam bilgi verir, çabuk uyum yapar, yavaş iletimli yollardan bilgi gelmeden çok önce merkeze bilgi verir. Eski deneyimler, heyecan, mantık gibi seçici meka-

nizmaları uyarır. Kortikal bilgiyi taşıyan lifler spinal kapaıya etki etmek üzere iner ve T-hücreleri tamamen aktive olmadan önce bütün bunlar tamamlanır.

e) Retikülospinal sistem, retiküler formasyon ve kortikospinal sistem yoluyla inen mesajlar ön boynuz motor hücreleri üzerinde santral etki gösterir. Bazı lifler lamina-5 hücrelerinin arka boynuz grubunda sonlanır.

f) Çevreden gelen impuls girişı ile inen yollarla taşınan santral eğilimin bileşimi T-hücrelerinin impulslarında etkili olur.

Bu teori alkolik ve diabetik nöropati ve nöraljiyi de içermek üzere ağrının birçok yönünü açıklayabilmektedir. İnhibitör fonksiyonlarda azalma olduğunda küçük lif aktivitesi karşısına engelleyici bir aktivite çıkmamakta, kapaı açık kalmakta ve şiddetli ağrı doğmaktadır⁽⁴⁶⁾.

Bu bilgilerin ışığında Birleşik Çok Yönlü Kapaı Kontrol Teorisi geliştirilmiştir⁽⁸⁾. Buna göre çıkan sinir liflerinin her sinaptik bölgesinde kapaı kontrolü meydana gelir. Kapaı kontrolün anlamı, merkezde son şeklini almış inen impulslarla duyu impulslarının karşılıklı etkileşmesidir.

Ağrının Sınıflandırılması⁽⁴⁶⁾ aşağıdaki tarzdadır:

1- Yüzeysel ağrı

Somatik ağrı

2- Derin ağrı

- 3- Viseral ağrı
- 4- Vuran ağrı
- 5- Psikojenik ağrı

Yüzeyel ağrı: Ağrılı uyaranlar myelinsiz ya da zayıf myelinli sinirlerle taşınır. Ağrı reseptörleri dokuya zarar verebilecek uyarıları alır. Basınç gibi uyaranlara ve kimyasal ara maddelerin etkisine karşı prostaglandin-E ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır.

Derin ağrı: Eklem, tendon, kas ve fasiadan kalkan ağrı impulsları deridekine benzer nörofibril ağıyla taşınır. İnervasyon zenginliği arttıkça doku duyarlılığı artar. Hangi arka sinir kökünün derin ağrıyla ilişkili olduğuna karar vermek zordur. Derin ağrı genellikle künt karakterde olup otonomik cevaba bağlı rahatsızlık hissiyle beraberdir. Lokalizasyonu zordur ve diğer alanlara yayılma eğilimindedir. Travma ya da enfeksiyonda reseptörler özellikle duyarlıdır.

Viseral ağrı⁽¹⁷⁾: Sempatik zincirle sempatik sinirlerde ve beyaz rami kominikantesle arka kök ganglionlarına taşınır. Lifler aslında spinal sinirin bir parçası olmakla beraber sempatik sistemde yer alırlar. Bunlara otonomik ya da viseral aferent denir. Lifler spinotalamik traktusa bağlıdır ancak somatik liflerden daha geniş dağılırlar. Bu nedenle viseral ağrı daha yaygındır. Mesane boynu, prostat, serviks gibi bazı pelvik organlardan ağrı parasempatik pelvik sinirlerle taşınır. Kimyasal maddeler, organların

ani gerilmesi, aşırı kontraksiyon ve spazmlar ağrı yaratır. Viseral ağrı künt karakterde olup yanında kas rijiditesi ve hiperestezi bulunur.

Vuran ağrı^(17,46): Ağrı uyarımının olduğu yerden uzakta ağrının duyulmasına verilen isimdir. Örneğin kalb ağrısı sol kola, diafragmatik ağrı omuza vurur. Vücudun iç kısımlarında duyu iyi lokalize edilemez. Uyarı yerinin tam saptanamaması ağrıyı bedenın başka bir yerine yansıtma gereksinimi doğurur. Bu şekilde ağrı, asıl odağıyla aynı ya da onunla ilişkili segmental inervasyonu olan dermatomlara vurur. Viseral ağrı bir segmentin tümünden çok bir parçasına vurur. Belli bir traktusla taşınan impulslar beyin tarafından özel bir cilt alanından gelmiş gibi algılanmaktadır. Impulslar ister cilt, ister viseral reseptörlerden gelsin bu yansıtma ortaya çıkmaktadır. Vuran ağrı için temel gereksinim korteksin bir yapıyı farketmesidir.

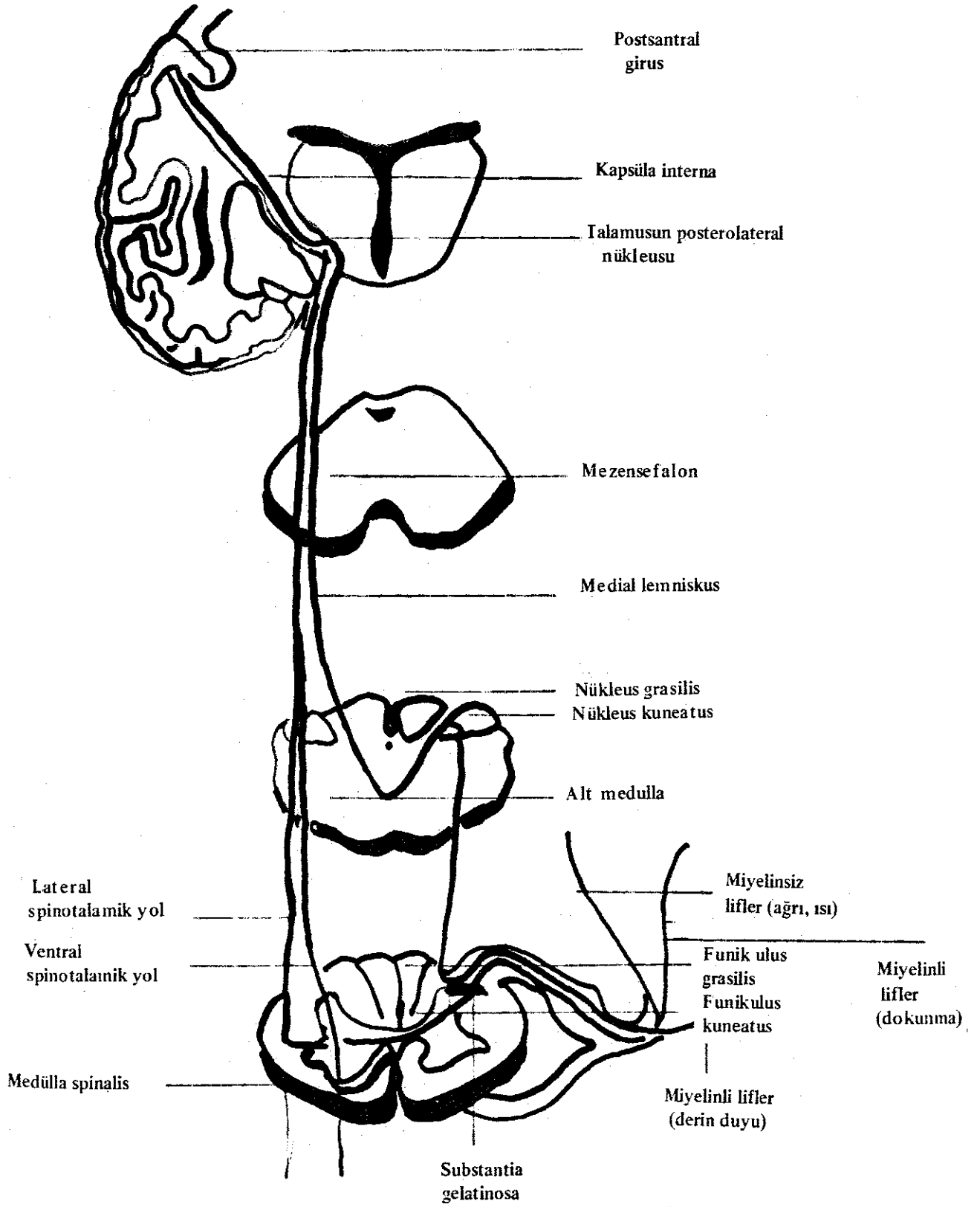
Psikojenik ağrı⁽⁴⁶⁾: Hiçbir doyurucu organik neden bulunmadığı ve anatomik yapıyla ilişki kurulamadığı zaman bu tip ağrı düşünülür. Bu semptom bir psikolojik bozukluğun ortaya çıkışıdır. Psşik kökenli ağrılar genellikle sürekli dir, bedenın birden fazla parçasını tutar fakat uykuyu bozmaz.

Ağrı İletimi ve Ağrı Yolları.

Gasser⁽⁴⁶⁾ çap ve sinir impulslarının iletim hızıyla ilişkili olarak sinir liflerini sınıflandırmıştır.

	<u>Terminoloji</u>	<u>Lif Çapı</u>	<u>İletim Hızı (m/san)</u>
<u>Miyelinize</u>	Alfa	20 μ _m	120
	Beta		
Somatik	A		
	Gama		
	Delta	3-4 μ _m	6-30 → Ağrı
Lifler	Epsilon	2 μ _m	lifleri
<u>Miyelinize</u>			
Viseral	B	< 3 μ _m	3-15
Lifler			
<u>Miyelinsiz</u>			
Somatik	C	< 2 μ _m	0,5-2 → Ağrı
Lifler			lifleri

2 grup lif ciltte ağrının tanımlanmasından sorumludur: Bunlar miyelinli A-delta lifleri ve daha yavaş iletimli miyelinsiz C-lifleridir.⁽¹⁷⁾ C-lifi ağrısı gecikmiş, yanıcı ve sürekli niteliktedir. Mekanik ve elektriksel uyarıların yarattığı keskin ve iğne batışı tipindeki ağrı A-delta lifleriyle taşınır. A-delta ve C-lifleri serbest sinir sonlanmalarından başlar. Büyük çaplı ve miyelinli A-alfa lifleri derinin mekanik reseptörlerinden başlar ve rahatsız edici olmayan uyarıların farkedilmesini sağlar. C-liflerinin yüksek eşikli reseptörleri ise zararlı nitelikteki şiddetli ya da tekrarlanan uyarılarla aktive olur. Bu uyarılar, büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak ve soğuk, kimyasal maddeler, burkulma ve iğne dokunmasıdır. C-lifleri iyi lokalize edilemeyen akut ağrıyı taşırlar.



Şekil-4: Çıkan yollar (Netter'den)

Çevreden merkeze ağrının iletim yolu medulla Spinalisteki lateral spinotalamik yoldur⁽⁸⁾. Birinci nöron dorsal kök ganglionundadır. Distal uzantıları reseptörlerden başlar, arka boynuz girince dallara ayrılarak ikinci nöronlarla sinaps yapar. İkinci nöronlardan başlayan aksonların çoğu aynı segmentte komissura anterior albada çaprazlaşarak ön funikulustan yukarı çıkar, medulla oblongatanın medial sahasından geçerek talamusa, 3.nöronun olduğu ventrobazal nükleusa gelir. Burada lemniskal yolla gelen derin duyu ve anterior spinotalamik yolla gelen hafif dokunma bilgileri de toplanır. 3.nöron uzantıları kortekse, Brodmann'ın 3,2,1 numaralı sahalarında bulunan 4.nöronlara ulaşır.(Şekil-4)

Bu klasik ağrı yoluna ek olarak kollateraller, çıkan retiküler sisteme dağılır⁽⁴⁶⁾. Bu yol beyin sapında retiküler formasyona ulaşır ve serebral kortekste geniş bir alana yayılmak üzere ağrı impulslarına alternatif yol sağlar.

İlk duyu nöronlarının çoğu medulla Spinalisin arka boynuz hücrelerinin gri maddesinde sinaps yaparlar. Arka boynuzun yapısı Rexed⁽⁸⁾ tarafından 6 temel laminaya ayrılmıştır ve bu laminalar özel reseptör-sinir lifi birimleriyle tamamlanır.

Lamina-1: Arka boynuzun en dış tabakasıdır. Deri zedendiği veya yandığı zaman bu hücreler A-delta ve C-lifleri mesajı alırlar. Aynı zamanda A-alfa ve A-beta lifi mesajı, düşük eşikli dokunma ve termoreseptör impulsları da alırlar.

Lamina-2 ve -3: Bu tabaka substantia gelatinosayı içine alır. Bu alanla daha aşağı laminalar arasında bağlantılar vardır. Bu tabaka duyu sinirlerinin mesajını işleyip düzenler ve lamina-5 hücrelerine iletir. Substantia gelatinosa lamina-5 in T-hücreleri üzerinde frenleyici etki yapar.

Lamina-4: Duyu impulslarını küçük deri alanlarından alır, gönderdiği impulslar aynı taraflı posterolateral yollara ve lamina-5 hücrelerine gider. Eşikleri düşüktür. Rahatsız edici uyarılar ya da A-delta ve C-liflerinin aktivasyonu bu hücrelerin eksitasyonunu engeller ve bu hücreleri inhibe eder.

Lamina-5: Bu hücreler geçiş (T-) hücreleri olarak tanımlanır ve birçok kaynaktan impuls alır. Özellikle rahatsız edici uyarılara karşı eksitasyon olur. A-delta ve C-lifleriyle impulslar gelir. Burası medulla Spinalisin viseral duyu alım alanıdır. Buradan çıkan mesajlar genellikle spinotalamik yola yönelir. A-alfa lif hücrelerini uyaran dokunma hissi bu lamina hücrelerini de uyarır. Ayrıca beyinden tonik azaltıcı impulslar gelir. Lamina-5 ten kalkan mesajlar ağrının merkezde farkedilmesinde bir anahtar niteliği taşır.

Lamina-6: Bu tabaka rahatsız edici olmayan uyarılarla ilgilidir.

Laminalar üzerinde morfin etkisi: Morfin lamina-1 ile -5 hücrelerinde spontan aktivite yaratır. Bu iki lamina ağ-

Yaş da ağrı eşiğinde önemli bir faktör olup yaşlılar ağrıya daha toleranslı ve künttürler. Yaşla ağrı eşiği yükselmektedir. 40 yaşından sonra narkotik ilaç dozları ve gereksinmesi azalır. Her 10 yıla depresan ilaçların etkisinde %10-15 artış olur.

Seks de bir değişkendir. Erkeklerde ağrı eşiği 6 saatlik aralarla yükselir ve alçalır. Kadınlar böyle günlük ritm göstermez fakat gün boyu daha düşük eşiğe sahiptirler.

Ağrı süresi de önem taşır: Derin dokularda ağrılı uyaran ne kadar uzun sürerse hasta o kadar az cevap verir. Yüzeysel bölgelerden gelen ağrı duyusu ise, tam uyum olana ya da yorulana kadar zamanla şiddetlenir gibi görünür.

Kronik Ağrının Tedavisi⁽⁴⁷⁾:

Anesteziyolojistin ilgi alanı içindeki kronik ağrıyı tedavi yöntemleri şunlardır:

1- Lokal infiltrasyon. Ağrılı dokuya lokal anestetik verilmesi ile sağlanır.

2- Somatik sinir enjeksiyonu. Periferik sinire ya da çok yakınına lokal anestetik verilmesi bir saat süreyle sinirin etki alanında tam analjezi sağlar.

3- Otonomik sinir ve ganglionların enjeksiyonu. Vazospazmıyla ağrı yapan travmatik ya da vasküler hastalıklarda sempatik blokla ağrı iyileştirilir. Bu amaçla Stellat

ganglion bloğu ya da lomber sempatik blok yapılır. Somatik ve sempatik yolların birlikte etkilenmesi istendiğinde paravertebral blok uygulanır.

4- Subaraknoid aralığa hipertonic tuzlu su enjeksiyonu ağrı tedavisinde uygulanan bir yöntemdir.

Parestezi ve hiperventilasyon yaptığından işlem genel anestezi altında uygulanır. 3 aydan az yaşama süresi umulan kanserli hastalarda ve metastaza bağlı yaygın ağrıda bu teknik faydalıdır.

5- Serebrospinal sıvı barbotajı. Hastanın kendi serebrospinal sıvısının birkaç kez çekilip enjekte edilmesidir.

6- Epidural enjeksiyon. Torakal 12-lomber 1 aralığında fenol veya alkol ile epidural blok yaparak sempatik liflerin iletimi durdurulabilir. Kanser ağrısında yararlıdır. Siyataljide de epidural aralığa lokal anestetik enjeksiyonu yapılır.

7- Perkütan elektrikli kordotomi. Cerrahi uygulanamayan hastalarda yan etki olmaksızın analjezi sağlar.

8- Analjezik ilaçlar. Çok çeşitli olup geniş kullanım alanları vardır. Burada incelenmeyecektir.

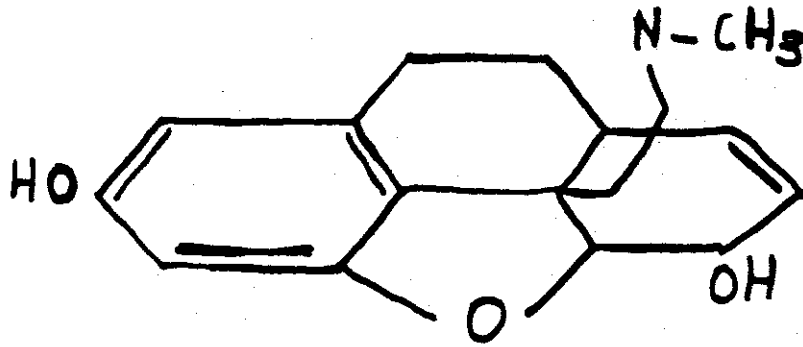
9- Intratekal enjeksiyonlar. Tedavisi olanaksız malign hastalıklarda nörolitik ajanlar bu yolla ilgili bölgeye verilir. Intratekal yoldan alkol, fenol ve klorokresol

uygulanır. Intratekal alkol enjeksiyonu ilerlemiş malign hastalıklarda durdurulamayan ağrıların geçirilmesi için uygulanabilir. Yan etkileri çoktur. 0,5 cc absölü alkol enjekte edilir. Komplikasyonları: Motor paralizi, mesane paralizisi, rektal inkontinans, cilt analjezisi, adeziv pankimenejit, transvers myelittir. Aynı ağrılı durumlarda gliserin içinde %5 fenol de kullanılabilir. Fenol medulla spinalisi ya da arka kök ganglionlarını etkilemez fakat sinir kökleri üzerinde dokunluğu tüm lifleri dejenere eder. Erken tedaviyle iyi sonuç alınır.

Gliserinde %2 lik klorokresol fenole alternatif olarak ileri sürülmüştür. Etkisi daha geç görülür. Özellikle pankost tümör ağrısında etkilidir.

Morfin (9,19):

Opiumun önemli bir fenantren alkaloididir. Yapısında bir fenantren çekirdeği, farmakolojik etkinliği olan iki hidroksil grubu, bazik özellik veren tersiyer nitrojen, santal sinir sistemi aktivitesi için gerekli nitrojen bulunduran etenamin köprüsü vardır.



Kimyasal yapı ile aktivite arasında şu ilişkiler vardır:

1- Narkotik etki sağlam nitrojen halkasına bağlıdır. Nitrojen halkası açılınca narkotik aktivite kaybolur.

2- Narkotik kuvveti fenolik hidroksil grubuna bağlıdır. Bu gruptaki etkiler analjezi, hipnoz, solunum depresyonu, üreter ve safra yolları spazmı, myenterik pleksus ve bronşiyoller düz kas tonusunda artıştır.

3- Alkolik hidroksil grubu santral uyarıcı etkiden sorumludur. Fenolik depresan etkiler bu grup tarafından antagönizmaya uğrar. Emetik etki bu hidroksile bağlıdır. Eğer bu "OH" asetilasyonla maskelenirse narkotik ve solunum deprese edici etkileri artar.

4- Alkolik hidroksile bitişik çift bağ açılırsa analjezik aktivite depresan etkilerdeki gibi artar. Analjezik aktivite gama-fenil-N-metil piperidin grubunun varlığına bağlıdır.

Morfin santral sinir sisteminin tüm seviyelerinde yaygın olarak etkilidir. Spinal seviyede, beyin sapında, korpus striatum, diensefalik merkez ve kortikal seviyede selektif etkisi vardır. Tüm seviyelerde hem stimülan hem de depresan etkileri görülür. Bu etkiler internöronlar üzerindedir.

Analjezik etkinin başlıca 5 etki yeri vardır:

1- Spinal kordda ağrı aferentlerinin reseptör nöronlarla bağlantı nöronları arasındaki sinapsları (substantia gelatinosa)

2- Talamusun posteroventral nükleusundaki internöronlar

3- Hipotalamus

4- Talamik projeksiyon sistemi

5- Korteks internöronları

Morfinin etki mekanizması⁽¹⁹⁾: Dekortike ve spinal preparasyonlarda analjezik etki iki mekanizmayla oluşmaktadır.

1- Supraspinal fasilitatör merkezlerin depresyonu

2- Spinal refleks merkezlerin direkt depresyonu

Biyokimyasal olaylarda morfinin serebral oksidatif aktivite ve asetil kolin metabolizması üzerine etkili olduğu görülmüştür. Morfin tarafından asetil kolin esteraz inhibe edilir.

Morfin dozları: Subkütan, intramuskuler ya da intravenöz yoldan kullanılır. Metabolizma hızı ve fizyolojik yaş gözönünde tutularak doz belirlenir. 0,2 mg/kg aşılmamalıdır. 70 kg.lık bir erkekte ağrı tedavisinde ortalama doz 10 mg dır⁽²⁵⁾. Ağrı başlamadan önce yapılan morfin, ağrı ortaya çıktıktan sonrakine göre daha etkilidir. Ağrıyla bağlantılı anksiyetenin iyileşmesini özellikle sağlar. Ağrı varlığıyla morfinin başlangıç dozu sonraki dozlardan daha az etkilidir. İkinci dozlara daha iyi cevap, ağrının başlangıçta daha şiddetli oluşuna bağlanır.

Morfin preanestetik medikasyonda verilince analjezik gereksinimi gecikir. Morfin orta şiddetteki ağrıyı daha uzun süre geçirir.⁽⁹⁾.

Absorbsiyon hızı kullanılan yola bağlıdır⁽⁴⁸⁾. Bütün opium alkaloidleri gastrointestinal sistemden kolay absorblanır, ancak bu yol uygun değildir çünkü absorbe olan miktar bilinemez. Subkütan kullanımda da absorbsiyon dolaşım durumuna bağlıdır. Absorbsiyondan sonra morfin tüm parankimatöz vücut dokularına yayılır. Büyük kısmı iskelet kasında bulunur fakat konsantrasyon diğer dokulardan düşüktür. Asıl etki yeri santral sinir sistemi olduğu halde küçük bir miktarı kan-beyin engelini geçer.

Morfinin %80-90 ı albumine, kalanı plazma globulinine bağlanır. Bağlanma alışkanlıkta artar, hepatik ve renal yetmezlikte azalır.

Detoksifikasyonu glukuronik asitle bağlanarak olur ve iki bağlı bileşik bilinir. Bu bağlanma karaciğerde olur. Morfinin küçük bir kısmı normorfin oluşturarak demetilasyon ile yıkılır.

Bağlı morfin idrarla atılır. İdrarda %5 ten az serbest morfin de bulunur. %90 ı 24 saat içinde vücuttan çıkar.

Santral sinir sistemine etkisi: Talamik ve kortikal etkisi vardır. Etki alanı Subkortikaldir, ilkönce analjezi oluşur. Ağrı eşiği yükselir. Bu etki uyku olmadan önce ortaya

çıkar ve yüksek derecede selektif görünür. Sedatif etki analjezik etkiden daha geçtir. Pupillerde myozis oluşur. Serebrospinal sıvı basıncı yükselir. Bu yükseliş, solunum depresyonu etkisiyle oluşan plazma karbondioksit miktarının artışına bağlıdır. Hipotalamik merkezler üzerine etkiyle ısı regülasyon merkezi deprese olur ve otonomik cevaplar azalır.⁽⁹⁾.

Solunum sistemine etkisi:

- 1- Solunum merkezini direkt deprese eder.
- 2- Anokside aortik ve karotik kemoreseptörlere cevap azalır.
- 3- Bronş ağacının silier aktivitesi azalır.
- 4- Bronşial tonus artar.

Intravenöz enjeksiyondan sonra maksimal solunum depresyonu çoğunlukla 3-7 dakika arasındadır. Ortalama depresyon %13,6 dır. 30 dakika sonra %11,6 olur. Intramuskuler enjeksiyondan sonra maksimal depresyon 20 dakika görülür ve %12,4 tür. Hız ve bazen derinlikteki depresyonun başlangıç devresinden sonra normale bir dönüş vardır ve tidal volümde bir artış görülür⁽³³⁾. Buna göre intravenöz ve intramuskuler morfin dozları arasında açık bir fark yoktur.

Kardiyovasküler sisteme etkisi:

- 1- Vazokonstrüktör merkezin depresyonu,
- 2- Arterioller tonus ve periferik rezistansın azalması,

3- Postural değişikliklere dolaşım kompenzasyonunda azalma,

4- Venöz tonusta azalma,

5- Kardiak debide azalma,

6- Asfiksiye dolaşım cevaplarında azalma şeklindedir.

Kardiak etkisi azdır. Sol ventrikül duvarındaki yüklenmeyi azaltır. Bu etki myokard enfarktüsünde yararlıdır.

Sırtüstü yatan bir kişide tedavi dozlarındaki morfinin kan basıncı, kalb hızı, kalb ritmi üzerine çok az etkisi vardır. Değişiklikler daha çok uyku ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlıdır. İnsanda vazomotor merkezin direkt depresyonu ancak çok yüksek dozlarda görülür. Morfin yapılan bir kimse ayağa kaldırılır ve hareket ettirilirse ortostatik hipotansiyon meydana gelebilir. Histamin açığa çıkması ve periferik vazodilatasyona bağlıdır⁽⁹⁾

Beynin oksijen kullanımı ve serebral metabolik hız morfinle azalır. Intravenöz 60 mg doza kadar serebral kan akımında belirgin bir değişme yoktur⁽¹⁹⁾. Diğer cevaplar sistemik hemodinamik değişikliklerle ilgilidir.

Alışkanlık : Semptomlar görüldüğünde vücuttaki ilaç düzeyi belirsizdir. Devamlı reaksiyon şiddeti 10-16 gündür. Morfin membranlar arası düzeyde iyonların hücreye girişini ve kalsiyum-fosfolipit ilişkisini değiştirir. Kalsiyum morfinle membrana sıkıca bağlanır ve kalsiyum artarsa morfin yoksunluğu etkileri azalır⁽³⁵⁾.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 34 ve Kadın-Doğum Kliniğinde 1 hasta olmak üzere yatarak tedavi gören toplam 35 hastada ağrı tedavisi amacıyla subaraknoid alana morfin enjekte edilerek yapıldı. Lumbal intratekal morfin enjeksiyonundan yararlanabilen rektum, kolon ve serviks kanserleriyle alt ekstremitelerinde iskemik damar hastalığı olanlar seçildi. Hastaların %65,7 si erkek, %34,3 ü kadın olup en genci 25, en yaşlısı 69 yaşında ve yaş ortalaması 46,2 idi. (Tablo-2)

Hastalarımıza intratekal enjeksiyondan önce en az 3 saat sistemik analjezik verilmedi. Uygulama öncesi hastaların anamnezi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Nörolojik muayene bulgularında patella refleksi, alt ekstremitenin istemli motor aktivitesi ve his duyarlılığı kriter olarak alındı. Daha sonra ağrının şiddeti saptandı. Bunda hastanın anlatımı yanında inleme, yüzde acı belirtisi, ajitasyon, terleme gibi gözlem bulguları da değerlendirilerek, sübjektif ve objektif 2 faktörün ayrı ayrı hafif ağrıyı gösterdiği sonucuna varıldığında ağrı hafif olarak tanımlandı. Faktörlerden

biri hafif, diğeri şiddetli ağrıyı belirtiyorsa orta olarak, her iki faktör de şiddetli ağrıyı belirtiyorsa şiddetli olarak, gözlem bulguları çok şiddetli ağrıyı gösteriyorsa, ağrı çok şiddetli olarak tanımlandı.

Tek yanlı ağrı belirlenmişse hasta tarar aıtta kalacak şekilde, iki yanda da ağrı belirlenmişse taraf ayrımı yapılmadan hasta yan yatırılarak lumbal 2-3 ya da 3-4 aralığından, lokal saha temizliği yapıldıktan sonra, 20 ya da 22 numara lumbal ponksiyon iğnesi ile subaraknoid aralığa girildi. 10 mg lık morfin sülfat ampülü 10 cc. Serum fizyolojik ile sulandırılarak hastanın vücut ağırlığı başına 0,016 mg morfin enjeksiyonu yapıldı. Hastanın başı yüksekte kalacak şekilde sırtüstü yatırıldı. Enjeksiyonu izleyen bir saat boyunca 15 dakika aralıklarla ağrı şiddeti, nabız ve kan basıncı, solunum sayı ve derinliği dikkatle gözlemlendi. Ağrının tamamen geçtiği an saptandı. Enjeksiyonu izleyen saat ve günlerde ağrının yeniden başladığı anı ve şiddetini belirlemeleri hastalardan istendi.

35 hastanın beşinde ikinci kez olmak üzere toplam 40 intratekal morfin enjeksiyonu yapıldı. Ağrı yeniden başlayana dek hastalar her gün ortalama iki kez görüldü. Enjeksiyonu izleyen saatlerde ortaya çıkan yan belirtiler saptandı. Uygulamadan sonraki beşinci gün hastalar görülerek ağrı durumları belirlendi.

Tablo-2: Hastaların Yaş, Cins, Ağırlık ve Hastalık Çeşiti.

<u>Sıra No</u>	<u>İsim</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cins</u>	<u>Ağırlık</u>	<u>Hastalık Çeşiti</u>
1	A.A.	56	E	68	Buerger
2	F.D.	47	E	65,5	Kolon kanseri
3	S.Ç.	54	E	59	Rektum kanseri
4	R.G.	52	E	74	Kronik arter tıka- nıklığı
5	M.A.(1)	47	K	62	Peritonitis karsino- matusu
6	M.A.(2)	47	K	62	Peritonitis karsino- matusu
7	D.T.	35	K	61	Rektum kanseri
8	M.T.	40	E	66	Kolon kanseri
9	K.A.	51	E	68	Buerger
10	H.Y.	46	E	57	Rektum kanseri
11	M.Ç.	35	K	60	Romatizmal kalb has- talığı+Emboli
12	M.Ü.	38	E	48	Rektum kanseri
13	Y.A.(1)	56	E	59	Safra kesesi kanseri
14	Y.A.(2)	56	E	59	Safra kesesi kanseri
15	V.Ö.	69	E	49	Mide kanseri
16	D.D	49	E	55	Pankreas kanseri
17	A.D.	32	E	68	Buerger
18	H.Ü.(1)	28	E	74	Buerger
19	H.Ü.(2)	28	E	74	Buerger
20	M.Ş.	47	E	55,5	Kolon Kanseri
21	M.D.	58	E	61	Kolon Kanseri
22	A.K.	49	K	48	Mide kanseri
23	S.T.	45	K	56	Mide kanseri
24	K.P.	32	E	63	Buerger
25	İ.K.	54	E	65	Rektum kanseri
26	H.Ü.	25	K	49	Rektum kanseri
27	A.A.	55	E	72	Buerger
28	F.E.	28	E	62	Rektum Kanseri
29	A.Ö.	39	E	66	Buerger

30	M.S.	64	A	75	Arteriosklerozis obliterans
31	M.Ç.	27	E	71	Buerger
32	A.K.	48	K	60	Mide kanseri
33	Ç.K.	42	K	57	Mide kanseri
34	H.D.(1)	64	K	49	Rektum kanseri
35	H.D.(2)	64	K	49	Rektum kanseri
36	M.E.(1)	47	E	56	Rektum kanseri
37	M.E.(2)	47	E	56	Rektum kanseri
38	N.Ş.	58	K	54	Rektum kanseri
39	H.Y.	35	K	67	Rektum kanseri
40	M.K.	67	K	60	Serviks kanseri

Not: (1) Birinci, (2) İkinci intratekal morfin uygulamasını belirtmektedir.

BULGULAR

Hastalarımıza kilogram başına 0,016 my intratekal morfin dozundan en az 0,5 mg, en çok 1 mg enjekte ettik ve ortalama 0,775 mg morfin dozları ile yeterli sonuç aldık.

Hastalarımızın tümünde kan basıncı, intratekal morfin uygulamasını izleyen bir saat boyunca 15 dakikalık aralıklarla ölçüldü. Başlangıç değerlerine göre 15. dakikada ortalama 2 torr, 30. dakikada 4 torr, 45. dakikada 7 torr, 60. dakikada 9 torr azalma gösterdi. Bir saat süresince ortalama 5,5 torrluk önemsiz bir değişme meydana geldi.

Nabız sayısı başlangıç değerlerine göre 15. dakikada sıfır ile en çok 4 olmak üzere ortalama 0,2 lik bir hız artımı gösterdi. 30. dakikadan başlayarak dakikadaki nabız sayısında sıfır ile en çok 8 kadar azalma oldu. Dakikadaki ortalama nabız hızı azalması 1 idi. 45. dakikada bazı hastalarda nabız hızının hiç değişmemesine karşın, en yüksek dakika nabız hızı değişimi 8, ortalama 2,9 luk bir azalma gösterdi. 60. dakikada bu azalma 8 olarak kaldı ve bu dakikada nabızdaki ortalama düşüş 4,4 oldu. Nabız hızında görülen bu ha-

fif değişmeler morfinin intramuskuler ve intravenöz uygulamalarındaki kadar etkili değildi.

Solunumun sayısı ve derinliği üzerine gözle görülür bir etki ortaya çıkmadı.

Hastalarımızda intratekal morfin enjeksiyonundan önce yaş, cins ve hastalık türüne göre ağrı şiddetinin dağılımını inceledik.

Intatekal morfin uygulaması öncesi hastalardaki ağrı 4 ünde (%10) hafif, 12 sinde (%30) orta, 17 sinde (%42,50) şiddetli ve 7 sinde (%17,50) çok şiddetli bulunmuştur. 24-39 yaş arasında 12 hasta (%30) olup bunların 3 ünde ağrı hafif, 3 ünde orta ve 6 sinda şiddetli, 40-49 yaş grubunda 13 hasta (%32,50) olup 6 sinda orta, 4 ünde şiddetli, 3 ünde çok şiddetli, 50-59 yaş grubunda 10 hasta (%25) olup birinde hafif, 2 sinde orta, 4 ünde şiddetli, 3 ünde çok şiddetli, 60-69 yaş grubunda 5 hasta olup birinde orta, 3 ünde şiddetli, birinde çok şiddetli olarak saptanmıştır.

Cinse göre ağrının dağılımı şöyledir: Kadın hasta sayısı 14 (%35) olup bunların ikisinde ağrı hafif, 4 ünde orta, 5 inde şiddetli, 3 ünde çok şiddetli; erkek hasta sayısı 26(%65) olup 2 sinde hafif, 8 inde orta, 12 sinde şiddetli ve 4ünde çok şiddetlidir.

Ağrının hastalık türüne göre dağılımı ise: 12(%30)

hastada iskemik damar hastalığı var olup 3 ünde ağrı orta, 8 inde şiddetli, birinde çok şiddetli; 28 (%70) hastada kanser varolup 4 ünde ağrı hafif, 9 unda orta, 9unda şiddetli ve 6sında çok şiddetlidir (Tablo-3).

Intratekal morfin enjeksiyonundan sonra analjezinin yerleşme zamanı saptandı. Bir hastada en erken 10.dakikada, bir başka hastada en geç 75.dakikada, 10 hastada en fazla 30.dakikada olmak üzere ortalama 34,7 dakikada tam analjezi yerleşti.

Analjezinin yerleşme zamanının yaşa göre dağılımı incelendiğinde hemen bütün yaş gruplarında hastaların yaklaşık 2/3 ünde 15-44 dakikalar arasında, 1/3 ünde ise 45 dakikadan fazla bir sürede analjezinin yerleştiği görülmektedir. 40 hastanın 13 ünde analjezinin yerleşmesi 45 dakikadan daha çok olurken 26 hastada 15-44 dakika içinde gerçekleşmiş, yalnızca 24-39 yaş grubundaki bir hastada 14 dakikadan daha kısa sürmüştür.

Cinse göre dağılımda ise, 26 erkek hastanın birinde 14 dakikadan kısa bir sürede, 15 inde 15-44 dakika içinde, 10unda da 45 dakika ve daha uzun sürede analjezi yerleşmiş, 14 kadın hastanın 11 inde 15-44 dakikada, 3 ünde 45 dakika ve daha uzun sürede analjezi gerçekleşmiştir.

Analjezinin yerleşme süresi yönünden iskemik damar hastalığı ve kanser arasında fark bulunmamıştır. Aynı şe-

Tablo-3: Intratekal Morfin Enjeksiyonundan Önce Yaş, Cins ve Hastalık Türüne Göre Ağrı Şiddetinin Dağılımı

Yaş	Hafif		Orta		Şiddetli		Çok Şiddetli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
24-39	3hasta	7,50	3hasta	7,50	6hasta	15,00	-	-	12hasta	30,00
40-49	-	-	6hasta	15,00	4hasta	10,00	3hasta	7,50	13hasta	32,50
50-59	1hasta	2,50	2hasta	5,00	4hasta	10,00	3hasta	7,50	10hasta	25,00
60-69	-	-	1hasta	2,50	3hasta	7,50	1hasta	2,50	5hasta	12,50
Toplam	4hasta	10,00	12hasta	30,00	17hasta	42,50	7hasta	17,50	40hasta	100,00
Cins										
Kadın	2hasta	5,00	4hasta	10,00	5hasta	12,50	3hasta	7,50	14hasta	35,00
Erkek	2hasta	5,00	8hasta	20,00	12hasta	30,00	4hasta	10,00	26hasta	65,00
Toplam	4hasta	10,00	12hasta	30,00	17hasta	42,50	7hasta	17,50	40hasta	100,00
Hastalık Türü										
İskemik damar hastalığı	-	-	3hasta	7,50	8hasta	20,00	1hasta	2,50	12hasta	30,00
Kanser	4hasta	10,00	9hasta	22,50	9hasta	22,50	6hasta	15,00	28hasta	70,00
Toplam	4hasta	10,00	12hasta	30,00	17hasta	42,50	7hasta	17,50	40hasta	100,00

kilde başlangıçtaki ağrı derecesi de analjezinin yerleşme süresi üzerinde değişiklik yapmamıştır.(Tablo-4.)

Intratekal morfinle sağlanan analjezinin süresi 2 hastada en kısa 6 saat, 3 hastada en uzun 120 saat, 40 hastada ortalama 44,5 saat idi. 40 hastamızın 6 sında analjezi 24 saat ve daha kısa, 19unda 25-48 saat, 15 inde de 48 saatten fazla sürmüştür. Intratekal uygulanan morfinle sağlanan analjezinin süresi ve bu sürenin yaş, cins, hastalık türü, ağrı derecesi ve analjezinin yerleşme zamanıyla ilişkisi (Tablo-5) te gösterilmiştir. Analjezi süresinin yaş gruplarıyla ilişkisinde dikkati çeken nokta, 50 yaşın altındaki 25 hastanın (%62,50) 6 sında (%24) analjezi 24 saat ve daha az sürdüğü halde, 50 yaş üzerindeki 15 hastanın (%37,50) hiçbirinde 24 saatten daha kısa süreli analjezi görülmemiş, en az 25 saat süreli olmuştur.

Cinse göre dağılımda 14 kadın hastanın 7 sinde analjezi 48 saatten fazla sürerken, 26 erkek hastanın ancak 8 inde bu süreye ulaşmıştır. Erkek hastaların %20sinde ise analjezi 24 saat ve daha az süreli olmuştur.

Hastalık türüne göre analjezi süresi incelendiğinde 12 iskemik damar hastasının 2 sinde, 28 kanser hastasının 13 ünde 48 saatten uzun sürmüştür. Buna göre kanser hastalarının uygulamamızdan daha çok yararlandıkları söylenebilir.

Tablo-4: Yaş, Cins, Hastalık Türü ve Ağrı Derecesine Göre
Intratekal Morfin Enjeksiyonundan Sonra Analjezinin
Yerleşme Zamanının Dağılımı

Yaş	Analjezinin Yerleşme Zamanı				Toplam			
	1 - 14 dakika		15 - 44 dakika		45 dakika ve daha çok			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
24 - 39	1hasta	2,50	7hasta	17,50	4hasta	10,00	12hasta	30,00
40 - 49	-		8hasta	20,00	5hasta	12,50	13hasta	32,50
50 - 59	-		7 "	17,50	3 "	7,50	10 "	25,00
60 - 69	-		4 "	10,00	1 "	2,50	5 "	12,50
Toplam	1hasta	2,50	26 "	65,00	13 "	32,50	40 "	100,00
Cins								
Kadın	-		11hasta	27,50	3hasta	7,50	14hasta	35,00
Erkek	1hasta	2,50	15 "	37,50	10 "	25,00	26 "	65,00
Toplam	1hasta	2,50	26hasta	65,00	13hasta	32,50	40hasta	100,00
Hastalık Türü								
İskemik damar hastalığı	1hasta	2,50	7hasta	17,50	4hasta	10,00	12hasta	30,00
Kanser	-		19hasta	47,50	9hasta	22,50	28hasta	70,00
Toplam	1 "	2,50	26 "	65,00	13 "	32,50	40 "	100,00
Ağrı Derecesi								
Hafif	-		3hasta	7,50	1hasta	2,50	4hasta	10,00
Orta Şiddetli	1hasta	2,50	10hasta	25,00	6hasta	15,00	17hasta	42,50
Çok Şiddetli	-		5 "	12,50	2 "	5,00	7 "	17,50
Toplam	1hasta	2,5	26 "	65,00	13 "	32,50	40 "	100,00

Tablo-5: Yaş, Cins, Hastalık Türü, Ağrı Derecesi ve Analjezinin Yerleşme Zamanına Göre Analjezi Süresi.

	Analjezi Süresi				49 saatten çok		Toplam	
	1-24 saat		25-48 Saat		Sayı	%	Sayı	%
<u>Yaş</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
24-39	2hasta	5,00	5hasta	12,50	5hasta	12,50	12hasta	30,00
40-49	4hasta	10,00	5hasta	12,50	4hasta	10,00	13hasta	32,50
50-59	-		5hasta	12,50	5hasta	12,50	10hasta	25,00
60-69	-		4hasta	10,00	1hasta	2,50	5hasta	12,50
Toplam	6hasta	15,00	19hasta	47,50	15hasta	37,50	40hasta	100,00
<u>Cins</u>								
Kadın	1hasta	2,50	6hasta	15,00	7hasta	17,50	14hasta	35,00
Erkek	5hasta	12,50	13hasta	32,50	8hasta	20,00	26hasta	65,00
Toplam	6hasta	15,00	19hasta	47,50	15hasta	37,50	40hasta	100,00
<u>Hastalık türü</u>								
İskemik damar hastalığı	2hasta	5,00	8hasta	20,00	2hasta	5,00	12hasta	30,00
Kanser	4hasta	10,00	11hasta	27,50	13hasta	32,50	28hasta	70,00
Toplam	6hasta	15,00	19hasta	47,50	15hasta	37,50	40hasta	100,00
<u>Ağrı Derecesi</u>								
Hafif	-		-		4hasta	10,00	4hasta	10,00
Orta	1hasta	2,50	6hasta	15,00	5hasta	12,50	12hasta	30,00
Şiddetli	4hasta	10,00	8hasta	20,00	5hasta	12,50	17hasta	42,50
Çok Şid.	1hasta	2,50	5hasta	12,50	1hasta	2,50	7hasta	17,50
Toplam	6hasta	15,00	19hasta	47,50	15hasta	37,50	40hasta	100,00
<u>Analjezi Yerleşme Zamanı</u>								
1-14 dakika	-		-		1hasta	2,50	1hasta	2,50
15-44 "	3hasta	7,50	12hasta	30,00	11hasta	27,50	26hasta	65,00
45 dakika ve daha çok	3hasta	7,50	7hasta	17,50	3hasta	7,50	13hasta	32,50
Toplam	6hasta	15,00	19hasta	47,50	15hasta	37,50	40hasta	100,00

Başlangıçtaki ağrı derecesinin analjezi süresine etkisi de incelenmiştir. Ağrı ne kadar hafifse sağlanan analjezinin süresi de o kadar uzun olmaktadır. Nitekim başlangıçtaki ağrısı hafif olan 4 hastanın tamamında analjezi 48 saatten uzun sürmüştür, orta derecede ağrılı 12 hastadan 5 inde, şiddetli ağrısı olan 17 hastadan yine 5 inde ve çok şiddetli ağrısı olan 7 hastanın da ancak birinde analjezi 48 saatten daha uzun süreli olmuştur. Buna göre hafif ağrılılarda uzun süreli, şiddetli ağrısı olanlarda orta süreli analjezi sağlandığını söyleyebiliriz.

Analjezi yerleşme zamanıyla analjezi süresi birlikte incelendiğinde şu durum görülmektedir: Analjezinin yerleşmesi ne kadar kısa zamanda gerçekleşirse süresi de o kadar uzun olmaktadır. Nitekim analjezinin 45 dakikadan fazla sürede yerleştiği 13 hastanın 3 ünde 24 saatten kısa süreli analjezi görülmüş, 15-45 dakika arasında analjezinin yerleştiği 26 hastanın da 3 ünde 24 saatten az analjezi saptanırken 11 inde 48 saatten daha uzun sürmüştür.

Intratekal morfin enjeksiyonunu izleyen 5.günde ağrının durumunu inceledik. (Tablo-6) 40 hastanın 27 sinde analjezi süresinin bitiminde ağrı aynı şiddette başlamış 10 hastada daha hafif olarak ortaya çıkmış ve yalnız 3 ünde tamamen geçmiştir. Buna göre 5.günde hastaların %7,50 sinde ağrının tamamen geçmiş olmasına karşın %67,50 sinde ağrı başlangıç şiddetine dönmüştür. %25 inde ise hafif olarak seyretmektedir.

Yaş, cins, hastalık türü,5.günde ağrının durumunu etkilememiştir. Ancak, analjezi süresi kısa olan 6 hastanın tümünde 5.günde ağrı aynı şiddette kalırken, analjezi süresi 25-48 saat arasında olan 19 hastanın 2/3 ünde aynı kalmış, 1/3 ünde hafiflemiş; analjezi süresi 48 saati geçen hastaların yarısında ağrı aynı, 1/4 ünde ise hafif olarak ortaya çıkmış olup 1/5 inde de tamamen geçmiştir.

Intratekal morfin enjeksiyonu uyguladığımız 12 iskemik damar hastasından 7 sinde, 28 kanser hastasının ise 9 unda bulantı, kusma, terleme ve toplam 4 hastada idrar retansiyonu gördük. Bu bulgular enjeksiyondan en erken 90 dakika sonra ve geç olarak ortaya çıktı. Bazı hastalarda uygulamadan 6 saat sonra görüldü ve 12 saate kadar sürdü. Bulantı ve kusmanın şiddetli olduğu durumlarda antiemetik kullanma gereğini duyduk.

Komplikasyon görülen hastaların %31,25 inde bulantı ve terleme,%25 inde bulantı ve kaşıntı,%12,50 sinde bulantı, terleme, idrar retansiyonu,%12,50sinde terleme, kaşıntı, id-

Tablo-6: Intratekal Morfin Enjeksiyonunu izleyen 5. Günde Ağrının Durumu ve Yaş, Cins, Hastalık Türü, Analjezi Süresi ile ilişkisi

	5. Günde Ağrı				Ağrısız		Toplam	
	Aynı		Hafif		Sayı	%	Sayı	%
<u>Yaş</u>	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
24-39	9hasta	22,50	1hasta	2,50	2hasta	5,00	12hasta	30,00
40-49	9hasta	22,50	4hasta	10,00	-	-	13hasta	32,50
50-59	6hasta	15,00	3hasta	7,50	1hasta	2,50	10hasta	25,00
60-69	3hasta	7,50	2hasta	5,00	-	-	5hasta	12,50
Toplam	27hasta	67,50	10hasta	25,00	3hasta	7,50	40hasta	100,00
<u>Cins</u>								
Kadın	10hasta	25,00	3hasta	7,50	1hasta	2,50	14hasta	35,00
Erkek	17hasta	42,50	7hasta	17,50	2hasta	5,00	26hasta	65,00
Toplam	27hasta	67,50	10hasta	25,00	3hasta	7,50	40hasta	100,00
<u>Hastalık Türü</u>								
İskemik damar hastalığı	9hasta	22,50	2hasta	5,00	1hasta	2,50	12hasta	30,00
Kanser	18hasta	45,00	8hasta	20,00	2hasta	5,00	28hasta	70,00
Toplam	27hasta	67,50	10hasta	25,00	3hasta	7,50	40hasta	100,00
<u>Analjezi Süresi</u>								
1 -24 saat	6hasta	15,00	-	-	-	-	6hasta	15,00
25-48 saat	13hasta	32,50	6hasta	15,00	-	-	19hasta	47,50
49 saat ve daha çok	8hasta	20,00	4hasta	10,00	3hasta	7,50	15hasta	37,50
Toplam	27hasta	67,50	10hasta	25,00	3hasta	7,50	40hasta	100,00

rar retansiyonu, %12,50 sinde bulantı, %6,25 inde terleme saptandı.

Hastalarımızda premedikasyon ve parasempatolitik ilaçlar uygulanmadı. Karşılaştığımız idrar retansiyonunun süresi 12 saati geçmedi.

Kanser hastalarına göre iskemik damar hastalığı olanlarda yukarıdaki komplikasyonların daha çok ortaya çıkması dikkatimizi çekti.

Hastalarımızı uzun süreli hastahannede tutamadığımız ve yeniden başvurmalarını istediğimiz hastalar ile bağlantı kuramadığımızdan daha uzun süreli izleme olanağı bulamadık.

TARTIŞMA

Son zamanlarda hayvanlar üzerinde intratekal veya epidural yoldan opium uygulanarak analjezi sağlanması çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Daha önce yapılan ve medulla spinaliste substantia gelatinosa ile primer aferent uçlar üzerinde opium reseptörlerinin bulunduğunu gösteren hayvan deneyleri (5,12,24,26,40,41,44,49,52) araştırmacıları bu fikre yöneltmiştir. Intratekal veya epidural yoldan opium verilerek yapılan hayvan deneylerinin sonucunda, substantia gelatinosayı içine alan Rexed'in lamina 1,2 ve 3 ünde opiumların stereospesifik olarak bağlanıp (34,53) substantia gelatinosanın aktivitesini değiştirerek (51) rahatsız edici uyaran geçişini azalttığı bildirilmiştir (5,12,13,22,26,38,39,41,44,49,52). Ayrıca hayvan deneylerinde lokal olarak uygulanan opiumların ağrılı uyarılara cevabı bloke ettiği görülmüştür (51).

Araştırma sonuçlarının verdiği bilgiye göre, substantia gelatinosa opiumlara duyarlı bir nöral sistemin bu-

lunduğu yerdir ve bu sistem rahatsız edici uyaran hakkındaki bilginin geçişini etkilemektedir (13,14,38,39,40,50) . Otoradyografik çalışmalar opium reseptörlerinin yaygın olarak substantia gelatinosada, özellikle lamina-1 ve-2 de yer aldığını ispatlamıştır (2,34) . Bu bölgenin aynı zamanda yüksek konsantrasyonda substans-P bulundurduğu anlaşılmıştır. Substans-P küçük bir peptit olup, bunun rahatsız edici his bilgisinin alınışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (20,42) . Substans-P nin salgılanması in vitro olarak morfinle bloke edilmekte (21) , morfinin bu etkisi sonucu duyusal, motor veya otonomik fonksiyonlarda etkilenme olmaksızın selektif analjezi sağlanmaktadır. İlginç olarak, yan etkiler naloksonla antagonize edilebilirken analjezik etki sürmektedir (40) . Bu da güvenli bir analjezi sağlamaktadır.

Narkotiklerin arka boynuzda zengin olarak dağılan spesifik opiat reseptörlerine bağlanarak endorfin sekresyonunun tetiğini çektiği ve medulla spinalis nöronları üzerinde inhibitör etkiyle analjezi sağladığı belirtilmektedir (5,6,53) .

Gerek bu bilgilere dayanılarak, gerekse intratekal yahut epidural opiumun hayvan deneylerinde ağrının giderilmesinde başarılı sonuçlar vermesi üzerine insanlarda da bu yöntem uygulanmaya başlanmıştır (3,7,10,15,23,29,31,36,45) .

Çalışmamızda, intratekal morfin uyguladığımız hastalarda ağrıyı gerek hastanın ifadesi, gerekse kendi gözlemimize dayanarak hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere değerlendirdik. Hastaları 2 grupta inceledik:

- 1-İskemik damar hastalığı grubunda olanlar,
- 2-Inoperabl kanser grubunda olanlar.

Bazı araştırmacılar hastaları postoperatif, travmatik, kanser, doğum ve sezaryan grubu olarak sınıflandırmışlardır^(29,7). Bu araştırmacılar intratekal veya epidural opioidin kanser ağrılarında ve vasküler hastalığı olanlarda etkili olduğunu bildirmektedirler. Bizim bulgularımız da bunu doğrulamaktadır. Analjezi yerleşme zamanı, analjezi süresi, duyusal, motor yahut otonomik fonksiyon kaybı olmayışı bizim bulgularımızın da temelini oluşturmaktadır. Biz süreleri farklı olmak üzere tüm hastalarımızda intratekal morfinin tam bir analjezi sağladığını gördük.

Intratekal morfin uygulamasından sonra analjezinin yerleşmesi için geçen süre bizim çalışmamızda ortalama 34,7 dakika idi. Magora ve arkadaşları⁽²⁹⁾ bu süreyi 15-20 dakika, Bromage ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ 30-45 dakika, Wang ve arkadaşları⁽⁴⁵⁾ 15-45 dakika, Tung ve arkadaşları⁽⁴³⁾ 30 dakika olarak rapor ederlerken, Behar ve arkadaşları⁽³⁾ 2-3 dakika, Chayen ve arkadaşları⁽⁷⁾ da etkinin başlama süresini 6 dakika olarak belirtmişlerdir. Bizim bulgularımız Bromage⁽⁴⁾, Tung⁽⁴³⁾, Wang⁽⁴⁵⁾ ve arkadaşlarının bulgularına uymaktadır.

Analjezinin yerleşme zamanına ne gibi faktörlerin etkili olabileceğini araştırdık. Yaş, cins, hastalık türü ve başlangıçtaki ağrı derecesinin etkisinin olmadığını, bütün gruplardaki hastaların yaklaşık 2/3 ünde analjezinin 15-44 dakika arasında yerleştiğini gördük. Yaşın etkili olmayışı Bromage'nin⁽⁴⁾ sonuçlarında da ortaya çıkmış, ancak diğer faktörler incelenmemiştir.

Intratekal morfini bazı araştırmacılar analjezi süresine bakarak bir kateter koyup zaman zaman uygulamayı uygun görmüşlerdir^(4,7,29). Bu konuda doğum analjezisi ayrı bir önem kazanmıştır^(1,54). Biz çalışmamızda kateter uygulamadık.

Intratekal morfinle sağlanan analjezinin süresini ortalama 44,5 saat olarak bulduk. Hastalarımızın yaklaşık yarısında (40 hastanın 19 u) bu süre 25-48 saat arasındadır. İskemik damar hastalığı olanlarda analjezi süresi ortalama 42,5, kanserlilerde ise 45,4 saattir. Magora ve arkadaşları⁽²⁹⁾ tek dozla ortalama analjezi süresini 8 saat, süre genişliğini 4-36 saat olarak belirlemişlerdir. Bromage ve arkadaşları⁽⁴⁾ postoperatif analjezi için epidural narkotik uygulayarak ortalama analjezi süresini $3,1 \pm 1,6$ saat olarak rapor ettiler. Wang ve arkadaşları⁽⁴⁵⁾ kanserli hastalarda intratekal morfinle ortalama 20 saat analjezi sağlamışlar, Chayen ve arkadaşları⁽⁷⁾ ise postoperatif ve travmatik ağrı grubunda 16-24 saat, sezaryen sonrası ve travay ağrısında 1-10 saat, kronik ağrı da 8-24 saat süreli anal-

jezi belirlemişlerdir. Kim ve Stoelting⁽²³⁾, intratekal morfinle beraber droperidol verilmesinin, yalnız morfin verilmesine göre analjezi süresini %40 daha uzattığını saptamışlar ve morfin+droperidol verilen hastalarda analjezi süresini 210 dakika olarak bulmuşlardır. Ebert ve Varner⁽¹⁵⁾ 9 mg lık total doz epidural morfinle postoperatif ortopedik ağrı tedavisinde 40 saatlik iyileşme rapor ettiler. Bundan da anlaşılacağı gibi, analjezi süresi konusunda bir uyum yoktur.

Çalışmamızda analjezi, istediğimiz ağrılı dermatom bölgesinden yukarı çıkmamıştır. Bu da intratekal ve epidural morfinle sağlanan analjezinin segmental dağılımı olduğunu belirleyen çalışmayı⁽⁴⁾ destekler. Intratekal morfinin substantia gelatinosadaki reseptörlerle etkili olduğuna inanılırsa, hastalarda morfinin santral etkilerinin görülmemesi düşünülür. Oysa solunum depresyonu görüldüğünü belirten makaleler bulunmaktadır^(18,23,37). Bizim çalışmamızda analjezinin segmental dağılımı yanında solunum depresyonu görülmemiştir. Solunum depresyonunun nasıl meydana gelebileceği araştırılarak, subaraknoid yayılımla opiumun 4.ventriküle ulaştığı ve direkt solunum merkezi depresyonu yaptığı bildirilmiştir^(11,18,23). Bizim olgularımızda solunum depresyonu görmememiz belki de kullandığımız dozun azlığına bağlıdır. Bu konu daha ayrıntılı araştırma gerektirmektedir. Biz solunum bozukluğu görmediğimiz gibi, dolaşıma ilişkin önemli bir değişiklik de görmedik. Bu da dozla ilişkili olabilir.

Intratekal morfin uygulamasından 15 dakika sonra gördüğümüz ortalama nabız sayısındaki artış, ilk 15 dakikadaki hafif bir solunum etkilenmesiyle açıklanabilir.

Intratekal ve epidural morfin uygulamalarında komplikasyonlar görülmüştür^(11,18,28,37). Bizim hastalarımızın da bir kısmında bulantı ve kusma görüldü. Bu etki uygulamanın hemen sonrasında olmayıp geç olarak ortaya çıktığı için santral etkiyle ilişkili olabileceğini düşündük. Bazı hastalarımızda da intratekal morfinden sonra ortaya çıkan ve 1-2 saat içinde kendiliğinden geçen yaygın kaşıntı olmuştur. Intravenöz morfin verilenlerde de, özellikle burun ve yüzde kaşıntı görülmektedir⁽⁴⁾. Bu, morfinin histamin açığa çıkarıcı etkisine bağlanmaktadır.

4 hastamızda görülen ve 12 saate kadar ulaşan idrar retansiyonu, Magora ve arkadaşlarının⁽²⁹⁾ bulgularına uyumaktadır. Bu etki, morfinin detresör kas tonusu ve mesane sfinkteri tonusunu artırıcı etkisiyle açıklanmaktadır⁽²⁷⁾.

Sonuç olarak, düşük dozlarda kullanılan intratekal morfin, motor, duyuşal ve otonomik blokaj ya da respiratuar ve hemodinamik değişiklikler yapmadan yeterli bir analjezi sağlar, hastaya büyük bir moral ve fonksiyon gücü kazandırır.

SONUÇLAR

1- Intratekal morfin verilen hastalarda kan basıncı ve dakika nabız sayısında hafif azalma olmuş, önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır.

2- Solunum sayı ve derinliğinde önemli bir değişim gözlenmemiştir.

3- Intratekal morfinin verilişinden sonra ortalama 34,7 dakikada tam bir analjezi yerleşmiştir. Analjezinin yerleşme zamanı tüm hastaların 2/3 ünde 15-44 dakikalar arasındadır. Analjezinin yerleşme zamanı yönünden iskemik damar hastalığı ve kanser arasında fark bulunmamıştır. Uygulama öncesindeki ağrı derecesi de analjezi yerleşme zamanına etki yapmamıştır.

4- Intratekal morfinle sağlanan analjezinin süresi en az 6, en çok 120 ve ortalama 44,5 saat olmuştur. 40 hastanın 19 unda bu süre 25-48 saat arasındadır.

Analjezi süresi 50 yaş ve üzerindeki hastalarda, kadınlarda ve kanser hastalarında daha uzundur. Uygulama öncesi

ağrısı hafif olanlarla, analjezi yerleşme zamanı kısa olanlarda da analjezi süresi uzun bulunmuştur.

5- Uygulamanın 5.gününde hastaların yarısından çoğunda ağrı aynı şiddette sürmektedir. Yaş, cins ve hastalık türü 5. günde ağrının durumunu etkilememiştir. Analjezi süresi uzun olan hastalarda 5.günde ağrının hafiflemeye ve tamamen geçmeye eğilim gösterdiği gözlenmiştir.

6- Intratekal morfin uygulaması sırasında ve sonrasında şiddetli ve ciddi komplikasyonlar olmamış, bulantı ve kusma, kaşıntı, terleme, idrar retansiyonu görülmüş, bunlar da uzun süreli ve çok şiddetli seyretmemiştir. Ancak iskemik damar hastalarında kanserlilere göre daha çok bulunmuştur.

Morfinin intramuskuler, intravenöz ve subkuten yollarla kullanılması sırasında yaşlı hastalarda görülen sistemik komplikasyonlardan kaçınmak için, intratekal yolla kullanılmasında da dikkatli olmakta yarar vardır.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Kadın-Doğum Kliniklerine Eylül 1979 ile Şubat 1981 tarihleri arasında, alt ekstremitelerindeki iskemik damar hastalığı veya lumbosakral bölge tümörlerine bağlı kronik ağrıları nedeniyle başvuran 35 hastaya, 5 inde ikişer kez olmak üzere, analjezi amacıyla toplam 40 intratekal morfin enjeksiyonu yapıldı. Analjezinin yerleşme zamanı, analjezi süresi, uygulamanın 5.günüdeki ağrı durumu saptanarak yaş, cins, hastalık türü ve başlangıçtaki ağrı derecesinin bunlar üzerindeki etkisi incelendi.

KAYNAKLAR

- 1- Alper, M.H.: Intrathecal Morphine: A New Method of Obstetric Analgesia?, *Anesthesiology* 51, 378-379, 1979
- 2- Atweh, S.F., Kuhar, M.J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. *Brain Res.* 123, 53-67, 1977.
- 3- Behar, M., Magora, F., Olshwang, D., Davidson, J.T.: Epidural Morphine in Treatment of Pain. *Lancet* 1, 527, 1979.
- 4- Bromage, P.R., Camporesi, E.: Epidural Narcotics for Postoperative Analgesia. *Anesthesia and Analgesia*, 59, 7, 1980.
- 5- Calvillo, O., Henry, J.L., Neuman, R.S.: Effects of Morphine and Naloxone on Dorsal Horn Neurones in the Cat. *Can. J. Physiol and Pharmacol*, 52, 1207-1211, 1974.
- 6- Cannon, J.T., Liebeskind, J.C., Frenk, H.: Neural and Neurochemical Mechanisms of Pain Inhibition. *The Physiology of Pain*, edited by Steinbach, R.A., p 27, New York, Raven Press, 1978.

- 7- Chayen, M.S., Rudick, V., Borvine, A.: Pain Control with Epidural Injection of Morphine. *Anesthesiology*, 53, 338-339, 1980
- 8- Collins, V.J., *Mechanisms of Pain and Control*, Chapter 49, pp 906-934, *Principles of Anesthesiology*, second edition, Henry Kimpton Publishers, London, 1976.
- 9- Collins, V.J., *Opiate and Narcotic Drugs*, Chapter 76, pp 1371-1393, *Principles of Anesthesiology*, second edition, Henry Kimpton Publishers, London, 1976.
- 10- Cousins, M.J., Mather, L.E., Glynn, C.J., Wilson, P.R., Graham, J.R.: Selective Spinal Analgesia. *Lancet I*, 1141, 1979.
- 11- Davies, G.R., Tolhurst-Cleaver, C.L., James, T.L.: CNS depression from intrathecal morphine. *Anesthesiology*, 52, 280, 1980.
- 12- Dey, P.K., Feldberg, W.: Analgesia produced by morphine when acting from the liquor space. *Br. Journal of Pharmacol.* 58, 383-394, 1976
- 13- Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M.: Morphine, enkephalin and the substantia gelatinosa. *Nature* 264, 456-458, 1976.
- 14- Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M.: Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine : Selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Br. J. Pharmacol* 61, 65-76, 1977.

- 15- Ebert, J., Varner, P.D.: The Effective Use of Epidural Morphine Sulphate for Postoperative Orthopedic Pain. *Anesthesiology*, 53, 257-258, 1980
- 16- Ganong, W. F.: Review of Medical Physiology, p 442-443, 5. Edition, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1971.
- 17- Ganong, W. F.: Review of Medical Physiology, pp76-82, 5. Edition, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1971.
- 18- Glynn, C.J., Mather, L. E., Cousins, M.J., Wilson, P.R., Graham, J. R.: Spinal Narcotics and Respiratory Depression. *Lancet*. 2, 356-357, 1979.
- 19- Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Fifth Edition, pp 245-284, The Macmillan Company, New York, 1975.
- 20- Henry, J. L.: Effects of Substance-P on Functionally Identified Units in Cat Spinal Cord. *Brain Res* 114, 439-451, 1976.
- 21- Jessell, T. M., Iversen, L. L.: Morphine and endorphins inhibit release of substance-P from trigeminal nucleus of rat brain: A possible mechanism for the analgetic action of morphine. *Nature* 268, 549-551, 1977.
- 22- Kerr, F. W. L.: Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain* 1, 325-356, 1975.

- 23- Kim, K.C., Stoelting, R.K.: Effect of Droperidol on the Duration of Analgesia and Development of Tolerance to Intrathecal Morphine. *Anesthesiology*, 53, 3, 1980.
- 24- La Motte, C., Pert, C. B., Snyder, S. H.: Opiate receptor binding in primate spinal cord: Distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res.* 112, 407-412, 1976.
- 25- Lasagna, L, Beecher, H. K.: The Optimal Dose of Morphine. *J. A. M. A.* 156, 230, 1954.
- 26- Le Bars, D., Menetrey, D., Besson, J.M.: Effects of Morphine upon the Lamina-5 Type Cells Activities in the Dorsal Horn of the Decerebrate Cat. *Brain Res.* 113, 293-310, 1976.
- 27- Lee, J.A., Atkinson, R. S.: A Synopsis of Anesthesia, Seventh Edition, p 105, Bristol, John Wright and Sons Ltd.
- 28- Liolios, A., Andersen, F.H.: Selective Spinal Analgesia. *Lancet* 2, 357, 1979.
- 29- Magora, F., Olshwang, D., Eimeri, D., Shorr, J., Katzenelson, R., Cotev, S., Davidson, J.T.: Observations on Extradural Morphine Analgesia in Various Pain Conditions. *Br. J. Anesth.* 52, 247, 1980.
- 30- Melzack, R., Wall, P.D.: Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, 150, 1971 (1965).

- 31- Nelson, W., Katz, J.: Intrathecal Morphine for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology*, 53, 3, 1980.
- 32- Odar, İ. V.: *Anatomi Ders Kitabı, Birinci Cilt*, 8. Baskı, Yeni Desen Tic. Ltd. Şti. Matbaası, Ankara, 1972.
- 33- Orkin, L.R., Egge, R.K., Rovenstine, E. A.: Effect of Nisentil, Meperidine and Morphine on Respiration in Man. *Anesthesiology* 40, 108, 1968.
- 34- Pert, C.B., Kuhar, M. J., Snyder, S. H.: Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 73, 10, 3729-3733, 1976.
- 35- Rojas, E., Tobias, J.M.: Membrane Model: Association of Inorganic Calcium and Phospholipit Membrane. *Acta Biochem. and Biophys.* 94, 394, 1965.
- 36- Samii, K., Feret, J., Harari, A., Viaes, P.: Selective Spinal Analgesia. *Lancet* 1, 1142, 1979.
- 37- Scott, D. B., Mc Clure, J.: Selective Epidural Analgesia. *Lancet* 1, 1411, 1979.
- 38- Snyder, S.H.: Opiate Receptors and Internal Opiates. *Sci. Am.* 236, 44, 1977.
- 39- Snyder, S.H.: Opiate receptors in the brain. *N. Engl. J. Med.* 296, 266, 1977.
- 40- Stoelting, R. K.: Opiate Receptors and Endorphins: Their Role in Anesthesiology. *Anesthesia and Analgesia* 59, 11, 1980.

- 41- Takagi, H., Doi, T., Kawasaki, K.: Effects of morphine, l-dopa and tetrabenazine on the lamina-5 cells of spinal dorsal horn. *Life Sci.* 17, 67-72, 1975.
- 42- Takahashi, T., Otsuka, M.: Regional distribution of substance-P in the spinal cord and nerve roots of the cat and the effect of dorsal root section. *Brain Res.* 87, 1-11, 1975.
- 43- Tung, A. S., Tenicela, R., Winter, P. M.: Opiate Withdrawal Syndrome Following Intrathecal Administration of Morphine. *Anesth.* 53, 340, 1980.
- 44- Wang, J. K.: Analgesic effect of intrathecally administered morphine. *Regional Anesth.* 2: 3, 8, 1977.
- 45- Wang, J. K., Nauss, L. A., Thomas, J. E.: Pain Relief by Intrathecally Applied Morphine in Man. *Anesthesiology*, 50, 149-151, 1979.
- 46- Wise, R. P.: Pain and the Analgesic Drugs, A Practice of Anesthesia, Chapter XXXII, Wylie, W. D. and Churchill-Davidson, H. C., Forth Edition, Lloyd-Luke Ltd., London, 1978.
- 47- Wise, R. P.: The Treatment of Pain. A Practice of Anesthesia, Chapter XXXIII, Wylie, W. D. and Churchill-Davidson, H. C., Forth Edition, Lloyd-Luke Ltd., London, 1978.

- 48- Woods, L. A.: Distribution and Fate of Morphine in Non-Tolerant and Tolorant Dogs and Rats, *J. Pharmacol and Exper. Therap.* 112, 158, 1954.
- 49- Yaksh, T. L.: Analgetic actions of intrathecal opiates in cat and primate. *Brain Res.* 153, 205-210, 1978.
- 50- Yaksh, T. L., Huang, S. P., Rudy, T. A., Frederickson R. C. A.: The Direct and Specific Opiate-like Effect of Met⁵-enkephalin and Analogues on the Spinal Cord. *Neuroscience* 2, 593-596, 1977.
- 51- Yaksh, T.L., Rudy, T. A.: Analgesia Mediated by a Direct Spinal Action of Narcotics, *Science*, 192, 1357-1358, 1976.
- 52- Yaksh, T. L., Rudy, T. A.: Studies on the Direct Spinal Action of Narcotics in the Production of Analgesia in the Rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202, 411-428, 1977.
- 53- Yaksh, T. L., Rudy, T. A.: Narcotic Analgetics: CNS Sites and Mechanisms of Action as Revealed by Intracerebral Injection Techniques. *Pain* 4, 299-359, 1978.
- 54- Yaksh, T. L., Wilson, P. R., Kalko, R. F., Inturrisi, C. E.: Analgesia Produced by a Spinal Action of Morphine and Effects upon Parturition in the Rat. *Anesthesiology*, 51, 386-392, 1979.