

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

**ORTOPEDİK ALT EKSTREMİTE CERRAHİSİNDE HASTA  
KONTROLLÜ ANALJEZİDE TRAMADOLÜN FARKLI DOZ  
REJİMLERİNİN HASTA KONFORU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fuat YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL**

**ELAZIĞ**

**2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Fakülte yıllarımda “ne doktoru olacaksın?” diye sorduklarında birgün anesteziyolog olacağım hiç aklıma gelmezdi. Aradan sekiz yıl geçmiş. Aynı soruyu bu kez “ne doktorusun?” diye soruyorlar ve anesteziyolog diye cevap verdiğimde, insanların ya önemsiz bulduklarından ya da anlamlandıramadıklarından olacak, sanki bir şeyler daha eklemem gereklimiş gibi ifadelerle bazen bana baktıklarını hissederim. Ancak ameliyathanede ve/veya yoğun bakımda olsun aynı kişilerin kendisi, hastası veya yakınlarıyla karşılaştığımda ise bana kutsal biriymişim gibi hayret verici gözlerle bakışları, ne yalan söyleyeyim bazen hoşuma gitmiyor değil. Tabi ki mesleğiniz her ne olursa olsun, önemli olan ne yaptığınız değil nasıl yaptığınızdır. İşte bu noktada belki de klasikleşmiş olacak ama herkesin dediği gibi: “Ben bu noktaya kolay gelmedim.” Önce desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili ailem; bazen zorla da olsa bilgi ve becerilerini beynime, ellerime ve kalbime kazımak için çalışan, bilimin asil neferleri hocalarım ve kitaplarım; bazen beni kızdıran, bazen de sevindiren, ancak bana katlanmak zorunda kalsalar da her zaman destek olan asistan, hemşire, teknisyen, hasta bakıcısıyla arkadaşlarım ve belki de hayatlarını ortaya koyarak benim gelişmemde en büyük fedakârlığı gösteren hastalarım... Hepinizin ortaya çıkardığı bu kişilik size minnet borçludur. Umarım herbirinizi hayal kırıklığına uğratmamışımdır ve de uğratmam.

Hayatınız hayallerinizin ötesinde size öylesine bir pencere açıyor ki, bazen bunun bilincinde, bazen de hiç farkında olmadan yaşadığımız tüm anılarınız bir bakmışsınız ki, sizi şu andaki gibi bir mutluluğun eşiğine getirmiş. Kim bilir, belki başka bir gün ve başka bir anda başka bir mutluluğu paylaşabileceğim başka fedakâr insanlarla karşılaşırım.

Dr. Fuat YILDIZ

2009

## ÖZET

Elektif alt ekstremitte ortopedi cerrahisi geçiren ASA I-II hastalara postoperatif dönemde HKA cihazı ile farklı dozlarda tramadol HCl uyguladık ve hasta konforu açısından en uygun dozu bulmayı amaçladık.

Bu amaçla 60 hastayı rastgele 4 gruba ayırdık ve doz rejimlerini Grup I'e 1 mg/kg tramadol HCl 2x1 (intravenöz) lüzum halinde, Grup II'ye 0.5 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon, Grup III'e 1 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon ve Grup IV'e 1.5 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon (intravenöz) olacak şekilde belirledik. Tüm gruplara ekstübasyonu takiben 1 mg/kg tramadol HCl uyguladık. Uygulanan analjezinin öncesinde ve postoperatif 12. saatte profilaktik antiemetik olarak granisetron HCl'ü 3 mg intravenöz yaptık. Hasta kontrollü analjezi cihazının 2., 3. ve 4. gruplarda kilitli kalma süresini 15 dakika, dört saatlik maksimum dozunu ise 100 mg olacak şekilde ayarladık.

Derlenme odasında, 1., 6., 12. ve 24. saatlerde hemodinamik ve solunumsal parametreler, postoperatif ağrı skoru, sedasyon skoru ve bulantı-kusma açısından grupları karşılaştırdık.

Sonuç olarak postoperatif ağrı kontrolünde, tramadol HCl ile intravenöz hasta kontrollü analjezi yönteminde, Grup IV'de uyguladığımız doz şemasının hasta konforunu en etkili şekilde sağladığı kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi, tramadol HCl, postoperatif ağrı skoru, granisetron HCl.

## ABSTRACT

### **The effects of different tramadol doze regimens on patient confort in patient controlled analgesia in orthopedic lower extremity surgery**

We applied tramadol HCl with PCA at different doses to ASA I-II patients in postoperative period in elective orthopedic lower extremity surgery and aimed to find the best dose regimen for patient comfort.

We divided the patients to 4 groups randomly and Group I patients received 1 mg/kg tramadol HCl 2x1 (intravenous) in necessity, Group II patients received 0.5 mg/kg tramadol loading dose, 10 mg bolus dose, basal infusion in the rate of 8 mg/h, Group III patients received 1 mg/kg tramadol loading dose, 10 mg bolus dose, basal infusion in the rate of 8 mg/h and Group IV patients received 1.5 mg/kg tramadol loading dose, 10 mg bolus dose, basal infusion in the rate of 8 mg/h (intravenous). We applied 1 mg/kg tramadol HCl all the groups following the extubation. Patients received profilactic 3 mg granisetron HCl intravenously as antiemetic before the analgesia onset and at 12. hours postoperatively. We determined locked time of the PCA device in Group II, III and IV as 15 minutes and the maximum dose as 100 mg for four hours.

We compared the groups for hemodynamic and respiratory parameters, postoperative pain score, sedation score and nausea-vomitting at 1., 6., 12. and 24. hours in the recovery room.

In conclusion, we thought that the dose regimen applied in Group IV provided patient comfort most effectively for postoperative pain control in PCA procedure with tramadol HCl.

Key words: Postoperative pain, patient controlled analgesia, tramadol HCl, postoperative pain score, granisetron HCl.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Ağrı	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Sınıflama	2
1.1.1.3. Ağrı ölçüm yöntemleri	3
1.1.1.3.1. Tip 1 ölçümler	3
1.1.1.3.1.1. Fizyolojik yöntemler	3
1.1.1.3.1.2. Nörofarmakolojik yöntemler	3
1.1.1.3.1.3. Nörolojik yöntemler	3
1.1.1.3.2. Tip 2 ölçümler	3
1.1.1.3.2.1. Tek boyutlu yöntemler	3
1.1.1.3.2.1.1. Sözel tanımlama skalaları (VDS)	3
1.1.1.3.2.1.2. Sayısal oranlama skalası (NRS)	3
1.1.1.3.2.1.3. Görsel analog skala (VAS)	4
1.1.1.3.2.2. Çok boyutlu yöntemler	4
1.1.1.4. Akut ağrı	4
1.1.1.4.1. Nörofizyoloji	4
1.1.1.4.1.1. Transdüksiyon	4
1.1.1.4.1.2. Transmisyon	4
1.1.1.4.1.3. Modülasyon	5
1.1.1.4.1.4. Persepsiyon	5
1.1.1.4.2. Nöroanatomi	5
1.1.1.4.2.1. Birinci sıra nöronlar	5

1.1.1.4.2.2. İkinci sıra nöronlar	6
1.1.1.4.2.3. Üçüncü sıra nöronlar	8
1.1.2. Postoperatif ağrı	9
1.1.2.1. Tanım	9
1.1.2.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler	10
1.1.2.2.1. Psikolojik yanıt	11
1.1.2.2.2. Solunum sistemi	11
1.1.2.2.3. Kardiyovasküler sistem	11
1.1.2.2.4. Kas iskelet sistemi	12
1.1.2.2.5. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem	12
1.1.2.2.6. Genel stres yanıt	12
1.1.2.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri	13
1.1.3. Opioid analjezikler	13
1.1.3.1. Tanım	13
1.1.3.2. Opioid analjeziklerin etki mekanizması	14
1.1.3.3. Tramadol HCl	16
1.1.3.3.1. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri	18
1.1.3.3.2. Tramadol HCl'nin farmakodinamik özelliklerinin özeti	18
1.1.3.3.3. Postoperatif tramadol HCl kullanımı	19
1.1.4. Hasta kontrollü analjezi (HKA)	19
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
2.1. İstatistiksel İncelemeler	24
<b>3. BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>32</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>54</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Ağrıda mediatör ve modülatör olan majör nörotransmitterler	10
<b>Tablo 2:</b> Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması	15
<b>Tablo 3:</b> Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı	25

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı	7
<b>Şekil 2:</b> Ağrı yolları	8
<b>Şekil 3:</b> Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı	16
<b>Şekil 4:</b> Tramadol HCl'nin etki mekanizması	17
<b>Şekil 5:</b> Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi	26
<b>Şekil 6:</b> Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi	27
<b>Şekil 7:</b> Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi	28
<b>Şekil 8:</b> Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre değişimi	29
<b>Şekil 9:</b> Grupların RSS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı	30
<b>Şekil 10:</b> Grupların BKS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı	31

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BKS</b>	: Bulantı kusma skalası
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin gene-related peptid
<b>DSS</b>	: Dakika solunum sayısı
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GABA</b>	: $\gamma$ -Aminobutirikasit
<b>GDAS</b>	: Geriye dönük ağrı derecelendirme skalası
<b>HKA</b>	: Hasta kontrollü analjezi
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<b>İM</b>	: İntramusküler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>MAPS</b>	: Çok boyutlu affekt ve ağrı incelemesi
<b>MEAK</b>	: Minimum etkin analjezik konsantrasyonu
<b>MPQ</b>	: Mc Gill ağrı sorgulaması
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>NRS</b>	: Numerik rating skala-Sayısal oranlama skalası
<b>NSAİİ</b>	: Non steroidal anti-inflamatuvar ilaç
<b>OAB</b>	: Ortalama arteriyel basınç
<b>RSS</b>	: Ramsay sedasyon skoru
<b>VAS</b>	: Vizüel analog skala-Sözel tanımlama skalası
<b>VDS</b>	: Verbal deskriptif skala
<b>WDR</b>	: Wide dynamic range-Geniş dinamik alan

## 1. GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarına bağlı gelişen, merkezi ve periferik sensitizasyonun eşlik ettiği, nosiseptif bir ağrı tipidir (1-4). Hastaların postoperatif dönemde %30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındıkları bilinmektedir (5, 6). Postoperatif ağrı tedavisi, akut ağrının tüm vücutta neden olduğu disfonksiyon sürecinin öncesinde veya bu süreç esnasında yapılmalıdır (3). Bu dönemde analjezinin yeterli yapılamaması sonucunda tüm vücut sistemlerinde akut ağrı patofizyolojisinin neden olduğu fonksiyonel bozulmalar meydana gelebilmektedir. Postoperatif dönemde akut ağrının uygun bir şekilde tedavi edilememesi sonucunda ameliyatta oluşan doku ve sinir hasarı, ağrının kronikleşmesine neden olabilecek periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini de başlatabilir (3, 7-9). Bu durum hastanede kalma süresini ve tedavi masraflarını artırır (3, 5, 8, 10, 11). Yapılan çalışmalarda cerrahi insizyonu takiben tedavi edilemeyen postoperatif ağrı sonrası hastaların en az %10'unda kronik ağrı gözlemlendiği bildirilmiştir (3, 8).

Postoperatif ağrı tedavisinde küçük dozlarda intravenöz opioid uygulamasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi geliştirilmiştir. HKA, değişik yollardan verilen herhangi bir analjeziğin, hasta istediğinde hemen ve gereken miktarda verilebildiği sistemler olarak tanımlanmaktadır (12). HKA uygulamalarında hastanın analjezik ilacı, kendi kendine ve ihtiyacına göre verip ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (5, 12, 13).

Bugüne kadar HKA'da birçok analjezik ajan ve kombinasyonları uygulanmıştır. HKA'da kullanılacak ideal analjezik ajanın, etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca, analjezik etkisinin tavan dozunun bulantı, kusma, solunum depresyonu ve bağırsak motilite bozukluğu gibi yan etkileri olmamalıdır (12). Bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında intravenöz HKA yöntemi uygulanmış ve bunların da neredeyse tamamında analjezik olarak opioidler kullanılmıştır. Bu yolla en fazla kullanılan ajan olan morfin çeşitli yan etkilerinin görülmesinden sonra yerini diğer opioidlere bırakmış, çalışmalar kapsamında zayıf bir opioid agonist olan tramadol HCl de kullanılmıştır. Opioidlerin

en önemli dezavantajları yukarıda belirtilen yan etkilerin çok fazla görülmesi ve bu sebeple de hasta konforunun yeterli düzeyde sağlanamamasıdır (12, 14).

Bu çalışmada, elektif alt ekstremitte ortopedi cerrahisi geçiren ASA I-II hastalara postoperatif dönemde HKA cihazı ile farklı dozlarda tramadol HCl uyguladık ve hasta konforu açısından en uygun dozu bulmayı amaçladık. Aynı zamanda ideal yükleme dozunun bu tip girişimlerde ne kadar olabileceğini de saptamış olduk.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Ağrı**

#### **1.1.1.1. Tanım**

Ağrı terimi, latince ceza, intikam, işkence anlamına gelen ‘poena’ dan köken alır. Sözlüklerde ağrı tanımı; ‘Yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu değişik derecelerde ortaya çıkan hoş olmayan his’ olarak verilmektedir. IASP 1979 yılında ağrıyı ‘var olan veya olası doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla açıklanabilen hoş olmayan duygusal ve emosyonel bir deneyim’ şeklinde tanımlamıştır (15). Marshall Devor’a göre ağrı; ‘Bilinçli beyinde ortaya çıkan özel bir algıdır ve bazen stimulus yokken bile algılanabilir. Bu algının stimulusa oranı değişkendir ve bireyin önceki beklentilerine, inançlarına, kognitif ve emosyonel durumuna bağlıdır’. Tanımlardan da anlaşılabilirdiği gibi ağrının objektif, subjektif, emosyonel ve psikolojik yönleri bir aradadır. Kişiden kişiye değişebildiği gibi, aynı kişide değişik zamanlarda da değişebilmektedir (3, 16, 17). Bu yüzden hem değerlendirilmesi hem de tedavisi zordur ve öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

#### **1.1.1.2. Sınıflama**

Ağrıyı tanı ve tedavisini kolaylaştırmak amaçlı çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür. Başlıca dört grupta incelenebilir;

**a. Süresine göre:** Akut ve kronik ağrı

**b. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:** Nosiseptif ağrı (postoperatif ağrı vb), nöropatik ağrı (diyabetik nöropati vb), deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı vb), reaktif ağrı (miyofasial ağrı vb), psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı )

**c. Etyolojisine göre:** Postoperatif ağrı, kanser ağrısı vb.

**d. Lokalizasyonuna göre:** Baş ağrısı, sırt ağrısı, visseral ağrı vb.

### **1.1.1.3. Ağrı ölçüm yöntemleri**

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine göre uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (1, 4, 18, 19).

#### **1.1.1.3.1. Tip 1 ölçümler**

##### **1.1.1.3.1.1. Fizyolojik yöntemler**

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

##### **1.1.1.3.1.2. Nörofarmakolojik yöntemler**

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

##### **1.1.1.3.1.3. Nörolojik yöntemler**

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

#### **1.1.1.3.2. Tip 2 ölçümler**

##### **1.1.1.3.2.1. Tek boyutlu yöntemler**

###### **1.1.1.3.2.1.1. Sözel tanımlama skalaları (VDS)**

Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Birçok çeşidi bulunmaktadır. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır. Avantajı hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir. Ağrı yok (0), hafif ağrı (1), şiddetli ağrı (2), çok şiddetli ağrı (3), dayanılmaz ağrı (4)

###### **1.1.1.3.2.1.2. Sayısal oranlama skalası (NRS)**

Hastaların ağrılarının şiddetini sayısal değerlere dönüştürdüğü skalalardır. '(0) ağrı yok- (100) olabilecek en şiddetli ağrı'. Kullanımı kolay ve yaygındır. NRS

hem yazılı hem sözlü olarak kullanılabilir.

#### **1.1.1.3.2.1.3. Görsel analog skala (VAS)**

Bir ucu hiç ağrının olmadığı dönemi, diğer ucu hayatta duyulan en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm'lik bir çizgi üzerinde hastanın ağrısını göstermesi istenir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. Postoperatif erken dönemde kooperasyonu zor olan hastalarda kullanımı çok anlamlı değildir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlarda kullanılmaktadır. Belli bir ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılarak elde edilen ağrı şiddeti farkı (PID) ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile total ağrı şiddeti farkı (SPID) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için kolaylık sağlamaktadır.

Ağrı yok  Dayanılmaz ağrı

#### **1.1.1.3.2.2. Çok boyutlu yöntemler**

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetini değil niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini de sorgular. En çok kullanılan Mc Gill ağrı sorgulamasıdır. Ağrının duysal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir. Benzer birçok anket geliştirilmiştir. MAPS anketinde 101 soru vardır ve hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir. Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir.

#### **1.1.1.4. Akut ağrı**

##### **1.1.1.4.1. Nörofizyoloji**

Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir (8, 20). Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere iletilir.

##### **1.1.1.4.1.1. Transdüksiyon**

Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

##### **1.1.1.4.1.2. Transmisyon**

Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst

merkezlere iletilmesidir.

#### **1.1.1.4.1.3. Modülasyon**

Spinal korda nosiseptif transmisyondun nöral etkenlerle değişime uğramasıdır.

#### **1.1.1.4.1.4. Persepsiyon**

Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır.

#### **1.1.1.4.2. Nöroanatomi**

Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yollar aracılığıyla olmaktadır (1, 17, 20).

##### **1.1.1.4.2.1. Birinci sıra nöronlar**

Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu, ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda diğer ucu innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

**1-Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler:** miyelinli Aδ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5-30 m/sn dir.

**2- Polimodal nosiseptörler:** miyelinsiz ince Aβ ve C lifleridir. Kronik diffüz, yanıcı, donuk, ikincil (yavaş) ağrıyı, ileti hızı 0.5-2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42° ve <18°), alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

**3- Sessiz nosiseptörler:** sadece inflamasyon varlığında yanıt veriler.

Somatik nosiseptörler ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir. Visseral nosiseptörler ise iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda ( kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünölmektedir.

Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, CGRP, bazı prostagladinler, adenozin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir.

Birinci sıra nöronlardan bazılarının özellikle C liflerinin bir bölümünün ventral sinir kökü yoluyla spinal korda girdikleri gösterilmiştir. Rizotomi (dorsal sinir kökü transeksiyonu) sonrası bazı hastaların ağrı duymaya devam etmesi buna bağlıdır.

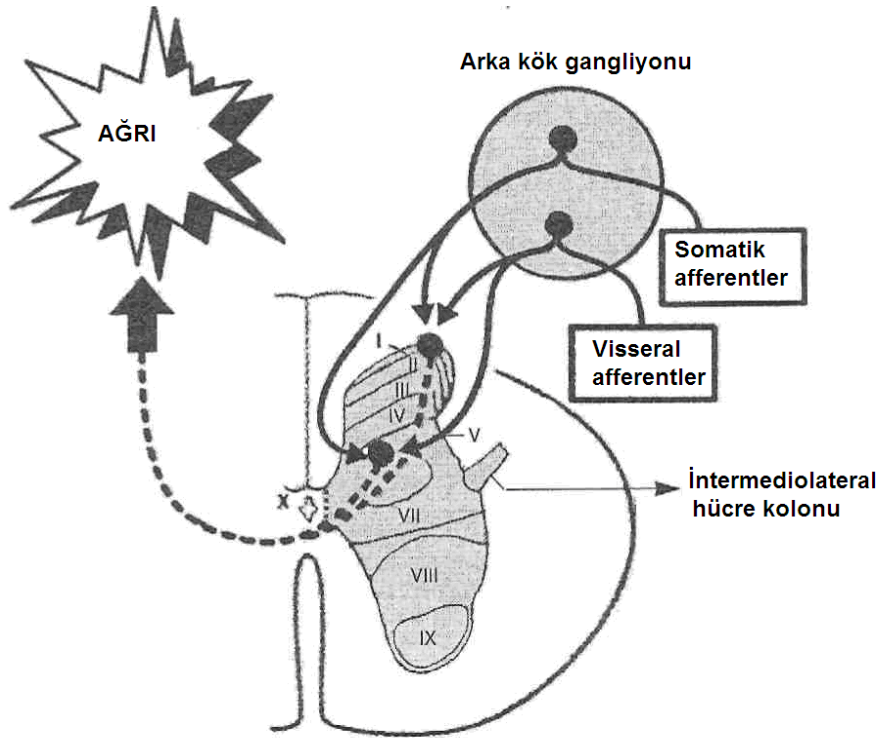
Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls, aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak motor reflekse neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, lissauer traktusunda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı ve aşağı yönde seyrederek. İkinci sıra nöronlarla da çoğunlukla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar.

#### **1.1.1.4.2.2. İkinci sıra nöronlar**

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya wide dynamic range (WDR) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A $\delta$ , A $\beta$ , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Rexed spinal kordu 10 laminaya ayırmıştır. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir (21). A $\delta$  ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia jelatinoza adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal uyarıları alır. Lamina V visseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır (Şekil: 1). Visseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A $\rho$  liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronlar içerir ve intermediyolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronlar barındırır. Lamina X santral kanala yakındır ve A $\delta$ , A $\beta$  liflerinden uyarı alır.

Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinothalamik traktus spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. İkinci sıra nöronları anterior komissürda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrlateral tarafında spinothalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nükleus rafe magnus ve periakvaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus lateral spinothalamik (neospinothalamik) ve medial spinothalamik (paleospinothalamik) olarak ikiye ayrılabilir. Neospinothalamik yol filogenetik olarak daha yenidir ve kalın liflerden oluştuğu için impuls iletimi hızlıdır.



**Şekil 1:** Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı (21)

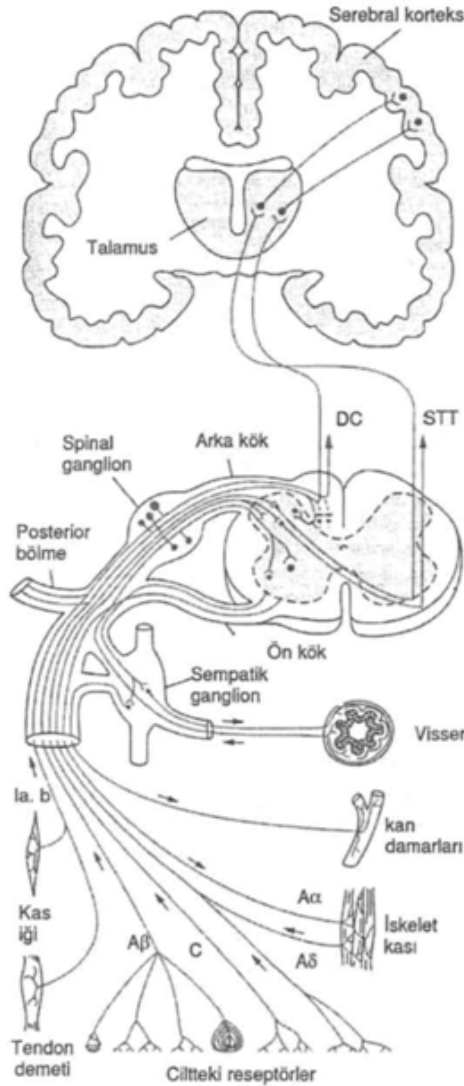
Talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir. Ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Paleospinothalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir.

Bazı hastalar kontrlateral spinothalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder bu da alternatif ağrı yollarının olduğunu göstergesidir. En önemlileri spinoservikal traktus (lateral servikal traktusa karşıya geçmeden çıkar ve kontrlateral talamusta sonlanır), spinohipotalamik ve

spinotelsefalik traktuslar (talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur), ve spinoretiküler traktustur (ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumludur).

#### 1.1.1.4.2.3. Üçüncü sıra nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil: 2). Ağrı persepsiyonu (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duysal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissürün süperior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nükleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duysal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun intralaminar ve medial nükleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2: Ağrı yolakları (21)

## **1.1.2. Postoperatif ağrı**

### **1.1.2.1. Tanım**

Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları, erken dönemde %75, 1 hafta sonra %27, 3 ay sonrasında %3 kadar yüksek oranlarda olmaktadır (22). Ameliyat sonrası oluşan ağrının temel nedeni doku hasarıdır. Postoperatif ağrı akut ağrının farklı bir tipidir ve kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkabilir.

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır (1, 3, 5). Nosisepsiyon terimi; nosiseptörlerin (A $\delta$  ve C lifleri) travmatik veya noksiyus uyarıya nöral yanıtını tanımlamak için kullanılır. Genel olarak doku hasarını saptama, lokalize etme ve sınırlandırmaya yöneliktir. Akut ağrının algılanmasındaki farklılıklar kişinin duyuşsal, duygusal ve davranışsal faktörlerinin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Akut ağrı mekanizmalarının anlaşılması, onu tedavi etmek için güvenli ve etkili ilkelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Nosiseptif uyarı nörojenik enflamatuvar yanıtı ve buna bağılı yüksek eşik nosiseptörleri sensitize eden kimyasalların salınışına neden olur, buda periferik sensitizasyon fenomeni ile sonuçlanır. Normalde ağrıya neden olmayan düşük yoğunluklu mekanik uyarıların ve termal uyarıların ağırlı olarak algılanmasına sebep olur ki buna primer hiperaljezi denir. Oluşan sensitizasyon, primer hiperaljezi fenomeninde olan periferdeki değişikliklerle kısmen açıklanabilir. Hasarlı dokunun çevresindeki normal dokuda oluşan sekonder hiperaljeziye bağılı olarak, normalde zararsız olan mekanik uyarılara artmış bir duyarlılık vardır; ancak sekonder hiperaljezinin oluştuğu bu normal dokuda primer hiperaljezi bölgesinde görülen termal uyarıcı eşiginde bir değişiklik yoktur. Bu durum hasarlanma sonrası spinal kordun dorsal boynuzunda oluşan değişikliklerle oluşan sürecin bir parçasıdır. Bu da santral sensitizasyon fenomenidir. Bu olayda öncelikle hasarlanma uyarısı alan bir spinal nöron, normal olarak nosiseptif uyarıya yanıt vereceği bölgenin dışındaki uyarılara da yanıt verir ve alıcı alan büyüklüğünde bir genişleme olur. Eşigin üzerindeki uyarılara verilen yanıtın büyüklüğünde ve süresinde de bir artış meydana gelir. Aynı zamanda eşikte bir düşme olur ve normalde ağırlı olmayan uyarılar bile nosiseptif bilgiyi ileten nöronları aktive edebilir.

Dorsal boynuz da dahil olmak üzere iletimin birçok seviyesinde nosiseptif bilgi modülasyona uğrar. Dorsal boynuza ulaşan afferent impulslar inhibitör mekanizmaları başlatabilir, böylece sonraki impulsların etkisi sınırlanır. Dorsal boynuza gelen nosiseptif mesajlar presinaptik ve postsinaptik bölgelerde lokalize opioid,  $\alpha$  adreno reseptörler, GABA ve glisin reseptörlerine etki eden endojen ve eksojen ajanlarla inhibe edilir. İnhibisyon lokal inhibitör internöronların ve beyinden inen yolların etkisiyle oluşur. Opioid kullanımı gibi akut ağrı tedavisinde kullanılan geleneksel stratejilerin çoğu bu inhibitör mekanizmalar yoluyla etki eder.

**Tablo 1:** Ağrıda mediyatör ve modülatör olan majör nörotransmitterler

Nörotransmitter	Reseptör	Etki
Substans P	NK-1	Eksitator
CGRP		Eksitator
Glutamat	NMDA, AMPA, kainat	Eksitator
Aspartat	NMDA, AMPA, kainat	Eksitator
ATP	P1, P2	Eksitator
Somatostatin		İnhibitör
Asetilkolin	Muskarinik	İnhibitör
Enkefalinler	$\mu$ , $\delta$ , $\kappa$	İnhibitör
B-Endorfinler	$\mu$ , $\delta$ , $\kappa$	İnhibitör
Norepinefrin	$\alpha$ 1	İnhibitör
Adenozin	A1	İnhibitör
Serotonin	5-HT1, 5HT2	İnhibitör
GABA	A, B	İnhibitör
Glisin		İnhibitör

### 1.1.2.2. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler

Rutin cerrahide oluşan doku hasarına bağlı meydana gelen akut ağrı, fizyolojik ve psikolojik yanıtların anormal ilerlemiş durumlarına neden olur. Postoperatif ağrı nedeniyle oluşan bu komplikasyonlar altı ana başlık altında toplanabilir (3, 17, 20, 22).

#### **1.1.2.2.1. Psikolojik yanıt**

Zararlı uyaranlara duyarlılıkta büyük bireysel farklılıklar vardır. Yapılan bir çalışmada; acil birimindeki hastaların, yaralanma anında %30 oranında ağrı hissetmediği ve bunların bazılarında ağrı başlamasının dokuz saat sonrasına kadar geciktiği gösterilmiştir. Melzack ve arkadaşları bu durumu şu sonuca bağlamıştır: ‘Yara ve ağrı arasındaki bağlantı çok değişkendir, yara ağrısız ve ağrı yarasız ortaya çıkabilir’.

Oluşan postoperatif ağrı kişinin davranışında içine kapanma ve kişiler arası ilişkiden kaçınma gibi bir dizi değişikliğe neden olur ki; örneğin postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösterememe pulmoner komplikasyonların seyrini kötüleştirir ve hastanede kalış süresini uzatır.

Akut ağrı hastalarda depresyon, anksiyete, ölüm korkusu, normal aktivitelere dönüş isteğinde eksiklik, daha başka cerrahi işlemlere karşı isteksizlik ve bazı nadir durumlarda psikotik reaksiyonlar gibi istenmeyen psikolojik sekel riskini de artırır.

#### **1.1.2.2.2. Solunum sistemi**

Ameliyat bölgesi ve çevresinden gelen zararlı uyaranlara bağlı istemsiz spinal refleks yanıtları, doku zedelenmesinin en yakın bölgelerinde olduğu kadar hasar yerinin alt ve üst bölgesindeki kas gruplarında da refleks kas spazmına yol açabilir. Göğüs ve karın bölgesindeki cerrahi girişimler sonrası ağrı, bu durumlarla ilgili solunum bozukluğunun en önemli ve en yaygın sebebidir. Ağrı aynı zamanda toraks ve abdominal bölgedeki kas hareketlerinin istemli azalmasına sebep olur. Böyle bir yanıt tidal hacime ek olarak vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyonda azalmaya sebep olur. Bu durum akciğerin ventilasyon perfüzyon oranını bozarak, hipoksemiye yol açan bölgesel akciğer kollapsına (atelektazi) neden olabilir. Bu sorun yaşlı hastalarda, sigara içenlerde ve solunumsal hastalığı olanlarda daha sık yaşanır. Hastaların ağrı ve kas spazmı nedeniyle öksürememesi ve sekresyonlarını temizleyememesi lobar veya lobüler kollaps oluşumuna katkıda bulunur. Bu durumu takiben pnömoniye sebep olan enfeksiyonun da tabloya eklenmesiyle tedavi zorlaşır.

#### **1.1.2.2.3. Kardiyovasküler sistem**

Postoperatif ağrıya bağlı oluşan aşırı sempatik aktivasyon, kalp hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisindeki artıştan sorumludur. Sonuç olarak kalbin iş

yükünde ve miyokardın oksijen tüketiminde artış olur. Taşikardi nedeniyle diyastolik dolum zamanı azaldığından miyokarda gelen oksijen miktarında da azalma olur. Aynı zamanda yoğun sempatik aktivasyona bağlı koroner arterlerdeki  $\alpha$ -reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan vazokonstriksiyon da miyokarda gelen kan miktarını azaltır. Bu sebeple postoperatif dönemde miyokardiyal iskemi ve enfarktüs riski artmaktadır. Postoperatif ağrı sonucu yüksek sempatik aktivite, arteriyel akımda azalma ve venöz boşaltımdaki düşüş ile beraber postoperatif koagülasyon bozuklukları (kan vizkozitesinde ve platelet adezyonunda artış ve fibrinolizis de azalma) olabileceğinden venöz tromboz ve pulmoner emboli riski de artar.

#### **1.1.2.2.4. Kas iskelet sistemi**

Postoperatif ağrıya yanıt olarak gelişen segmental ve suprasegmental motor aktivite sonucu oluşan kas spazmı, ağrıyı daha da arttırarak bir kısır döngü oluşturur. Buna bağlı oluşan sempatik aktivitedeki anormal artış, periferik nosiseptörlerin sensitivitesini daha da arttırarak kısır döngüye katkıda bulunur. Bu durum kas metabolizmasında belirgin bozukluk, kas atrofisi, normal kas fonksiyonunda önemli ölçüde gecikme yaratabilir.

#### **1.1.2.2.5. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem**

Ağrıya bağlı oluşan anormal sempatik aktivite intestinal sekresyonları ve sfinkter tonusunu arttırırken intestinal motiliteyi azaltır. Bu durum gastrik staza ve hatta paralitik ileusa sebep olabilir. Postoperatif dönemdeki artmış sempatik aktivite aynı zamanda idrar retansiyonuna neden olabilen üriner sfinkter aktivitesinin artmasına da sebep olabilir. Ancak postoperatif dönemde ağrı tedavisi için sıklıkla kullanılan opioidlerin de böyle etkileri olduğundan, başarısız bir ağrı tedavisinde hangisinin rolünün bu tablonun oluşumunda daha etkin olduğunu kestirmek güçtür.

#### **1.1.2.2.6 Genel stres yanıt**

Cerrahi uyarı, katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenosin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin II) salgılanmasının artması ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salımının ve etkisinin azalması sonucunda katabolik bir durum yaratır. Cerrahiye stres yanıt endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkmasıyla karakterizedir ve ilerleyen dönemde negatif azot dengesi geliştirebilir. Hasta açısından sonuçlar intestinal staz,

bulantı, kusma, vücudun su ve elektrolit tutuşundaki değişiklikler, koagülasyon, fibrinoliz ve kan akımındaki değişimler, kardiyovasküler ve solunum sistemindeki talebin artması şeklinde sıralanabilir.

### **1.1.2.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri**

Bilgi birikimi yoksunluğu hatta daha kötüsü bilgi birikimine sahip olmamıza rağmen, eğitim, sağlık hizmeti veya diğer sağlık hizmetlerinin başarısızlığı nedeniyle birçok insan postoperatif dönemde ağrı çekmektedir.

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, hasta memnuniyetini sağlamalı, hastanede kalış süresini ve postoperatif dönemde hastanın düzelmeye dönemini kısaltmalıdır (10). Hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak en uygun yöntem seçilmelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Analjeziklerin sistemik uygulamaları (intramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal)
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
3. Periferik sinir blokları
4. Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)
6. Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)
7. Bu yöntemlerin kombinasyonu

### **1.1.3. Opioid analjezikler**

#### **1.1.3.1. Tanım**

Terim olarak 'opiat' önceleri haşhaş bitkisinin herhangi bir türevini ifade etmek için kullanılırdı. Sentetik ve yarı sentetik ürünlerin çıkması ve morfin benzeri aktivite gösteren endojen peptitlerin tanımlanması bu tanımlamanın değişmesini gerektirdi. 'Opioid', morfinin analjezik ve diğer özelliklerine sahip bir grup maddeyi belirten terimdir. Kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (10, 14, 19, 23-26).

Günümüzde 20'den fazla farklı opioid kullanılmaktadır. Bunlar doğal olarak elde edilen (morfin, kodein vb.), yarı sentetik olarak üretilen (diamorfin, buprenorfin vb.) ve de sentetik olarak üretilen (metadon, petidin vb.) opioid türevleri olarak sınıflandırılabilir. Opioid reseptörlerine etkileri açısından agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon, oksikodon vb.), agonist-antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin, dezosin), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson), antagonist (naloksan) şeklinde sınıflandırılabilirler (25). Ancak çoğunlukla klinikte pratiklik sağlaması açısından orta şiddette ağrılarda kullanılan 'zayıf opioidler' (kodein, hidrokodon, dekstropropoksifen, tramadol HCl vb.) ve şiddetli ağrılarda kullanılan 'güçlü opioidler' (morfin, petidin, fentanil, metadon, hidromorfon vb.) şeklinde sınıflandırılmıştır (24).

### **1.1.3.2. Opioid analjeziklerin etki mekanizması**

Opioidler glukoprotein yapıda olan özel reseptörler üzerinden etki gösterirler. Opioid reseptörleri merkezi sinir sisteminin birçok yerinde ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kardiyovasküler sistem, mesane ve periferde bulunurlar (Tablo: 2). Opioid bir reseptöre bağlandığında uyarıcı veya indirgeyici bir yanıt oluşturabilir. Farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine, ve reseptörün aktivasyonuna ve cevabına bağlıdır (24, 27, 28). Opioid agonistleri ve antagonistleri de reseptöre bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive edebilir. Agonist-antagonistler ise farklı reseptörler üzerinde değişik etkiler gösterebilmektedirler. Bu yanıt iyon kanalının şeklinde bir değişiklik yoluyla veya adenilat siklaz gibi ikinci bir haberci yoluyla gerçekleşir. Analjezik etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla farklı uyarı seviyelerinde gösterebilirler.

Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ağrılı uyarının santral sinir sistemine transmisyonunu engeller. Ayrıca periferik duysal sinirlerde bulunan opioid reseptörlerinin bu seviyede analjezi yarattığı gösterilmiştir. Bu direkt etkilerine ek olarak inen inhibitör yoluyla zararlı uyarıların modülasyonu ile indirekt olarak da analjezi sağlayabilirler.

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Tolerans
- 2- Fiziksel bağımlılık
- 3- Psikolojik bağımlılık

- 4- Solunum depresyonu
- 5- Konstipasyon
- 6- Bulantı, kusma
- 7- Sedasyon
- 8- Konfüzyon
- 9- Disfori
- 10- Miyoklonus
- 11- İdrar retansiyonu
- 12- Pruritus
- 13- Hipotansiyon
- 14- Pulmoner ödem
- 15- Oddi sfinkteri tonusunun artması
- 16- Kserostomi
- 17- Öksürük refleksinin baskılanması
- 18- Nöroendokrin sistem üzerindeki etkiler

**Tablo 2:** Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

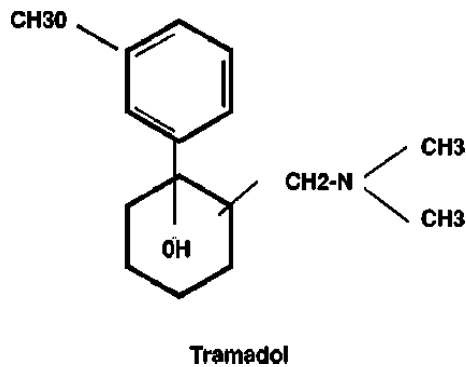
Reseptör	Klinik etki	Agonistler
Mü-1	Analjezi Öfori, Bradikardi Üriner retansiyon, Hipotermi	Morfin, Met-enkefalin*, Betaendorfin* Fentanil
Mü-2	Spinal düzeyde analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık, Kas rijiditesi Konstipasyon	Morfin, Met-enkefalin*, Betaendorfin* Fentanil
Kappa	Analjezi Sedasyon Disfori, Diürez	Morfin, Nalbufin, Butorfanol, Dinorfin* Oksikodon
Delta	Analjezi Davranışsal bağımlılık Epileptojenik	Leu-ekfalin*, Beta-endorfin*
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin N-allilnormetazosin

\* Endojen opioidler

Tablo II de tanımlanan opioid reseptörleri dışında hormonal etkilerden sorumlu tutulan epsilon reseptörü ve son dönemde keşfedilen monosit, granülosit, damar endotel hücreleri ve sinir dokusunda bulunan ve kalsiyum ile nitrik oksit salınışıyla ilgili olduğu düşünülen mü-3 reseptöründen de bahsedilmektedir (23).

### 1.1.3.3. Tramadol HCl

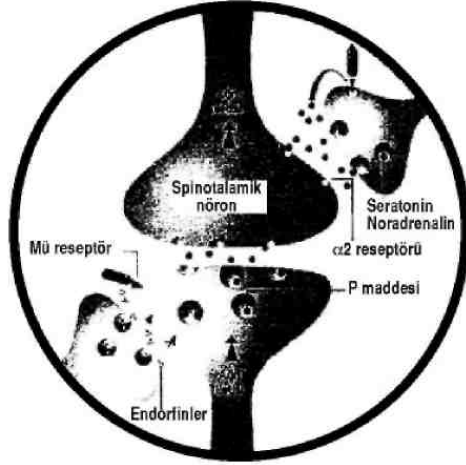
Tramadol HCl, yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı Şekil 3'de gösterilmiştir (29).



**Şekil 3:** Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol HCl opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadol HCl'nin, morfin yoksunluk semptomlarını saklayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol HCl, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol HCl, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadol HCl'den 5-6 kat daha fazladır.

Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminde daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadol HCl'nin etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (29-31).



**Şekil 4:** Tramadol HCl'nin etki mekanizması (30)

Tramadol HCl diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir.

2-Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (30).

Tramadol HCl'nin oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık %80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür.

Tramadol HCl'nin yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir) parenteral uygulama ile (5.16±0.81 saat) ve 3, 4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol HCl

ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir (29).

#### **1.1.3.3.1. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri**

Genelde, tramadol HCl klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadol HCl'nin oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6.1), baş dönmesi (%4.6), sersemlik (%2.4), halsizlik (%2.3), terleme (%1.9), kusma (%1.7) ve ağız kuruluğu (%1.6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol HCl önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol HCl alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <%1 olduğu saptanmıştır (29, 31).

Tramadol HCl ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0.7-1.5 suistimal vakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol HCl doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol HCl ile birlikte trisiklik antidepressanları, serotonin gerilim inhibitörlerini, monoamin oksidaz inhibitörlerini, nöroleptikleri, nöbet eşiğini düşüren ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (29-33).

#### **1.1.3.3.2. Tramadol HCl'nin farmakodinamik özelliklerinin özeti**

**Opioid etkileri:** Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve kappa reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece %30'u naloksan tarafından antagonize edilmektedir.

**Monoaminerjik etkileri:** Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir (analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda

azaltılabilir). Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır.

**Respiratuvar etkiler:** Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol HCl alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuvar-ekspiratuvar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir.

Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GİS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (33, 34).

#### **1.1.3.3.3. Postoperatif tramadol HCl kullanımı**

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadol HCl'nin postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır (30). Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol HCl ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır.

Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir: faz 1, yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir; faz 2, sonraki 12-24 saattir; ve faz 3, postoperatif ilk gün ve takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir.

Tramadol HCl'nin diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (33, 35, 36).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulananın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol HCl; kodein, parasetamol ve dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (36).

#### **1.1.4. Hasta kontrollü analjezi (HKA)**

HKA sistemi, ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı, analjezik ilaçların çeşitli yollardan hemen ve gereken miktarlarda verilebilmesidir. Devamlı ilaç infüzyonu ve/veya hastanın ihtiyacı olduğunda kendi kendine ilaç uygulayabildiği,

daha önceden ayarlanan infüzyon ve bolus dozlarında hastaya analjezik ilaç verebilen bir sistemdir. HKA ile analjezikler spinal, epidural, intravenöz, subkutanöz, intranazal, transbukkal, sublingual, rektal yollardan verilebilir (5, 12).

Yöntem ilk olarak 1948’lerde Keele tarafından tanımlanmıştır; ancak, 1980’lerin ortalarında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler sayesinde kullanılan araçların etkinliği ve güvenilirliği artmıştır. Bu gelişmeler sonrasında HKA özellikle postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli yöntemlerden biri haline gelmiştir (2, 10, 37-42).

HKA pompaları gravimetrik pompalar ve itici pompalar şeklinde iki grupta incelenebilir. Gravimetrik pompalardaki akım yer çekimine bağlı olduğu için güvenli değildir ve kullanımdan kalkmıştır. İtici pompalar şırınga sistemli (şırınga pistonu dönen bir vida ile itilerek sete akım sağlar) ve peristaltik sistemlidir. Peristaltik pompalardaki akım rotatuvar veya lineer şekilde olabilir. Hepsinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte bir HKA cihazı seçerken dikkat edilmesi gereken bazı özellikler vardır (12):

- 1- Programlama ve doz değişiklikleri basit protokollerle basitçe yapılabilmesi
- 2- Hastanın kullandığı bolus düğmesinin kullanımı kolay ve dayanıklı olmalı
- 3- Farklı ilaç verilme yollarına kolayca adapte edilebilmesi
- 4- Kullanılan ilacı ve hasta isteğini kaydetmeli
- 5- Hasta mobilizasyonunu engellememeli (boyu ve ağırlığı küçük olmalı)
- 6- Şarjı veya pilleri uzun ömürlü olmalı
- 7- İlaç ve dozlarını rahatça okunacak biçimde göstermeli
- 8- Tüm arızaları için alarmları bulunmalı
- 9- İlacın kontrolsüz şekilde akışını engellemeli
- 10- Cihaza yazıcı bağlanabilmesi
- 11- Cihaza yetkili kişiler dışında başka kişilerin müdahalesini engelleyecek güvenlik önlemleri olmalıdır.

Postoperatif dönemde rutin olarak uygulanan, sabit dozlardaki veya lüzumu halinde verilen analjezik ilaçlar ya çok yüksek yada tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz

analjeziye neden olur. Bu sistemle plazma ilaç konsantrasyonundaki değişiklikler minimuma indirilir. Yapılan birçok çalışmada ameliyat sonrasında ilk 24 saatte kullanılan analjezik miktarıyla, HKA yöntemiyle ilk 24 saatte kullanılan ilaç miktarları karşılaştırılmış ve HKA yönteminin istatistiksel olarak anlamlı derecede analjezik miktarını azatlığı gösterilmiştir (12, 37, 38). Bu da daha az dozda ilaçla ve çok daha az yan etkiyle yeterli analjezinin sağlanmasına olanak verir. Ayrıca hastalar tedavilerini kendileri yaptıklarından personel ve zamandan tasarruf sağlanır (3, 39, 42, 43).

Hastalarda daha çok kontrol imkanı sağlayan yöntemler anksiyeteyi, ağrı ve medikasyon ihtiyacını azaltmaktadır. Hasta kontrollü analjezi buna oldukça başarılı bir örnektir (12, 13). Postoperatif analjezide kullanılan yöntemlerden intramusküler analjezik uygulamasıyla orta ve şiddetli derecede ağrı oranı % 67.2 iken, bu oran HKA yöntemiyle % 35.8, epidural analjezi yöntemiyle % 20.9 bulunmuştur (44). HKA kullanımındaki anahtar terimler:

- 1- Doz: Hastaya kullanılan ilacın miligram, mikrogram veya mililitre olarak miktarıdır.
- 2- Bazal infüzyon: Bir saatte hastaya devamlı giden ilaç miktarıdır.
- 3- Bolus doz: Bazal infüzyona hasta tarafından ilave edilen her bir dozdur.
- 4- Sistemin kapalı kalma süresi (lock-out time): Cihazın hastanın devam eden yeni bolus isteklerine cevap vermediği dönemdir.
- 5- Yükleme dozu (loading doz): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen analjezik ilaç miktarıdır.
- 6- Dört saatlik limit: Hastaya 4 saatte cihaz tarafından verilebilecek maksimum ilaç miktarıdır.
- 7- Bolus sayısı: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın aldığı bolus dozu sayısıdır.
- 8- Bolus isteği: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın istek yaptığı bolus dozu sayısıdır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Ortopedi AD'na başvuran ve etik kurul izni alınan 60 hasta dahil edildi. Hastaların Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı.

Her hastadan rutin biyokimya tetkikleri, hemogram, akciğer grafileri (PA) istendi. Hastalara uygulanacak tedavi ve korunma yöntemleri hakkında bilgi verildi.

Çalışma ASA I-II sınıfından, yaşları 20–50 arasında değişen ortopedik alt ekstremitte cerrahisi planlanan, rastgele seçilmiş 4 gruplu 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Tüm olgular postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri VDS (Verbal Deskriptif Skala), VAS (Vizüel Analog Skala) ve HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) uygulaması hakkında bilgilendirildi.

- HKA cihazını kullanamayacak durumda olan,
- İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan,
- Alkol, analjezikler, hipnotikler, ve diğer psikotropik ilaçlar veya opioidler ile akut zehirlenmelerde,
- MAO inhibitörleri kullanan veya son on dört gün içinde MAO inhibitörleri kullanmış olan,
- Opioid bağımlısı olan,
- Kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta olan,
- Solunum merkezi ve solunum fonksiyon bozukluğu olan,
- 4 puanlı bulantı-kusma skalasında 2 veya üzeri puanla değerlendirilen,
- İntrakraniyal basıncın arttığı durumlarda hastalar çalışmaya alınmadı.

Premedikasyon için 2.5 mg midazolam ve 0.5 mg atropin sülfat İM olarak uygulandı. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg İV propofol, 0.1 mg/kg vekuronyum, 2 mcg/kg fentanil; idame % 50 N<sub>2</sub>O- O<sub>2</sub> karışımı ve % 6-8 desfluran; 0.03 mg/kg dozlarında vekuronyum ile sağlandı. Ekstübasyonu takiben 1 mg/kg tramadol HCl İV uygulandı.

Olgular derlenme ünitesine alındığında ve ortopedi servisinde HKA başladıktan sonra 1., 6., 12. ve 24. saatlerde aşağıdaki parametreler ile değerlendirildi.(Zayıf kooperasyon kurulan hastalarda Verbal Deskriptif Skala, tam anlamıyla kooperasyon kurulan hastalarda ise Vizüel Analog Skala kullanıldı.)

Parametreler:

-Verbal Deskriptif Skala (VDS)

Ağrı yok (0), Hafif ağrı (1), Şiddetli ağrı (2), Çok şiddetli ağrı (3),  
Dayanılmaz ağrı (4)

-Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı yok \_\_\_\_\_ Dayanılmaz ağrı

Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı şiddetini ölçmek ve tedaviye yanıtları belirlemek amacıyla kullanıldı. Ölçek, 10 cm boyutunda yatay bir çizgiden ibaret olup çizginin sol ucunda “ağrı yok” veya “ağrı tümüyle geçti” ibaresi yer alırken sağ ucunda ise “dayanılmaz ağrı” veya “ağrıda hiç azalma yok” ibaresi yer aldı. Hastaya çizgi üzerinde, kendi ağrısını veya ağrısındaki düzelmeyi doğru şekilde yansıtacak bir noktayı işaretlemesi söylendi. Hastanın işaretinin sol uca uzaklığı ölçüldü. Genellikle cm olarak ölçülen bu uzaklık “puan” olarak bildirildi.

-Sistolik arter basıncı (SAB)

-Diastolik arter basıncı (DAB)

-Kalp atım hızı (KAH)

-Dakika solunum sayısı (DSS)

-Sedasyon Derecesi

Ramsay Sedasyon Skoru

- (1) Ajite
- (2) Koopere-sakin
- (3) Uykuya eğilimli
- (4) Uyuyor-sözlü uyarıya yanıt var
- (5) Uyuyor-sözlü uyarıya yanıt yok
- (6) Cevapsız

-Bulantı-Kusma

4 Puanlı Bulantı-Kusma Skalası

- (1) Bulantı kusma yok,
- (2) Tedavi gerektirmeyen yalnızca bulantı,
- (3) Tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı-kusma,
- (4) Tedaviye direçli şiddetli bulantı-kusma.

- 1. Grup (n=15):** 1 mg/kg tramadol HCl 2x1 İV lüzum halinde,
- 2. Grup (n=15):** 0.5 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon İV,
- 3. Grup (n=15):** 1 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon İV,
- 4. Grup (n=15):** 1.5 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 8 mg/saat hızında bazal infüzyon İV uygulandı.

Tüm gruplara ekstübasyonu takiben uygulanan analjezinin öncesinde ve postoperatif 12. saatte profilaktik antiemetik olarak granisetron HCl 3 mg İV yapıldı.

HKA cihazında kilitli kalma süresi 15 dakika olarak ayarlandı, dört saatlik maksimum doz 100 mg olacak şekilde uygulandı.

### **2.1. İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Dunnett testi kullanıldı. Normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun testinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

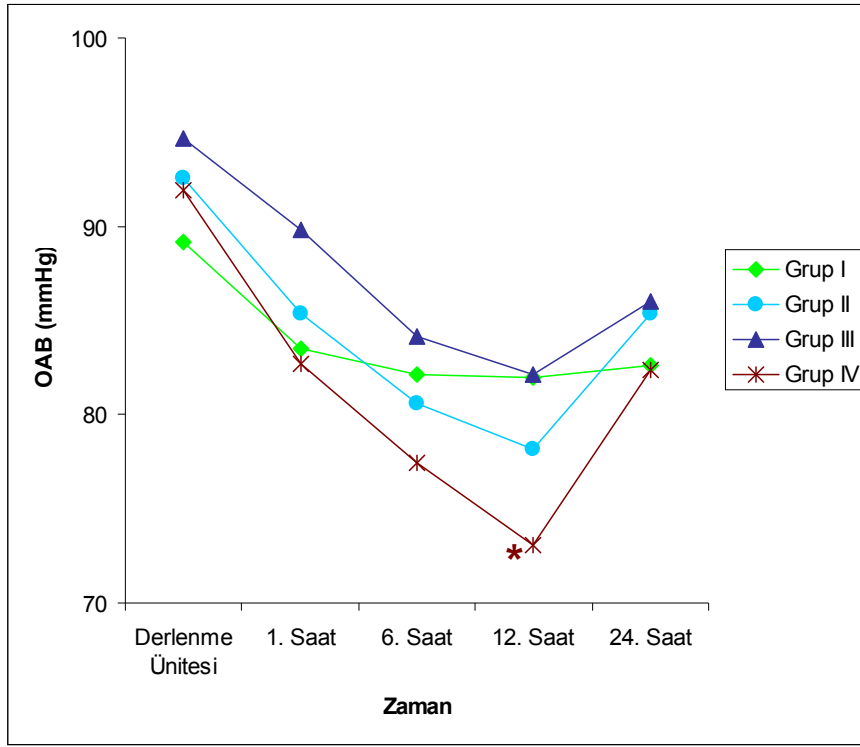
Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri, cerrahi süreler ve ASA sınıflaması Tablo: 3’de verilmiştir. Olguların demografik verileri ve cerrahi süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 3:** Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort±SS, n (%)]

		<b>Grup I</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grup II</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grup III</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grup IV</b> <b>(n=15)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		38.60±9.46	36.40±9.07	46.15±11.86	32.47±9.30
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>		76.80±12.36	79.13±7.80	79.80±10.96	81.67±11.75
<b>Boy (cm)</b>		170.27±9.25	172.87±9.72	172.67±9.40	175.13±7.16
<b>Cerrahi Süre (dk)</b>		154.67±116.87	89.00±49.90	105.67±59.54	145.33±85.53
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	10 (66.7)	11 (73.3)	11 (73.3)	13 (86.7)
	Kadın	5 (33.3)	4 (26.7)	4 (26.7)	2 (13.3)
<b>ASA</b>	I	7 (46.7)	1 (6.7)	6 (40.0)	6 (40.0)
	II	8 (53.3)	14 (93.3)	9 (60.0)	9 (60.0)

Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi şekil 5’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından sadece 12. saatteki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ( $p<0.05$ ). Grup IV ile Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi.

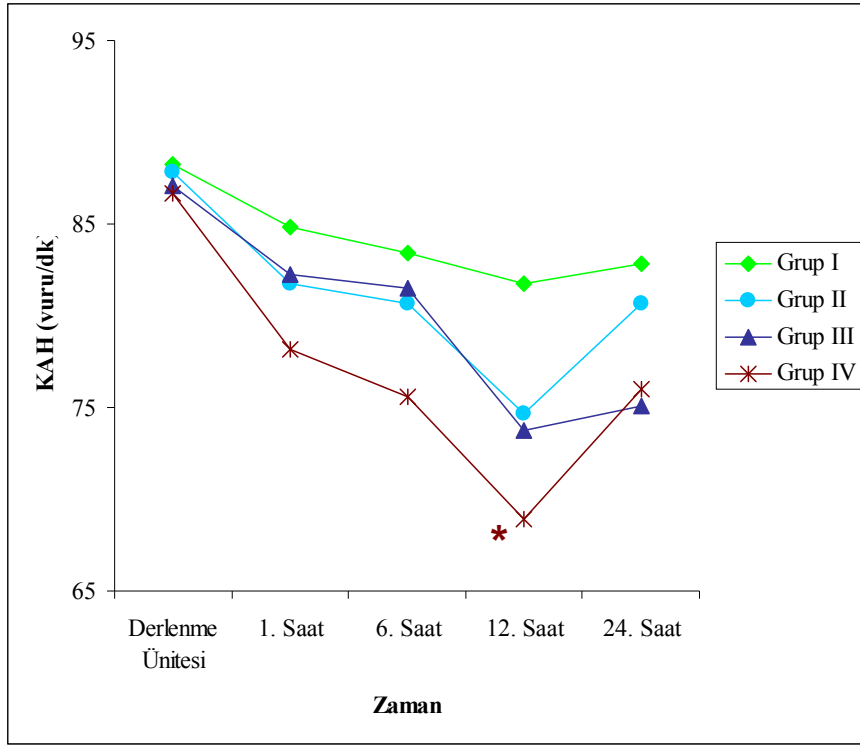
Grup içi değerlendirmede; Grup I’de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Grup II’de 1. ile 24. ve 6. ile 12. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, diğer grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup III’de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler ve 1. ile 6. ve 1. ile 12. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Grup IV’de 1. ve 24. saatteki değerler istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, diğer grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



**12. Saat:** \* $p < 0.05$  Grup I ve III'le karşılaştırıldığında

**Şekil 5:** Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi

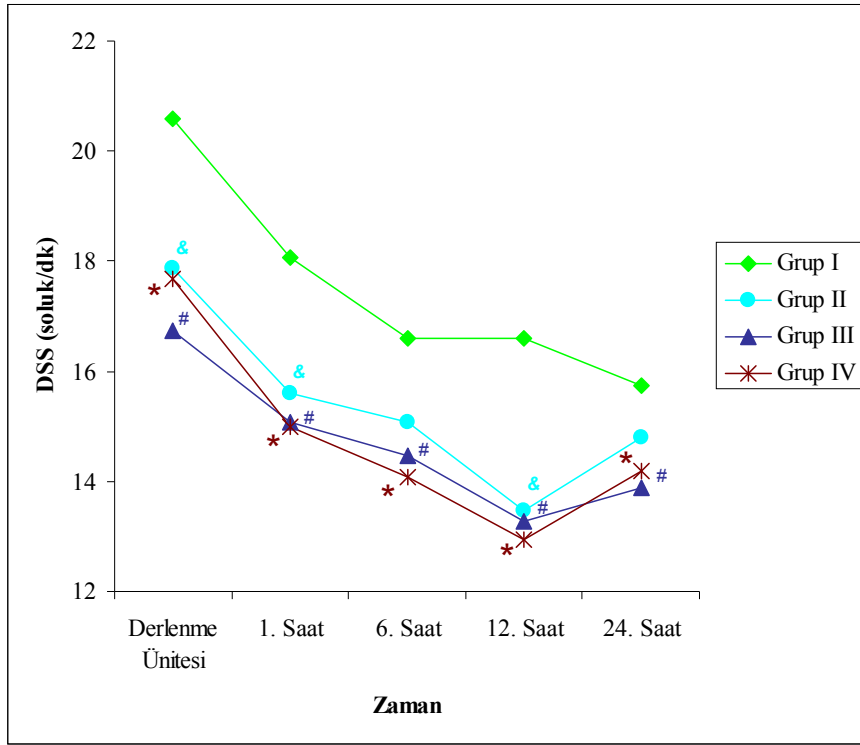
Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi şekil 6'da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından sadece 12. saatteki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup I ile Grup IV arasında anlamlı fark bulunurken ( $p < 0.05$ ), diğer ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi. Grup içi değerlendirmede; Grup I'de derlenme ünitesindeki değerlere göre sadece 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup II'de sadece 1. ile 6., 1. ile 24. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup III'de sadece derlenme ünitesi ile 6., 1. ile 6. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup IV'de sadece 1. ile 6., 1. ile 24. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



**12. Saat:** \* $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

**Şekil 6:** Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi şekil 7'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesi, 1. , 6. , 12. ve 24., saatlerdeki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ( $p<0.05$ ). Derleme ünitesinde, 1. ve 12. saatte Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III ve Grup I ile Grup IV arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), grupların kendi aralarındaki diğer karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı. 6. ve 24. saatte Grup I ile Grup III ve Grup I ile Grup IV arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), grupların kendi aralarındaki diğer karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmede; Grup I'de sadece 1. ile 24., 6. ile 12., 6. ile 24. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. Grup II'de sadece 1. ile 6. ve 6. ile 12. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup III'de sadece 1. ile 6., 6. ile 12. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup IV'de ise sadece 6. ile 12. saatteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



**Derlenme Ünitesi:** &p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 #p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 \*p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında

**1. Saat:** &p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 #p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 \*p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
**6. Saat:** #p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 \*p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında

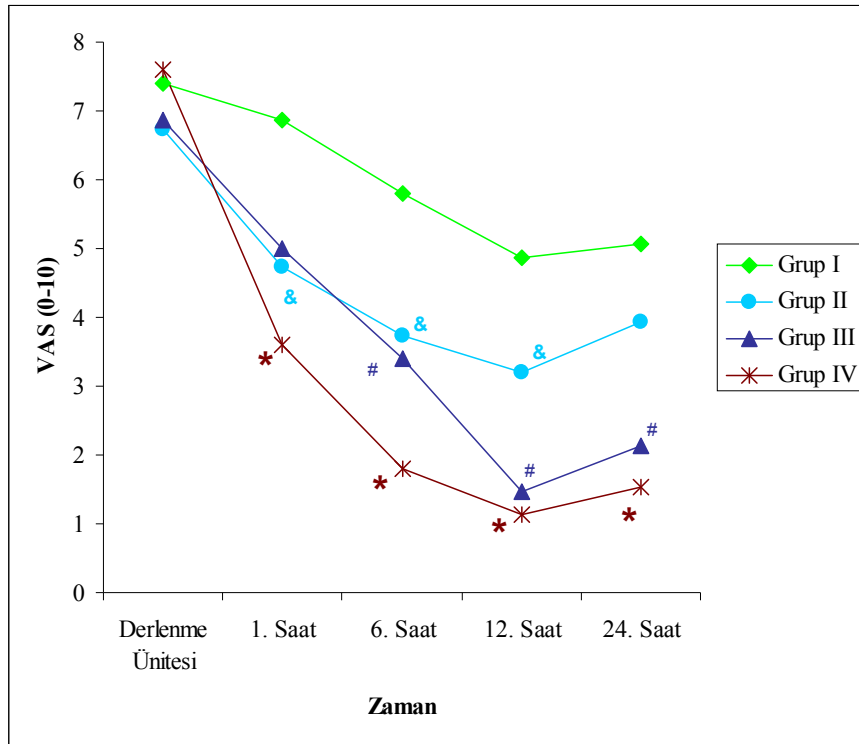
**12. Saat:** &p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 #p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 \*p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
**24. Saat:** #p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında  
 \*p<0.05 Grup I'le karşılaştırıldığında

**Şekil 7:** Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi

Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre değişimi şekil 8'de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesi dışındaki 1. , 6. , 12. ve 24., saatlerde değerler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ( $p<0.05$ ). 1. 6. , 12. ve 24., saatlerdeki değerler açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldı. 1. saatte Grup II ve Grup IV'ün VAS değerleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0.05$ ), Grup III ile Grup I arasında anlamlı fark bulunamadı. 6. saatte Grup II, Grup III ve Grup IV'ün VAS değerleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Yine aynı saatte Grup II ve Grup IV arasında anlamlı fark bulunup ( $p<0.05$ ), Grup IV'ün VAS değerinin daha düşük olduğu görüldü. 12. saatte yine Grup II, Grup III ve Grup IV'ün VAS değerleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken

( $p<0.05$ ), Grup II'nin VAS değeri Grup III ile Grup IV'den anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) ve yine 12. saatte Grup III ile Grup IV arasında anlamlı bir fark bulunamadı. 24. saatte Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık bulunmazken, Grup III ve Grup IV'ün VAS değerlerinin Grup I ve Grup II den düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Grup III ve Grup IV arasında ise anlamlı bir farklılık belirlenemedi.

Grup içi değerlendirmede; Grup I'de sadece derlenme ünitesi ile 1., 6.ile 24. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup II'de sadece 6. ile 24. saatteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup III'de tüm saatlerdeki değerler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup IV'de sadece 6.ile 24. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



**1. Saat:**

&  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

\*  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

**6. Saat:**

&  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

#  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

\*  $p<0.05$  Grup I ve II'yle karşılaştırıldığında

**12. Saat:**

&  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

#  $p<0.05$  Grup I ve II'yle karşılaştırıldığında

\*  $p<0.05$  Grup I ve II'yle karşılaştırıldığında

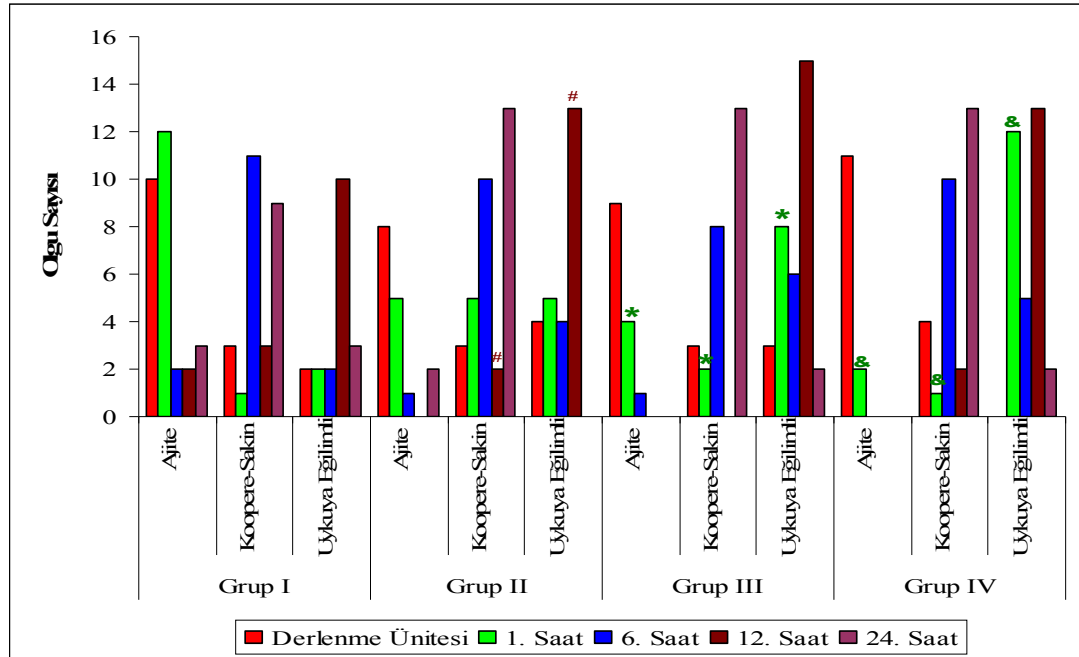
**24. Saat:**

#  $p<0.05$  Grup I ve II'yle karşılaştırıldığında

\*  $p<0.05$  Grup I ve II'yle karşılaştırıldığında

**Şekil 8:** Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların RSS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı şekil 9'da verilmiştir, hiçbir olguda “uyuyor-sözlü uyarana yanıt var”, “uyuyor-sözlü uyarana yanıt yok”, “cevapsız” skorları görülmediği için tabloya eklenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece 1. ve 12. saatteki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ( $p<0.05$ ). 1. saatteki ölçümlerde Grup III ve Grup IV Grup I'den anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Aynı saatte gruplar arası ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 12. saatteki ölçümlerde Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmede; Grup I'de sadece derlenme ünitesi ile 1., 24. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup II'de derlenme ünitesi ile 12., 1. ile 12., 6. ile 12. ve 12. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup III'de derlenme ünitesi ile 24., 1. ile 6., 1. ile 24. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup IV'de ise 1. ile 6., 1. ile 12. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



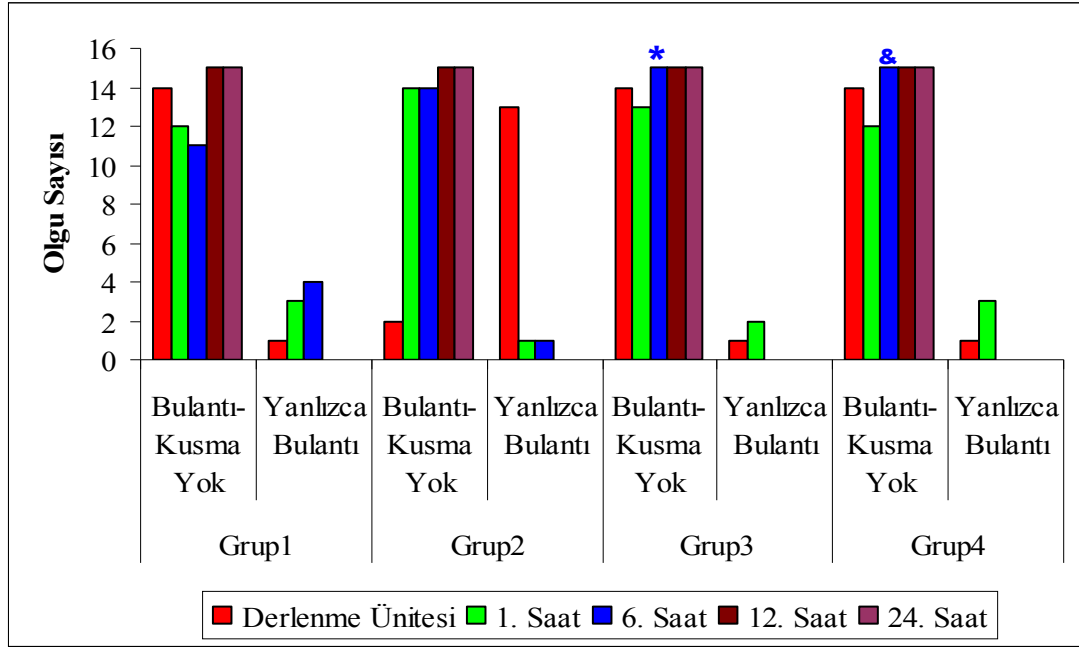
(“Uyuyor-Sözlü uyarana yanıt var”, “Uyuyor-Sözlü uyarana yanıt yok” ve “Cevapsız” skorları hiçbir olguda görülmediği için grafiğe eklenmemiştir)

**1. Saat:** \* $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında  
&  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

**12. Saat:** #  $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

**Şekil 9:** Grupların RSS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı

Grupların BKS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı şekil 10'da verilmiştir, hiçbir olguda “tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı/kusma” ve “tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma” görülmediği için tabloya eklenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece 6. saatteki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ( $p<0.05$ ). Grup III ile Grup I ve Grup IV ile Grup I arasında anlamlı farklılık bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Grup içi değerlendirmede; Grup I' de 6. ile 12. ve 6. ile 24. saatlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup II, III ve IV'de grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



(“Tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı/kusma” ve “Tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma” hiçbir olguda görülmediği için grafiğe eklenmemiştir)

**6. Saat:** \* $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında  
& $p<0.05$  Grup I'le karşılaştırıldığında

**Şekil 10:** Grupların BKS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, elektif alt ekstremitte ortopedi cerrahisi geçiren ASA I-II hastalara postoperatif dönemde HKA cihazı ile farklı dozlarda tramadol HCl uyguladık ve hasta konforu açısından en uygun dozu bulmayı amaçladık.

Bu doğrultuda hemodinamik ve solunumsal parametreler, postoperatif ağrı skoru, sedasyon skoru ve bulantı-kusma skalası açısından grupları karşılaştırdık.

Yeteri kadar analjezi sağladığımızı düşündüğümüz 12. saatte, gruplarımızın tümünde özellikle de Grup IV'de; OAB, KAH ve DSS'deki düşüşle birlikte hastalar uykuya eğilimli olup bu ağrı skorlarındaki azalmayla uyum içindeydi.

Hasta konforunu gözlemek amacıyla kullandığımız VAS; HKA uyguladığımız Grup II, Grup III özellikle de Grup IV'de, kontrol grubu olarak kabul ettiğimiz Grup I'e göre anlamlı derecede azalmıştır ( $p<0.05$ ).

Aynı zamanda sedasyon skorlarından “uyuyor-sözlü uyarana yanıt var”, “uyuyor-sözlü uyarana yanıt yok” ve “cevapsız” skorları; bulantı-kusma skalasından ise “tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı/kusma” ve “tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma” 24 saatlik takiplerimizde 4 grupta da gözlenmemiştir.

Bir diğer amacımız ise postoperatif analjezinin önemini vurgulamaktı. Çünkü iyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin birçoğunu önlemektedir. Bu nedenle de postoperatif ağrının giderilmesi gerekliliği artık tüm otoritelerce kabul edilmektedir (45, 46).

Postoperatif analjeziyi uygularken daha az yan etkiyle daha uzun analjezi süresi sağlayacak teknik ve ajanların kullanılması primer amaç olmalıdır. Bu nedenle birlikte kullanımlarında opioidlerin solunum depresyonu riskini artırmayacak veya tek başına kullanıldığında en az opioidler kadar analjezi oluşturabilecek ve yan etkileri daha az olan analjezik arayışı sürmektedir (47-49). Biz de çalışmamızda bu doğrultuda tramadol HCl kullanmayı tercih ettik.

Ağrıdan kurtulma, ağrıya verilen yanıt ve başetmeye yönelik çalışmalar bireysel ve kültürel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioid miktarı kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Daha iyi analjezi elde etmek için en iyi yol ilacın dozunu arttırmakla oluşabilecek yan etkilere zemin hazırlamak yerine, elde edilen analjezik etkiyi koruyabilecek uygun dozları zamanında hastaya vermektir (50, 51).

Hasta kontrollü analjezi intravenöz, intramusküler, epidural, subkutan yollardan uygulanmaktadır. Bu uygulamalarda yalnız bolus, bolus+bazal infüzyon, yalnız bazal infüzyon ve intermitan infüzyon gibi doz şemaları uygulanabilir. Uygulamaların çeşitliliğine karşın, etkin analjezi elde etmek için kullanılacak ajan, doz ve doz şemaları ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır (33, 52). Biz intravenöz HKA'da doz şeması olarak bolus+bazal infüzyonu tercih ettik.

Postoperatif dönemde analjezi uygulanırken opioid dozu düşük tutulursa hasta ağrıya baş başa bırakılmakta, yüksek tutulursa oluşabilecek solunum depresyonu riski artmaktadır. Burada; postoperatif bakım personelinin eğitimi, oluşabilecek komplikasyonlar açısından hemodinamik ve solunumsal parametrelerin kontrollerinin yeterli ve sürekli yapılması ve kullanılan aletlerin güvenilirlikleri de önemli rol oynamaktadır. Özellikle ideal koşulların her zaman oluşturulmadığı gerçeği göz önüne alındığında güvenilir bir opioid ve güvenilir bir analjezi tekniği arayışı doğmuştur (12). Uyguladığımız HKA yöntemiyle, hemodinamik ve solunumsal parametrelerde hasta sağlığını tehlikeye atacak ve medikal tedaviye gerek duyulacak düşüşler gözlemedik. Bu nedenle tramadol HCl'nin, güvenilir bir analjezi tekniği olan HKA'da güvenilir bir opioid olduğunu düşünüyoruz.

Ağrı tedavisinin başarısında uygun analjezik seçimi kadar, uygulama şekli ve dozajı da önemlidir. HKA bireysel ağrı tedavisi sağlanabilmesi, güvenli ve rahat olması nedeniyle artık birçok merkezde kullanılmaktadır. Devamlı infüzyon içeren protokoller infüzyon pompaları ile rahat kullanılabilir olması avantajına sahip olmakla beraber doz aşımı riski de mevcuttur (53). Kullanmış olduğumuz HKA yönteminde cihazımızda mevcut olan kilitli kalma süresi ve maksimum dozu programlayarak doz aşımı riskini önlemiş, dolayısıyla 24 saatlik dozu 700 mg'ı geçmeyecek şekilde ayarlamış olduk.

Tramadol HCl gruplarında farklı yükleme dozları karşılaştırıldığında yükleme dozu artırıldıkça etkinin başlama ve ağrının ortadan kalkma sürelerinin kısaldığı belirlendi. Tramadol HCl için analjezik etkinliğin doza bağlı olarak artırılacağı, böylece şiddetli ağrılarda da etkin olabileceği şeklindeki Lehman ve ark. nın (54) görüşünü paylaşıyoruz. Şöyle ki yükleme dozunu 1.5 mg/kg olarak belirlediğimiz Grup IV'ün analjezik etkinliğinin diğer 3 grupta karşılaştırılınca çok daha iyi olduğunu düşünüyoruz.

HKA'da kullanılacak ajanın etkisinin hızla başlaması ve etki süresinin orta uzunlukta olmasının yanısıra güçlü bir etkiye sahip olması da önemlidir. Lehman yaptığı birçok çalışmada çok sayıda opioidin HKA'da kullanımını karşılaştırmış ve her türlü opioidin HKA'da kullanılabileceğini, ancak ajanın etki süresine göre bolus doz ve kilitli kalma sürelerinin doğru programlanması gerektiğini bildirmiştir (55). Biz de bolus dozu 10 mg, kilitli kalma süresini 15 dakika ve 4 saatlik maksimum dozu ise 100 mg olacak şekilde programladık.

İstenilen plazma konsantrasyonuna ulaşıncaya kadar, subanaljezik konsantrasyonu engellemek amacıyla, başlangıçta santral kompartmandaki dağılım volümü hastaya tek doz halinde verilir (yükleme dozu). HKA yönteminde, büyük bir yüklemeye dozu uygulanmadığı takdirde, bilinci yerinde bir hastada kullanılan analjezik ilacın plazma konsantrasyonu, minimum etkin analjezik konsantrasyon düzeyinde küçük iniş çıkışlarla seyrederek (33).

Opioidler ile sürekli ve etkin bir analjezi elde etmek için ajanın minimum etkin analjezik konsantrasyonuna (MEAK) eşit bir plazma konsantrasyonu sağlanması gerekmektedir. Postoperatif analjezi amacı ile pek çok klinikte tercih edilen İM uygulamalar esnasında, ilacın plazma konsantrasyonunda büyük dalgalanmalar olabilmektedir.

Bu sakıncanın bir ölçüde ortadan kaldırılabilmesi için kullanılan yöntem, sürekli infüzyon yöntemidir. İstenilen plazma konsantrasyonuna ulaşmak için hastaya öncelikle bir yüklemeye dozu verilmelidir. Sürekli opioid infüzyonları, her yaş grubunda postoperatif analjezide etkin bir seçenektir. Monitörizasyon, yakın takip ve infüzyonun klinik etkiye göre titrasyonu ile hastalarda oluşabilecek şiddetli ağrı epizodları ve yan etkiler önlenir (56). Biz de HKA uyguladığımız gruplarda MEAK'a eşit bir plazma konsantrasyonu sağlayabilmek için 8 mg/saat hızında bazal infüzyonu tercih ettik.

Ağrı tedavisinde etkinliğin yetersiz kalması; hastanın beklentilerinin, opioidlerin doz sınırlarının ve etki sürelerinin yeterince bilinmemesine, yan etkilerinden ve bağımlılıktan korkulmasına bağlıdır (57).

Hendrickson ve ark. (58) pediatrik hastaların postoperatif tedavisinde sürekli İV morfin infüzyonlarını kullanmışlar etkin ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak, sürekli opioid infüzyonlarına rağmen hastalarda, analjezik cevapta kişisel

farklılıklar nedeniyle ek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle sürekli İV infüzyon tekniği, gereksinim esnasında ek olarak uygulanan bolus dozlarla geliştirilmiş ve bugün iyi bilinen HKA yöntemi şekillendirilmiştir. Etkin bir analjezi oluşturmak ve yan etkilerden kaçınmak için, opioidlerin plazma konsantrasyonu MEAK'a olabildiğince yakın tutulmalıdır. HKA yönteminde MEAK'a çabuk ulaşılmakta ve istenmeyen etkilere daha az rastlanmaktadır (47, 59-62). Biz İV HKA yöntemiyle sürekli infüzyon ve bolus dozu bir arada kullandık, kontrol grubu olarak kabul ettiğimiz Grup I'e oranla daha iyi VAS skorları ve daha az istenmeyen etkiler saptadık.

HKA'nın etkili olmasında en önemli faktör bolus doz miktarıdır. Hasta bolus doz aracılığıyla uygulamaya aktif olarak katılmaktadır. Düşük dozda bolus doz kilitli kalma süresinin kısa tutulmasını gerektirir. Bunun sonucunda ilacın kümülatif etkisi artabilir. Tramadol HCl'nin kullanıldığı iki çalışmada, bolus doz iki kat artırılıp kilitli kalma süresi iki misli uzatılmış ve böylece birikim görülmemiştir (33). Çalışmamızda ise tramadol HCl'nin kümülatif etkisini arttırmamak için bazal infüzyon uyguladık (8 mg/saat) ve bu sayede bolus dozu düşük (10 mg), kilitli kalma süresini ise uzun (15 dakika) tuttuk.

Erolcay ve ark. (63) torakotomili hastalarda, pre-emptif olarak uyguladıkları intraplevral morfin sonrasında, İV HKA ile morfin ve tramadol HCl'yi karşılaştırmışlardır. Tramadol HCl'yi 20 mg bolus, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde 24 saat süresince uygulamışlar. İstirahatte ve derin inspirasyon sırasında morfinle benzer analjezi sağlamışlardır.

Jellinek ve ark. (53) major jinekolojik operasyon geçiren 20 olguda yaptıkları çalışmada; HKA cihazı ile tramadol HCl'yi bir grup hastada 3 mg /kg yükleme dozunu takiben, bolus 30 mg, kilitli kalma süresi 5 dk, devamlı infüzyon dozu 5 mg/sa, 4 saatlik limit doz 300 mg olarak; diğer grupta 3 mg/kg yükleme dozunu takiben infüzyonla 0.35 mg/kg/sa olarak uygulamışlardır. Her iki yöntemin de etkin analjezi sağladığı, tramadol HCl'nin devamlı infüzyonla uyku periyotları sonrasında daha etkili olduğu ve güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda HKA ile yükleme dozunu 0.5 mg/kg olarak uyguladığımız Grup I, 1 mg/kg olarak uyguladığımız Grup II ve 1.5 mg/kg olarak uyguladığımız Grup IV'de bolus dozlarını 10 mg, bazal infüzyonu ise 8 mg/saat olacak şekilde belirledik ve bu

gruplarımızı HKA uygulamadığımız Grup I'le karşılaştırdık. HKA'nın gerek analjezi ve gerekse istenmeyen etkiler açısından daha üstün olduğunu tespit ettik.

Rud ve ark. (64) yükleme dozu 100 mg tramadol HCl'yi takiben 12 mg/sa tramadol HCl infüzyonu uyguladıkları grup ile infüzyon uygulamadıkları grubu karşılaştırmışlar ve ek olarak gerektiğinde her iki gruba 50 mg tramadol HCl bolusları yapmışlardır. Tramadol HCl'nin devamlı infüzyonla uygulanmasının, ek tramadol HCl dozlarını azalttığını, 24 saatlik tramadol HCl tüketimini arttırmasına rağmen yan etkilerde artmaya yol açmadığını ve daha iyi analjezi sağladığını bulmuşlardır. Çalışmamızda yardımcı eleman sayısının yeterli olmaması, eğittiğimiz kişilerin sık sık yer değiştirmesi nedeniyle ve teknik yetersizliklerden dolayı günlük total doza zaman zaman bakamadık; bu nedenle günlük total dozu 700 mg'ı geçmeyecek şekilde ayarladık. Ayrıca HKA uyguladığımız gruplarda edinilmiş tecrübelerden faydalanarak total dozu düşürmek amacıyla bazal infüzyonu kullandık.

Çalışmamızda, postoperatif analjezi amacıyla HKA'yı daha az invaziv olan ve daha çok kullanılan İV yoldan tercih ederken; bolus doz + bazal infüzyon doz şemasını kullandık. HKA ile yapılan çalışmalarda bazal infüzyonun uygulamaya eklenip, eklenmemesi konusunda değişik görüşler vardır. Bazı çalışmalar bazal infüzyon uygulamasının yan etki ile karşılaşmadan etkin analjezi, iyi uyku düzeni ve hasta konforu sağladığını savunurken (48, 51, 60), bazı çalışmalar bazal infüzyon uygulamasının analjeziye katkısının olmadığını ve bu uygulamanın anlamlı desatürasyon ataklarına neden olarak hasta güvenliğini azalttığını öne sürmüşlerdir (65, 66).

Chrubasik ve ark. (60) majör abdominal jinekolojik cerrahi geçiren olgularda 150 mg yükleme dozu vererek 15 mg/saat tramadol HCl infüzyonu uyguladıkları gruba, tramadol HCl infüzyonu uygulanmayan grubu karşılaştırmışlar ve her iki grupta gereksinim halinde 100 mg ek tramadol kullanmışlar. İnfüzyon uyguladıkları grupta ağrının daha iyi engellendiğini, ek tramadol HCl dozlarının %60 daha az olduğunu, ancak %30 daha fazla tramadol HCl tüketimine yol açtığını bulmuşlardır. İnfüzyon yapılan grupta daha hızlı başlangıç ve daha üstün analjezi elde etmişler. Günlük total dozu tam olarak saptayamamamıza rağmen MEAK'ın sağlanmasında ve total dozu düşürmek amacıyla edinilen tecrübelerden faydalanarak HKA uyguladığımız gruplarda 8 mg/saat hızında bazal infüzyonu kullanmayı tercih ettik.

Zeynep Çubukçu ve ark. (67) alt ekstremitte cerrahisi geçiren 100 hastada yaptıkları çalışmada; hastaları anestezi induksiyonundan sonra rastgele dört gruba ayırmışlar ve ondansetron uygulanmasının analjezik tüketimi üzerine etkisini araştırmışlar. Grup I'e operasyon bitiminden bir saat önce 1.5 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu uygulandıktan sonra HKA pompası set doz 0.3 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde analjezi sağlanmış. Grup II'de ek olarak anestezi induksiyonundan sonra 0.1 mg/kg ondansetron uygulanmış. Grup III'e operasyon bitiminden 30 dakika önce 0.15 mg/kg morfin yükleme dozu uygulandıktan sonra HKA pompasıyla HKA set doz 0.03 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde analjezi sağlanmış. Grup IV'e ek olarak anestezi induksiyonundan sonra 0.1 mg/kg ondansetron uygulanmış. Sonuç olarak, HKA yöntemiyle tramadol HCl ve morfin uygulanan hastalarda ondansetronun tramadol HCl tüketimini artırırken morfin tüketimini etkilemediği kanısına varmışlar. Biz bütün gruplarda tramadol HCl kullandığımız için tüketimi nasıl etkilediğini tespit edemedik.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzundan ve mevcut çalışmalarda edinilmiş tecrübelerden faydalanarak (68), tramadol HCl'nin çalışmamızdaki kullanım dozunu belirledik. Grup I'i kontrol grubu olarak kabul ettik ve diğer gruplarımızda yükleme dozunda değişikliğe giderek (Grup II'de 0.5 mg/kg, Grup III'de 1 mg/kg, Grup IV'de 1.5 mg/kg), bolus dozu 10 mg, bazal infüzyonu 8 mg/saat olacak şekilde sabit tuttuk. Olgularımızı hemodinamik ve solunumsal parametreler, postoperatif ağrı skoru, sedasyon skoru ve bulantı-kusma açısından değerlendirdik ve HKA uyguladığımız grupların özellikle Grup IV'ün kontrol grubuna göre hasta memnuniyetini daha iyi sağladığını tespit ettik.

Cerrahide oluşan doku hasarına bağlı meydana gelen akut ağrının, hem tüm sistemlerde yaptığı fizyopatolojik değişiklikler, hem de hastanın konforunu olumsuz etkilemesi nedeniyle, postoperatif analjezi günümüzde üzerinde titizlikle durulması gereken bir konudur (11, 40, 41, 44, 69, 70). HKA yöntemi ile postoperatif dönemde verilen analjezik ajanların etkinliğini ve yan etkilerini olumsuz yönde etkileyen plazma ilaç konsantrasyonundaki değişiklikler minimuma indirilir. Böylece daha az dozda ilaçla ve çok daha az yan etkiyle yeterli analjezi sağlanabilir. Hastalar tedavilerini kendileri yaptıklarından personel ve zamandan tasarruf sağlanır; ayrıca, bu durum hastaların postoperatif dönemdeki anksiyetesini, ağrı ve medikasyon

ihtiyacını da azaltmaktadır. (3, 13, 39, 42, 43). Bu konuda literatür incelendiğinde İV HKA yönteminin hem analjezik etkinlik hem de yan etkiler açısından kullanılan diğer postoperatif analjezi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında büyük avantajlar sağladığı görülmüştür (13, 37-39, 42-44, 71, 72). Biz postoperatif analjezi ve yan etkiler açısından HKA uyguladığımız grupların kontrol grubundan daha iyi olduğunu gözledik. Ayrıca yetersiz olan yardımcı personel sayısı nedeniyle HKA'nın zamandan tasarruf sağladığı görüşünü paylaşıyoruz.

HKA yönteminde, opioidler kullanılırken kümülasyon riskini azaltmak amacı ile diğer analjeziklerle kombine kullanılabilir. Ayrıca opioid dozlarını düşük tutmak için bu ilaçlarla kombine veya tek başına kullanılacak, en az opioidler kadar etkili ve yan etkileri daha az olan yeni analjeziklerin sentezlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır (73). Yapılan pek çok çalışmada, opioidler kadar etkili olan, ancak onların yan etkilerini göstermeyen ya da onlara oranla daha az yan etki gösteren tramadol HCl, son yıllarda HKA yönteminde kullanılması önerilen bir ajan olmuştur (33).

Mü reseptör agonisti ve indirekt noradrenerjik ve serotoninerjik etkileri olan tramadol HCl'nin HKA yöntemiyle akut ve kronik ağrı tedavisinde (31, 54) ve postoperatif ağrı tedavisinde (30) etkili bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

HKA yöntemiyle tramadol HCl gibi respiratuvar, kardiyak depresyon insidansı ve bağımlılık yapma potansiyeli düşük bir ajanın uygulanması analjezide kalite ve güvenilirliği arttırmaktadır (31).

Tramadol HCl, hayvan modellerinde ve sağlıklı gönüllülerde hem opioid hem de nonopioid etki şekli gösterilen santral etkili bir analjeziktir. Opioid olmayan komponenti, muhtemelen inen inhibitör yolların etkisini arttırmaktadır. Her iki komponent, hayvanlarda antinosisepsiyon için sinerjist etkilidir ve insanlarda analjezi için sinerjistik olabilir. Sonuç olarak, etkili analjezik dozlar kullanıldığında istenmeyen etkiler yalnızca çok hafif olmaktadır; bulantı ve çok az düzeyde kusma görülebilir, fakat solunum merkezi üzerindeki etki, morfinin eşdeğer analjezik dozlarıyla oluşandan çok azdır (30).

Tramadol HCl ile yapılan çalışmalarda bu ilacın bulantı, kusma sıklığı dışında klasik opioid yan etkilerini (solunum depresyonu, bulantı, kusma baş ağrısı,

kulak çınlaması, idrar retansiyonu, sedasyon, hipotansiyon, taşikardi, terleme) göstermediği ya da opioidlere oranla daha az yan etki gösterdiği bulunmuştur (74). Tramadol HCl'nin opioid yan etkilerini daha az göstermesi, iyi analjezi sağlaması ve bu avantajları nedeniyle daha güvenli bir analjezi oluşturması nedeniyle (60, 74), yaptığımız çalışmada tramadol HCl kullanmayı tercih ettik. Hastalarımızda istenmeyen etkilerden sadece; tedavi gerektirmeyen yalnızca bulantı gözlemlendi.

Çalışmamızda OAB, KAH ve DSS gibi objektif ağrı ölçüm yöntemlerinden sayılan fizyolojik ölçümler ağrı şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmadı. Bu parametrelerdeki postoperatif erken dönemdeki değişikliklerin tek başına ağrıdan kaynaklanmadığı tüm otoriteler tarafından kabul edilmektedir (1). Postoperatif ağrıyla ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda ağrı şiddeti değerlendirmesinde fizyolojik ölçümler bu sebeple göz ardı edilmiştir (7, 43, 44, 75, 77, 78).

İV bolus uygulandığında tramadol HCl uygulamadan sonraki 5-10 dk içinde kalp hızı ve kan basıncında hafif bir artışa neden olmakla birlikte bu değişikliklerin istatistiksel olarak önemli bulunmadığı bildirilmiştir (47, 79). Tramadol HCl kullanılarak yapılan İV HKA uygulamalarında bu hemodinamik değişikliklere rastlanmamıştır (12, 30, 80-83). Çalışmamızda ise OAB açısından sadece 12. saatte Grup IV ile ve Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark bulunurken ( $p < 0.05$ ), diğer ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi.

Yeteri kadar analjezinin sağlandığı hastalar takibimizin 12. saatinde genelde “uykuya eğilimli” olup, bu OAB'deki düşüş ile paralellik içindeydi. OAB'deki bu düşüşler, VAS'da ve anksiyetede azalma gibi sebeplere bağlı oluşabildiği gibi, verilen analjezik ajanların yan etkilerine bağlı da oluşabilir. OAB değerlerindeki düşüşler hiçbir olguda % 20 den fazla olmadığı için klinik olarak anlamlı bulunmadı ve medikal bir tedavi uygulanmadı.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine kötü etkileri ve sedasyon nedeniyle uyanmayı geciktirici etkileri gelmektedir (36, 84, 85). Çalışmamızda ise tramadol HCl'yi ameliyathanede ekstübasyonu takiben kullanmaya başladık ve olgularımızın hiçbirinde postoperatif dönemde solunum depresyonu saptamadık.

Özellikle opioidlerle yapılan İV HKA çalışmalarında en korkulan yan etki olan solunum depresyonu oranlarının literatür incelendiğinde çok düşük olduğu

(%0,37-%11,5) görülmektedir (37, 38, 43, 59, 77, 86, 87).

Ashburn ve ark. (88) 3785 hasta üzerinde postoperatif analjezi amaçlı İV HKA ile opioid verdikleri bir çalışmada sadece 14 (%0,37) hastada solunum depresyonu görülmüştür. Etches'in (59) yaptığı bir çalışmada ise 1600 hastadan 8'inde (%0.5) solunum depresyonu gözlenmiştir. Cashman ve Dolin (87) yaptıkları retrospektif bir araştırmada yaklaşık 800 çalışmadaki 20,000 hastada uygulanan opioidler ile İV HKA yönteminde solunum depresyonu oranları, solunum frekansı ile değerlendirildiğinde %1.2 oranında, oksijen saturasyonu ile değerlendirildiğinde %11.5 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Sidebotham ve ark. (71) ise farklı cerrahiler sonrası İV HKA ile analjezi sağlanan yaklaşık 6000 hastada oluşan yan etkileri incelemiş ve solunum depresyonu oranlarını % 2 olarak ve hipoksemi oranlarını %6 olarak belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda solunum depresyonu için belirtilen en önemli risk faktörleri; bolus dozlarıyla beraber bazal infüzyon kullanımı, opioidlerin bolus dozun 1 mg morfinden veya eşdeğerinden fazla olması, hastaların 65 yaş üstü, uyku apne sendromlu ve hipovolemik olması, sedatif/hipnotik ilaç kullanımı ve hastalara abdominal cerrahi uygulanmasıdır (39, 59, 71, 88). Güler ve ark. (89) yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bolus ile beraber uygulanan bazal infüzyon dozunun yan etki insidansını artırmadığını bildirmiştir.

Opioidlerin, solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'e duyarlılığını azaltarak, solunum hızı ve tidal volümünü düşürmesi, alveoler CO<sub>2</sub> düzeyini artırması kullanımlarını sınırlayan en önemli nedenler olarak belirtilmektedir. Buna karşın solunum hızındaki azalmanın solunum depresyonundan çok, yeterli analjezinin sağlanmasına bağlı olduğunu bildiren yayımlar da vardır (79, 82). Klinik kullanım limitlerinin, oldukça üzerinde, İV bolus olarak verilen 150 mg ve üzerindeki dozlarda tramadol HCl ile petidin ve morfinin solunum depresyonu yapabildiği bildirilmiştir (28, 31). Yüksek doz tramadol HCl'nin solunum sayısında kısa süren hızlı bir düşme yaptığı, buna karşın morfinin neden olduğu solunum sayısı düşmesinin çok daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (90). Tramadol HCl'nin solunum hızı, SpO<sub>2</sub> ve kan gazı değerlerinde değişikliğe ve hipoksiye yol açmadan yeterli analjezi oluşturduğu ve bu yönüyle bilinen opioidlere belirgin üstünlük sağladığı öne sürülmektedir (30, 90).

Öte yandan İV HKA yöntemi ile morfin, petidin ve tramadol HCl kullanılarak yapılan çalışmalarda bu ilaçların solunum depresyonu oluşturmadan

kullanılabildiği gösterilmiştir (33, 74). HKA'nın solunum fonksiyonu üzerine olan etkisini değerlendirmek için birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) parametreleri kullanılmış ve bir fark bulunamamıştır (33). Çalışmamızda, solunum sayısı uygulama süresince normal sınırlarda seyretti ve grupların hiç birinde solunum depresyonu ile karşılaşılmadı. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, kullandığımız dozlarda tramadol HCl'nin solunum depresyonu yapmadığı, İV HKA yöntemi ile solunum depresyonu oluşturmadan güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

İV HKA uygulamasında opioidlerin solunum fonksiyonu üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla planlanmış çalışmalarda, ameliyat tipinin etkilerini en aza indirmek amacıyla alt batın ve ekstremitte cerrahisi uygulanan hastaların oluşturduğu homojen gruplar kullanılmıştır (12, 30, 80-82).

Çalışmamızda alt ekstremitte cerrahisi uygulanan hastaların oluşturduğu benzer gruplar kullandık. Gördük ki; gruplarımızın tümünde ilerleyen saatler içinde analjezinin etkisiyle doğru orantılı bir şekilde solunum sayıları azalmaktadır. Solunum sayılarındaki bu azalma aynı zamanda hastaların sedasyon derecesiyle de paralellik göstermektedir. Grup I'deki solunum sayısının istatistiksel olarak diğer üç gruptan farklılık göstermesi, bu üç grupta analjezinin daha iyi olduğunu bize düşündürmektedir.

HKA yönteminin klasik İM ve İV uygulamaya göre daha iyi bir analjezi kalitesi sağladığı açıktır. HKA'nın konvansiyonel yöntemlerle analjezi kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada HKA ile daha düşük ağrı skorları elde edilmiştir (91). HKA'da ilacın seçimi daha az önemli görünmektedir. Optimal bir analjezi için, hastaların analjezik gereksinimlerindeki önemli farmakodinamik farklılıklar nedeniyle bolus doz ve kilitli kalma intervali sık sık değiştirilebilir. Bu şekilde tüm opioidlerle optimal bir analjezi elde edilebilir (55). Biz de HKA uyguladığımız gruplarda konvansiyonel yöntemin tercih edildiği Grup I'e göre analjezi kalitesinin ve hasta memnuniyetinin daha iyi olduğunu elde ettiğimiz VAS skorlarıyla göstermiş olduk.

HKA yönteminde ağrı algılanması ile analjezik uygulaması arasındaki zamanın çok kısa olması, hastaların hiçbir zaman fazla miktarda analjezik gerektirecek kadar çaresiz kalmamaları sonucu oluşan olumlu psikoloji, tedavide

önemli bir avantajdır.

Çalışmamızda hasta memnuniyeti VAS değerleriyle uyumlu olarak Grup II, III ve IV'de Grup I'e oranla daha iyi bulunmuştur ve bu da HKA'nın farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlarının yanı sıra yöntemin hastanın emosyonel durumunu iyileştiren ve cesaret veren "kendi ağrısına egemen olma" duygusuna bağlanmıştır.

Yıllardan beri HKA ile ilgili yapılan klinik çalışmalar sonucunda bu yöntemin güvenilir ve etkili bir postoperatif analjezi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Yine de bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmakta ve konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili analjezi sağlanamadığı, yetişmiş elamana gerek olduğu gibi dezavantajlarından söz edilmektedir. Bu sonuçların alınmasının en önemli nedeni HKA uygulamaları için temeli teşkil eden hasta seçim kriterleridir. HKA uygulamasına karar verilirken hastanın yaşı, kilosu, cerrahinin tipi ve süresi, kullanılan anestezi tekniği ve premedikasyon gibi çok çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın psişik durumu ve entellektüel düzeyi kadar, ameliyat öncesinde bilgilendirilmesi de başarıyı etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Postoperatif dönemde cerrahinin tipine göre, ağrının %100 ortadan kaldırılması değil, rahat bir postoperatif dönemin ana hedef olduğunun hastaya açıklanması ile bu dönemde, hafif ve orta şiddette ağrının hasta tarafından daha iyi tolere edilebildiği ortaya konmuştur. Bu sonuç bile hasta ile kooperasyonun önemini göstermektedir (12). Biz de 20-50 yaş arasında ASA I-II olan hastaları tedavimiz hakkında bilinçlendirdik, premedikasyon yaptık, hepsinde aynı anestezi tekniğini kullandık ve postoperatif dönemde 3 mg granisetron HCl'yi analjezi öncesinde uyguladık, hastalarımızın tümüyle tam anlamıyla kooperasyon kurabildiğimiz için ağrının değerlendirilmesinde VAS'ı tercih ettik. Hasta odalarında HKA cihazını nasıl kullanacaklarını anlattık. Tedaviyi sonlandırdığımızda hastalarımızın uygulanan tedaviden memnuniyetini gözledik.

Etches'in (59) yaptığı çalışmada İV HKA yönteminde kullanılan opioidlere bağlı en sık görülen yan etkiler sedasyon (%28) ve bulantı (%28) olduğunu bildirmiştir.

HKA yönteminde morfin, petidin ve tramadol HCl kullanılarak yapılan bir çalışmada; bazı hastalarda derin sedasyon geliştiği, bunun büyük ölçüde yüksek yükleme ya da bolus dozu ile kısa kilitli kalma süresine bağlı olabileceği

bildirilmiştir. Tramadol HCl'nin kullanıldığı bir çalışmada doza bağlı olarak artan sedasyon oluştuğu bildirilmektedir (30).

Çalışmamızda sedasyon skorları değerlendirildiğinde 1. saatteki ölçümlerde Grup III ve Grup IV'ün skorları Grup I'den anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ), aynı saatte gruplar arası ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 12. saatteki ölçümlerde ise Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Derlenme ünitesinde hastalar dört grupta genelde ajiteydi ve VAS değerlerinin yüksek olması bu durumu yansıtıyordu. İlerleyen saatlerde analjezinin uygulanan tedavi ile artmasıyla ilişkili hastalar “koopere-sakin” veya “uykuya eğilimli” olarak gözlendi ve bu HKA uyguladığımız gruplarda daha belirgindi. Özellikle yükleme dozunun daha yüksek olduğu Grup IV'deki hastalar ilerleyen saatlerde daha rahattı, bu da yine VAS değerleriyle uyum gösteriyordu. Uygulamış olduğumuz tramadol HCl dozlarına bağlı derin sedasyon gelişmediğini dört grupta da gözledik. Bunun uyguladığımız doz rejimlerine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Opioid benzeri bir ilaç olan tramadol HCl'nin sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı-kusmadır. Bu sebepten tramadol HCl'nin genellikle antiemetik ilaçlarla ve yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilir. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif bulantı kusmanın anesteziklerin artık etkisi ve cerrahi prosedürler ile de ilişkisi vardır.

İV HKA yöntemi ile yapılan çalışmalarda görülen yan etki sıklığı tramadol HCl için bulantı, kusma, terleme, halsizlik, ağız kuruluğu, ciltte kızarma, taşikardi ve üriner retansiyon olarak sıralanmış, en az yan etkiye tramadol HCl ile rastlanıldığı bildirilmiştir (30, 31).

Tüm hastalara tramadol HCl uygulaması öncesi profilaktik olarak antiemetik uygulanması bulantı ve kusma insidansını çok düşürmektedir (92). Tramadol HCl'nin yükleme dozunun 5 dk süresince yapılmasının ve bolus dozlarının 2 dk süresince uygulanmasının bulantı kusmayı azaltacağı bildirilmektedir (60, 93). Biz de tramadol HCl uygulaması öncesinde hastalarımıza profilaktik antiemetik olarak 3 mg granisetron HCl uyguladık. Yükleme dozu ve bolus dozu HKA cihazı ile uygulayarak bulantı ve kusma insidansını en aza indirmeye çalıştık. Hiçbir olguda “tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı/kusma” ve “tedaviye dirençli şiddetli

bulantı/kusma” görülmedi. Sadece “tedavi gerektirmeyen yalnızca bulantı” görüldü. Tramadolü bu şekilde uygulamakla bulantı-kusma insidansını azalttığımızı düşünüyoruz.

Çalışmamızın takipleri esnasında Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında hasta, doktor ve hemşirelerle kurduğumuz diyaloglar, HKA’dan memnuniyeti göstermekteydi. Sonuç olarak HKA’nın etkinliğinde anahtar faktör; analjezinin “hastanın kontrolü altında” olmasıdır. Ayrıca, hastanın yaptığı bolus dozlarla ağrı tedavisine aktif katıldığını bilmesi ve kendi ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major olumsuz etkilerden olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Postoperatif ağrının birçok komplikasyona yol açması ve hekimliğin gerektirdiği etik zorunluluk nedeniyle, postoperatif ağrı tedavisinin her hastaya uygulanması gerektiğini ve uygulanırken de İV HKA yönteminin tramadol HCl uygulanması için iyi bir alternatif olarak göz önünde bulundurulabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda yardımcı eleman sayısının ve eğitimlerinin yetersizliği nedeniyle yaşadığımız problemlerin tekrarlanmaması için akut ağrı ekipleri kurulmasının gerekliliğini belirtmek isteriz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. Kanner R (editör) (çeviri ed: Özyalçın S.). Ağrının sırları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 123-129.
2. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. Best Pract Res Clin Anaesth 2004; 18: 703-717.
3. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. Melzack R, Wall P (editörler) (çeviri ed: Erdine S.). Ağrı tedavisi el kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 13-31.
4. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Erdine S (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 91-111.
5. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 124-142.
6. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003; 97: 534-540.
7. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. Br J Anaesth 2005; 95: 43-51.
8. Wu CL. Acute postoperative pain. Miller RD (editor). Miller's Anaesthesia. 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2729-2762.
9. Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87: 88-98.
10. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 145-150.
11. Werner MU, Søholm L, Rotbøll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome? Anesth Analg 2002; 95: 1361-1372.
12. Yücel Ayşen. Hasta Kontrollü Analjezi. İstanbul: MER Yayıncılık, 1997: 5-111.

13. Svedman P, Ingvar M, Gordh T. "Anxiebo", placebo, and postoperative pain. *BMC Anesthesiology* 2005; 5: 9.
14. Sweneeny C, Bruera E. Opioidler. Melzack R, Wall P (editörler) (çeviri ed: Erdine S.). Ağrı tedavisi el kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 377-397.
15. Kanner R. Tanımlamalar. Kanner R (editör) (çeviri ed: Özyalçın S.). Ağrının sırları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 1-6.
16. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrı ölçümü. Kanner R (editör) (çeviri ed: Özyalçın S.). Ağrının sırları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 26-36.
17. Önal A. Ağrı. Önal A (editör). Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1-21.
18. Önal A. Ağrılı hastanın ve tedavisinin değerlendirilmesi. Önal A (editör). Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 21-31.
19. Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. *BMJ* 2003; 326: 635-639.
20. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. Erdine S (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 111-120.
21. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *PNAS* 2001; 98: 11845-11846.
22. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* 2003; 42: 40-52.
23. Erdine S. Opioid analjezikler. Erdine S (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 494-510.
24. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 916-994.
25. Rasor J, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. *JAOA* 2005; 105: 2-7.

26. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. *JAOA* 2002; 102: 15-20.
27. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *The AAPS Journal* 2005; 7: 587-591.
28. Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. *JPET* 1999; 289: 607-624.
29. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 1918-1919.
30. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı* 2006; 18: 1.
31. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313-340.
32. Kenny GNC. Trometamol; a new non opioid analgesic. *Br J Anaesth* 1990; 65: 445-447.
33. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1993; 52: 207-213.
34. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı. İstanbul: 2003: 17-20.
35. Scott LJ, Perry CM. Tramadol A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-176.
36. Coetzee JF, Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal histerectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 737-741.
37. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66: 2321-2337.
38. Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *The*

Cochrane Collaboration 2006; 18: 1-55.

39. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
40. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 52-58.
41. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al, Rosenquist RW, Viscusi ER. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *RAPM* 2006; 31: 1-42.
42. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *JOPAN* 2005; 20: 255-267.
43. Zucker TP, Flesche CW, Germing U, Schröter S, Willers R, Wolf HH, Heyll A. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998; 75: 305-312.
44. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-423.
45. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 1983; 232: 37-43.
46. Jonsson T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Öensen T, Jensen NH. Postoperative pain treated with piroxicam and buprenorphine each drug alone or in a combination. *Pain* 1990; 41: 71-80.
47. James MFM, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief a placebo controlled double blind trial. *Anesth Analg* 1996; 83: 87-91.
48. Sinatra R, Chung KS, Silverman DG. An evolution of morphine and oxymorphone

administered by a PCA or PCA+Basal infusion in postceserean delivery patients. *Anesthesiology* 1989; 71: 502-507.

49. Türkoğlu M. Ağrının tanımlaması ve ölçümü. *Ağrı ve tedavisi*. 1993: 19-27.
50. Mc Kenzie B. PCA. *Anesthesiology* 1988; 69: 1027.
51. Mc Kenzie R, Rudy T, Tansitira B. Comparison of PCA alone and with continuous infusion on pain relief and quality of sleep. *Anesthesiology* 1990; A-787: 73.
52. Tunç M, Günal H, Bilgili T. Torakotomi sonrası hasta kontrollü epidural analjezi yoluyla tramadol kullanımına TENS'in etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002; 30: 315-321.
53. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr G, Götzel M et al. Tramadol for treatment of postoperative pain. A comparison of patient-controlled analgesia and continuous infusion. *Anaesthesist* 1990; 39: 513-520.
54. Lehman KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 1994; 47: 19-32.
55. Lehman KA. Patient controlled analgesia for postoperative pain relief. *Adv Pain Res Ther* 1991; 18: 481-506.
56. Cuschieri RJ, Morran CG, Howie JC. Postoperative pain and pulmonary complications, comparison of the three analgesic regimens. *Br J Surgery* 1985; 72: 495-498.
57. Aypar Ü. Postoperatif analjezi ilkeleri ve analjezik, antiinflamatuvar ilaçların yeri. Gökçe Kutsal Y (editör). *Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı*. 1999: 90-101.
58. Hendricson M, Myre L, Johnson DG. Postoperative analgesia in children: A prospective study of intermittent intramuscular injection versus continuous intravenous infusion of morphine. *J Ped Surgery* 1990; 25: 185-191.
59. Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth* 1994; 41: 87-90.

60. Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Mönting J. Intravenous tramadol for postoperative pain. A comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesth* 1992; 9: 23-28.
61. Hackl W, Fitzal S, Lackner F. Fentanyl or tramadol in patient-controlled analgesia for treatment of postoperative pain. *Anaesthesist* 1986; 35: 665-671.
62. Mitchell RWD, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 147-158.
63. Erolcay H, Yüceyar L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 141-146.
64. Rüd U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol. continuous infusion versus repetitive bolus administration. *Anaesthesist* 1994; 43: 316-321.
65. Mc Nelly JM, Pontus SP, Trentadue NCR. Comparison of patient controlled analgesia with and without basal morphine infusion for postoperative pain controlled in children. *Anesthesiology* 1992; 77: 814.
66. Kapıcıbaşı HO, Meydan B, Koşar A, Sönmez H, Kır A, Atasalihi A. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde sinir blokajının etkisi. *Toraks Dergisi* 2008; 9: 57-59.
67. Çubukçu Z, Özbek H, Güneş Y, Gündüz M, Özcengiz D, Işık G. Alt ekstremitte kemik cerrahisinde hasta kontrollü analjezide ondansetronun tramadol ve morfin tüketimine etkisi. *Ağrı* 2007; 19: 36-41.
68. Jeffrey A. Grass. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: S44-61.
69. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
70. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-591.

71. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 202-209.
72. Yimyaem PR, Kritsanaprakornkit W, Thienthong S, Horatanaruang D, Palachewa K, Tantanatewin W, et al. Post-operative pain management by acute pain service in a university hospital, Thailand. *Acute Pain* 2006; 8: 161-167.
73. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 225-244.
74. Houmes RJ, Voets MA, Verkaik A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992; 74: 510-514.
75. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Bang U, Ingerslev J, Nielsen O, et al. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain* 1996; 67: 335-343.
76. Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 834-841.
77. Rosenow D, Albrechtsen M, Stolke D. A Comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 1045-1050.
78. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639-657.
79. Wood M. Variability of human drug response. *Anesthesiology* 1989; 71: 631-634.
80. Miller RD. *Anesthesia: Acute postoperative pain*. 4th (editor). Churchill Livingstone Inc, New York: 1994: 2327-2344.
81. Yücel A, Erdine S. Akut ağrı mekanizmaları. *Ağrı Dergisi* 1992; 4: 5-11.

82. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Ağrı 2. Baskı. 1997: 759-787.
83. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Narkotik analjezikler. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 1884-1929.
84. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K. Analgesia from IM Ketorolac Tromethamine compared to morphine (MS) in severe pain following major surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 239.
85. Jones RM, Cashman JN, Foster JMG, Wedley JR, Adams AP. Comparison of infusions of morphine and lysine acetyl salicylate for the relief of pain following thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1985; 57: 259-263.
86. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Inglis S. Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Anesth Analg* 1997; 84: 794-799.
87. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004; 93: 212-223.
88. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994; 10: 52-56.
89. Güler T, Ünlügenç H, Gündoğan Z, Özalevli M, Balcıoğlu O, Topçuoğlu MS. A back ground infusion of morphine enhances patient controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2004; 51: 718-722.
90. Vickers MD, O'Flaherty, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.
91. Hecker BR, Albert L. Patient controlled analgesia: A randomized, prospective comparison between two commercially available PCA pumps and conventional analgesic therapy for postoperative pain. *Pain* 1998; 35: 115-120.
92. Lehmann K.A, Kratzenberg U, Schroder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G.

Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin J Pain* 1990; 6: 212-220.

93. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of postoperative pain: a double-blind, placebo and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 646-54.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

15.10.1978 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Elazığ Gazi İlkokulu'nda, ortaokul öğrenimimi Elazığ Mezre Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldum. 2005 yılı Kasım ayından beri Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.