

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

**ORTOPEDİK ALT EKSTREMİTE CERRAHİSİNDE,
POSTOPERATİF ANALJEZİ İÇİN İNTRAVENÖZ VERİLEN
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL'UN OPTİMAL
DOZUNUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sait Fatih ÖNER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL

ELAZIĞ

2010

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

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ö.Lütfi ERHAN'a, Anabilim Dalındaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Akif YAŐAR, Prof. Dr. M. Kemal BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŐTAŐ, Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmalarım döneminde yardımlarından dolayı Ortopedi Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemőirelerine ve personellerine teőekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince, arkadaşlık ve aile ortamını paylaőtıđım, çalıőmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, özellikle Dr. İsmail DEMİREL, Dr. Hasan ARIK, Dr.Türkay Yücel ağabeylerime, ameliyathane, yoğun bakım ve Algoloji Bilim Dalında görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yıllarımda bana göstermiş oldukları sabırdan dolayı sevgili eőime, biricik kızıma, paőa oğluma çak ama çak teşekkür ederim.

ÖZET

Ortopedik alt ekstremite cerrahisinde, ASA I-II olan hastalara, postoperatif analjezi için intravenöz verilen deksketoprofen trometamol'un optimal dozunu bulmayı amaçladık.

Bu amaçla 60 hastayı rastgele 4 gruba ayırdık ve doz rejimlerini Grup I'e 1 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl, Grup II'ye 50 mg deksketoprofen trometamol I.V. (25 mg 2x1), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl, Grup III'e 75 mg deksketoprofen trometamol I.V. (25 mg 3x1), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl ve Grup IV'e 100 mg deksketoprofen trometamol I.V. (50 mg 2x1), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl olacak şekilde belirledik. Bulantı-kusma skalası 2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen ve antiemetik isteyen olgulara 10 mg I.V metoklopramid, dispepsi gibi diğer gastrointestinal yan etkiler için ise 40 mg famotidin verildi, ilaçların ilk dozları operasyonun bitmesine 30 dakika kala yapıldı. HKA cihazı ile grupların tümünde kilitli kalma süresi 30 dakika olarak ayarlandı, dört saatlik maksimum doz 100 mg olacak şekilde uygulandı.

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

Sonuç olarak postoperatif ağrı kontrolünde HKA ile birlikte kullanılan, 100 mg deksketoprofen trometamol, istenilen düzeyde analjezi, en az yan etki ve arzulanan hasta memnuniyeti açısından kullanılabilir doz rejimidir.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi, tramadol HCl., deksketoprofen trometamol

ABSTRACT

FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA AT ORTHOPEDIC LOWER EXTREMITY SURGERY TO DETERMINE OPTIMAL DOSAGE OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL

We aimed to determine optimum dosage of intravenous administrated dexketoprofen trometamol HCl at postoperative period for postoperative analgesia in orthopedic lower extremity surgery at ASA I-II patients

We divided the patients in to 4 groups randomly and dosage regimens were determined like following doses: Group I 1 mg/kg tramadol HCl loading dose, 25 mg tramadol HCl bolus dose with patient controlled analgesia (PCA), group II received 50 mg dexketoprofen trometamol I.V. (25 mg 2x1) 25 mg bolus tramadol HCl with PCA, Group III received 75 mg deksketoprofen trometamol I.V. (25 mg 3x1), 25 mg bolus tramadol HCl with PCA, Group IV received 100 mg deksketoprofen trometamol I.V. (50 mg 2x1), 25 mg bolus tramadol HCl with PCA. The patients who vomiting neousea scale was more than 2 or the patients could not tolerate nausea and demand antiemetic drugs was administered 10 mg I.V metoklopramid. 40 mg famotidin administrated for dyspepsia or other gastrointestinal side effects. First doses of drugs administrated before 30 minutes the end of the operation. Lock in period of the PCA device was programmed as 30 minutes and the maximum doses as 100 mg for four hours.

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

In conclusion, for postoperative pain management, PCA with 100 mg deksketoprofen trometamol HCl is suitable dosage regimen to obtain desired level of analgesia, minimum adwers effect and desired patient satisfaction.

Key words: postoperative pain, patient controlled analgesia, tramadol HCl, dexketoprofen trometamol

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
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)	4
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	5
1.1.1.4.1.2. Transmisyon	5
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	8
1.1.2.1. Tanım	8
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	12
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	13
1.1.2.3. Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri	13
1.1.3. Opioid analjezikler	14
1.1.3.1. Tanım	14
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.NSAİ İlaçlar	20
1.1.4.1 Tanım	20
1.1.4.2.NSAİİ'lerin Genel Etki Mekanizmaları:	22
1.1.4.3.NSAİİ'lerin Analjezik Etkileri	22
1.1.4.4.NSAİİ'lerin Sınıflaması:	23
1.1.4.5.NSAİİ'lerin Yan Etkileri:	24
1.1.4.6. NSAİİ Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:	25
1.1.4.7.NSAİİ'lerin Avantajları:	25
1.1.4.8.Deksketoprofen Trometamol	26
1.1.5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)	27

2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. İstatistiksel İncelemeler	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ağrıda mediatör ve modülatör olan majör nörotransmitterler	11
Tablo 2. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması	16
Tablo 3. Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla visserosomatik bağlantısı	7
Şekil 2. Ağrı yolakları	9
Şekil 3. Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı	16
Şekil 4. Tramadol HCl'nin etki mekanizması	20
Şekil 5. Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi	34
Şekil 6. Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi	34
Şekil 7. Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi	35
Şekil 8. Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre değişimi	36
Şekil 9. Grupların RSS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı	36
Şekil 10. Grupların BKS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı	38
Şekil 11. Grupların kullanmış oldukları toplam tramadol dozu	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BKS	: Bulantı kusma skalası
CGRP	: Kalsitonin gene-related peptid
DSS	: Dakika solunum sayısı
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GABA	: γ -Aminobutirikasit
GDAS	: Geriye dönük ağrı derecelendirme skalası
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
İM	: İntramusküler
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
MAPS	: Çok boyutlu affekt ve ağrı incelemesi
MEAK	: Minimum etkin analjezik konsantrasyonu
MPQ	: Mc Gill ağrı sorgulaması
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRS	: Numerik rating skala-Sayısal oranlama skalası
NSAİİ	: Non steroidal anti-inflamatuvar ilaç
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
RSS	: Ramsay sedasyon skoru
VAS	: Vizüel analog skala-Sözel tanımlama skalası
VDS	: Verbal deskriptif skala
WDR	: 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, ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde, postoperatif analjezi için intravenöz verilen deksketoprofen trometamol'un optimal dozunu bulmaya çalıştık. Aynı zamanda multimodal analjeziyi kullanarak, oluşacak yan etkiyi ve komplikasyonları azaltıp dengeli bir analjezi sağlayarak, hasta konforunu arttırmayı amaçladık.

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 duyusal 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. Etiyolojisine 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. 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 duyuşsal (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 uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir.

1.1.1.4.1.1. Transdüksiyon

Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında ağırlı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

1.1.1.4.1.2. Transmisyon

Ağırlı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir.

1.1.1.4.1.3. Modülasyon

Spinal korda nosiseptif transmisyonun 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

Ağırlı 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 A δ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5-30 m/sn dir.

2- Polimodal nosiseptörler: Miyelinsiz ince A β 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 ($>42^{\circ}$ ve $<18^{\circ}$), 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 düşünülmektedir.

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 refleksi, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak motor refleksi 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.

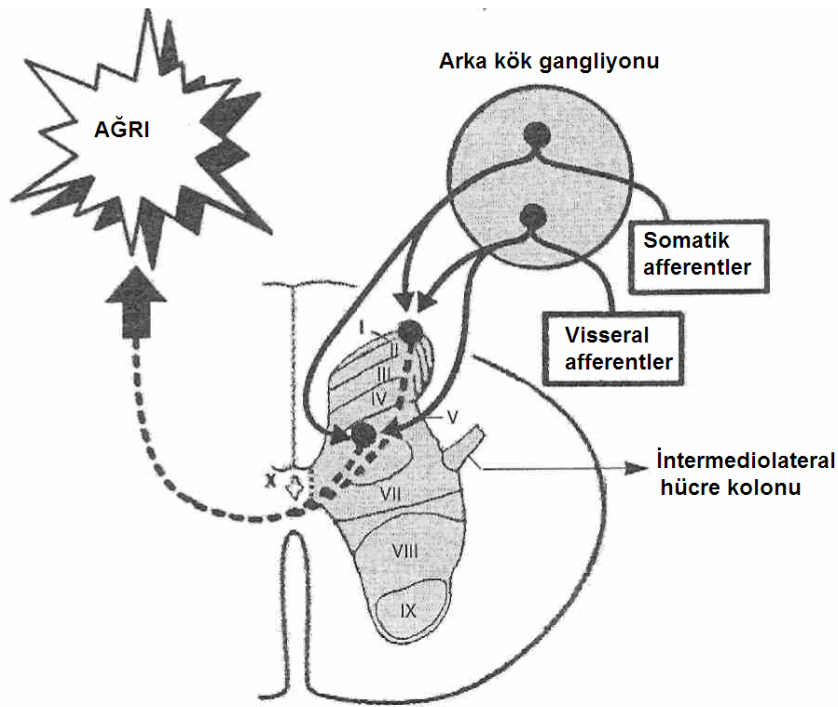
1.1.1.4.2.2. İkinci sıra nöronlar

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 duyusal

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 Ap liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronlar içerir ve intermediyalateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronlar barındırır. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır.

Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinoalamik traktus spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. İkinci sıra nöronları anterior komissürda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrlateral tarafında spinoalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nükleus rafe magnus ve periakvaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus lateral spinoalamik (neospinoalamik) ve medial spinoalamik (paleospinoalamik) olarak ikiye ayrılabilir. Neospinoalamik 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. Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir.

Bazı hastalar kontrlateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder bu da alternatif ağrı yollarının olduğunun 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 (somatosensoryel alan I) ve silvian fissürün süperior duvarına (somatosensoryel 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.

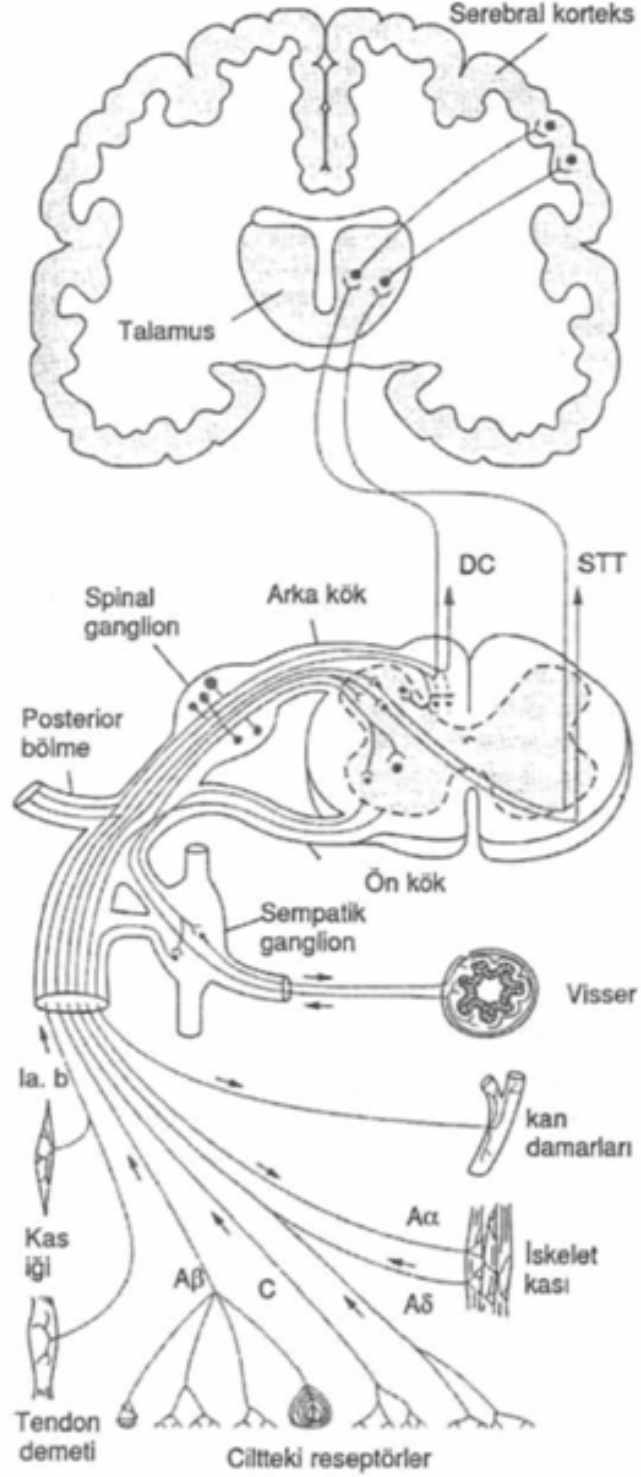
1.1.2. Postoperatif ağrı

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 (Aδ 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 duysal, duygusal ve davranışsal faktörlerinin karmaşık bir

etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Akut ağrı mekanizmalarının anlaşılması, onu tedavi etmek için güvenli ve etkili ilkelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.



Şekil 2. Ağrı yolakları (21)

Nosiseptif uyarı nörojenik enflamatuvar yanıtta ve buna bağlı 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 bağlı olarak, normalde zararsız olan mekanik uyarılara artmış bir duyarlılık vardır; ancak sekonder hiperaljezinin oluştuğu bu normal dokuda primer hiperaljezi bölgesinde görülen termal uyarıcı eşğinde 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. Eşiğin 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, α 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.

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).

Tablo 1. Ağrıda mediyatör ve modülatör olan majör nörotransmitterler

Nörotransmitter	Reseptör	Etki
Substans P	NK-1	Eksitatör
CGRP		Eksitatör
Glutamat	NMDA, AMPA, kainat	Eksitatör
Aspartat	NMDA, AMPA, kainat	Eksitatör
ATP	P1, P2	Eksitatör
Somatostatin		İnhibitör
Asetilkolin	Muskarinik	İnhibitör
Enkefalinler	μ , δ , κ	İnhibitör
B-Endorfinler	μ , δ , κ	İnhibitör
Norepinefrin	α 1	İnhibitör
Adenozin	A1	İnhibitör
Serotonin	5-HT1, 5HT2	İnhibitör
GABA	A, B	İnhibitör
Glisin		İnhibitör

1.1.2.2.1. Psikolojik yanıt

Zararlı uyarılara 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

Ağrı 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 dolun zamanı azaldığından miyokarda gelen oksijen miktarında da azalma olur. Aynı zamanda yoğun sempatik aktivasyona bağlı koroner arterlerdeki α -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 adenozin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) salgılanmasının artması ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salınımının 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

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 dönmesini 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, dekstropoksifen, 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, 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’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).

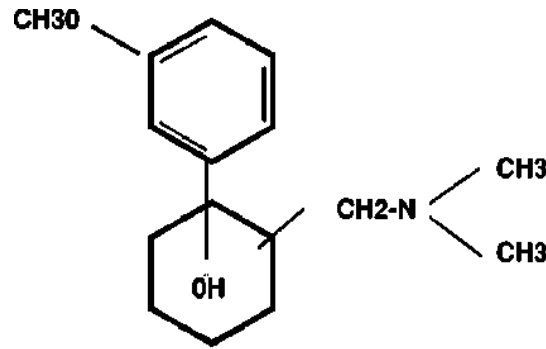
Tablo 2. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

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-ekefalin*, Beta-endorfin*
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin N-allilnormetazosin

* Endojen opioidler

1.1.3.3. Tramadol HCl

Tramadol HCl, yapıca 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).



Tramadol

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).

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

- 1- Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını 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 salınımlı 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 kardiyotoksosite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol HCl ile birlikte trisiklik antidepresanları, serotonin geri alım 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).

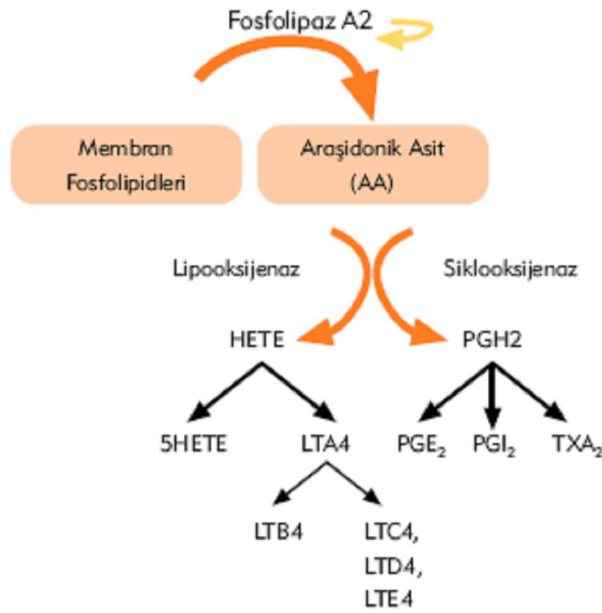
Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulananın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol HCl; kodein, parasetamol ve

dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (36).

1.1.4.NSAİ İlaçlar

1.1.4.1 Tanım

Ağrı yakınması, doktora başvuru nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Böylece analjezikler antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlar olmaktadır ve analjezikler içinde en çok nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmaktadır. NSAİİ'lar çoğunlukla analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkileri nedeni ile kullanılmaktadırlar. Bu etkileri nedeniyle akut ağrılı, ateşli ve enflamasyonlu durumlarda kullanıldıkları gibi, kronik ağrılı durumlarda analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanılır. Bazıları daha çok analjezik, bazıları antiinflamatuvar, bazıları da hem analjezik hem de antiinflamatuvar özellikler gösterir. Özellikle bel ağrısı, baş-diş ağrısı, posttravmatik ağrılar, dismenore, kanser ağrısı, artritler, gut, tendinit, spondilit gibi durumlarda endikedirler. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansı % 5 olarak hesaplanmaktadır (45).



PG: Prostaglandin, LT: Lökotrien, HETE: Hidroperoksiaikozatetroik asit, TXA₂: Tromboksan A₂. Farklı uyarılar (bradikinin, trombsin, epinefrin) fosfolipaz A₂'yi aktive ederek hücre membranında bulunan fosfolipidlerden arşidonik asit oluşumuna neden olur. Arşidonik asit, siklooksijenaz yolu üzerinden prostaglandinler ve tromboksanlara dönüşürken, lipooksijenaz yolu üzerinden lökotrienlere dönüşür.

Şekil 4. Araşidonik asit metabolizması

Enflamasyonda iki enzim yolağı aktive olmaktadır:

1) Siklooksijenaz (COX)

2) Lipooksijenaz.

COX enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden prostaglandin sentezine giden yol kontrol edilmekte olup bu enzimin NSAİİ ile inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezi, lipooksijenaz yoluyla lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir. Enflamasyonun inhibisyonunda klasik NSAİİ'lerin baskıladığı başlıca yol COX inhibisyonudur.

COX enziminin iki izoformu vardır: yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2) izoformları. Yapısal siklooksijenaz (COX-1) damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubulusler gibi birçok hücrede hücrenel homeostazda önemli fonksiyonu olan primer enzim formu olarak bulunmaktadır.

Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler homeostazis, gastrik fonksiyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen prostaglandinlerin üretimini sağlar.

İndüklenebilir siklooksijenaz (COX-2) normal fizyolojik durumlarda dokularda saptanamaz. Ancak, herhangi bir enflamasyon durumunda dokularda indüklenir, enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar. COX-2 enflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan prostaglandinlerin üretiminde rol oynar. NSAİİ'ler etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu yoluyla gösterirler. NSAİİ'lerin çoğu çeşitli derecelerde hem COX- 1 hem de COX-2'yi inhibe ederler. Böylece hem istenen etkiler hem de yan etkiler farklı düzeylerde ortaya çıkar. Selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe etmekte fakat yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu artmaktadır. COX-1'e başlayan etkilerden kaçınabilmek için son yıllarda spesifik COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir.

COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve hiperaljezi ile ilgili prostaglandinlerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem mukozası, böbrekler ve damarlardaki prostaglandin formasyonlarını etkilememek ve normal fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır. Fakat uzun süreli çalışmalarda gözlenen kardiyak problemler nedeniyle bazı preparatlar piyasadan çekilmiştir (46).

NSAİİ'lerin büyükçe bir kısmının, S(+) ve R(-) adlı enantiomerleri

(izomerleri) mevcuttur. Genellikle S(+) enantiomer, COX inhibe edici aktiviteye sahiptir. Yalnızca S(+) enantiomer içeren NSAİİ'lerin güvenilirlik profilinin yüksek olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır (47).

1.1.4.2.NSAİİ'lerin Genel Etki Mekanizmaları:

- 1) COX inhibisyonu, prostaglandin sentezinin baskılanması,
- 2) Lipooksijenaz inhibisyonu: Lökotrien sentezinin baskılanması,
- 3) Süperoksit üretiminin baskılanması,
- 4) Lizozomal enzim salınımının baskılanması,
- 5) Hidrojen peroksit yapımının inhibisyonu,
- 6) Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesinin inhibisyonu,
- 7) Kıkırdak metabolizmasına etki, kondroprotektif ya da kondrodestrüktif etki,
- 8) Lenfoit transformasyonu ve DNA sentezinin azaltılması,
- 9) Santral analjezik etki,
- 10) Bradikinine bağlı enflamatuvar olayların baskılanması,
- 11) Plazma proteinlerinden antienflamatuvar etkili peptit oluşturulması,
- 12) Nötrofil agregasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyallerin inhibisyonu,
- 13) Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunun inhibisyonu.

1.1.4.3.NSAİİ'lerin Analjezik Etkileri

Eskiden analjezik etkinin, periferik nosiseptif yanıtların modülasyonu aracılığı ile olduğu kabul ediliyordu. Fakat yeni veriler santral ve periferik olarak iki tür etkinin varlığını ortaya koymaktadır.

Periferik olarak, hücre hasarı sonucunda salınan siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolaklarının ürünleri, prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumuna neden olur. Prostaglandinler nosiseptörleri ısı, mekanik ve kimyasal ağırlı uyaranlara karşı duyarlılaştırır.

Santral sinir sisteminde (SSS), değişik bölgelere etkileri vardır. Hayvanlarda spinal düzeyde etki ederek P maddesi ve N-Metil D-Aspartat (NMDA) etkisiyle oluşan hiperaljeziyi azaltırlar. NSAİİ'ler kan beyin bariyerini geçebilmekte ve SSS' de ağrı inhibisyonu ile ilgili opioid ilişkili noradrenerjik yollarda prostaglandin oluşumunu engellemektedir.

Hayvan modellerinde NSAİİ'lerin etki yerinin hipotalamus, talamus ve periakvaduktal gri madde olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak naloksan ile diklofenak'ın analjezik etkisinin antagonize edilebildiğinin gösterilmesi ve eroin bağımlılarında diklofenak ile kesilme bulgularının azaltılması, NSAİİ'lerin bazı etkilerini santral opioid mekanizmaları yoluyla gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, NSAİİ'lerin nitrik oksid ve serotoninle analjezi oluşturmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (48, 49).

1.1.4.4.NSAİİ'lerin Sınıflaması:

A. Kimyasal yapılarına göre

I. Karboksilik asitler:

- a. Salisilik asit ve esterleri: Aspirin, metil salisilat
- b. Antranilik asit türevleri: Flufenamikasit, mefenamikasit

II. Asetik Asitler:

- a. Fenilasetik Asit: Diklofenak, fenklofenak
- b. Karbo ve heterosiklik asitler: Indometazin, etodolak, sulindak, tolmetin

III. Propronik asitler:

Ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, suprofen, naproksen, fenoprofen, tiaprofenik asit

IV. Fenamik Asitler:

Flufenamik asit, mefenamik asit, meklofenamik asit

V. Enolik Asitler:

- a. Pirazolonlar: Metamizol, fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon
- b. Oksikamlar: Piroksikam, tenoksikam, lornoksikam, meloksikam

VI. Nonasidik Ajanlar:

Prokuazon, tramid, pflunizol, nabumeton

VII. Paraamino fenoller:

Parasetamol

B.Yarı Ömürlerine Göre

I. Uzun yarı ömürlü ilaçlar (10-12 saat):

Azapropazon, diflunisal, nabumeton, naproksen, oksaprazosin, fenilbutazon, piroksikam

II. Kısa yarı ömürlü ilaçlar (6 saatten az)

Diklofenak, etodolak, fenoprofen, flufenamikasit, flurbiprofen, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tiaprofenik asit, tolmetin

C. COX inhibisyonuna göre

I. Kompetitif, zamana bağlı, irreversibl inhibitörler:

Aspirin

II. Kompetitif, zamana bağlı, reversibl inhibitörler:

İndometasin, flurbiprofen, diklofenak

III. Kompetitif, basit, reversibl inhibitörler:

İbuprofen, piroksikam, flufenamat, sulindak, mefenamik asit, naproksen

D. COX enzimine ilgisine göre:

I. COX1 Spesifik Ajanlar: Düşük doz Aspirin gibi, COX-2 inhibisyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yapanlar.

II. COX Nonspesifik Ajanlar: Konvansiyonel NSAİİ'ler, her iki enzimi de inhibe edenler (naproksen, diklofenak, ketoprofen, **deksketoprofen**, piroksikam, lornoksikam, ...).

III. COX-2 Selektif Ajanlar: COX-2'ye selektivitesi COX-1'den daha fazla olanlar (meloksikam, nabumeton, nimesulid, etodolak...).

IV. COX-2 Spesifik Ajanlar: Klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib...).

1.1.4.5.NSAİİ'lerin Yan Etkileri:

1) Gastrointestinal; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GIS kanaması, barsak enflamasyonu

2) Üriner; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiller nekroz

3) Pulmoner; bronkospazm, astım provokasyonu, pnömonitis

4) Kardiyovasküler; sıvı retansiyonu, hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjinal ağrıların artması gibi daha çok su ve tuz retansiyonuna bağlı yüklenme bulguları. Uzun süre yüksek dozlarda kullanım sonucu asidoz.

5) Nöropsikiyatrik; baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluklar, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit

6) Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erupsiyonu

7) Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz

8) Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği (45, 46).

1.1.4.6. NSAİİ Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:

1) NSAİİ'ler tavan etkiye sahiptirler. Yani tedavi dozunun üzerine çıkıldığında analjezik etki artmamasına rağmen, yan etkiler artar. Kullanılacak NSAİİ için önerilen dozlar dikkate alınmalıdır.

2) NSAİİ'lere yanıt, henüz açıklanamayan nedenlerle kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu yüzden bir NSAİİ'den faydalanamayan ya da yan etkileri nedeniyle kullanamayan bir kişi, diğer bir NSAİİ'den fayda görebilir.

3) Birden fazla NSAİİ'nin birlikte kullanımı etkinliği artırmadığı gibi toksisite olasılığını artırmaktadır.

4) Başlangıçta ilacın etkisini ve hastanın toleransını saptamak açısından tedaviye düşük dozla başlamak uygun olur.

5) Uzun süreli ve/veya yüksek doz kullanımlarda, 2 haftada bir dışkıda gizli kan, 2 ayda bir idrar ve BUN, kreatinin düzeyi izlenmelidir

6) Yan etkilere karşı uyanık olabilmek için kullanımdan önce dikkatli bir anamnez alınmalı ve gastrointestinal yakınması, koagülasyon bozukluğu, hepatik ya da renal yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, nazal polip, anjioödem veya bronkospazm öyküsü olanlarda, daha önce bu grup ilaçlardan birine kaşı aşırı duyarlık reaksiyonu göstermiş olanlarda dikkatli olunmalı ya da kullanılmamalıdır.

7) Gebelerde kullanımı önerilmez (teratojenite, kanamalar). Doğumda da kullanılmamalıdır (doğum başlangıcını geciktirir ve eylemi uzatır).

8) Kullanılan ilacın etkileri bilinmelidir. Analjezik etkileri daha güçlü olduğu bilinen ibuprofen, etodolak, ketorolak gibi bazı NSAİİ ilaçlar daha çok analjezik olarak tercih edilirken, indometazin ve tolmetin gibi preparatlar antienflamatuar olarak, diklofenak, naproksen gibi preparatlar da hem analjezik hem de antienflamatuar olarak kullanılırlar.

9) NSAİİ'ler düzenli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan alınmalıdır.

1.1.4.7.NSAİİ'lerin Avantajları:

- Bağımlılık, tolerans oluşturmazlar;
- Solunum depresyonuna, sedasyona neden olmazlar;

- Bulantı, kusma, konstipasyon, üriner retansiyona neden olmazlar;
- Periferde ağrı iletimini durdururlar ve enflamatuar yanıtı azaltırlar;
- Uykuyu pek etkilemezler ve psikolojik aktiviteyi baskılamazlar;
- Başka grup analjeziklerle sinerjistik etki gösterirler.

1.1.4.8.Deksketoprofen Trometamol

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-propionic asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (tmax) 0.25 ve 0.75 saatler arasındadır.

Deksketopropene trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (50).

Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajıdır. Osteoartritte, dismenorede, diş ve ortopedik cerrahide kullanılmış ve oldukça etkin bulunmuştur (51, 52).

Deksketoprofenin, uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır (53).

Postoperatif analjezide NSAİİ'ler farklı yollarla kullanılabilir. Birçok NSAİİ ilacın oral ve rektal formu olmasına rağmen parenteral formu bulunmamaktadır. Oral yoldan kullanımı mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince barsaklardan emilmemesi nedeni ile ameliyat sonrası erken dönemde tercih edilmez. Oral NSAİİ ilaçlar dispepsi ve gastrik erozyona yol açabilir. Oral ve parenteral formu bulunan ilaçların, oral formu operasyondan yaklaşık 1 saat önce verilmekte, postoperatif dönemde ise parenteral formu tercih edilmektedir.

Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür. Postoperatif ağrının

geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir.

Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara karşı farklı ilaç ve tekniklerin birlikte kullanımı ile additif ve sinerjik etki yaratmaktır. Farklı kombinasyonlar her grup ilaçtan da daha düşük dozlara gereksinim duyularak ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlamaktır. Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler ile birlikte NSAİİ birlikte kullanımı yaygındır. Farklı etki mekanizmaları nedeni ile additif ve sinerjik etki yaparlar. Opioidler ile NSAİİ kombine kullanımı, analjezik etkinliği artırmakta, opioid tüketimini azaltmakta ve opioidlere bağlı yan etkileri azaltmaktadır.

Postoperatif analjezi için HKA kullanılan hastalarda postoperatif analjezinin daha iyi sağlandığı ve hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu yaygın bir bulgudur (54).

Tramadolün yan etkilerinin ve özellikle sedatif etkisinin minimal olması nedeniyle hasta kontrollü analjezide yaygın olarak kullanılması, Deksketoprofenin lipofilik bir ajan olması, çözünürlüğünün fazla ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması nedeniyle çalışmamızda kullanmayı amaçladık.

1.1.5. 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, transbukkallı, 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 yapılabilmeli
- 2- Hastanın kullandığı bolus düğmesinin kullanımı kolay ve dayanıklı olmalı
- 3- Farklı ilaç veriliş yollarına kolayca adapte edilebilmeli
- 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 bağlanabilmeli
- 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 azalttığı 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

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji AD'ye başvuran 60 hasta ile yapıldı. Hastaların Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji Polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik muayeneleri yapıldı. Her hastanın rutin biyokimya tetkikleri, hemogram, akciğer grafileri (PA) incelendi. Onam formu imzalatılan hastalara uygulanacak tedavi ve korunma yöntemleri hakkında bilgi verildi.

Çalışma ASA I-II sınıfından, yaşları 20-60 arasında değişen alt ekstremitte cerrahisi planlanan, rastgele seçilmiş 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 olanlar,
- Alkol, analjezikler, hipnotikler ve diğer psikotropik ilaçlar veya opioidler ile akut zehirlenmelerde,
- MAO inhibitörleri kullanan veya son on dört gün içinde MAO inhibitörleri kullanmış hastalar,
- Opioid bağımlısı olan,
- Kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta olan,
- Solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluk olan,
- İntrakranial basıncın arttığı durumlarda,
- Geçirilmiş gastrointestinal yan etki öyküsü (ülser, kanama,..) olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar,
- Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Premedikasyon için 2.5 mg midazolam ve 0.5 mg atropin sülfat intramüsküler olarak uygulandı. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg vekuronyum, 2 mcg/kg fentanyl ile idame % 50 N₂O- O₂ karışımı ve % 6-8 desfluran, 0.03 mg/kg dozlarında vekuronyum ile sağlandı.

Olgular derlenme ünitesine alındığında ve servislerinde HKA başladıktan

sonra 1., 6., 12. ve 24. saatlerde aşağıdaki parametreler ile değerlendirildi (Kooperasyon kurulamayan hastalarda Verbal Deskriptif Skala, tam anlamıyla kooperasyon kurulan hastalarda ise Vizuel Analog Skala kullanıldı).

Parametreler:

- 1) Ortalama arter basıncı (OAB)
- 2) Kalp atım hızı (KAH)
- 3) Dakika solunum sayısı (DSS)
- 4) Verbal Deskriptif Skala (VDS) (55)

Hafif ağrı (1), Şiddetli ağrı (2), çok Şiddetli ağrı (3), Dayanılmaz ağrı (4)

- 5) Vizüel Analog Skala (VAS) (55)

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 alıyor. Hastaya çizgi üzerinde, kendi ağrısını veya ağrısındaki düzelmeyi doğru şekilde yansıtacak bir noktayı işaretlemesi söylendi. Hastanın işaretinin sol uca uzaklığı ölçüldü. Genellikle santimetre olarak ölçülen bu uzaklık “puan” olarak değerlendirildi.

6) Sedasyon Derecesi

Ramsay Sedasyon Skoru (56)

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

7) 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.

8) Kullanılan tramadol dozu

1. Grup (n=15): 1 mg/kg tramadol HCl yükleme dozu, HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl

2. Grup (n=15): 50 mg deksketoprofen trometamol (25 mg 2x1, 12 saat ara ile), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl

3. Grup (n=15): 75 mg deksketoprofen trometamol (25 mg 3x1, 8 saat ara ile), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl

4. Grup (n=15): 100 mg deksketoprofen trometamol (50 mg 2x1, 12 saat ara ile), HKA ile 25 mg bolus tramadol HCl

HKA cihazı ile tüm gruplarda kilitli kalma süresi 30 dakika olarak ayarlandı, dört saatlik maksimum doz 100 mg olacak şekilde uygulandı. İlaçların ilk dozları operasyonun bitmesine 30 dakika kala ve hepsi I.V yol kullanılarak yapıldı.

Bulantı-kusma skalası 2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen ve antiemetik isteyen olgulara 10 mg metoklopramid, dispepsi gibi diğer gastrointestinal yan etkiler için ise 40 mg famotidin verildi.

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

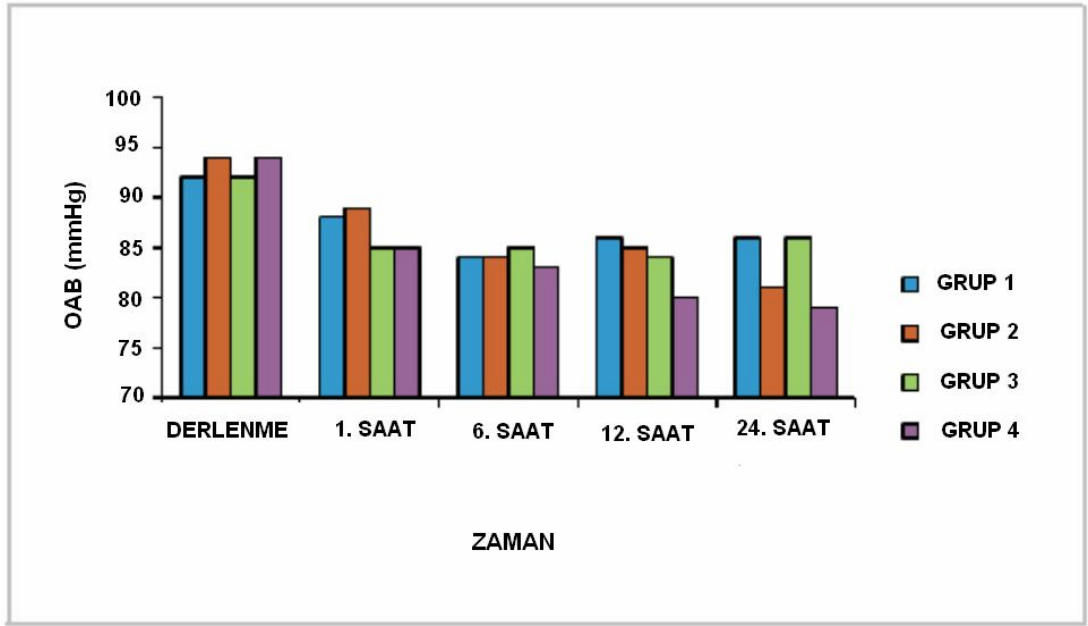
Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri, cerrahi süreler ve ASA sınıflaması Tablo: 3’de verilmiştir. Olguların demografik verileri ve cerrahi süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

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

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	Grup IV (n=15)
Yaş (yıl)	32.93±8.43	30.40±10.14	33.20±11.61	33.33±11.41
Vücut Ağırlığı (kg)	75.06±5.45	68.86±4.91	70.20±8.77	72.73±8.06
Boy (cm)	172.93±5.45	170.13±6.01	169.66±4.62	173.40±6.95
Cerrahi Süre (dk)	105.00±42.59	105.00±25.91	92.66±18.30	118.33±35.03
ASA	I	13 (86.6)	13 (86.6)	10 (66.6)
	II	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (33.3)

Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi şekil 5’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı.

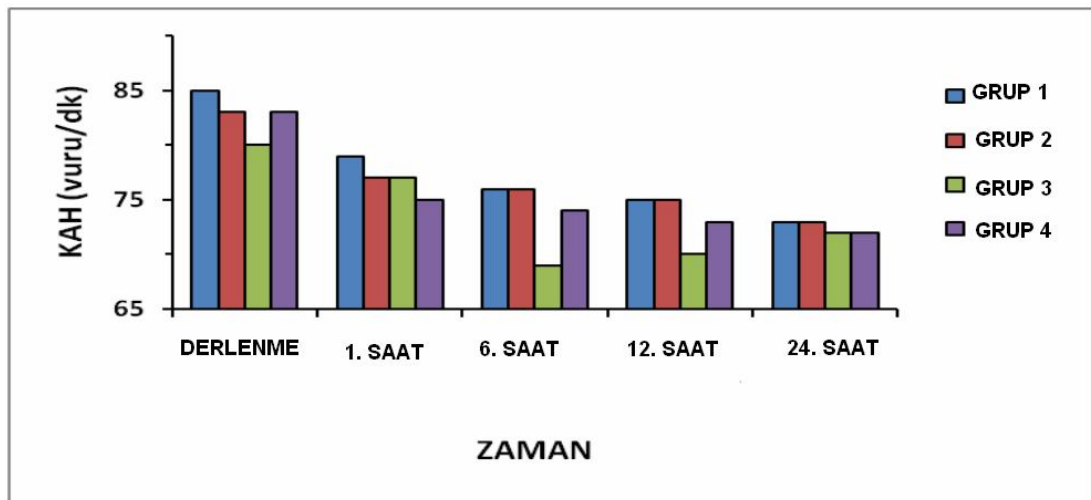
Grup içi değerlendirmede; Grup I’de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$), diğer zamanlardaki ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı. Grup II’de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki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



Şekil 5. Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi

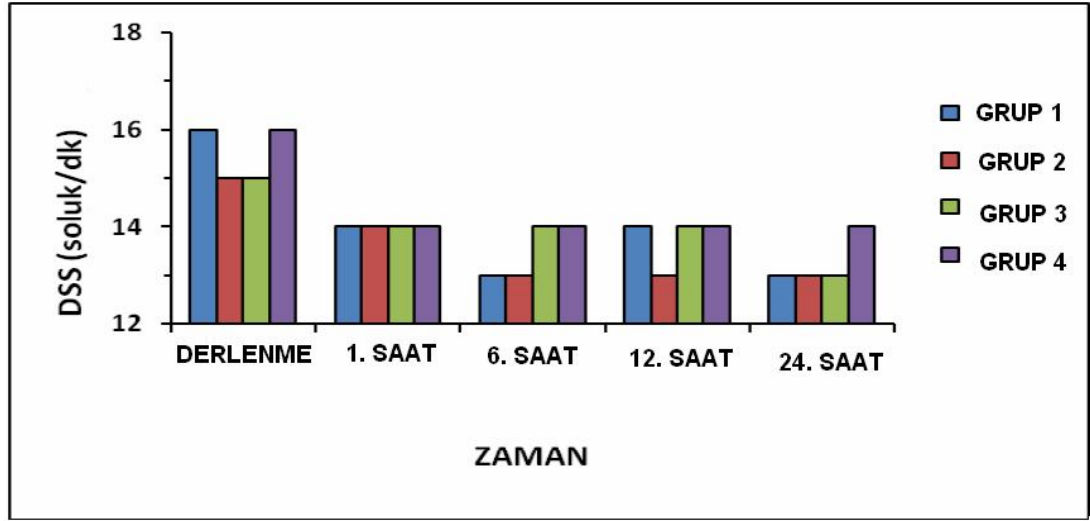
Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi şekil 6'da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup içi değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup III ve Grup IV'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 6. Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi Şekil 7'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde, 1. , 6. , 12. ve 24., saatlerdeki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup III'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup IV'de ise derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).



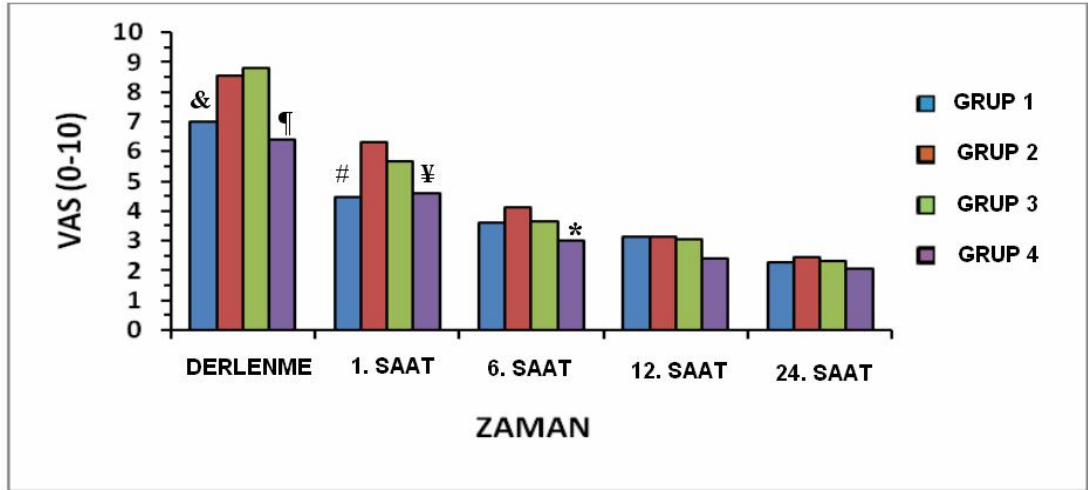
Şekil 7. Grupların ortalama DSS'nin zamana göre değişimi

Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 8'de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde Grup I'in VAS değerleri, Grup II ve Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup IV ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup IV'in VAS değerleri, Grup II ve Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). 1. saatte Grup I'in VAS değerleri, Grup II ve Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup IV'in VAS değerleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). 6. saatte Grup I'in VAS değerleri ile diğer grupların VAS

değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Grup IV'ün VAS değeri ile Grup II'nin VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). 12. ve 24. saatlerde grupların VAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grupların tümünde derlenme ünitesi ile 1., 6., 12 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplar içerisinde Grup I, Grup III ve Grup IV'ün VAS değerleri istatistiksel olarak 6. saatden sonra, Grup II'nin VAS değerleri 12. saatden sonra 4'ün altına indi (Grup I'in 6. saatteki VAS değeri: 3.60, Grup II'nin 12. Saatteki VAS değeri: 3.13, Grup III 6. saatteki VAS değeri: 3.6, Grup IV'ün 6. saatteki VAS değeri: 3.0).



Derlenmede ünitesi: & $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında
 † $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında

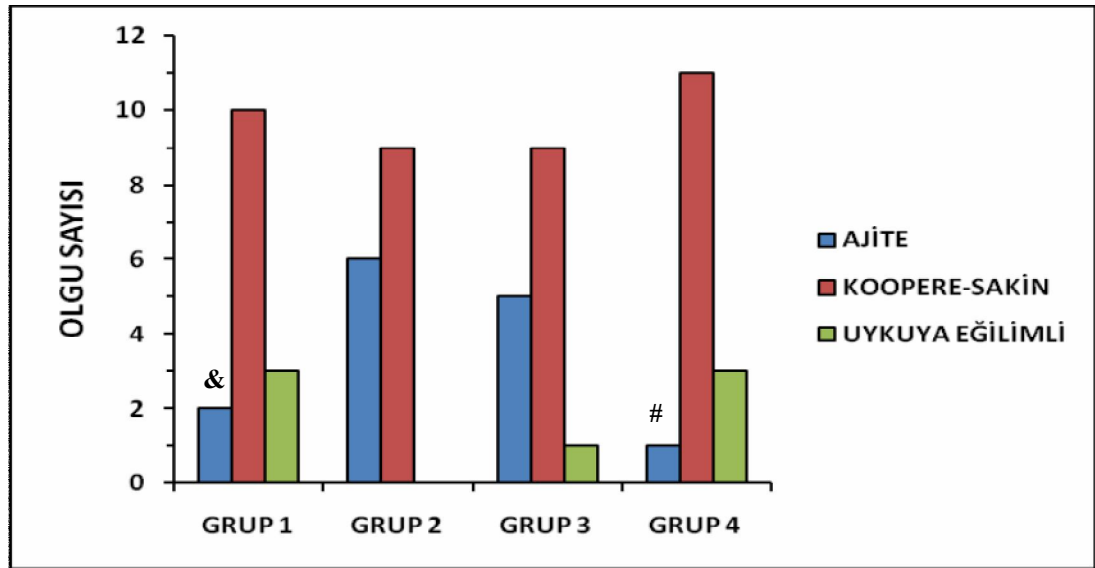
1. saat: # $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında
 ‡ $p<0.05$ grup II'le karşılaştırıldığında

6. saat: * $p<0.05$ grup II'le 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. Gruplarda sadece derlenme döneminde değişiklikler var olup, 1., 6. 12. ve 24 saatlerde tüm gruplar RSS değerlendirmesinde “koopere-sakin” sınıfı içinde değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede Grup I ile Grup IV arasında istatistiksel olarak

anlamli fark yokken ($p>0.05$), Grup I ile Grup II ve Grup III arasında, Grup IV ile grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).



& $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında
$p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında

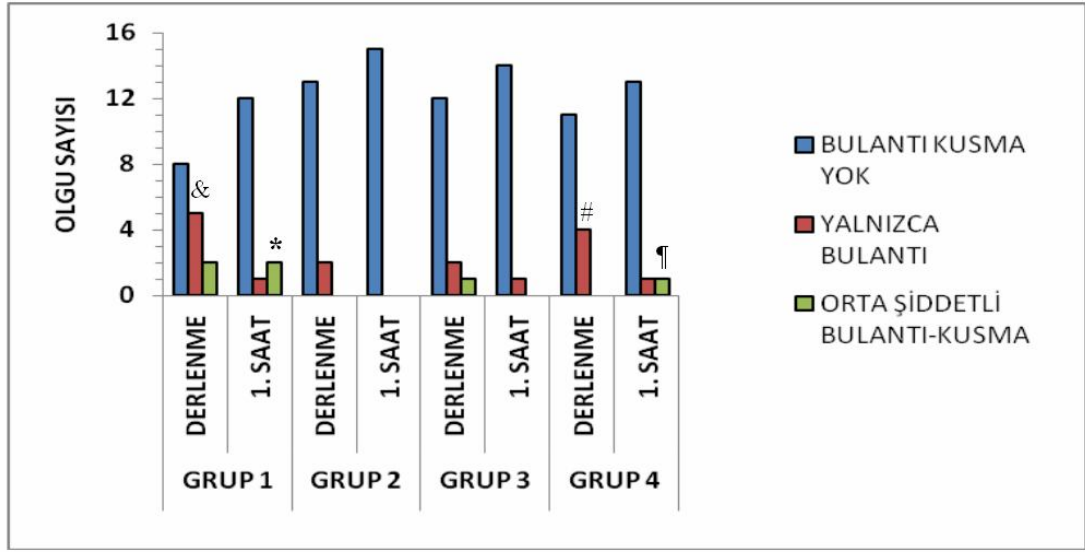
Şekil 9. Grupların RSS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı

Grupların BKS'ye göre belirli zaman dilimi içindeki olgu sayısı şekil 10'da verilmiştir, hiçbir olguda “tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma” görülmediği için tabloya eklenmemiştir. Gruplar arasında BKS değerlendirmesinde sadece derlenmede ve 1. saatde değişiklikler olduğu için bu zamanlar içerisindeki değerlendirmeler yapıldı. 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerlendirmelerde grupların hepsinde BKS değerlendirmesinde “bulantı-kusma yok” olarak değerlendirildi.

Gruplar arası değerlendirmede Grup I'in derlenmedeki değerleri ile Grup II Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$). Grup II ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0.05$), Grup IV ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$). Grup I 'in 1. saatdeki değerleri ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak fark varken ($p<0.05$), Grup IV ile fark yoktu ($p>0.05$). Grup II ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0.05$), Grup IV ile Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede Grup I'in derlenme ile 1.saat arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 6., 12. ve 24. saatler arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup II ve Grup III'ün derlenmedeki değerleri ile 1., 6., 12. ve 24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup IV'ün derlenmedeki değerleri ile 1. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 6., 12. ve 24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sadece Grup I hastalarının derlenmede 2, 1. Saatde 2 hastaya BKS 2 olduğu için 10 mg IV metoklopramid yapıldı.



Derlenmede ünitesi: & $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında
$p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında

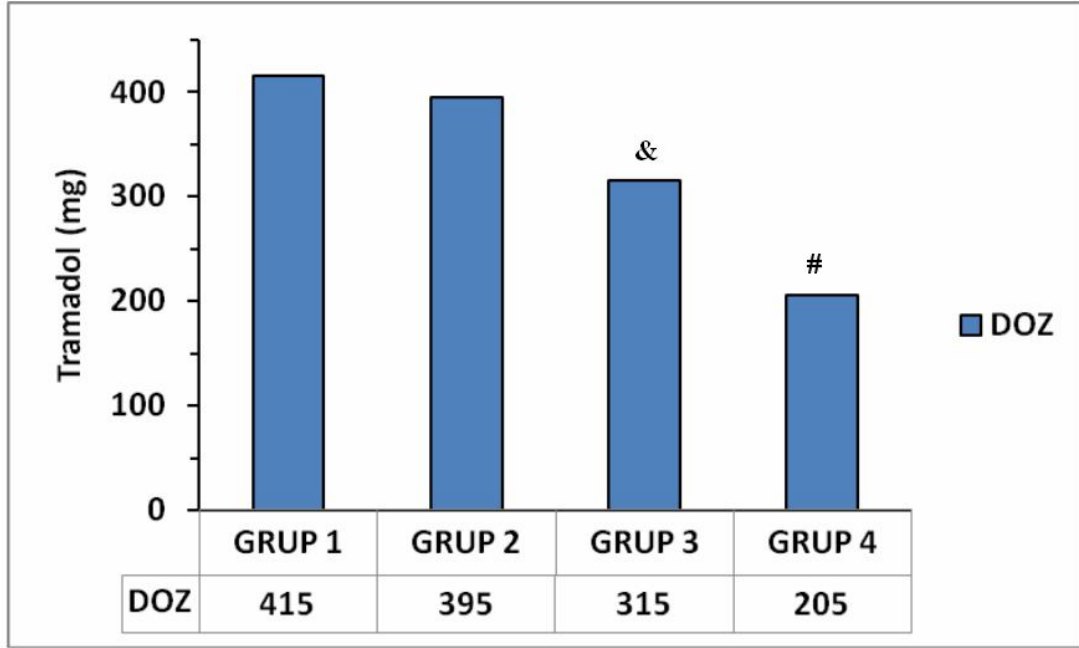
1. saat: * $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında
† $p<0.05$ grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında

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

Grupların kullanmış oldukları toplam tramadol HCl dozları şekil 11'de gösterilmektedir. Gruplar arasında Grup I ile Grup II arasında istatistiksel anlamda fark yok ($p>0.05$), Grup I ile Grup III ve Grup IV, Grup II ile Grup III ve Grup IV, Grup III ile Grup IV arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$).

Grup I ile Grup II arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 4.82 oranında azalma göstermektedir ($p>0.05$). Grup I ile Grup III arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 24.10 oranında azalma göstermektedir, ($p<0.05$). Grup I ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 50.61 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup II ile Grup III arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup II'e göre % 20.26 oranında azalma

göstermektedir ($p<0.05$). Grup II ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup II'e göre % 48.11 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup III ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup III'e göre % 34.93 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$).



& $p<0.05$ Grup I ve Grup II'le karşılaştırıldığında

$p<0.05$ Grup I, Grup II ve Grup III'le karşılaştırıldığında

Şekil 11. Grupların kullanmış oldukları toplam tramadol dozu

4. TARTIŞMA

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, 57, 58).

Ağrının patofizyolojisine ilişkin güncel bilgiler doğrultusunda, birden fazla bölgeyi hedef almak analjeziyi arttırabilir, yan etkileri azaltabilir ve sonuçları iyileştirebilir. Önemli sayıda majör cerrahi olgusunda, ağrıyı kontrol etmenin en iyi yolunun multimodal veya dengeli analjezi olduğu, artık kabul edilmektedir (52).

Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara karşı farklı ilaç ve tekniklerin birlikte kullanımı ile additif ve sinerjik etki yaratmaktır. Farklı kombinasyonlar her grup ilaçtan da daha düşük dozlara gereksinim duyularak ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlamaktır (59).

NSAİİ'lerin ve opioidlerin birlikte kullanımı, farklı mekanizmalar yoluyla etki ederek, additif veya sinerjik analjezi sağlayabilir. Opioid tüketimini ve opioidlere bağlı gelişen yan etki insidansını azaltmaktadır (59, 60).

Çalışmamızda, ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde, ASA I-II olan hastalara postoperatif analjezi için intravenöz verilen deksketoprofen trometamol'un optimal dozunu bulmayı amaçladık.

Gruplarımızdaki yaşları 20-60 arasında ASA I-II olan hastalarımızı tedavimiz hakkında bilinçlendirdik, premedikasyon yaptık, hepsinde aynı anestezi tekniğini kullandık ve hepsiyle tam anlamıyla kooperasyon kurabildiğimiz için ağrının değerlendirilmesinde VAS tercih ettik. Hasta odalarında HKA cihazını nasıl kullanacaklarını anlattık. Tedaviyi sonlandırdığımızda hastalarımızın uygulanan tedaviden memnuniyetini gözledik.

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

Yeteri kadar analjezi sağladığımızı düşündüğümüz 6. saatten sonra, gruplarımızın tümünde, VAS, OAB, KAH ve DSS'deki düşüşle birlikte hastalar

koopere-sakin olup, ağrı skorlarındaki azalmayla uyum içindeydi.

HKA uyguladığımız grupların tümünde, tüketilen tramadol HCl miktarı, kontrol grubu olarak kabul ettiğimiz Grup I'e göre, Grup II, Grup III özellikle de Grup IV'de, anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

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

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 (61-63). Biz de çalışmamızda bu doğrultuda tramadol HCl ile destekli yeni kullanıma giren NSAİİ olan İV. deksketoprofen trometamol kullanmayı tercih ettik.

Ağrıdan kurtulma, ağrıya verilen yanıt ve baş etmeye 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 (64, 65).

NSAİİ'ler, analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde, klinik tedavide, özellikle postoperatif ağrıda olduğu gibi, hastanın durumu oral uygulamaya izin vermediğinde veya renal kolik ağrısı veya kas iskelet sistemi ağrısında olduğu gibi, ağrının şiddeti ağrının daha hızlı hafifletilmesi için enjektabl formülasyonlar gerektirdiğinde, sıklıkla parenteral yoldan kullanılırlar (66, 67). Bu bağlamda, akut veya kronik ağrı modellerinde oral deksketoprofenin analjezik etkinliği yaygın olarak gösterildikten sonra, parenteral formülasyonun ağrının hafifletilmesindeki klinik etkinliği kullanılmıştır.

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (tmax)

0.25 ve 0.75 saatler arasındadır (50). Deksketopropene trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (50). Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajıdır (68). Osteoartritte, dismenorede, diş ve ortopedik cerrahide kullanılmış ve oldukça etkin bulunmuştur (52, 69-71).

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, 72). Biz intravenöz HKA'da doz şeması olarak bolus 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). 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 (73). Kullanmış olduğumuz HKA yönteminde cihazımızda mevcut olan kilitli kalma süresi ve maksimum dozu programlayarak doz aşımı riskini önlemiş, dolayısıyla 24 saatlik dozu 600 mg'ı geçmeyecek şekilde ayarlamış olduk.

HKA'yı daha az invaziv olan ve daha çok kullanılan İV yoldan tercih ettik. 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 (74, 75), bazı çalışmalar bazal infüzyon uygulamasının analjeziye katkısının olmadığını ve bu uygulamanın anlamlı desatürasyon ataklarına neden olarak hasta güvenliğini azalttığını öne sürmüşlerdir (76, 77).

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 bolus dozu 25 mg, kilitli kalma süresini ise 30 dakikada tuttuk.

Orta seviyede veya majör cerrahide, NSAİİ uygulaması için tercih edilen yol, hâlâ parenteral yoldur, çünkü hastalar cerrahi girişimden hemen sonra genellikle oral yoldan ilaç alamazlar ve postoperatif mide bulantısı ve kusma, oral yoldan uygulanan ilaçların biyoyararlanımını azaltabilir (66, 67).

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzundan, mevcut çalışmalarda (78) ve kliniğimizde kazanmış olduğumuz tecrübelerden faydalanarak, tramadol HCl'nin çalışmamızdaki kullanım dozunu 25 mg bolus doz olarak belirledik. Tüm gruplarımıza aynı HKA protokolünü uyguladık, Grup I'i kontrol grubu olarak kabul ettik ve diğer gruplarımıza, farklı dozlarda deksketoprofen trometamol dozları uyguladık. Olgularımızı hemodinamik ve solunumsal parametreler, postoperatif ağrı skoru, sedasyon skoru, bulantı-kusma skalası ve kullandıkları tramadol HCL dozu açısından değerlendirdik.

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, 79, 80). Biz kliniklerdeki yetersiz olan hemşire, yardımcı personel sayısı nedeniyle HKA'nın bu avantajlarının önemli olduğu ve zamandan tasarruf sağladığı görüşünü paylaşıyoruz.

Bazı klinik çalışmalarda majör cerrahi uygulamalarında, NSAii kullanımının opioidden koruyucu bir etki oluşturabileceği ve postoperatif analjezinin kalitesini arttırabileceği ileri sürülmüştür. Diğer yararlı etkileri, hastanın erken mobilizasyonu ve taburcu olmasıdır (52).

Parenteral yoldan kullanılan NSAİİ'lerden deksketoprofen, oral uygulamanın uygun olmadığı (ilacın gastrointestinal emilimini bozan kusma nedeniyle) ve analjezinin daha hızlı başlaması istendiği zaman parenteral uygulamanın avantajlı olduğu klinik durumlarda, potansiyel olarak yararlıdır.

Tramadol HCl ile yapılan çalışmalarda bu ilacın bulantı, kusma sıklığı dışında klasik opioid yan etkilerini (solunum depresyonu, bulantı, alerjik reaksiyon, kusma baş ağrısı, kulak çınlaması, idrar retansiyonu, sedasyon, hipotansiyon, taşikardi, terleme) opioidlere oranla daha az gösterdiği bulunmuştur (81). Çalışmamızda, sadece tramadol HCl kullandığımız Grup I de daha fazla olmak üzere istenmeyen etkilerden; tedavi gerektiren orta şiddetli bulantı-kusma ve alerjik reaksiyon 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. Postoperatif ağrıyla ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda ağrı şiddeti değerlendirmesinde fizyolojik ölçümler bu sebeple göz ardı edilmiştir (7, 43, 44, 82-84).

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 (61, 85). Tramadol HCl kullanılarak yapılan İV HKA uygulamalarında bu hemodinamik değişikliklere rastlanmamıştır (12, 30, 86, 89). Çalışmamızda ise OAB grupların tümünde derlenme

ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12., 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşüktü, aynı zamanda Grup IV' ün 1. ile 12., 1. ile 24., 6. ile 12., 6. ile 24. saatler arasında da anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). KAH açısından Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup III ve Grup IV'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu azalışın analjezik etkinin ilerleyen saatlere doğru maksimuma ulaşmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. VAS değerlerindeki düşüşler de bu azalışın doğruluğunu kanıtlıyor.

Yeteri kadar analjezinin sağlandığı hastalar takibimizin 6. saatinde genelde “koopere-sakin” 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 ve KAH 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, 90, 91). Çalışmamızda ise Grup I'e tramadol HCl operasyonun bitimine yarım saat kala yapıldı, postoperatif solunum depresyonu ve uyanmalarında geçilme olmadı. HKA uyguladığımız olgularımızın hiçbirinde solunum depresyonu saptamadık.

Sidebotham ve ark. (79) 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, 79, 92, 93).

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 (94). Tramadol HCl'nin solunum hızı, SpO₂ ve kan gazı değerlerinde değişikliğe ve hipoksiye yol açmadan yeterli analjezi oluşturduğu ve bu yönüyle bilinen opioidlere belirgin üstünlük sağladığı öne sürülmektedir (30, 94). Çalışmamızda, gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde, 1., 6., 12. ve 24., saatlerdeki değerlerde solunum sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Grup III'de derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Grup IV'de ise derlenme ünitesindeki değerlere göre 1., 6., 12. ve 24 saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 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.

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.

Postoperatif ağrıda klinik çalışmaların bulgularına göre, parenteral deksketoprofenin klinik etkinlik profili, analjezik etki başlangıcının hızı veya kalitesi ve morfinden koruyucu etki bakımından mükemmeldir. Parenteral deksketoprofen 50 mg klinik etkinliği ras-ketoprofen 100 mg I.M. veya IV, diklofenak 70 mg I.M. ve IV (bolus) 100 mg tramadol HCl'nin etkinliği ile benzer bulunmuştur (52, 66,67).

Yapılan bir çalışmada, kurtarma ilacı olarak hastanın kontrolünde analjezi (PCA) morfin pompası bulunmakla birlikte, deksketoprofen 50 mg I.M. enjeksiyonu, ketoprofen 100 mg I.M. enjeksiyonu ya da plasebo uygulanmak üzere randomize edilmiştir (52). Görsel analog ve sözel ölçek puanlarına göre, deksketoprofenin ağrı yoğunluğunu plasebo veya enantiomerik eşdeğer dozda ras-ketopropene göre tutarlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Tüm ölçüm zamanlarında, aktif tedavi ile ortalama ağrı yoğunluğunun plasebodan daima düşük olması, ağrının hafifletilmesinde parenteral

deksketoprofen 50 mg etkinliğinin yüksek olduğunu doğrulamaktadır. İhtiyaç duyulan ortalama kümülatif morfin miktarı, tüm tedavi grupları arasında intramusküler deksketoprofen ile en düşük olmuş, plaseboya göre fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulguyla uyumlu olarak, aktif bileşikler ile morfin kullanımı plaseboya göre yaklaşık 1/3 oranında azalmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır (53). Preklinik çalışmalarda çok daha düşük dozda etkin bulunmasına rağmen, şu anda klinik çalışmalarda deksketoprofenin 25 mg'ı, ketoprofenin 50 mg'ına eşdeğer kabul edilmektedir (50). Deksketoprofenin 25 mg'ı, 12.5 mg'a göre daha etkin bulunmuş, fakat 25 mg ile 50 mg arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır (53). Çalışmamızda derlenme ünitesinde Grup IV'in VAS değerleri, Grup II ve Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). İlerleyen saatlerdeki VAS değerleri, Grup IV'de, Grup I ve Grup II'den daha kısa zamanda azalmıştır. Bu durumda 50 mg Deksketoprofen trometamol'ün VAS değerleri dikkate alındığında analjezik açısından daha avantajlı olduğunu düşünöyoruz.

Etches'in (92) yaptığı çalışmada İV HKA yönteminde kullanılan opioidlere bağlı en sık görölen 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 olduğu bildirilmektedir (30).

Parenteral deksketoprofen 50 mg ile dengeli anestezi, morfinden koruyucu etkisi ile daha iyi uyku kalitesi ve daha az sedasyon sağlamıştır. Daha iyi uyku kalitesi ve daha düşük derecede sedasyona bağlı olarak, deksketoprofen 50 mg tedavisi de tramadol 100 mg' a kıyasla daha iyi analjezi sağlamıştır (52).

Çalışmamızda sedasyon skorları değerlendirildiğinde derlenmedeki ölçümlerde Grup I ve Grup IV'ün skorları aynı iken (derlenmedeki ajite hali; Grup I: 2, Grup II: 6, Grup III: 5, Grup IV:1) Grup II ve Grup III'den anlamlı derecede

düşük bulundu, diğer saatlerdeki karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Derlenme ünitesindeki Grup II ve Grup III hastaların ajitasyonu VAS değerlerinin yüksek olması ile açıklanabilir. İlerleyen saatlerde analjezinin uygulanan tedavi ile artmasıyla ilişkili hastalar “koopere-sakin” olarak gözlemlendi ve bu durum yine Grup I ve Grup IV de daha önce gerçekleşti, 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.

Tramadol HCl ile oluşan bulantı-kusmanın önlenmesi için, genellikle antiemetik ilaçlarla ve yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilir. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif bulantı kusmanın anesteziğin artı etkisi ve cerrahi prosedürler ile de ilişkisi vardır.

Tüm hastalara tramadol HCl uygulaması öncesi profilaktik olarak antiemetik uygulanması bulantı ve kusma insidansını çok düşürmektedir (95). Tramadol HCl'nin yükleme dozunun 5 dk süresince yapılmasının ve bolus dozlarının 2 dk süresince uygulanmasının bulantı kusmayı azaltacağı bildirilmektedir (75, 96). Çalışmamızda bulantı-kusma skalası 2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen ve antiemetik isteyen hastalara 10 mg intravenöz metoklopramid yapılacaktır, sadece Grup I'in derlenme 2, 1. saatte 2 olmak üzere 4 hastasına BKS 2 olduğu için 10 mg IV metoklopramid yapıldı. Hiçbir olguda “tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma” görülmedi. Çalışmamızda literatürlerdeki gibi tramadol HCl'ün en sık görülen yan etkisinin bulantı kusma olduğunu kanıtıyor.

NSAİİ'ler platelet agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler. Postoperatif ağrı kontrolünde deksketoprofenle yapılan çalışmalarda bu tür bir yan etki bildirilmemiştir (50). Ayrıca NSAİİ kullanımında en büyük potansiyel risk gastrointestinal kanamadır. Kemik metastazı nedeni ile 7 gün deksketoprofen kullanan 80 olguda gastrointestinal kanama izlenmemiştir (97). Üç hafta boyunca günde 3 kez 25 mg deksketoprofen uygulanan osteoartritli 181 olguda, yan etki insidansı oldukça düşük bulunmuştur (70). Çalışmamızın verileri bu çalışmalarla uyumludur. Cerrahi süresince ve sonrasında kanaması olan olgu olmadı.

Parenteral deksketoprofen 50 mg ile tedavi, ras-ketoprofen 100 mg, diklofenak 75 mg ve tramadol 100 mg'inkine benzer morfinden koruyucu etki ile ilişkili bulunmuştur. Morfin tüketimindeki azalma, ortopedik cerrahide yaklaşık %33 ve abdominal jinekolojik cerrahide yaklaşık %50 oranındadır (52).

Ortopedik cerrahi sonrasında intramuskuler 50 mg deksketoprofen ve 100 mg ketoprofen uygulanan bir çalışmada, postoperatif opioid tüketimi deksketoprofen grubunda daha az ve ağrı skorları daha düşük bulunmuştur (68).

Daha önce yapılan bir çalışmada deksketoprofen uygulanması, major cerrahi sonrası opioid ihtiyacını yaklaşık % 40 azaltmıştır (52). Çalışmamızda tramadol HCl dozu için, gruplar arasında Grup I ile Grup II arasında istatistiksel anlamda fark yok ($p>0.05$), Grup I ile Grup III ve Grup IV, Grup II ile Grup III ve Grup IV, Grup III ile Grup IV arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.05$). Grup I ile Grup II arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 4.82 oranında azalma göstermektedir, ($p>0.05$). Grup I ile Grup III arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 24.10 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup I ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup I'e göre % 50.61 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup II ile Grup III arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup II'e göre % 20.26 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup II ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup II'e göre % 48.11 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Grup III ile Grup IV arasında kullanılan tramadol HCl dozu grup III'e göre % 34.93 oranında azalma göstermektedir ($p<0.05$). Sonuçlarımıza göre uygulanan günlük 100 mg deksketoprofen trometamol dozu analjezik ve tüketilen tramadol HCl dozu olarak diğer gruplara göre anlamlı derecede üstündür. Bundan dolayı multimodal analjezi kullanımında HKA ile birlikte kullanılacak 100 mg deksketoprofen trometamol, istenilen düzeyde analjezi, en az yan etki ve arzulanan hasta memnuniyeti açısından kullanılabilir doz rejimidir.

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 majör 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 50 mg deksketoprofen trometamol'den günde 100 mg ile birlikte İV HKA yöntemi ile tramadol HCl uygulanması, komplikasyonsuz, yan etki oranı azalmış ve yeterli analjeziyi sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda yardımcı eleman sayısının ve eğitimlerinin yetersizliği nedeniyle yaşadığımız problemlerin tekrarlanmaması için algoloji bilim dalının önderliğinde, cerrahi ekiplerin, anesteziistlerin ve klinik hemşirelerinin sorumluluk almak istedikleri ortak bir "postoperatif analjezi" protokolünün hazırlanarak sistematikleştirilmesinin uygulama için tatmin edici bir aşama olacağı kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Hanania M. Ağrının sırları. Özyalçın S. (Çeviren) s.123-129, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
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. Ağrı tedavisi el kitabı. Erdine S. (Çeviren) s.13-31, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2006.
4. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrı, ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Erdine S (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 91-111.
5. Rawal N. Ağrı; postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S (editör) 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, S holm L, Rotb ll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg* 2002; 95: 1361-1372.
12. Yücel A. 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. Sweneeney C, Bruera E. Ağrı tedavisi el kitabı. Erdine S. (çeviren), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 377-397:
15. Kanner R. Ağrının sırları. Özyalçın S. (Çeviren) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 1-6.
16. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrının sırları. Özyalçın S. (Çeviren) s.26-36, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
17. Önal A. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1-21.
18. Önal A. Ağrı. 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. Ağrı; akut ağrı fizyopatolojisi. Erdine S (editör) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 111-120.
21. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. Proc Natl Acad Sci U S A 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. 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. J Am Osteopath Assoc 2005; 105: 2-7.

26. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. J Am Osteopath Assoc 2002; 102: 15-20.
27. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. AAPS J 2005; 7: 587-591.
28. Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 607-624.
29. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 1918-1919.
30. Keskinbora K, Aydınlı 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. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 1-42.
42. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. J Perianesth Nurs 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. Haşçelik Z. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar. STED 2001: 1
46. Yentür E.A. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar. Ağrı- Bülten 2006: 1
47. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. 2. baskı, İstanbul: Gizben matbaacılık, 2003: 123-150
48. Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaefferbeke T, Dehais J. Where are peripheral analgesics acting? Ann Rheum Dis. 1993; 52: 1-4.
49. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides

nociceptin and nocistatin. *Neurosci. Res.* 2001; 41: 299-332.

50. Barbanoj MJ, Antanijoan RM, Gich I: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 245–262.
51. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675–680.
52. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ: Comparative study of analgesic efficacy and morphinesparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 126–133.
53. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al: Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 46–54.
54. Rosenow DE, Krieken FV, Stolke D, Kursten FW. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 11–19.
55. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing.* 2005; 14: 798–804
56. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974; 2: 656–659.
57. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
58. 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.

59. Kehlet H, Dahl JB: The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.
60. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M: “Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: A double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial” *Eur J Gynaec Oncol* 2003; 24: 181-184.
61. 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.
62. Sinatra R, Chung KS, Silverman DG. An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient-controlled analgesia (PCA) or PCA plus basal infusion in postcesarean-delivery patients. *Anesthesiology* 1989; 71: 502-507.
63. Türkoğlu M. Ağrının tanımlaması ve ölçümü. *Ağrı ve tedavisi*. 1993: 19-27.
64. Mc Kenzie B. PCA. *Anesthesiology* 1988; 69: 1027.
65. 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.
66. Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 1191-1203.
67. Tramer MR, Willams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42: 71-79
68. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G: Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty *Br J Anaesth* 2002; 88: 520-526.

69. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD: Doubleblind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675-680.
70. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmarti R, Artigas R, Torres F, Fornis M, Mauleon D: Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in treatment of oostearthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 74-80.
71. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R, Ugalde FJ, Herruza A, Artigas R, Fernandez F, Torres F, Mauleon D: Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 65-73.
72. 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.
73. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr G, Gottel M et al. Tramadol for treatment of postoperative pain. A comparison of patient-controlled analgesia and continuous infusion. *Anaesthesist* 1990; 39: 513-520.
74. McKenzie R, Rudy T, Tansitira B. Comparison of PCA alone and with continuous infusion on pain relief and quality of sleep. *Anesthesiology* 1990; 73: 787-793.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. Jeffrey A. Grass. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 44-61.
79. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 202-209.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Wood M. Variability of human drug response. *Anesthesiology* 1989; 71: 631-634.
86. Miller RD. *Anesthesia: Acute postoperative pain*. 4th (editor). Churchill Livingstone Inc, New York: 1994: 2327-2344.

87. Yücel A, Erdine S. Akut ağrı mekanizmaları. *Ağrı Dergisi* 1992; 4: 5-11.
88. Kayhan Z. *Klinik Anestezi: Ağrı* 2. Baskı. 1997: 759-787.
89. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji. Narkotik analjezikler*. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 1884-1929.
90. 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.
91. 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.
92. Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth* 1994; 41: 87-90.
93. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994; 10: 52-56.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, Castro A, Camba MA, Busquets C, Herrera J: Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103-110.

6. ÖZGEÇMİŞ

17.05.1980 tarihinde Elazığ'ın Maden ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimimi Maden Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul öğrenimimi Elazığ Mezre Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum.

2006 yılı Kasım ayından beri Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.