



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ
UYGULANAN HASTALARDA POSTOPERATİF
TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN
EKLENMESİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatih YENDİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK**

Ocak-2010

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ
UYGULANAN HASTALARDA POSTOPERATİF
TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN
EKLENMESİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatih YENDİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK**

Ocak-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, eğitimimde büyük emeği olan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez konumun seçiminden başlayarak uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Sıtkı Göksu, Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI, Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK ÇÖÇELLİ, Doç. Dr. Mehmet CESUR, Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK, Yrd. Doç. Dr. Rauf GÜL ve Yrd. Doç. Dr. Levent ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince destekleyici ve yol gösterici tutumlarından dolayı Prof. Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY şahsında tüm kalp damar cerrahisi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, iş arkadaşlığı dışında birçok acı ve tatlı anıları paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yaşantımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere beni getiren rahmetli babama, biricik anneme ve ağabeyime; her zaman yanımda olan sevgili eşim Aslıhan, biricik kızım Doğa harikama ve eşimin ailesine teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Fatih YENDİ

Gaziantep-2010

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı Nedir?	3
2.1.1. Ağrının tanımı	3
2.1.2. Ağrının sınıflandırılması	3
2.1.3. Ağrılı uyarana cevap	3
2.2. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri	3
2.3. Postoperatif Ağrının Farmakolojisi ve Tedavisi	5
2.3.1. Sistemik analjezi uygulamaları	5
2.3.1.1. Opioid analjezikler	5
2.3.1.1.1. Tramadol	7
2.3.1.1.1.1. Tramadolün etki mekanizması	7
2.3.1.1.1.2. Tramadolün farmakokinetik özellikleri	8
2.3.1.1.1.3. Tramadolün farmakolojik etkileri	9
2.3.1.1.1.4. Tramadolün tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılığı	10
2.3.1.1.1.5. Tramadolün uygulama formları ve uygulama yolları	10
2.3.1.1.1.6. Tramadolün postoperatif ağrıda kullanımı	10
2.3.1.2. Opioid olmayan analjezikler	11

2.3.1.3. Adjuvan ajanlar	11
2.3.1.3.1. Deksmetomidin	12
2.3.1.3.1.1. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri	12
2.3.1.3.1.2. Deksmetomidinin farmakodinamik özellikleri	13
2.3.1.3.1.3. Deksmetomidinin farmakolojik etkileri	14
2.3.1.3.1.4. Deksmetomidinin yan etkileri	17
2.3.1.4. Sistemik analjezi uygulama yolları	17
2.3.1.5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)	17
2.3.1.5.1. HKA’de kullanılan kavramlar	18
2.3.1.5.2. HKA kontrendikasyonları	19
2.3.1.5.3. HKA’de kullanılan ajanlar	19
2.3.1.6. Multimodal analjezi	19
2.3.1.7. Rejyonel analjezi yöntemleri	19
2.4. Değerlendirme Metodları	20
2.4.1. Vizüel analog skalası	20
2.4.2. Ramsey sedasyon skalası	20
2.5. Akciğer Volümleri ve Spirometri	21
2.5.1. Spirometri	21
2.5.1.1. Spirometri ile yapılan ölçümde önemli noktalar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44

ÖZET

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA POSTOPERATİF TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN
EKLENMESİNİN ETKİLERİ**

Dr. Fatih YENDİ

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK

Ocak 2010, 51 sayfa

Çalışmamızda, koroner arter bypass operasyonlarında postoperatif tramadol ile tramadol+deksmedetomidinin ağrı kontrolü, sedasyon, hemodinami ve solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya elektif koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi geçirecek ASA II-III, 18-80 yaş grubundaki 40 hasta alındı. Postoperatif dönemde tüm hastalara HKA cihazı bağlanıp, 400 mg tramadol 100 ml %0.9 NaCl içine katılarak 50 mg tramadol yükleme dozu verildi ve hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (Tramadol grubu) 50 mg yükleme dozu verildikten sonra 5 mg/saat infüzyon dozu, 5 mg bolus doz ve 20 dk kilitleme süresi ayarlanıp 24 saat uygulandı. Grup 2'ye (Deksmedetomidin+Tramadol grubu) grup 1'e ek olarak deksmedetomidin yükleme dozu verilmeden 0.4 mcg/kg/saat olacak şekilde iv infüzyon 24 saat yapıldı. VAS değeri 5'in altına indiğinde tramadol infüzyon dozu yarıya düşürüldü. Postoperatif dönemde; hemodinamik veriler, kan gazları, ağrı skorları, sedasyon skorları, solunum fonksiyon testi değerleri ile yan etkiler kaydedildi. Grupların yapılan istatistiksel analizlerinde grup 2'de dinlenme esnasındaki ağrı skorlarında ekstübasyon sonrası 1., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı azalma, öksürme esnasındaki ağrı skorlarında ekstübasyon sonrası 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı azalma ve sedasyon skorlarında ise ekstübasyon sonrası 1., 2., 4., 8. ve 12. saatlerde anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası hemodinamik değerler (KAH, SKB, DKB ve OKB) grup 2'de postoperatif 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Total tramadol tüketiminde ve analjezik istek sayısında grup 2'de anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Yan etki olarak ağız kuruluğu grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası SFT değerlerinde anlamlı olarak fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızda, tramadole eklenen deksmedetomidinin başarılı bir ağrı tedavisi sağladığı, tramadol tüketimini önemli derecede azalttığı görülmüştür. Ayrıca solunumsal ve hemodinamik olarak belirgin yan etki oluşturmadan yeterli sedasyon sağladığı saptanmıştır. Deksmedetomidinin açık kalp cerrahisi sonrası uygulanan ağrı tedavisinde etkin ve güvenilir adjuvan ajan olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: HKA, Deksmedetomidin, Tramadol, CABG, SFT

ABSTRACT**THE EFFECTS OF POSTOPERATIVELY ADDED DEXMEDETOMIDINE TO TRAMADOLE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY BYPASS GREFT SURGERY**

Dr. Fatih YENDİ

Residency Thesis; Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Senem Koruk

January 2010, 51 pages

The aim of this study was to compare the effects of tramadole and tramadole-dexmedetomidine combinations on the pain control, sedation, hemodynamics and respiratory functions. Total of 40 adult patients scheduled for elective coronary arterial by-pass graft surgery (CABG) were enrolled to study. Patients were aged between 18 and 80 years old and all were in ASA II-III status. The surgical procedures were done in routinely. Postoperatively we applied the patient controlled analgesia (PCA) device for analgesic management. Patients were randomized into two groups. All patients received tramadole 50 mg initially. In Group I (Tramadole group) after initial dose, PCA was programmed to 5mg/kg infusion and 5 mg bolus dose with a 20 minutes lock-out period, and continued for 24 hours. In Group II (tramadole-dexmedetomidine group) patients received same doses of tramadole and additionally dexmedetomidine (0.4 µg/kg/h) for 24 hours. We reduced tramadole infusion to half dose when VAS score was 5 or lower. The hemodynamic variables, blood oxygen status, pain and sedation scores, pulmonary functions and adverse effects were recorded for 24 hours in the postoperative period. In Group II the resting period pain scores were statistically lower at the 1st, 8th, 12th, 16th, 20th and 24th hours after extubation; coughing pain scores were lower at 2nd, 4th, 8th, 12th, 16th, 20th and 24th hours after extubation; and sedation scores were higher at 1st, 2nd, 4th, 8th and 12th hours after extubation (p<0.05). The hemodynamic variables (heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure) were lower in tramadole-dexmedetomidine group at 2nd, 4th, 8th, 12th, 16th, 20th and 24th hours postoperatively (p<0.05). Total tramadole consumption and analgesic need were significantly lower in Group II. Dry mouth as an adverse effect was higher in Group II. Pulmonary function tests were similar between groups. In this study, we achieved a successful pain management and reduced tramadole consumption with addition of dexmedetomidine to tramadole. We also concluded that dexmedetomidine could support a satisfactory sedative effect without severe hemodynamic and respiratory adverse effects so it may be a potential and safe adjuvant agent for postoperative pain management in open heart surgery.

Key words: PCA, Dexmedetomidine, Tramadol, CABG, Respiratory function tests.

KISALTMALAR

AC	: Akciğer
AKK	: Aorta Kros Klemp
ASA	: Amerikan Anestezistler Derneği
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
FEV1	: 1. Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
iv	: İntravenöz
im	: İntramusküler
KAH	: Kalp Atım Hızı
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
NA	: Noradrenalin
NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
5-HT	: Serotonin
OKB	: Ortalama Kan basıncı
RSS	: Ramsey Sedasyon Skoru
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SpO₂	: Periferik Arteryel Oksijen Satürasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VAS	: Vizüel Analog Skala
VC	: Vital Kapasite

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri	26
Tablo 2. Her iki gruptaki hastaların cerrahi özellikleri	26
Tablo 3. Grup 1 hastaların hemodinamik verileri ve SpO ₂ değerleri	28
Tablo 4. Grup 2 hastaların hemodinamik verileri ve SpO ₂ değerleri	28
Tablo 5. Her iki gruptaki hastaların kan gazı değerleri	31
Tablo 6. Her iki gruptaki hastaların öksürme esnasındaki VAS değerleri	32
Tablo 7. Her iki gruptaki hastaların dinlenme esnasındaki VAS değerleri	33
Tablo 8. Her iki gruptaki hastaların Ramsey sedasyon değerleri	34
Tablo 9. Her iki gruptaki hastaların FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC (%) ve VC değerleri	35
Tablo 10. Her iki gruptaki hastaların analjezik istek sayısı ve kullanılan tramadol miktarları	35
Tablo 11. Her iki gruptaki hastaların inotrop ihtiyacı, ekstübasyon ve yoğun bakımdan çıkış süresi	36
Tablo 12. Her iki gruptaki hastalarda görülen yan etkiler	36

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1. Tramadolün kimyasal yapısı	7
Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal yapısı	12
Şekil 3. Alfa-2 reseptörde deksmetomidinin etkisi	13
Şekil 4. Vizüel Analog Skala (VAS)	20
Şekil 5. Her iki gruptaki hastaların KAH değerleri	29
Şekil 6. Her iki gruptaki hastaların OKB değerleri	30
Şekil 7. Her iki gruptaki hastaların öksürme esnasındaki VAS değerleri	32
Şekil 8. Her iki gruptaki hastaların dinlenme esnasındaki VAS değerleri	33
Şekil 9. Her iki gruptaki hastaların Ramsey sedasyon değerleri	34
Şekil 10. Her iki gruptaki hastaların analjezik istek sayıları	35
Şekil 11. Her iki gruptaki hastalarda kullanılan tramadol miktarı	36

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Cihazı

SAYFA
18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif dönemdeki ağrı, sempatik sinir sistem aktivitesini artırmaktadır. Bu hastalarda, postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağlanması önemlidir. İyi planlanmış analjezi, postoperatif derlenmeyi hızlandırır ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltır (1).

Açık kalp cerrahisi sonrası hastalarda, operasyona bağlı ağrı insidansı %50'den fazla olup postoperatif morbiditenin sık nedenlerinden biridir (2). Sternotomi sonrası ağrı; intraoperatif doku çekilmesi, interkostal sinir travması, çelik tel sutürler, kostakondral ayrışmalar ve göğüs tüpü gibi faktörlerle ilişkilidir (2-4). Akut ağrı, sempatik sinir sistemi için güçlü bir uyarıcı olduğundan kalp hızı ve kan basıncını dramatik ölçüde arttırabilir. Bu tür bir uyarının kardiyak bir hastada erken postoperatif dönemdeki etkileri ciddi boyutlara çıkabilir. Hem taşikardi, hem de hipertansiyon; miyokardın oksijen dengesi üzerinde olumsuz etki göstererek aritmiler, akut iskemi ve kalp yetersizliği oluşumunu tetikleyebilir. Bu hipertansif ataklar sırasında ise hasta, operasyonda heparinize edilmiş olduğundan postoperatif kanama açısından risk altında kalır (1). Ağrı; öksürmeyi, derin inspirasyonu ve erken mobilizasyonu engellediği için ateletazi ve pnömoniye yol açarak pulmoner fonksiyonları bozar (5).

Silomon ve ark. (6) akut insizyonel ağrının, hastalarda göğüs ekspansiyonunu azaltarak sekresyonların atılamamasına ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına yol açarak pulmoner komplikasyonlara yol açabileceğini ifade etmişlerdir. Bu hastalarda postoperatif ağrının ortadan kaldırılması, hem solunum fonksiyonlarının hızla düzelmesine hem de komplikasyon görülme oranını azaltarak hastanın mobilizasyonuna katkıda bulunduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığını bildirmişlerdir.

Postoperatif ağrı gidermek için en sık kullanılan yöntemler; sistemik ilaç kullanımı ve rejyonal tekniklerdir (7). Rejyonal teknikler, oldukça etkili olmalarına karşın invaziv girişim olmaları ve kardiyak cerrahi sırasında kullanılan yüksek doz heparinin epidural hematoma oluşturabileceği nedeniyle çoğu zaman yapılamamaktadır.

Kalp cerrahisi sonrasında ağrı tedavisi; geleneksel olarak güçlü analjezik etkiye sahip olan opioidlerin parenteral yolla uygulaması ile yapılmaktadır. Opioidlerin kullanımı ile ilişkili yan etkiler özellikle solunum depresyonu, bulantı ve kusma sorun olabilmektedir (8). Shulman ve ark. (9) yaptıkları çalışmada; opioidlerin solunum depresyonu, derin sedasyon, öksürük refleksinin baskılanması, kaşıntı, musküler rijidite ve bulantı-kusma gibi yan etkilere neden olabileceğini ifade etmişlerdir. NSAİİ' in major cerrahi sonrası ağrı tedavisinde tek başlarına yetersiz kalması nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde yeni ilaçlara ve kombinasyonlara gerek duyulmaktadır (10).

Postoperatif dönemde ağrı tedavisine sıklıkla sedasyon uygulanması gerektiği bildirilmiştir (11). Bu olgularda sedatif ajanlar kullanılmadan önce ağrı kontrolü optimize edilmiş olmalıdır. Ancak sedasyon anksiyeteyi baskılayacak ve kas gevşeticiye gereksinim bırakmayacak düzeyde olmalıdır. Yetersiz sedasyon; huzursuzluk, ajitasyon, taşikardi ve hipertansiyona neden olurken sedasyonun aşırıya kaçması da hipotansiyon, respiratuvar eforun azalması, hiperkarbi ve gastrik hipomotiliteye yol açacaktır. Aşırı sedasyon ayrıca mevcut hastalığı da maskeleyerek yoğun bakımda kalış süresini de uzatabilir (11).

Alfa-2 agonist olan deksmedetomidin; sedatif, analjezik ve anksiyolitik etkisi sebebiyle yan etki insidansını artırmadan analjeziklerin etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (12). Bizde, çalışmamızda koroner arter bypass greft cerrahisi geçirecek hastalarda postoperatif HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) yöntemiyle uygulanan intravenöz tramadol ile tramadol-deksmedetomidin kombinasyonunun sedasyona, postoperatif analjezi ihtiyacına, solunum fonksiyon testlerine, ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süresine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Nedir?

2.1.1. Ağrının tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (13).

2.1.2. Ağrının sınıflandırılması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (14).

1. Fizyolojik (kliniğe göre)
2. Süresine göre (akut veya kronik)
3. Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral veya sempatik)
4. Nörofizyolojik mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif, psikosomatik)

2.1.3. Ağrılı uyarana cevap

Ağrı reaksiyonu istemli ve istemsiz olarak ikiye ayrılabilir. İstemli reaksiyonlar; sözle ifade etmek, yüz ifadesi ve geri çekme (yoksunluk) hareketlerini içerir. İstemsiz reaksiyonlar ise otonomiktir, vasküler, visseral ve endokrin cevapları içerir (15).

2.2. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren temelde kutanöz, derin somatik ve visseral olmak üzere 3 bileşenden oluşan akut patolojik bir ağrıdır. Kutanöz bileşen, kutanöz sinirlerin hasarı

ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkan keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Derin somatik bileşen, algojenik maddelerin salgılanması, nosiseptif eşiğin düşmesinin ve kas, fasya, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin sonucu yaygın sızı şeklindeki ağrıdır. Visseral bileşen ise, uygulanan cerrahi girişimlerin uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir (15).

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir (16).

Hasarlı bölgeden gelen uyarılar, istemsiz spinal refleks yanıtlara yol açarak doku zedelenmesi ve çevresindeki kas gruplarında refleks kas spazmına yol açar. Böyle bir yanıt etkin şekilde tedavi edilmezse, azalan tidal hacime ek olarak vital kapasite (VC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve alveolar ventilasyonda azalma meydana gelir. VC, postoperatif ilk 3 saat içinde başlangıç değerinin %40-60'ı kadar düşer (17,18). Kas tespiti ayrıca hastanın öksürmemesine, sekresyonları temizleyememesine yol açar. Bu da atelektazi, pnömoni ve postoperatif pulmoner ve diğer komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlayarak hastanede kalış süresini uzatır (19,20). Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürmenin ve derin solunumun engellenmesi ayrıca küçük hava yollarının kapanmasına ve ventilasyon ile perfüzyon arasındaki ilişkinin bozulmasına yol açarak intrapulmoner şantlara ve hipoksiye neden olur. Bu değişiklikler postoperatif ilk 2 günde çok belirgindir ve ancak 1 hafta içinde ameliyat öncesi duruma döner (20).

Postoperatif ağrı, kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi sorunlara yol açabilir. Şiddetli ağrı; kalp atım hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisindeki artışlar ile aşırı sempatik aktivasyona neden olur. Dolayısıyla kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artış yapar. Bu patofizyoloji; yaşlı, kardiyak bir rahatsızlığı olan hastalarda anjina ağrısı ile ilişkili miyokard iskemisi ve hatta miyokard enfarktüsüne yol açabilir (17).

Postoperatif ağrı, gastrointestinal ve genitoüriner sistem üzerine de etki ederek intestinal sekresyonların ve düz kas sfinkter tonusunun artmasına, intestinal motilitenin ise azalmasına neden olur. Şiddetli ağrıyı takiben sempatik aktivite artışı ile ilgili bu

durum sonucunda gastrik staz, parolitik ileus ve idrar retansiyonu gelişebilir (18). Bu olumsuz etkilerin yanı sıra hareket kısıtlılığına bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış nedeniyle derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir (19).

2.3. Postoperatif Ağrının Farmakolojisi ve Tedavisi

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. Postoperatif etkin bir analjezi için uygun analjezik ajanların, uygun dozda ve doz aralığında hızlı titre edilerek multimodal yöntemlerle uygulanması ve yan etkilerinin tedavi edilmesi gereklidir. Tedavi yöntemleri genel olarak ikiye ayrılır:

1. Sistemik analjezi uygulama yöntemleri
2. Rejyonel analjezi yöntemleri

2.3.1. Sistemik analjezi uygulamaları

Sistemik olarak postoperatif ağrıyı kontrol etmek için sıklıkla şu ajanlar kullanılır (21):

1. Opioidler
2. Opioid olmayan analjezikler
3. Adjuvan ajanlar

2.3.1.1. Opioid analjezikler

Opioid; vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımını ve beyinde ağrının algılanmasını inhibe ederler. Ağrının patofizyolojisine bakılmaksızın orta ve şiddetli ağrı tedavisinde endikedir (21,22). Opioidler etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler (23). Opioid reseptörleri substantia jelatinozada bulunurlar. Bu reseptörler mü (μ), kappa (κ), delta (δ), sigma (σ) ve epsilon (ϵ)' dur. Epsilon reseptörü; hormonal etkilerden, mü reseptörü; supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel

bağımlılık etkilerinden, kappa reseptörü; spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan, sigma reseptörü ise disfori ve halusinyasyonlardan sorumludur (23).

Opioidler etki güçlerine göre zayıf ve güçlü olarak ikiye ayrılır.

Güçlü opioidler: Alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil, morfin, meperidin, oksikodon, hidromorfon, diamorfin, methadon

Zayıf opioidler: Kodein, hidrokodon, dekstropoksifen, tramadol

Opioidler fonksiyonel olarak da agonist, kısmi agonist, agonist-antagonist, antagonist olarak gruplara ayrılırlar.

Agonistler: Alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil, morfin, meperidin, oksikodon, hidromorfon, diamorfin, methadon

Kısmi agonist, agonist-antagonistler: Buprenorfin, butarfanol, nalbufin, pentazosin, ketobemidon, tramadol

Antagonistler: Nalokson, naltrekson (21).

Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma affinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Opioidlerin birçoğunun biyotransformasyonu karaciğerde olur. Klirensleri karaciğer kan akımına bağlıdır (24).

Opioidlerin sistemlere etkileri

Santral sinir sistemi: Santral sinir sistemindeki reseptörlere bağlanarak analjezi, öfori-disfori, sedasyon, solunum depresyonu, öksürük refleksinin baskılanması, miyozis, kaşıntı, kaslar rijidite ve bulantı-kusmaya neden olurlar. Opioid analjezikler ağrının algılanması ve ona karşı yanıtı değiştirirler. Sedasyon sık görülmesine karşın amnezi oluşturmazlar (21).

Solunum sistemi: Opioidler ile solunum depresyonu, beyindeki solunum merkezinin doza bağlı inhibisyonu ile oluşur. Solunum merkezinin karbondioksite karşı duyarlılığı azalarak solunum sayısı azalır. Solunum depresyonu öncesi sedasyon ve somnolans gelişimi uyarıcıdır. Solunum sayısı, tidal volüm ve dakika ventilasyonu olmak üzere tüm fazları deprese eder. Opioidin solunum depresyonu oluşturma riski analjezik potansi ve lipofilik özelliği ile doğru orantılıdır. Zayıf opioidlerle (kodein, tramadol) bu olasılık yok denecek kadar azdır (21).

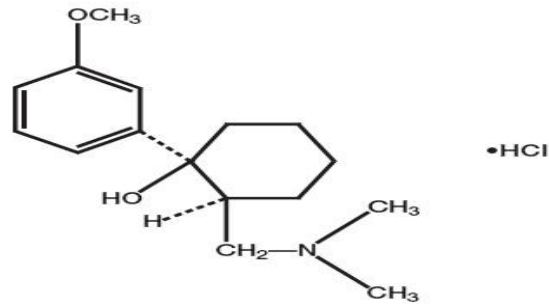
Kardiyovasküler sistem: Periferik vazodilatasyon ve baroreseptör reflekslerin azalmasına neden olarak ortostatik hipotansiyona yol açarlar.

Gastrointestinal sistem: Gastrointestinal motiliteyi azaltarak konstipasyona neden olurlar. Midede motilite, asit salgısı azalır ve mide boşalması gecikir. Safra kanallarının düz kaslarının kasılmasıyla safra koliğine neden olurlar.

Genitoüriner sistem: Parasempatik blokaj sonucu mesane detrusor kasında gevşeme ile idrar retansiyonu oluşabilir.

2.3.1.1.1. Tramadol

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-kloheksonal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (Şekil 1). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alır. Tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotonin (5-HT)' in presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (25). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, yan etki olarak daha az yan etki oluşturması, tramadolün orta-şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (26).



Şekil 1. Tramadolün kimyasal yapısı

2.3.1.1.1.1. Tramadolün etki mekanizması

Opioid mekanizma: Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir (25). Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır (25). Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. O-desmetil tramadol metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır.

Monoaminerjik mekanizma: Tramadol, 5-HT geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Buna karşın NA geri alınımını daha fazla inhibe eder (25). Bu monaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (27). Nalokson ile tramadolün analjezik etkisi sadece %31 geri döndürülebilmiştir (25).

2.3.1.1.1.2. Tramadolün farmakokinetik özellikleri

Emilim: Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama %70'tir. Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu %30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir (27).

Dağılım: Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer ve böbrek) kolay ve yüksek oranda geçer. Oral ve intravenöz uygulama sonrası dağılım volümü 2.7 l/kg'dır (25,26). Plazmada %20 oranında proteine bağlanır. Plasentadan %1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş %0.1'dir (26,28).

Metabolizma: Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. O-desmetil tramadol metaboliti tek aktif metabolittir ve metabolitin oluşumu için sitokrom p450 sisteminin izoenzimi olan spartein oksijenaz (CYP2D6) gereklidir (27).

Eliminasyon: Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz iv veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5.1 ± 0.8 saat (29) iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ 'si 9 saatten fazladır. Günde 4 kez (6 saat ara ile) 100 mg tramadol tedavisinin 48'inci saatinde ana bileşik ve O-desmetil tramadol metaboliti plazmada yaklaşık 2 kat birikir. Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve O-desmetil tramadol metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Kreatinin klirensi <30 ml/dak olan hastalarda toplam günlük tramadol dozu 200 mg'ı (50-100mg/12 saat) aşmamalıdır (26,29). Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma prensibi benimsenmelidir (30). Metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim aktivitesi,

çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır. Bir yaş üzeri çocuklarda tramadolün farmakokinetik parametreleri sağlıklı genç erişkinlerinkine benzerdir (31).

2.3.1.1.1.3. Tramadolün farmakolojik etkileri

Tramadol içerdiği enantiomerlerin kısmen birbirlerini antagonize etmeleri nedeni ile genelde iyi tolere edilir. Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler, baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir (30).

Tramadol, güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu yönünde değerlendirilmektedir (29,30). 12 yıllık klinik deneyimin sunulduğu bir derlemede tramadol kullanımında görülen yan etkilerin çoğunlukla tramadolün opioid etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (32).

Gastrointestinal sistem etkileri: Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile olmaktadır. Tramadolün konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır (26).

Solunum sistemi etkileri: Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Tramadol ve morfinin solunum depresyon etkisi postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. İntravenöz 50 mg tramadolün intravenöz 5 mg morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; morfin grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen satürasyonunda belirgin azalma olmamıştır (33).

Renal yetmezliği olan bir hastada oral uygulama sonrası solunum depresyonu bildirilmiştir (34). Postoperatif dönem solunum depresyonu için riskli olabilir, özellikle yaşlı hastalar ve yüksek doz dikkat gerektirir.

Kardiyovasküler sistem etkileri: Özellikle iv uygulama sonrası periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon nadir de olsa görülebilir. Kısa ve yavaş iv infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenabilir. Miyokard enfaktüsünde ve angina pectoriste aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir.

Ürogenital sistem etkileri: Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Bu yan etkisi

opioid reseptör stimülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisine bağlanmaktadır (35).

Santral sinir sistemi etkileri: Tramadolün yüksek dozda (iv/oral) uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı, konvülziyon eğilimini düşüren ilaçlar (MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, SSRI) ile beraber kullanımı, hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir (36,37). Bu nedenle epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvülziyon eğilimini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

Aşırı doz tramadol: Aşırı doz tramadol alınımında beklenen bulgular, farmakolojik etkinin devamıdır. Yedi zehirlenme merkezinde prospektif olarak yapılan 1 yıllık değerlendirmede (87 olguda) bildirilen en sık yan etkiler; nörolojik (letarji, ajitasyon, sersemlik, konvülziyon, koma, solunum depresyonu), kardiyovasküler (taşikardi, hipertansiyon) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) sistem bulgularıdır. Orta derecede toksisite durumunda opioid etkilerden çok, hafif serotonin sendromu ile ilgili bulgular (ajitasyon, konfüzyon, taşikardi, hipertansiyon) ön planda olmaktadır (38).

2.3.1.1.1.4. Tramadolün tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılığı

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür (27). Olasılığın 1/100000'den az olduğu bildirilmiştir (27,28,37).

2.3.1.1.1.5. Tramadolün uygulama formları ve uygulama yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı tablet-100mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak iv-im (ampul-100 mg), intraartiküler uygulanmaktadır. Parenteral uygulamada iv dozu 1-2 mg/kg'dır. Yan etkileri azaltmak için, uygulamanın emniyetli olan 50-100 mg tramadolün 100 ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesidir. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlanabilir.

2.3.1.1.1.6. Tramadolün postoperatif ağrıda kullanımı

Tramadol, postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Önceleri postoperatif dönemde 24 saatlik zaman diliminde devamlı iv infüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu

yöntemle güçlü opioidlere göre monitörizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedenleri olmuştur (39). HKA yöntemi ile yapılan bir çalışmada tramadol; petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağlaması ve daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır (40). Yapılan bir çalışmada HKA ile uygulanan morfin analjezisine tramadol infüzyonunun eklenmesinin postoperatif analjezi kalitesini artırdığı, morfin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (41).

Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda, tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği çalışmalarda belirtilmiştir (40,42).

Tramadolün analjezik etkinliğinin yeterli olması, solunum depresyonu ve hipoksi riskinin azlığı kardiyak cerrahide de kullanımına yol açmıştır (43). Buna karşın bulantı, kusma gibi yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanan bu yan etkiler (bulantı %30-33, kusma %10-15) sonraki yıllarda daha düşük (%19) bulunmuştur (44).

2.3.1.2. Opioid olmayan analjezikler

Asetaminofen ve NSAİİ içerir. Bu ilaçlar hafif-orta şiddetteki ağrıda tek başlarına, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak için kullanılır (21).

2.3.1.3. Adjuvan ajanlar

Ağrı patofizyolojisinde, diğer ilaçların etkilerini potansiyalize eden ve yan etkilerini azaltan ilaçlara adjuvan analjezik, sekonder analjezik veya koanaljezikler denir. Bunlar başlıca; ketamin, antidepresanlar, antikonvülzanlar, lokal anestezipler, α_2 adrenerjik agonistler (klonidin, deksmedetomidin), kortikosteroidler ve bifosfonatlardır.

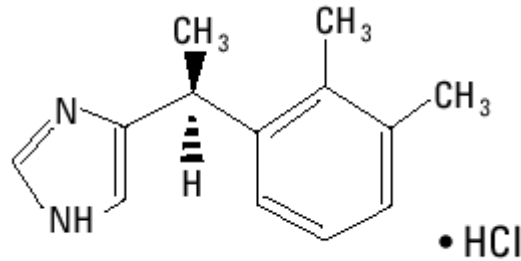
α_2 agonistler etkilerini, beyin sapında ve vazomotor merkezdeki presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerini aktive ederek ve vazomotor merkezi inhibe ederek gösterirler (45). Bu grup içinde apraklonidin, klonidin, deksmedetomidin, α -metilnoradrenalin vardır. α_2 reseptörler, α_1 reseptörlerin aksine büyük ölçüde presinaptik sinir

terminallerinde yerleşmiştir. Bu adrenoreseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu da kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla, α_2 reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ek olarak, vasküler düz kas vazokonstriksiyonu oluşturan postsinaptik α_2 reseptörler içerir. Daha da önemlisi, santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır. Bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (45).

2.3.1.3.1. Deksmetomidin

α_2 agonist olan deksmedetomidin imidazol bileşiği olup, sedatif, analjezik, anksiyolitik, hipnotik, anestezi ajan kullanımını azaltıcı ve sempatolitik etkili bir ajandır. Deksmetomidin, bir α_2 agonist olan medetomidinin D-dimeridir. Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş uygulamalarda α_2 selektif etki görülür. Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda α_1 ve α_2 etkiler bir arada görülür. β adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur.

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 236.7'dir; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir (Şekil 2).



Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal yapısı

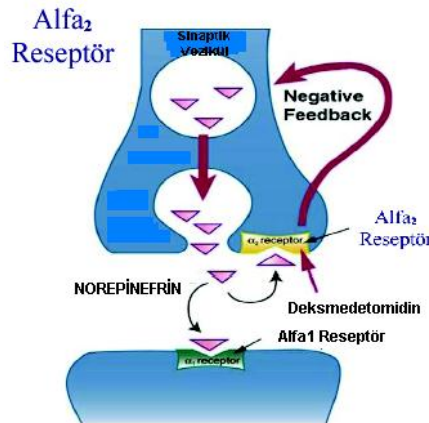
2.3.1.3.1.1. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri

Deksmetomidin, infüzyonunu takiben çok hızlı bir dağılım fazı gösterir. Ortalama dağılım yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Proteinlere bağlanma (albumin, α_1 glikoprotein) oranı %93.7'dir. Bu orana cinsiyet ve

renal patolojinin etkisi yoktur. Bununla birlikte hepatic yetmezliklerde bu oran düşüktür (45). Yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olur. Temel metabolitleri N-glukronidler ve N-metil-O-glukronid'tir. Deksmetomidinin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak önemsenecek kadar az oral biyoyararlanımı vardır. Subkutan veya im uygulamada deksetomidin hızla emilir ve 1 saatte pik değere ulaşır. %95 oranında serum albumin ve α_1 glikoproteine bağlanır. %95 idrar ve %5 feçes yolu ile atılır.

2.3.1.3.1.2. Deksetomidinin farmakodinamik özellikleri

α_2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik α_2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. α_2 adreno reseptörlerin bilinen 3 alt grubu vardır: α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . Bu alt grup reseptörler, G protein bağlantılı reseptörlerdir. Hücresel düzeyde tüm alt grup reseptörler Gi/Go sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını inhibe ve potasyum kanallarını hiperpolarize ederler (Şekil 3) (46).



Şekil 3. Alfa₂ reseptörde deksetomidinin etkisi

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik yerleşimi ile ilgilidir.

Yapılan bir araştırma, norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerin büyük çoğunluğunun α_{2A} alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (47).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik α_2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu, norepinefrin salınımını inhibe eder. Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin α_2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile KAH'nı azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal kordtaki α_2 adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (48). Kan damarındaki periferik α_{2B} reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Nonselektif α_{2A} ve α_{2B} agonistlerinin hızlı enjeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak sistemik vasküler rezistans artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Ancak bu etki geçicidir.

2.3.1.3.1.3. Deksmetomidinin farmakolojik etkileri

Santral sinir sistemi etkileri: Sedatif etkilerini santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modülatörü olarak hizmet eden ve beynin baskın noradrenerjik nükleusu olan locus coreuleus'daki postsinaptik α_2 adrenoreseptörlerini aktive ederek gösterir. Analjezik yanıt ise α_2 agonistlerin nosiseptif yoldaki substans P salınımının bloke edildiği dorsal nöron kökleri düzeyinde gerçekleşmektedir. Bu etkilerin potasyum kanalları aracılığı ile iletimi arttıran inhibitör pertusis toksinine hassas G-proteini aracılığı ile oluşturulduğu sanılmaktadır. Uzun süreli kullanımından sonra tolerans görülebilir. Ancak kısa süreli kullanımlarında tolerans ve bağımlılık ciddi bir problem oluşturmaz (49). Aksine deksmedetomidin, opioid ajanların hızlı detoksifikasyonunda, kokain kesilme sendromunda kullanılmaktadır (50). Deksmetomidin opioidlerden farklı olarak, kesilmesinden sonra hiperaljezi oluşturmaz (51). Deksmetomidinin intraserebral basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, deksmedetomidinin hem düşük hem de yüksek konsantrasyonlarında serebral kan akımını %30 azalttığı gösterilmiştir. Bu azalma infüzyonun sonlandırılmasından sonra en az 30 dakika devam etmektedir (52).

Solunum sistemi etkileri: Solunum depresyonu sedatif ve analjeziklerin uygulanmasında sıkça duyulan bir endişe olmasına rağmen tedavi dozlarında deksmedetomidinin solunumu deprese edici etkisi beklenmez. Bununla birlikte solunum seslerinde azalma, bradipne, dispne, hipoventilasyon ve bronkodilatasyon gözlemlenebilir

(53). Yapılan bir çalışmada; deksmedetomidinin klinik olarak önemli bir respiratuvar depresyon meydana getirmediği, PaCO₂'de az miktarda artış ve solunum depresyonu yapabilen anesteziyelere karşı önemli bir avantaj olduğu gözlemlenmiştir (54). Belleville ve ark. (55) yaptığı çalışmada iv deksmedetomidin ile ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikte dakika ventilasyonunda bir azalma ve PaCO₂'de bir artış olmuştur. Deksmetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PaCO₂'deki maksimal artış 41.9 mmHg'dan 46.1 mmHg'ya çıkmış (p<0.05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60.dk'dan sonra meydana gelmiştir (8.7 lt/dk.-6.3 lt/dk. p<0.05).

Kardiyovasküler sistem etkileri: α_2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, dolaylı olarak da miyokard kontraktilesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif α_2 agonistlerin gelişmesi ile istenen hipnotik analjezik etkiler belirginleşirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır. Deksmetomidinin bolus uygulamalarında görülen hemodinamik değişiklikler bifaziktir. 2 mcg/kg deksmedetomidinin hızlı iv enjeksiyonu kan basıncında uygulama öncesine göre %22 artış ve kalp hızında %27 azalmaya neden olur. Bu değişiklikler enjeksiyondan 5 dakika sonra oluşur. Kan basıncı artışı muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 reseptörler üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Kalp hızı 15 dakika sonra başlangıç hızına döner, kan basıncı ise 1 saat sonra başlangıç değerinin %15 altına iner. Benzer dozda deksmedetomidin im uygulandığında başlangıçtaki kan basıncı artışı görülmez, hem kan basıncı hem de kalp hızındaki değişiklikler bazal değerlerden sadece %10 oranında farklılık gösterir (45).

Deksmetomidinin hem im hem de iv uygulamalarında nadiren de olsa bradikardi ve arrest oluşturabilir. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir (56). Koroner iskemi oluşturulan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin kullanımı ile serum laktat düzeyi, kalp hızı ve katekolamin düzeyinde azalma, endokardiyal-epikardiyal kan akım oranında %35 artma olduğu gösterilmiştir (57).

Endokrin sisteme etkileri: Noradrenalin, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırır (45). Kortizol sentezi üzerine inhibitör

etkisi etomidatın etkisine benzer yolla olur (58). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar. Üriner sistemde diürece neden olur. İdrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır. Serum kreatinini azaltır (59).

Sedatif, anesteziye yardımcı ve analjezik etkileri: Deksmetomidinin sedatif ve hipnotik etkileri; locus coreuleusa, beyindeki predominant nonadrenerjik nukleuslara ve uyanıklığı düzenleyen bölgelere atfedilmektedir. Deksmetomidin doza bağlı hipnotik cevaba neden olmaktadır (60).

İntramusküler deksmedetomidin premedikasyonu uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intraoperatif hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (61).

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuvar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur (62).

Birçok çalışmada deksmedetomidinin, postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofole alternatif olduğu gösterilmiştir (63).

Ayrıca pek çok çalışmada sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında, ventilatör desteğinin sonlandırılması sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir. Bu etki özellikle miyokard iskemisi riski yüksek olan hastalarda yaşam kurtarıcı olabilir (64).

Uzun süreli α_2 agonist kullanımından sonra bu ajanların ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu ortaya çıkabilir. Kesilme sendromu deksmedetomidinin 3 günden daha uzun sürede kullanılmasından sonra görülmektedir (65).

Diğer etkileri: Deksmetomidin postoperatif titremeyi (62,66), intraoküler basıncı ve salivasyonu azaltır (67). Santral ve periferik sempatotolitik aktiviteye sebep olur. Deksmetomidin α_2 reseptörlere klonidine göre 8 kez daha fazla bağlanır. Klonidine göre daha kısa sürede etki eder. İstenmeyen hemodinamik sonuçlardan kaçınmak için ilacın bolus yükleme dozunu 20 dakikada yavaş olarak vermek gerekir. Bu da kalp atımı ve kan basıncında minimal düşüşe ve minimal solunum depresyonuna neden olmaktadır.

2.3.1.3.1.4. Deksmetomidinin yan etkileri

Deksmetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı ve ağız kuruluğudur. Deksmetomidin karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır (68).

2.3.1.4. Sistemik analjezi uygulama yolları

Sistemik olarak ilaçlar en sık im, iv, subkutan, rektal ve oral uygulama yollarıyla verilir.

İntravenöz uygulama: Oral veya im uygulamaya göre daha hızlı minimal etkin analjezik konsantrasyona ulaşılmasına olanak sağlar. Aralıklı bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Aralıklı uygulamada plazma konsantrasyonunda dalgalanmalar olabilir. İnfüzyon ise bu dalgalanmaları önler, kişisel titrasyonu kolaylaştırır. Titre edilmiş yükleme dozu sonrasında, idame dozunda infüzyon uygulaması ile etkin analjezi sağlanabilir. Etkinin hızlı başlaması ile anksiyete ve emosyonel etkiler azalır (10).

2.3.1.5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Yöntem ilk kez 1968 yılında Sechzer tarafından tanımlanmış, ilk ticari alet "Cardiff palliator" ise 1976 yılında klinik kullanıma sunulmuştur. Kişiler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların etkisini minimize etmek ve ilaçların istenmeyen yan etkilerini azaltmak için; önceden doktor tarafından ayarlanmış düşük dozda analjezik ajanı, hastaların ağrı duyduğunda butona basarak kendisinin titre etmesi prensibine dayanır. Yöntemin başarısı nasıl kullanıldığına, hastanın kooperasyonu ve yöntemi anlamasına bağlıdır.

İntravenöz HKA'de hastanın ağrısı azaldığında düğmeye basması da azalacak, ilacın kan konsantrasyonu yükseldiğinde ise hasta düğmeye basmadığı için plazma konsantrasyonu düşecektir. Negatif feedback kontrol mekanizması gibi etki gösterir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltması nedeniyle bugün birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır (69). Temel avantajları; otonomi, uygulamada gecikme olmaması, yüksek etkinlik ve enjeksiyon ağrısının olmamasıdır.

İntravenöz HKA’de solunum depresyon riski düşüktür ve solunum mekaniklerini etkilemediği gösterilmiştir. İleri yaş, uyku apne sendromu, obezite, kafa travması, böbrek yetmezliği, hipovolemi, yüksek bolus doz solunum depresyon riskini artırır (70).

2.3.1.5.1. HKA’ de kullanılan kavramlar

Yükleme Dozu (Loading Dose): Hasta kontrollü analjezi cihazı çalıştırıldığında, hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik miktarıdır.

Bolus Doz (Demand Dose): Hastanın cihaza bağlı bir düğmeye basması sonucu, belli aralıklarla kendisine verebildiği analjezik dozudur.

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time): Hastanın en son aldığı dozun etkisi ortaya çıkana kadar, cihazın hastanın isteklerine yanıt vermediği dönemdir.

Limitler: Emniyeti sağlamak için kullanılır. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler.

Bazal İnfüzyon: Bolus doza ek olarak hastaya sürekli infüzyon şeklinde düşük doz analjezik verilmesidir.

Yeni hasta kontrollü analjezi cihazlarında sabit hızlı infüzyon, infüzyon+bolus ve bolus+istek sayısına göre artırılabilen infüzyon hızı seçenekleri vardır (Resim 1) (69).



Resim 1. Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı

2.3.1.5.2. HKA kontrendikasyonları

- Hastanın reddetmesi
- Psikiyatrik hastalar
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental yada fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Allerji hikayesi

HKA uygulama yolları; genel olarak iv, im, epidural, transdermal olarak uygulanır (69).

2.3.1.5.3. HKA' de kullanılan ajanlar

- Opioidler: Morfin, fentanil, petidin, metadon, hidromorfon, nalbufin, sufentanil, butorfanol, buprenorfin, tramadol
- Lokal Anestezikler: Lidokain, bupivakain, ropivakain (10)

2.3.1.6. Multimodal analjezi

Değişik etki mekanizmasına sahip iki veya daha fazla analjezik ajan ve analjezik yöntemlerin kombine edilmesi olarak tanımlanan multimodal analjezi yöntemi, additif veya sinerjistik etki sağlayarak kullanılan ajanların doz gereksiniminin ve yan etkilerinin azalmasına ve analjezik etkinliğin artmasına sebep olur.

Multimodal analjezide ağrı iletimi çeşitli düzeylerde engellenmektedir. Bu amaçla opioidler, NSAİİ, periferik sinir blokları ve santral sinir blokları kullanılarak daha etkin analjezi sağlanabilir. Yeterli analjezi sağlanmasıyla vücut fonksiyonlarının geri dönüşü hızlanmaktadır (18).

2.3.1.7. Rejyonel analjezi yöntemleri

Rejyonel analjezi yöntemleri arasında: epidural katater uygulaması, paravertebral blok, interkostal blok, kriyoanaljezi, interplevral analjezi ve transkutanöz elektrik stimülasyonu gibi uygulamalar sayılabilir.

2.4. Değerlendirme Metodları

2.4.1 Vizüel analog skalası (VAS)

Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki ekstrem tanımlayıcı kelimesi bulunur (ağrı yok, olabilecek en kötü ağrı, ya da hayal edilebilen en kötü ağrı) (Şekil 4). Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere çizgiyi kesecek şekilde işaret koyması söylenir. İşaret koyamayacak kadar düşükün veya yaşlı hastalarda, bir kalem VAS'ın en düşük düzeyinden diğer ucuna doğru ilerletilirken hastanın başı ile onayladığı noktaya işaret konularak hastanın ağrı şiddeti ölçülebilir (71).



Şekil 4. Vizüel analog skala (VAS)

2.4.2. Ramsey sedasyon skalası (RSS)

Uyanıklık düzeyini ve uyku düzeyini tespit etmeye yarar. Bulgular puanlandırılarak bir skor bulunur. Bu skora göre hastanın sedasyon seviyesi tespit edilmiş olur (72). Puanlama;

Hasta sınırlı, ajite ve/veya huzursuz	1
Hasta koopere, oryante ve sakin	2
Hasta sadece emirlere yanıt verir	3
Hasta uyur, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen yanıt verir	4
Hasta uyur, glabellaya vurma veya yüksek sese yavaş yanıt verir	5
Hasta hiç yanıt vermez	6

şeklinde yapılır.

2.5. Akciğer (AC) Volümleri ve Spirometri

AC volümleri ve solunum fizyolojisi klinik pratikte önemli parametrelerdir. Akciğer fonksiyon bozukluğunun tanısı ve derecesinin belirlenmesinde temel testler, bir spirometre ile VC, FVC ve FEV1' in ölçülmesidir (73).

1. Vital kapasite (VC): Maksimum inspirasyondan sonra derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. Normal değeri ortalama 60-70 ml/kg'dır.

2. Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla akciğerlerden dışarı atılabilen gaz volümüdür. Normal kişide VC'den en fazla 200 ml daha azdır.

3. 1.saniyede zorlu ekspirasyon volümü (FEV1): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun ilk bir saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. AC'in ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren ölçümdür.

2.5.1.Spirometri

AC fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan temel test yöntemi, spirometrik incelemedir (74). Spirometri, zorlu ekspirasyon ve inspirasyon esnasında dinamik akciğer volümlerini ve kapasitelerini ölçer. Akciğerin ne kadar etkin dolduğunu ve boşaldığını, bunun için harcanan zamanı gösterir (75). Spirometri, analjezik etkinliği objektif olarak gösterir (76).

2.5.1.1.Spirometri ile yapılan ölçümde önemli noktalar

Spirometri en iyi hasta otururken yapılır. Hasta;

- Ağızlığı dudaklarının arasına alır. Burun mandalı yerleştirilir ve kaçak olup olmadığı kontrol edilir.
- Derin bir inspirasyon yapar.
- AC tamamen boşalana kadar olabildiğince zorlu ve hızlı ekspirasyon yapar.
- Tekrar nefes alarak rahatlar.
- Manevra, en az üç kere tekrarlanmalıdır.
- Ekspirasyon, çıkarılabilecek hiç hava kalmayana kadar devam etmelidir ve en az 6 saniye sürmelidir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda; 27.11.2008 tarih ve 11-2008 / 206 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alınarak planlandı.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından elektif koroner arter bypass greft cerrahisi nedeniyle kalp akciğer pompası kullanılarak operasyon geçirecek, Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) II-III risk grubunda ve yaşları 18-80 arası olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)<40, Eurokor>7, açık kalp cerrahisi öyküsü olanlar, son 1 ay içinde ciddi enfeksiyon geçirmiş veya aktif enfeksiyonu bulunan, endokrinolojik ve immünolojik yönden hastalığı olan, renal veya hepatik yetmezliği olan, fiziksel ve verbal performansı yeterli olmayıp koopere olamayan, koagülopatisi olan, Kardiyopulmoner Bypass (KPB) süresi>180 dk olan ve intraaortik balon pompası (İABP) takılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar rastgele 20' şer kişilik 2 gruba ayrıldı: Grup 1'e postoperatif 24 saat iv HKA cihazı ile tramadol infüzyonu ve grup 2'ye postoperatif 24 saat iv HKA cihazı ile gönderilen tramadol infüzyonuna deksmedetomidin infüzyonu eklenerek gönderilmesi planlandı.

Cerrahiden bir gün önce hastalara yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verilip yazılı onayları alındı. Hastalara HKA cihazının (Bodygard 575 Pain Manager, Mckinley, Almanya) kullanılması, portabl cihaz ile basit bir spirometri (MIR Spirobank, İtalya) uygulaması ve postoperatif ağrı şiddetinin değerlendirileceği VAS puanlama sistemi anlatıldı.

Preoperatif dönemde hastalara oturur pozisyonda portabl spirometri aleti (MIR Spirobank, İtalya) ile solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. Hastaların preoperatif Zorlu Vital Kapasite (FVC), 1. saniye Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV₁), FEV₁/FVC (%) ve Vital Kapasite (VC) ölçümleri yapılarak değerleri kaydedildi.

Hastaların operasyondan 2 saat önce 10 mg im diazepam (Diazem®, Deva) ile premedikasyonu yapıldı.

Operasyon masasına alınan hastaların standart D II derivasyonundan EKG, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) Siemens SC 7000 monitörü ile ölçüldü ve preoperatif değer olarak kaydedildi. Hastalara sağ el antekubital fossa veni ve sağ el sırtında uygun bir venden iki adet 18 G branül ile damar yolu açıldı. 5-10 ml/kg/saat hızında %0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu ve kan gazı analizi için uygun radial arter seçildi. Elin kanlanması kollateral dolaşımın yeterliliği Allen testi ile değerlendirildikten sonra dominant olmayan koldaki radial artere 20 G branül yerleştirildi. Bütün hastalara idrar sondası takıldı ve idrar çıkışı takip edildi.

Anestezi indüksiyonunda her iki gruptaki hastalara 0.2 mg/kg etomidat (Etomidate-Lipuro®, Braun, Almanya), 3-5 mcg/kg fentanil (Fentanyl®, Abbott, ABD) ve 0.05-0.1 mg/kg midazolam (Dormicum®, Roche, Fransa) verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasından sonra 0.1mg/kg vekuronyum bromid (Norcuron®, Organon, Hollanda) ile kas gevşemesi sağlandı. Hastalar %100 oksijen ile 3 dk maske ile ventile edildi. Entübasyondan sonra sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon yapıldı. Her iki gruba anestezi idamesinde %50 oksijen, %50 hava karışımı içerisinde %0.8-1.2 konsantrasyonda izofluran (Forane likid®, Abbott, İngiltere) kullanıldı. Hastalara gerektiği zaman 0.05 mg/kg vekuronyum bromid ve 1 mcg/kg fentanil verildi. Kalp-akciğer pompası süresince izofluran kapatılıp 30 dakika arayla 0.02 mg/kg midazolam, 0.05 mg/kg vekuronyum bromid ve gerektiğinde 1mcg/kg fentanil idame edildi. Kalp-akciğer pompası çıkışı kan basıncı yükselmeye başladığında izofluran ile idameye devam edildi. KPİ çıkışında %100 oksijen verilen hastalara KPİ' dan çıktıktan sonra oksijen %50 düşürüldü ve cerrahinin sonuna kadar her iki grup %50 oksijen ile ventile edildi.

Hastalar operasyon odasından kalp-damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine entübe (ambu eşliğinde) ve monitörize olarak transport edildi. Transfer sırasında %100 oksijen ile ventile edilen hastalar yoğun bakımda Siemens Servo İ modellenli ventilatöre bağlandı. Tidal volüm 8-10 ml/kg, solunum sayısı 12/dk, PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) 0-5 cm-H₂O ve Paw (Airway pressure) max 25 cm-H₂O olacak

şekilde CMV (Controlled Mode Ventilation) volüm kontrol modunda ventilasyonu sağlandı. Hastalar yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra grup 1'e iv 50 mg tramadol (Contramal[®], Abdi İbrahim) yükleme dozundan sonra 5 mg/saat sürekli infüzyon dozu, 5 mg bolus doz ve 20 dk kilitleme süreli HKA cihazı ile (100 ml %0.9'luk NaCl içine 400 mg tramadol) iv tramadol 24 saat uygulandı. Grup 2' ye ise iv 50 mg tramadol (Contramal[®], Abdi İbrahim) yükleme dozundan sonra 5 mg/saat sürekli infüzyon dozu, 5 mg bolus doz ve 20 dk kilitleme süreli HKA cihazı ile (100 ml %0.9'luk NaCl içine 400 mg tramadol) iv tramadol + 0.4 mcg/kg/saat deksmedetomidin (Precedex[®], Abbott) iv sürekli infüzyonu 24 saat gönderildi. Hastaların ekstübasyon sonrası takiplerinde VAS değeri 5'in altına düştüğünde tramadol infüzyon dozu yarıya düşürüldü. Hastaların entübasyon süresince ağrısının olduğunu düşündüren belirtilerin gözlenmesi durumunda (taşikardi, hipertansiyon, terleme, ajitasyon) yoğun bakım ünitesindeki görevli aynı hekim tarafından hastada takılı olan HKA cihazının butonuna basılarak bolus doz analjezi yapıldı. Hastaların tam olarak anestezi maddenin etkisinden kurtulması ve kas gücünün geri dönüşünü takiben ekstübasyon kriterlerinin sağlanması (uyanık ve iletişim sağlanması, larengeal reflekslerin tam olarak dönmesi, PaCO₂<45 mm-Hg, %40 FiO₂ ile PaO₂>100 mm-Hg üzerinde olması, pH=7.35-7.45 olması, yeterli hemostas drenaj<100 ml/saat) durumunda ekstübe edildi.

Hastaların postoperatif dönemde 24 saat boyunca kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve operasyonda yerleştirilen radial arter kanülünden intraarteriyel olarak sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve arteriyel kan gazı değerleri takip edildi ve 0.(Y.B. geliş), 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde yapılan ölçümler kaydedildi.

Analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi için hastaların ekstübasyon sonrası 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde dinlenme ve öksürme esnasındaki VAS değerlendirilmesi yapıldı ve ağrı skorları kaydedildi.

Sedasyon değerlendirilmesinde Ramsey sedasyon skoru kullanılarak ekstübasyon sonrası 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastaların ekstübasyon sonrası 2., 6., 12. ve 24. saatlerde portabl spirometre ile oturur pozisyonda SFT yapılarak FVC, FEV₁, FEV₁/FVC (%) ve VC değerleri kaydedildi.

Postoperatif 24 saat içinde hastalara iv HKA cihazı ile uygulanan tramadolün kullanılan miktarı ve HKA cihazının butonuna basılarak gerçekleştirilen analjezi istek sayısı kaydedildi.

Hastaların yoğun bakıma gelişinden ekstübe edildiği zamana kadar geçen süre ekstübasyon süresi ve yoğun bakıma gelişinden servise çıkarıldığı zamana kadar geçen süre yoğun bakımdan çıkış süresi olarak belirlendi, değerlendirildi ve kaydedildi.

Postoperatif ilk 24 saat içerisinde hastalarda gelişen yan etkiler (bulantı, kusma, solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu) kaydedildi. Hastalarda bulantı, kusma geliştiğinde iv metoklopramid, bradikardi (nabız 50/dk altı) geliştiğinde iv 0.5 mg atropin ve hipotansiyon geliştiğinde (giriş tansiyonunun %20'nin üzerinde azalması) inotrop ilaç infüzyonu ve 5 ml/kg %0.9 NaCl ile iv sıvı replasmanı uygulandı.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmamasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların tekrarlı ölçümlerinde, ölçümün zaman içerisindeki seyrinin gruplar arasında farklı olup olmadığını incelemeye tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Demografik ve cerrahi özellikler açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1,2).

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2
Hasta sayısı (n)	20	20
Yaş (yıl)	56.95 \pm 6.95	58.60 \pm 6.32
Cinsiyet (E/K)	9/11	13/7
Boy (cm)	160.70 \pm 8.28	162.75 \pm 7.15
Ağırlık (kg)	71.40 \pm 11.15	73.15 \pm 8.21
ASA (II/III)	4/16	6/14
Euroskor	4.20 \pm 1.24	4.65 \pm 1.09
EF (%)	57.50 \pm 5.26	54.55 \pm 5.66

Tablo 2. Her iki gruptaki hastaların cerrahi özellikleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2
Damar sayısı (1/2/3/4)	1/9/7/3	2/5/8/5
Operasyon süresi (dk)	260.75 \pm 35.55	279.75 \pm 31.64
KPB süresi (dk)	91.55 \pm 27.91	96.25 \pm 27.27
AKK süresi (dk)	75.15 \pm 28.00	74.80 \pm 24.90

Postoperatif dönemde, her iki grup arası karşılaştırmada KAH grup 2’de grup 1’e kıyasla 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Şekil 5) (Tablo 3,4). Grup içi karşılaştırma yapıldığında grup 1’de KAH değerleri hastanın yoğun bakım ünitesine geliş saatine göre (0. saat) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Grup 2’de ise KAH değerleri hastanın yoğun bakım ünitesine geliş saatine göre (0.saat) 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4).

Postoperatif dönemde, her iki grup arası karşılaştırmada SKB’nda 2., 4., 8., 12., 16., 20., ve 24. saatlerde grup 2’ de grup 1’e kıyasla anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4).

Grup içi karşılaştırmada grup 1'de postoperatif SKB değerlerinde yoğun bakıma geliş saatine kıyasla anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Grup 2'de ise SKB değerlerinde yoğun bakıma geliş saatine göre postoperatif 1., 2., 4., 8., 12.,16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4).

Postoperatif dönemde DKB değerlerinde her iki grup arası karşılaştırmada grup 2'de grup 1'e kıyasla 2., 4., 8., 12., 16., 20., ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4). Grup içi karşılaştırma yapıldığında grup 1'de DKB değerlerinde yoğun bakıma geliş saatine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Grup 2'de ise DKB değerlerinde yoğun bakıma geliş saatine göre postoperatif 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4).

Postoperatif dönemde her iki grup arası karşılaştırmada OKB değerlerinde 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde grup 2'de grup 1'e kıyasla anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Şekil 6) (Tablo 3,4). Grup içi karşılaştırma yapıldığında grup 1'de OKB değerlerinde yoğun bakıma geliş saatine göre (0.saat) anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Grup 2'de ise OKB'nda 0.saate göre postoperatif 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4). Hemodinamik verilerdeki (KAH, SKB, DKB ve OKB) düşüklük istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen bu düşme yoğun bakıma geliş saati değerinin %20'sini aşmamıştır. Hemodinamik değerler fizyolojik sınırlarda seyretmiştir (Tablo 3,4).

Postoperatif dönemde gruplar arası karşılaştırmada SpO_2 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Grup içi karşılaştırmada SpO_2 değerinde grup 1'de 0.saate göre postoperatif 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı oranda azalma saptanırken ($p<0.05$) (Tablo 3,4); grup 2'de ise 0.saate göre postoperatif 1., 2., 12., 20. ve 24. saatlerde anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3,4). Ancak SpO_2 'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen SpO_2 değerleri 96.9 ile 98.6 arasında seyretti (Tablo 3,4).

Tablo 3. Grup 1 hastaların hemodinamik verileri ve SpO₂ değerleri (aritmetik ortalama ± standart sapma)

	KAH (atım/dk)	SKB (mm Hg)	DKB (mm Hg)	OKB (mm Hg)	SpO₂ (%)
Opr.Öncesi (Preop)	81.2±9.4	160.5±13.5	93.6±6.0	115.5±8.2	98.2±0.4
(Y.B.Geliş) 0.saat	90.9±9.0	122.6±9.1	69.3±10.5	87.0±9.1	98.6±0.6
Postop. 1.saat	86.3±6.1	122.4±11.3	69.0±10.0	86.8±9.7	98.6±0.6
Postop. 2.saat	89.4±7.0	119.1±12.4	70.4±8.9	86.7±9.3	98.5±0.6
Postop. 4.saat	91.9±6.4	120.4±9.9	71.6±7.9	87.9±7.7	98.2±0.7
Postop. 8.saat	93.8±7.8	121.4±9.2	73.5±8.0	89.5±7.8	98.0±0.6
Postop. 12.saat	92.5±5.1	118.5±9.7	72.2±6.6	87.7±6.9	97.5±0.8 #
Postop. 16.saat	93.4±6.7	120.3±9.8	70.7±7.4	87.2±7.3	97.4±0.7 #
Postop. 20.saat	92.9±5.3	119.8±10.3	72.3±9.5	88.2±9.1	97.1±0.7 #
Postop. 24.saat	89.9±6.9	122.5±8.7	73.1±6.6	89.5±6.9	97.0±0.7 #

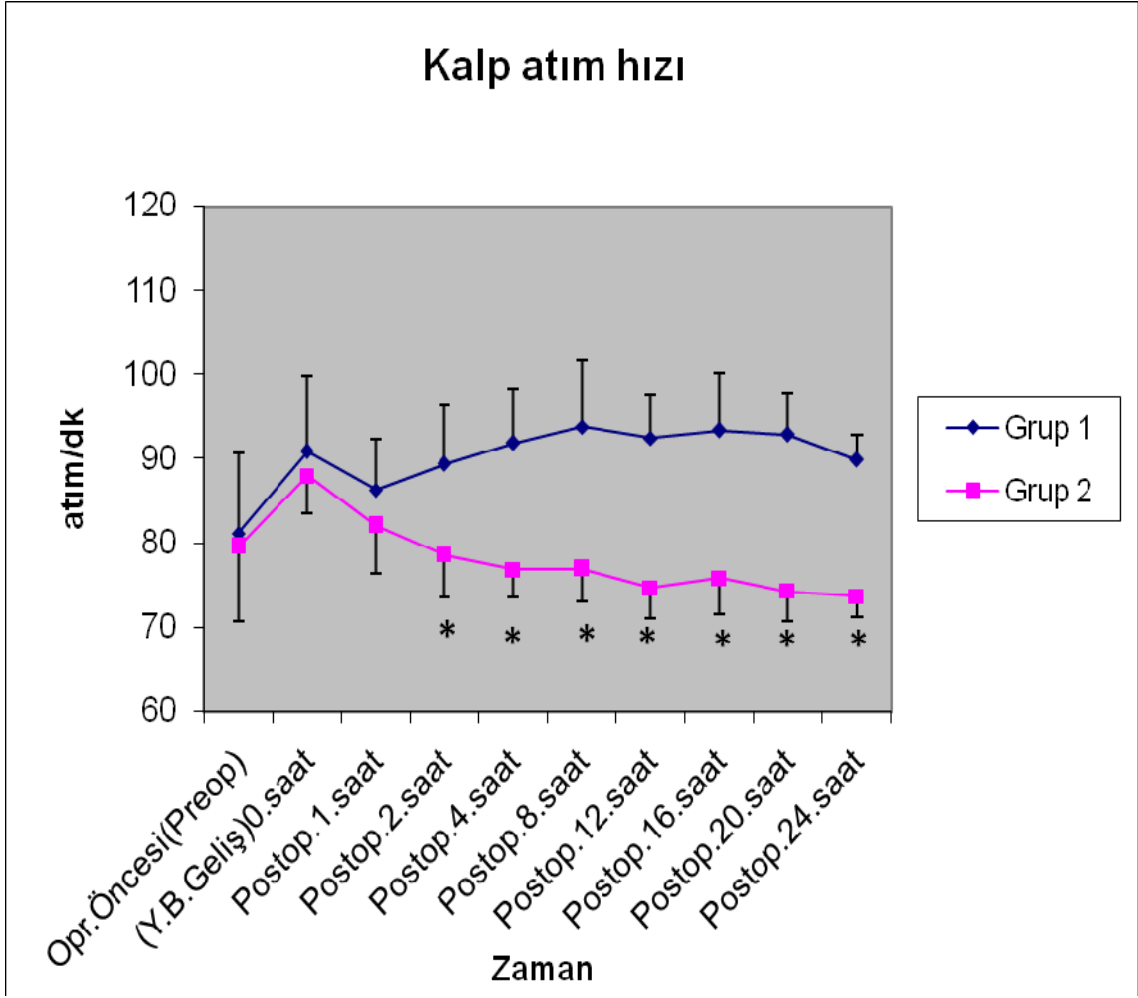
Grup içi p<0.05

Tablo 4. Grup 2 hastaların hemodinamik verileri ve SpO₂ değerleri (aritmetik ortalama ± standart sapma)

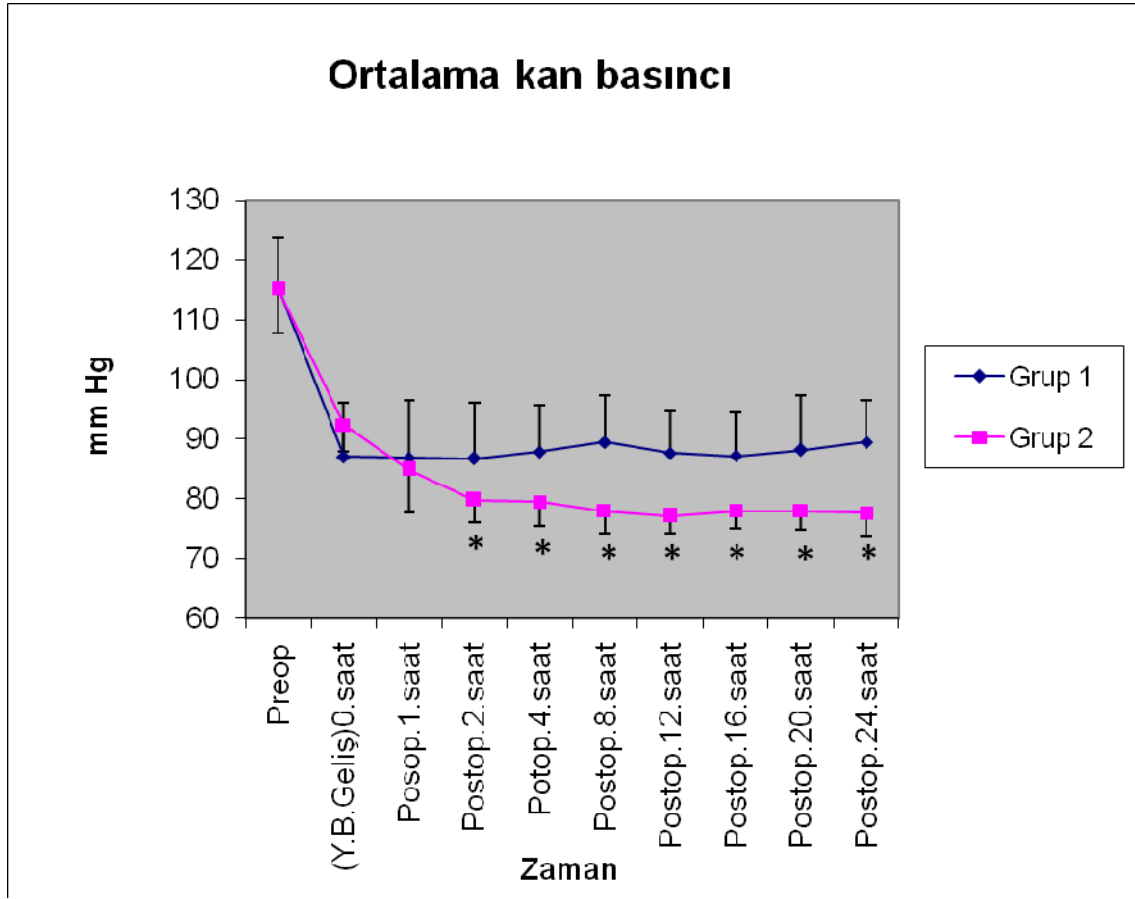
	KAH (atım/dk)	SKB (mm Hg)	DKB (mm Hg)	OKB (mm Hg)	SpO₂ (%)
Opr. Öncesi (Preop)	79.6±8.9	159.9±12.6	93.2±5.4	115.1±7.4	98.1±0.2
(Y.B.Geliş) 0.saat	88.0±4.5	128.1±4.1	74.7±5.0	92.4±4.5	98.3±0.4
Postop. 1.saat	82.1±5.7 #	117.7±8.4 #	68.6±6.6 #	84.9±7.1 #	98.3±0.4 #
Postop. 2.saat	78.6±5.0 *#	110.8±4.2 *#	64.4±4.1 *#	79.8±3.8 *#	98.3±0.4 #
Postop. 4.saat	76.8±3.3 *#	110.6±3.6 *#	64.0±4.5 *#	79.5±4.0 *#	98.1±0.3
Postop. 8.saat	76.9±3.8 *#	109.2±4.7 *#	62.5±4.3 *#	78.0±3.7 *#	98.0±0.5
Postop. 12.saat	74.7±3.6 *#	107.8±3.2 *#	61.7±3.3 *#	77.1±2.9 *#	97.7±0.5 #
Postop. 16.saat	75.8±4.2 *#	109.3±4.3 *#	62.2±3.4 *#	78.0±2.9 *#	96.9±2.4
Postop. 20.saat	74.3±3.6 *#	109.2±3.4 *#	62.5±3.4 *#	78.0±3.1 *#	97.1±0.2 #
Postop. 24.saat	73.7±2.5 *#	108.8±3.3 *#	62.2±4.7 *#	77.7±4.0 *#	97.1±0.2 #

* Gruplar arası p<0.05

Grup içi p<0.05



Şekil 5. Her iki gruptaki hastaların KAH değerleri
* Gruplar arası $p < 0.05$



Şekil 6. Her iki gruptaki hastaların OKB değerleri

* Gruplar arası $p < 0.05$

Postoperatif dönemde, her iki grup arası kan gazı değerlendirilmesinde pH ölçümleri 1., 2., 4., 20. ve 24. saatlerde her iki grup arasında istatistik olarak farklı ($p < 0.05$) (Tablo 5) çıkmış olsa da 7.38 ile 7.41 arasındaydı. Grup içi kıyaslamada pH ölçümlerinde 0. saate göre grup 1 ve grup 2’de anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Postoperatif dönemde, her iki grup arası PO_2 ölçümleri grup 1’de grup 2’ye kıyasla 0., 2. ve 8. saatlerde anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 5). Grup içi kıyaslamada PO_2 ölçümleri grup 1’de 0. saate göre postoperatif 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı bir fark bulunurken ($p < 0.05$) (Tablo 5); grup 2’de anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Postoperatif dönemde her iki grup arası PCO_2 ölçümleri postoperatif 12. saatte grup 2’de grup 1’e kıyasla anlamlı oranda düşük saptandı (36.2 ± 2.6 mm-Hg vs 38.8 ± 4.1 mm-Hg) ($p < 0.05$) (Tablo 5). Ancak bu değerler fizyolojik sınırlar içindeydi.

Grup içi kıyaslamada PCO₂ ölçümlerinde grup 1 ve grup 2’de anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Her iki gruptaki hastaların kan gazı değerleri (aritmetik ortalama ± standart sapma)

		pH	PO ₂ (mm Hg)	PCO ₂ (mm Hg)
Opr.Öncesi (Preop)	Grup-1	7.38±0.16	89.5±6.3	35.4±5.4
	Grup-2	7.38±0.21	86.5±7.6	36.0±3.1
(Y.B.Geliş). 0.saat	Grup-1	7.38±0.44	123.4±31.6 *	35.2±5.3
	Grup-2	7.38±0.27	98.1±12.8	35.9±4.5
Postop. 1.saat	Grup-1	7.41±0.38 *	127.6±55.8	34.8±4.2
	Grup-2	7.38±0.21	95.9±9.6	36.1±3.4
Postop. 2.saat	Grup-1	7.41±0.42 *	123.8±38.8 *	35.2±4.7
	Grup-2	7.38±0.19	93.2±1.4	35.7±3.6
Postop. 4.saat	Grup-1	7.41±0.51 *	103.6±22.4 #	35.1±4.5
	Grup-2	7.38±0.12	92.7±10.9	36.5±3.6
Postop. 8.saat	Grup-1	7.39±0.57	101.2±14.3 *#	36.8±6.2
	Grup-2	7.38±0.19	89.1±9.9	37.7±2.1
Postop. 12.saat	Grup-1	7.39±0.4	95.9±199 #	38.8±4.1
	Grup-2	7.38±0.13	93.7±15.2	36.2±2.6 *
Postop. 16.saat	Grup-1	7.40±0.37	95.7±16.0 #	38.2±3.8
	Grup-2	7.38±0.18	91.9±12.3	36.9±2.4
Postop. 20.saat	Grup-1	7.40±0.33 *	91.1±13.8 #	38.4±4.0
	Grup-2	7,38±0.17	92.8±10.6	37.1±2.3
Postop. 24.saat	Grup-1	7.40±0.31 *	87.9±10.0 #	38.6±4.4
	Grup-2	7.38±0.13	89.5±9.3	37.0±2.7

* Gruplar arası p<0.05

Grup içi p<0.05

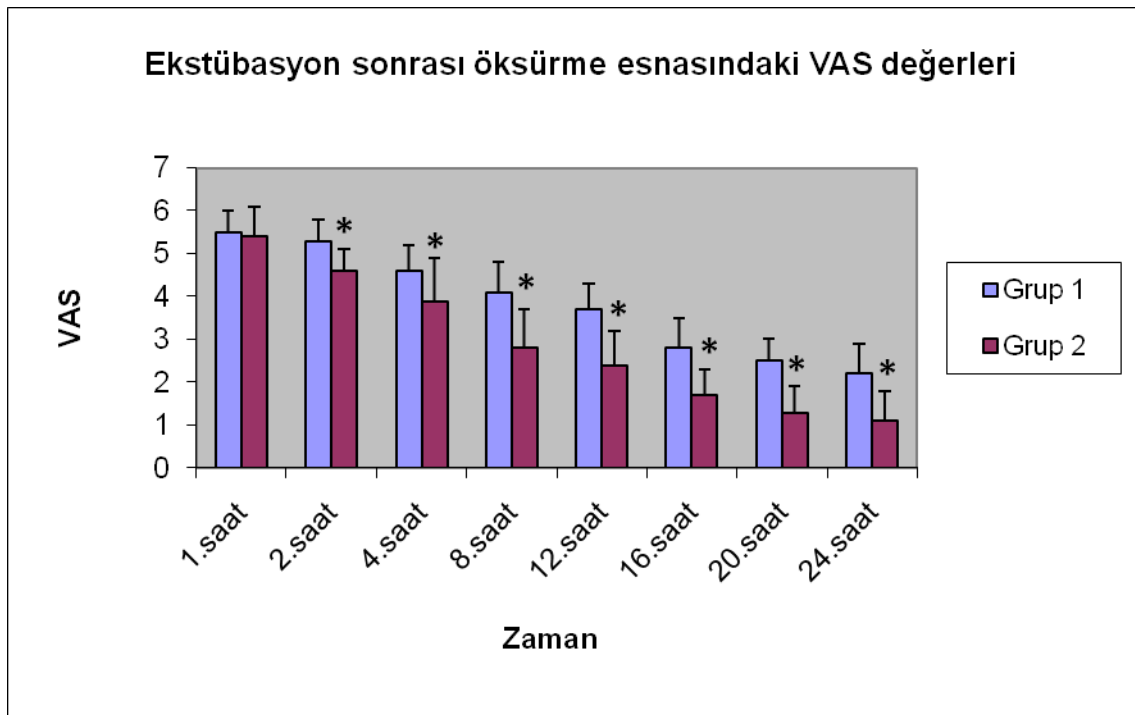
Her iki grup arasında ekstübasyon sonrası öksürme esnasındaki VAS değeri 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde grup 2’de grup 1’e kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05) (Şekil 7) (Tablo 6). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da 1. saate kıyasla takip eden saatlerde VAS değerlerinde anlamlı oranda azalma saptandı (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası öksürme esnasındaki VAS değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2
Ekst.sonrası 1.saat	5.5 \pm 0.5	5.4 \pm 0.7
Ekst.sonrası 2.saat	5.3 \pm 0.5	4.6 \pm 0.5 *#
Ekst.sonrası 4.saat	4.6 \pm 0.6 #	3.9 \pm 1.0 *#
Ekst.sonrası 8.saat	4.1 \pm 0.7 #	2.8 \pm 0.9 *#
Ekst.sonrası 12.saat	3.7 \pm 0.6 #	2.4 \pm 0.8 *#
Ekst.sonrası 16.saat	2.8 \pm 0.7 #	1.7 \pm 0.6 *#
Ekst.sonrası 20.saat	2.5 \pm 0.5 #	1.3 \pm 0.6 *#
Ekst.sonrası 24.saat	2.2 \pm 0.7 #	1.1 \pm 0.7 *#

* Gruplar arası p<0.05

Grup içi p<0.05



Şekil 7. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası öksürme esnasındaki VAS değerleri
* Gruplar arası p<0.05

Her iki grup arasında ekstübasyon sonrası dinlenme esnasındaki VAS değeri 1., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde grup 2’de grup 1’e kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05) (Şekil 8) (Tablo 7).

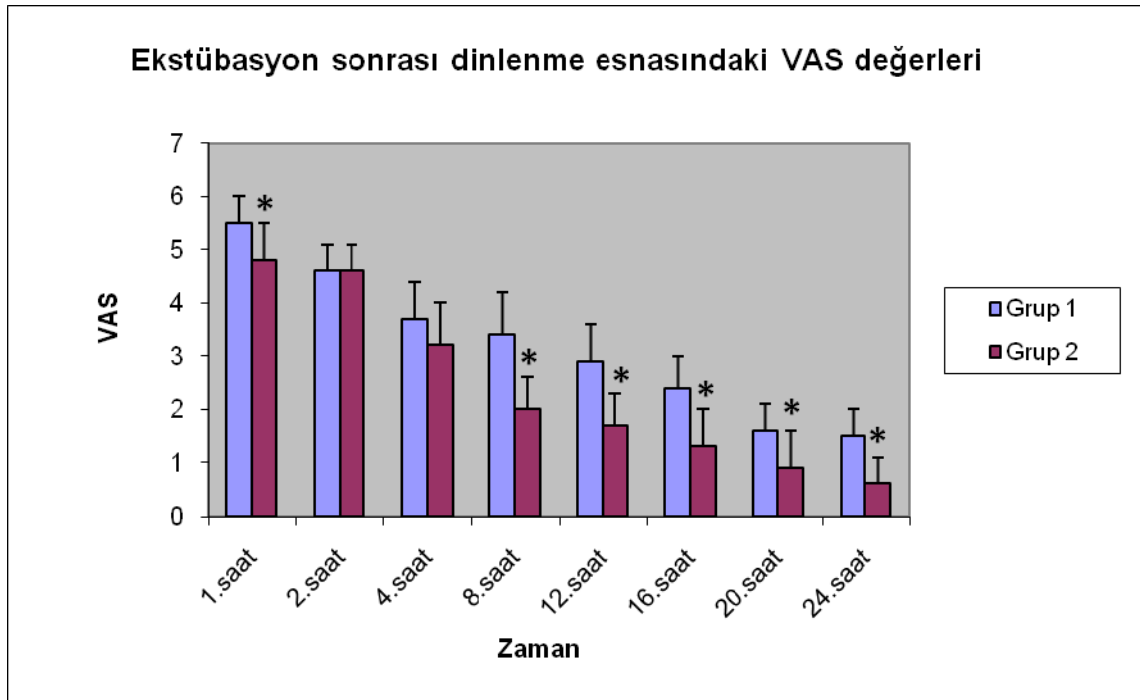
Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da ekstübasyon sonrası 1. saate kıyasla takip eden saatlerde dinlenme esnasındaki VAS değerlerinde anlamlı oranda azalma saptandı (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası dinlenme esnasındaki VAS değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2
Ekst.sonrası 1.saat	5.5 \pm 0.5	4.8 \pm 0.7 *
Ekst.sonrası 2.saat	4.6 \pm 0.5 #	4.6 \pm 0.5
Ekst.sonrası 4.saat	3.7 \pm 0.7 #	3.2 \pm 0.8 #
Ekst.sonrası 8.saat	3.4 \pm 0.8 #	2.0 \pm 0.6 *#
Ekst.sonrası 12.saat	2.9 \pm 0.7 #	1.7 \pm 0.6 *#
Ekst.sonrası 16.saat	2.4 \pm 0.6 #	1.3 \pm 0.7 *#
Ekst.sonrası 20.saat	1.6 \pm 0.5 #	0.9 \pm 0.7 *#
Ekst.sonrası 24.saat	1.5 \pm 0.5 #	0.6 \pm 0.5 *#

* Gruplar arası p<0.05

Grup içi p<0.05



Şekil 8. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası dinlenme esnasındaki VAS değerleri

* Gruplar arası p<0.05

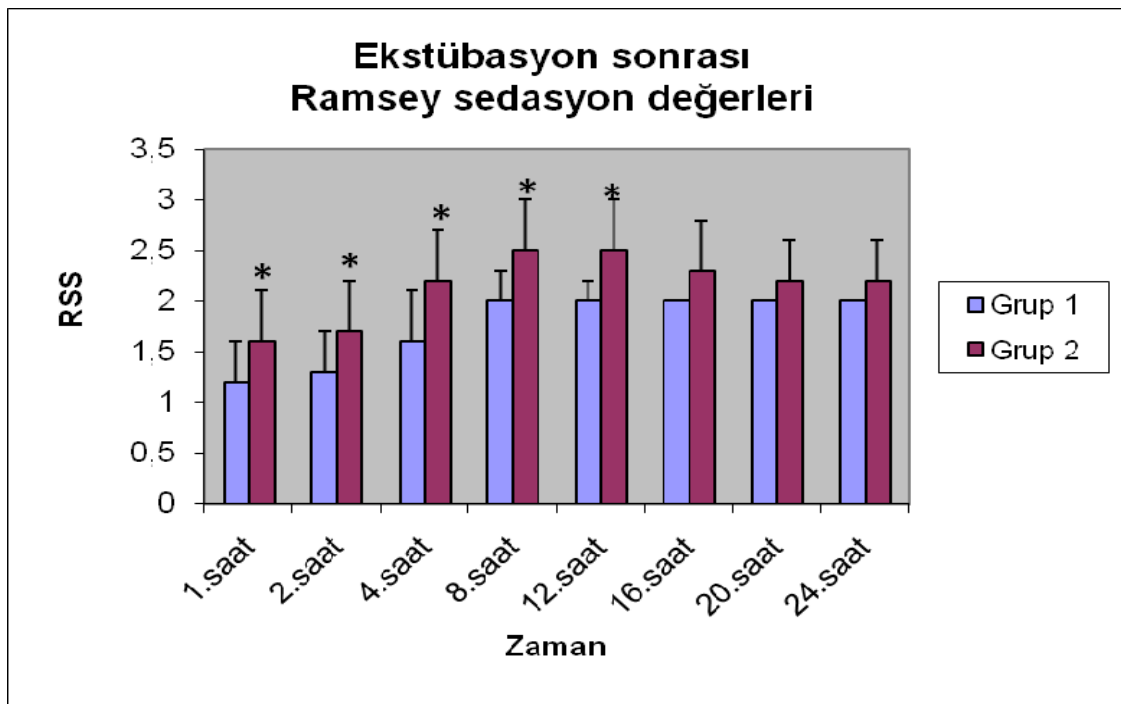
Her iki grup arasında Ramsey sedasyon skoru karşılaştırıldığında ekstübasyon sonrası 1., 2., 4., 8. ve 12. saatlerde grup 2' de grup 1' e kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 9) (Tablo 8). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da 1. saate kıyasla takip eden saatlerde Ramsey sedasyon skorunda anlamlı oranda yükselme saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası Ramsey sedasyon değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2
Ekst.sonrası 1.saat	1.2 \pm 0.4	1.6 \pm 0.5 *
Ekst.sonrası 2.saat	1.3 \pm 0.4	1.7 \pm 0.5 *
Ekst.sonrası 4.saat	1.6 \pm 0.5 #	2.2 \pm 0.5 *#
Ekst.sonrası 8.saat	2.0 \pm 0.2 #	2.5 \pm 0.5 *#
Ekst.sonrası 12.saat	2.0 \pm 0.2 #	2.5 \pm 0.5 *#
Ekst.sonrası 16.saat	2.0 \pm 0.0 #	2.3 \pm 0.5 #
Ekst.sonrası 20.saat	2.0 \pm 0.0 #	2.2 \pm 0.4 #
Ekst.sonrası 24.saat	2.0 \pm 0.0 #	2.2 \pm 0.4 #

* Gruplar arası p<0.05

Grup içi p<0.05



Şekil 9. Her iki gruptaki hastaların ekstübasyon sonrası Ramsey sedasyon değerleri

* Gruplar arası p<0.05

Preoperatif ve ekstübasyon sonrası her iki grup arasında solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında FEV1, FVC, FEV1/FVC (%) ve VC değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da FEV1, FVC ve VC değeri preoperatif değere göre ekstübasyon sonrası 2., 6., 12. ve 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0.05$) (Tablo 9), FEV1/FVC (%) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Her iki gruptaki hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC (%) ve VC değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

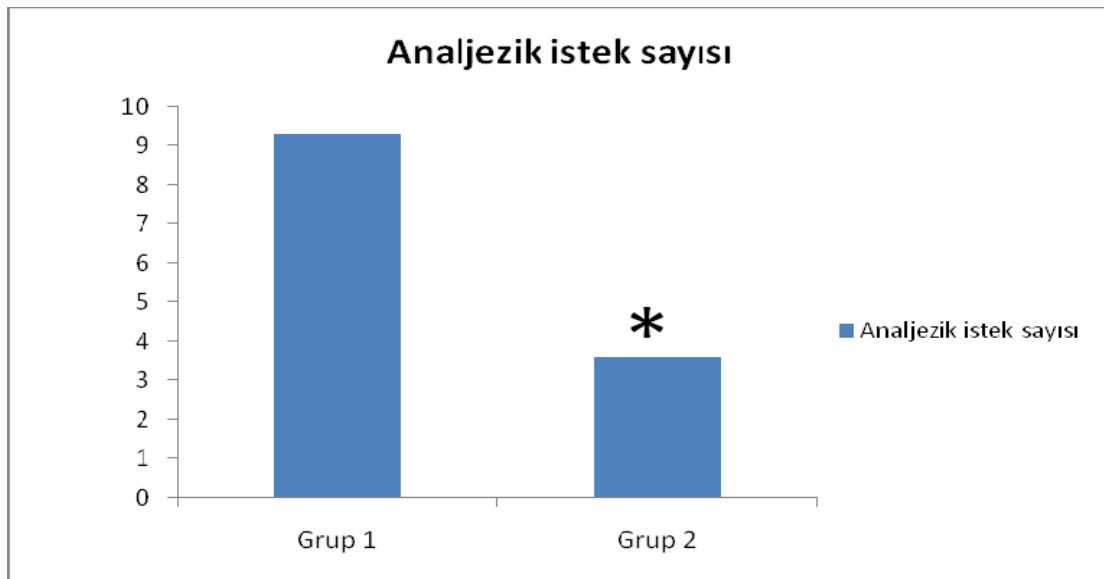
		FEV1	FVC	FEV1/FVC (%)	VC
(Opr.öncesi) Preop	Grup-1	2.5 \pm 0.4	3.2 \pm 0.6	81.9 \pm 5.4	3.0 \pm 0.7
	Grup-2	2.8 \pm 0.4	3.5 \pm 0.4	79.0 \pm 5.6	3.4 \pm 0.5
Ekst.sonrası 2.saat	Grup-1	0.9 \pm 0.1 #	1.1 \pm 0.1 #	81.0 \pm 4.6	1.0 \pm 0.1 #
	Grup-2	0.8 \pm 0.1 #	1.0 \pm 0.1 #	78.0 \pm 6.6	1.0 \pm 0.1 #
Ekst.sonrası 6.saat	Grup-1	1.1 \pm 0.2 #	1.4 \pm 0.2 #	79.0 \pm 4.8	1.3 \pm 0.2 #
	Grup-2	1.1 \pm 0.1 #	1.4 \pm 0.2 #	76.3 \pm 6.5	1.3 \pm 0.1 #
Ekst.sonrası 12.saat	Grup-1	1.4 \pm 0.2 #	1.7 \pm 0.2 #	80.7 \pm 4.6	1.7 \pm 0.2 #
	Grup-2	1.4 \pm 0.2 #	1.8 \pm 0.2 #	78.2 \pm 4.6	1.7 \pm 0.2 #
Ekst.sonrası 24.saat	Grup-1	1.8 \pm 0.2 #	2.2 \pm 0.3 #	82.2 \pm 4.6	2.1 \pm 0.2 #
	Grup-2	1.8 \pm 0.2 #	2.3 \pm 0.2 #	78.5 \pm 5.3	2.0 \pm 0.2 #

Grup içi $p < 0.05$

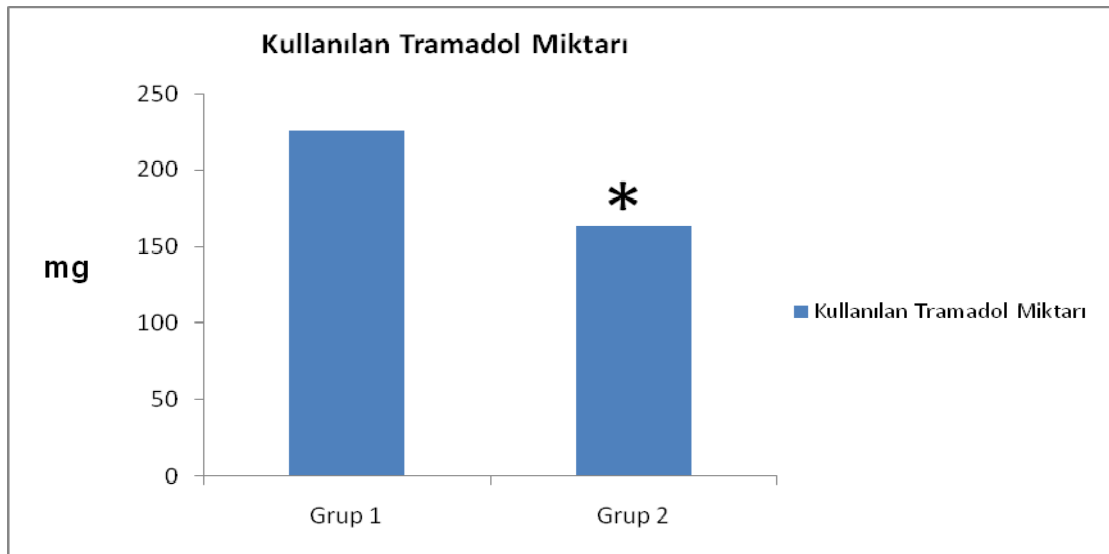
Her iki grup arası postoperatif 24 saat süresince tramadol tüketimi ve analjezik istek sayısı karşılaştırıldığında grup 2’de grup 1’e kıyasla anlamlı oranda düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 10,11) (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki gruptaki hastaların analjezik istek sayısı ve kullanılan tramadol miktarları (mg) (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2	Gruplar arası kıyaslama
Analjezik istek sayısı	9.3 \pm 1.3	3.6 \pm 1.2	$p < 0.05$
Kullanılan tramadol miktarı (mg)	226.1 \pm 14.0	162.9 \pm 9.3	$p < 0.05$



Şekil 10. Her iki gruptaki hastaların analjezik istek sayıları
* Gruplar arası $p < 0.05$



Şekil 11. Her iki gruptaki hastalarda kullanılan tramadol miktarı
* Gruplar arası $p < 0.05$

İnotrop ihtiyacı, ekstübasyon süresi ve yoğun bakımdan çıkış süresi karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Her iki gruptaki hastaların inotrop ihtiyacı, ekstübasyon süresi ve yoğun bakımdan çıkış süresi (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2	Gruplar arası kıyaslama
İnotrop ihtiyacı	18 (%90)	17 (%85)	$p > 0.05$
Ekstübasyon süresi (saat)	6.1 \pm 0.7	6.0 \pm 0.7	$p > 0.05$
Yoğun bakımdan çıkış süresi (saat)	16.2 \pm 1.3	15.8 \pm 1.6	$p > 0.05$

Yan etkiler her iki grup arasında karşılaştırıldığında, grup 2'de grup 1'e kıyasla sadece ağız kuruluğu anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Her iki gruptaki hastalarda görülen yan etkiler (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup-1	Grup-2	Gruplar arası kıyaslama
Bulantı	7 (%35)	8 (%40)	$p > 0.05$
Kusma	5 (%25)	4 (%20)	$p > 0.05$
Hipotansiyon	2 (%10)	4 (%20)	$p > 0.05$
Bradikardi	0 (%0)	1 (%5)	$p > 0.05$
Solunum depresyonu	0 (%0)	0 (%0)	$p > 0.05$
Ağız kuruluğu	2 (%10)	10 (%50) *	$p < 0.05$

*Gruplar arası $p < 0.05$

5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde ağrı, hastanın morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyerek ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Ağrı tedavisindeki gelişmeler postoperatif dönemde ventilatöre gereksinim duydukları süre ile yoğun bakımda kalış süresini kısaltır. Kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde ağrıya bağlı olarak sempatik sinir sistem aktivasyonu ile miyokardın oksijen tüketiminde artış ve miyokardiyal oksijen sunumunda azalma meydana geldiği bilinmektedir. Bu dönemde iyi bir analjezi yönetimi ile hemodinamik stabilite sağlandığı bildirilmiştir (77).

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi amacıyla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunlar sıklıkla opioidler ve NSAİİ' dır. Opioidlerin bazı yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (78). Shulman ve ark. (9) yaptıkları çalışmada; opioidlerin solunum depresyonu, derin sedasyon, öksürük refleksinin baskılanması, kaşıntı, musküler rijidite ve bulantı-kusma gibi yan etkilere neden olabileceğini ifade etmişlerdir. NSAİİ'nin ise bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açtıkları bildirilmiştir (79). Selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü olan NSAİİ protrombik özelliklere sahip olup, inme ve miyokardial iskemi riskini artırdıkları da gösterilmiştir (80). NSAİİ ile tedavide beklenen komplikasyonların başında kanama eğilimindeki artış ve renal fonksiyon bozukluğu gelmektedir. Bu nedenle NSAİİ koroner arter bypass cerrahisi sonrasında postoperatif analjezik olarak kullanılması nefrotoksisite riski göz önünde bulundurularak kullanılmaması önerilmektedir (81).

Tramadol opioid türevi bir ilaç olup sentetik bir kodein analogudur. Bununla birlikte diğer opioidlerden daha az yan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Diğer opioidlere benzer bulantı kusma gibi istenmeyen yan etkileri daha düşük gözlenmektedir. Hafif ya da orta şiddetli ağrılarda etkin oldukları, yan etki profilinin düşük olduğu ve postoperatif analjezik kullanımını azalttıkları bilinmektedir (39,82,83).

Akut ağrıda iv tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve plato yaptığı seviyede kalınma zorunluluğu ağrının giderilmesinde yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir (39). Bloch ve ark. (84) torakotomi sonrası ağrıyı azaltmada tramadol infüzyonunun epidural morfin ile karşılaştırmışlardır. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde iv tramadolün, epidural morfin kadar etkin olduğunu, bu yöntemle torasik epidural kateter yerleşimi riskine girmeden etkin analjezi sağlayabileceğini göstermişlerdir. Erolcay ve ark. (43) tramadolü 20 mg bolus, kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde 24 saat süresince iv HKA ile uygulamışlar; istirahatte ve derin inspirasyon sırasında morfinle benzer analjezi sağlandığını bildirmişlerdir. Chrubasik ve ark. (85) majör abdominal jinekolojik cerrahi geçiren olgularda; 150 mg yükleme dozu vererek 15 mg/saat tramadol infüzyonu uyguladıkları gruba, tramadol infüzyonu uygulanmayan grubu karşılaştırmışlardır. İnfüzyon uyguladıkları grupta ağrının daha iyi engellendiğini, ek tramadol dozlarının %60 daha az olduğunu, infüzyon yapılan grupta daha hızlı başlangıç ve daha üstün analjezi elde etmişlerdir.

Deksmedetomidin, yoğun bakım ünitelerinde ve postoperatif dönemde sedasyon ve analjezi amacıyla sıklıkla kullanılan potent bir alfa-2 reseptör agonistidir (86). Postoperatif ağrı ve sedasyon amacıyla açık kalp cerrahisinde kullanılmaktadır. Jalonen ve ark. (87) koroner arter bypass operasyonu uygulanan olgularda deksmedetomidini, plasebo grubu ile karşılaştırdıklarında, deksmedetomidin grubunda plazma norepinefrin düzeyinin plasebo grubuna göre daha düşük seyrettiğini, anestezi ve cerrahiye bağlı sempatik ve hiperdinamik yanıtın azaldığını göstermişlerdir.

Açık kalp cerrahisinde postoperatif olarak kullanılan sedo-analjezik ajanların hemodinamiyi bozmaması gerekmektedir. Alfa-2 adrenerjikler sempatik tonusu baskılayarak, kan basıncını ve kalp hızını azaltırlar. Devamlı infüzyon sırasında gözlenen hipotansiyon santral sempatolizis nedeniyle oluşur. Hemodinamik etkiler sıklıkla bolus dozlardan sonra ve 0.6 mcg/kg/saat'dan daha yüksek dozlardaki devamlı infüzyonda meydana gelir (88). Bu nedenle biz deksmedetomidin infüzyon dozumuzu 0.4 mcg/kg/saat tuttuk. Yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin hemodinamik etkilerini azaltmak için yükleme dozu uygulamaksızın 0.2-0.4 mcg/kg/saat infüzyon dozu kullanılmış ve yeterli sedasyon ve analjezi oluşturduğu bildirilmiştir (89). Yapılan

başka çalışmalarda da deksmedetomidinin doza bağlı olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azalttığı gösterilmiştir (90,91). Bu sebeple biz deksmedetomidini yükleme dozu uygulamaksızın 0.4 mcg/kg/saat infüzyon olarak uyguladık. Dasta ve ark. (92) kardiyak cerrahi sonrasında deksmedetomidin kullanımının postoperatif hemodinami üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada; midazolam-propofol kombinasyonu ile deksmedetomidin–midazolam-propofol kombinasyonunu karşılaştırmış ve sonuçta deksmedetomidin kullanılan grupta stabil bir hemodinami sağlandığını göstermişlerdir. İntraoperatif deksmedetomidin uygulanan bir çalışmada cerrahi ve anesteziye bağlı oluşan sempatik tonus artışını ve hiperdinamik cevabı baskılayarak miyokardiyal iskemi oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (93). Deksmetomidinin bu etkisine bağlı olarak miyokardiyal enfarktüs ve mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (87). Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda preoperatif verilen deksmedetomidinin sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner vasküler rezistans (PVR), pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner kapiller wadge basıncı (PCWP)'ni azalttığı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda, gruplar arası KAH, SKB, DKB ve OKB değerlendirildiğinde deksmedetomidin infüzyonu uygulanan grup 2'de anlamlı olarak düşüktü. Ancak hemodinamik değerler stabil olup hastaların tamamında yoğun bakıma giriş (0.saat) değerlerine göre %20'yi aşmayan bir düşme izlendi. Bunun deksmedetomidin infüzyonunu yükleme dozu uygulamaksızın 0.4 mcg/kg/saat düşük doz infüzyonuna bağlı olabileceğini düşündük. Bu bulgularla hiperdinamik yanıt göstergelerinden KAH ve kan basınçları grup 1' e göre grup 2' de istatistiksel olarak anlamlı oranda daha iyi baskılandığı saptandı (Tablo 3,4).

Jaakola ve ark. (95) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin farklı dozları (0.25, 0.5, 1 mcg/kg) ve fentanilin (2 mcg/kg) birlikte sistemik uygulanması halinde, deksmedetomidinin analjezik etkinliğinin doz bağımlı olmadığını, tavan etkinin 0.5 mcg/kg da ortaya çıktığını bulmuşlardır. Yapılan bir çalışmada, yoğun bakımda mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı olan 119 kardiyak cerrahi ve genel cerrahi hastasında postoperatif plasebo ile 0.4 mcg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonunu karşılaştırmışlar; deksmedetomidinin sedasyon ihtiyacını azalttığını ve depo analjezik etkisi olduğunu göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda grup 2'de postoperatif tramadol infüzyonuna deksmedetomidin infüzyonu ilavesiyle yeterli analjezi ve sedasyon sağlandı. Grup 2'deki hastaların tamamında

ekstübasyon sonrası öksürme esnasındaki VAS değerleri 12. saatten sonra, dinlenme esnasındaki VAS değerleri ise 8. saatten sonra 2'nin altındaydı. Grup 1'de ise ekstübasyon sonrası dinlenme esnasındaki VAS değerleri 16. saatten sonra 2'nin altındayken, öksürme esnasındaki VAS değerleri 2'nin altına hiç düşmedi. Çalışmamızda, postoperatif 24 saatlik total tramadol tüketimi grup 1'de 226.1 ± 14 mg iken grup 2'de 162.9 ± 9.3 mg olarak bulundu. Grup 2'deki tramadol miktarındaki tüketimin az olması bize deksmedetomidinin etkin bir adjuvan ajan olduğunu düşündürdü. Gönüllülerde yapılmış çeşitli deneysel çalışmalarda, deksmedetomidin verildikten sonra deneklere soğuk kompresyon testi uygulanmış. Deneklere uygulanan bu ilaçların çeşitli dozlarına bağlı olarak gelişen orta seviyeden ileri seviyeye kadar sedatize olmuş kişilerde, VAS ağrı skorunu %20 ile %30 arasında azalttığı gösterilmiştir (97,98). Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat kadar olup depo analjezik etkisinin 24 saate kadar uzadığı bildirilmiştir (96). Deksmetomidinin bu uzamış postoperatif analjezik etkisi, $\alpha 2$ agonistlerinin anksiyolitik etkileri sayesinde postoperatif ağrının emosyonel komponentine etkileriyle açıklamışlardır (99). Çalışmamızda postoperatif takibe 24 saat devam edildi. İki grup arası Ramsey sedasyon skoru ekstübasyon sonrası ilk 12 saatte grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken 12. saatten sonra gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 8). Hastalar sedatize durumda olup hasta ile kooperasyon korunmakta ve hastalar uyarıldığında komutlara hemen yanıt verebilmekteydi.

Yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amacıyla opioidler kullanılmıştır. Ancak yaygın kullanımlarını kısıtlayan faktörlerin başında uzamış apne ve solunumu deprese edici etkileri gelmektedir. Stamer ve ark. (44), jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 180 hastaya iv HKA tekniğiyle morfin veya tramadol kullanmışlar, morfin grubunda 2 hastada solunum depresyonu ($SpO_2 < 80$) saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı ve daha az sedasyona yol açtığı bildirilmiştir (84,100). Tramadolle yapılan bir çok çalışmada iv yükleme dozunu takiben infüzyonla idame yapılan ve ek tramadol dozları kullanılan hastalarda doz aşımına neden olmadığı hem solunumsal hemde hemodinamik ciddi yan etkiler görülmediği bildirilmiştir (85,101,102). Chrysostomou ve ark. (103); konjenital kardiyak cerrahi ve torasik cerrahi uygulanan, postoperatif yoğun bakımda 38 çocukta deksmedetomidin kullanımının etkisini araştırdıkları

çalışmada deksmedetomidin infüzyon dozu 0.2-0.75 mcg/kg/saat aralığında kullanılmış ve yükleme dozu uygulanmamıştır. Bu çalışmada deksmedetomidinin mekanik ventilatör tedavisi uygulanan olgularda iyi tolere edilen ve güvenle kullanılabilir bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. Deksmetomidin kullanımı ekstübasyon sonrasında optimal analjezik etki sağladığı, kooperasyonda bozulma olmaksızın etkin bir sedasyon sağladığı, ek sedatif ajan ihtiyacını azalttığı, hemodinamik stabilitenin iyi olduğu ve solunum depresyonuna neden olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin verilen grupta mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımdan çıkış süresi ve ekstübasyon süresi uzamamıştır. Hiçbir hastada solunum depresyonu görülmemiştir. Her iki grupta SFT değerleri (FEV1, FVC, FEV1/FVC ve VC) benzer olup ancak preoperatif değerlere göre düşük bulunmasını sadece postoperatif ağrıya bağlı değil kardiyopulmoner bypass ve operasyon esnasındaki sinir, kas ve kot hasarına bağlı olabileceğini düşündük.

Çok merkezli bir çalışmada (295 olgu), yoğun bakım ünitesinde koroner arter bypass cerrahisi sonrasında sedasyon sağlamaları açısından deksmedetomidin ve propofol karşılaştırılmıştır. Ortalama sedasyon düzeyleri, ventilatörden ayırma döneminde ve ekstübasyon sırasında benzer iken deksmedetomidin grubunda ventilatörde kalma süresini daha kısa tespit etmişlerdir. Morfin kullanımı deksmedetomidin grubunda daha az bulmuşlardır (%28-%69). Ventriküler taşikardi deksmedetomidin ile sedatize olgularda görülmediğini propofol verilen olgularda %5 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (63). Çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan grupta ekstübasyon süresinde kısalma olmadı, sedasyon ve analjezi kalitesi arttı ve yoğun bakımdan çıkış süresi uzamadı.

Literatürde deksmedetomidin kullanımına bağlı hipotansiyon, hipertansiyon, ciddi bradikardi, bulantı-kusma ve ağız kuruluğu bildirilmiştir (104). Cormack ve ark. (105), deksmedetomidinin hipotansiyon ile bradikardi gibi komplikasyonlarının bulunduğunu ve bunların doza bağımlı olduğunu, ayrıca kolay tedavi edilebildiğini bildirmişlerdir. Tramadolle yapılan birçok çalışmada yükleme dozunu takiben infüzyonla idame yapılan ve ek tramadol dozları kullanılan hastalarda doz aşımına neden olmadığı ve ciddi yan etkiler görülmediği bildirilmiştir (85,101,102). Buna karşın bulantı, kusma gibi yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir (44). Biz çalışmamızda grup1 ve 2'de bulantıyı %35-%40,

kusmayı %20-%25 oranında bulduk. Grup 1’de hipotansiyon %10, Grup 2’de %20 oranında görüldü. Bradikardi grup 1’de hiçbir hastada görülmezken Grup 2’de %10 oranında görüldü. Grup 1’de ağız kuruluğu %10, grup 2’de ise %50 oranında bulundu. İstatistiksel olarak sadece ağız kuruluğunda anlamlı farklılık vardı.

Tramadolün yüksek doz kullanımlarında konvülziyon, akut renal yetmezlik, akut sağ kalp yetmezliği, şok ve asistoli görülebildiği bildirilmiştir (106-108). Deksmetomidinin adjuvan ajan olarak tramadole eklenmesinin postoperatif verilen tramadol dozunu azaltmada faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, her iki grup arasındaki değerlendirilmede KAH, SKB, DKB ve OKB değerleri deksmedetomidin infüzyonu uygulanan grup 2'de anlamlı olarak düşüktü. Ancak hemodinamik değerler stabil olup hastaların tamamında yoğun bakıma giriş değerlerine göre %20' yi aşmayan bir düşme izlendi. Cerrahi sonrası ağrıya bağlı olarak gelişen sempatik tonus artışı ve hiperdinamik yanıtı baskılamada deksmedetomidin eklenen grubun daha başarılı olduğu gözlemlendi. Deksmetomidin kullanılan grupta istatistiksel olarak tramadol tüketiminde ve analjezik istek sayısında azalma tesbit edildi.

2. Deksmetomidin kullanılan hastalarda yeterli sedasyon sağlanırken ekstübasyon süresi ve yoğun bakımdan çıkış süresi uzamamıştır.

3. Çalışmada bakılan yan etkiler (bulantı, kusma, solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu) arasından sadece ağız kuruluğunun deksmedetomidin uygulanan grupta daha sık olduğu görüldü.

4. Deksmetomidinin ağrı protokollerine eklenmesi belirgin yan etki oluşturmadan etkin bir analjezi ve sedasyon sağlayabilir.

5. Kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, postoperatif ağrı tedavisinde deksmedetomidin kullanımı etkin analjezi ve sedasyon sağlayarak postoperatif dönemde miyokardiyal iskemi gelişimini, morbidite ve mortaliteyi azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Joseph C, Clevaland J, Laurie W, Anita Y, Eric P. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1282-1289.
2. Gurbet A, Goren S, Sahin S. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:755-758.
3. Mailis A, Umana M, Feindel CM. Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1455-1458.
4. Watt-Watson J, Stevens B, Katz J. Impact of preoperative education on pain outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Pain.* 2004;109:73-85.
5. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2000;47:1182-1187.
6. Silomon M, Claus T, Huwer H, Biedler A, Larsen R, Molter G. Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. *Anesth Analg.* 2000;91:44-50.
7. Erdine S. Postoperatif Analjezi Yöntemleri. Ağrı Tedavisi El Kitabı. Ed.Erdine S. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006:156-58.
8. White P.F., Parker R. Is the risk of using "basal" infusion with patient-controlled analgesia therapy justified? letter, *Anesthesiology.* 1992;76:489.
9. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J. Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morfin. *Anesthesiology.* 1984;61:569-575.
10. Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal Pain. In: Raj PP, editor. *Practical Management of Pain.* 3 rd ed. St. Louis: Mosby. 2000:618-629.
11. Wheeler AP. Sedation, analgesia and paralysis in the intensive care unit. *Chest.* 1993;104:566-577.

12. Hayashi Y, Guo TZ, Maze M. Hypnotic and analgesic effects of the alpha-2 adrenergic agonist dexmedetomidine in morphine-tolerant rats. *Anesth Analg.* 1996;83:606-610.
13. Uyar M, Özyalçın NS. Akut Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümü. *Akut Ağrı*, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:37-58.
14. Erdine S. Postoperatif Analjezi. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*, İstanbul. 2003; 33-43.
15. Koltka AK, Özyalçın NS. Postoperatif Ağrı Fizyolojisi ve Stres Yanıt. *Postoperatif Analjezi*, 1. baskı, İstanbul; Mavimer Matbaacılık, 2004:7-18.
16. John D. Loeser. Postoperative pains. *Bonica's The Management of Pain*. Third edition. Philadelphia, 2001:765-69.
17. Rawal SN. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000:124-141.
18. Melzack R, D.Wall P. Akut ve Postoperatif Ağrı. *Ağrı Tedavisi El Kitabı*. Ed. Erdine S. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006:16-23.
19. Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth.* 1993;40:532-541.
20. Gottschalk A, Steven PC, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology.* 2006;104(3):594-600.
21. Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Farmakolojisi. *Ağrı Kitabı*. Ed. Erdine S. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:152-158.
22. Kayhan Z. Genel Anestezi. *Klinik Anestezi*. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:65-125.
23. Weiner RS. Chronic Pain Management with a Focus on the Role of Newer Antidepressants and Centrally Acting Agents. *Pain Management A Practical Guide for Clinicians*. Sixth edition, Washington DC. 2002:419-420.
24. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP. Nonvolatil Anestezik Ajanlar. *Klinik Anesteziyoloji*. Ed: Tulunay M, Cuhruh H. 4. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2008:179-204.
25. Raffa RB, Friderichs E. Profile of Tramadol and Tramadol Analog. *Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery* In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. New York: Marcel Dekker, 2003;731-742.

26. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998;5:155-182.
27. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1997;53:18-24.
28. Duthie DJR. Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81:51-57.
29. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1994;47:3-7.
30. Shipton EA. Tramadol-Present and future. *Anaest Intensive Care*. 2000;28:363-374.
31. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years a pilot study. *Anesth Prog*. 2002;49:109-112.
32. Kabel JS, Van Puijenbroek EP. Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:754-757.
33. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik 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.
34. Barnung S.K, Treschow M, Borgbter FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain*. 1997;71:111-112.
35. Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharmacol*. 2003;139:741-748.
36. Bady IW. Tramadol and seizures. *Med J Aust*. 2005;182:595-596.
37. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth*. 1999;82:493-495.
38. Carrig B. Tramadol HCl. *Clin Toxicol*. 1997;20:2-7.
39. Keskinbora K, Aydınli I. Atipik opioid analjezik Tramadol. *Ağrı Dergisi*. 2006;18:1-6.
40. Unlugenc H, Vardar M.A, Tetiker S. Comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2008;106:309-312.
41. Kocabas S, Karaman S, Uysallar E, Firat V. The use of tramadol and morphine for pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstetric Gynecol*. 2005;32:45-48.

42. Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo- controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg*. 2002;94:523-528.
43. Erolcay H, Yuceyar L. Intravenous patient controlled analgesia after thorocotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesth*. 2003;20:141-146.
44. 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;14:646-654.
45. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(5):619-627.
46. Nacif-Coelho C, Correa sales C, Chang LL. Perturbation of ion channel conduc alters the hypnotic respofise to the alfa 2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus cereleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1527-1534.
47. Hayashi Y, Maze M. Alfa 2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth*. 1993;71(1):108-118.
48. Eisenach C, Shafer L, Bucklin A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1349-1359.
49. Reid K, Hayashi Y, Guo TZ. Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;47:171-75.
50. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology*. 2003;98:575-577.
51. Davies MF, Haimor F. Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration. *Anesth Analg*. 2003;96:195-200.
52. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg*. 2002;95:1052-1059.
53. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-394.
54. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 2000;4:302-308.
55. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77:1125-1133.

56. Roekaerts P, Prinzen F, Willingers H. The effects of esmolol and dexmedetomidine on myocardial oxygen consumption during sympathetic stimulation in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(3):364-70.
57. Willigers HM, Prinzen FW. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactat release in dogs. *Anesth Analg.* 2003;96:657-764.
58. Maze M, Virtanen R, Daunt D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg.* 1991;73:204-208.
59. Villela NR, Nascimento Júnior P, Carvalho LR, Teixeira A. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels: experimental study in dogs. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(4):429-440.
60. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(4):221-6.
61. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology.* 1993;78:1065-1075.
62. Furst SR, Weinger MB. Dexmedetomine, a selective alpha-2 agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology.* 1990;72:882-888.
63. Herr DL, Sum-Ping ST. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:576-584.
64. Triltsch AE, Welte M, Von Homeyer P. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med.* 2002;30:1007-1014.
65. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol.* 1991;68:394-398.
66. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 1994;79:646-653.
67. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:537-546.
68. Gertler R, Brown CH, Mitchell HD, Silvius NE. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001;14:13-21.

69. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. *Ağrı Dergisi*. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:150-163.
70. Baxter AD. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth*. 1994;41:87-90.
71. Aldemir T. Ağrılı hastalarda ağrı ölçümü. *Ağrı (Erdine S.)* 3. Baskı, İstanbul, Nobel Kitapevi. 2007;133-149.
72. Curtis N Sessler, Mary Jo Grap, Michael AE Ramsay. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Critical Care*. 2008;12:1-13.
73. Morgan GE, Mikhail MS, Murray M. *Solunum Fizyolojisi ve Anestezi. Klinik Anesteziyoloji*. 4. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 2008;537-571.
74. Erturan S. Spirometrik İnceleme ve Akciğer Volümleri. *Türk Toraks Dergisi*. 2000;2:126-128.
75. Pierce R. Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician*. 2005;34:535-539.
76. Waurick R, Aken HV. Update in thoracic epidural anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:201-213.
77. Jocelyn Reimer-Kent. From theory to practice: preventing pain after cardiac surgery. *Am J Critic Care*. 2003;12:136-143.
78. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. *Br J Anaesth*. 2005;95:584-91.
79. Langman MJ, Weil J, Wainwright P. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:1075-78.
80. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-959.
81. Khalil MW, Chaterjee A, Macbryde G, Sarkar PK, Marks RR. Single dose parecoxib significantly improves ventilatory function in early extubation coronary artery bypass surgery: a prospective randomized double blind placebo controlled trial. *Br J Anaesth*. 2006;96(2):171-178.
82. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy *Curr Opin Anaesth*. 2006;19:562-565.
83. Vickers MD, O'Flaheny D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*. 1992;47:291-296.

84. Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo- controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg*. 2002;94:523-528.
85. Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Monting J, Atanassoff P, Alon E. Intravenous tramadol for post-operative pain-comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesthesiol*. 1992;9(1):23-28.
86. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-268.
87. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesth*. 1997;86(2):331-345.
88. Aantaa R, Scheinin M. Alpha2-adrenergic agents in anaesthesiology. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:433-348.
89. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(6):741-745.
90. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*. 1993;75:932-939.
91. Arain SR, Ruchlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:153-158.
92. Dasta JF, Jacobi J, Sesti AM, McLaughlin TP. Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: an outcomes analysis. *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):798-805.
93. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta analysis. *Am J Med*. 2003;114:742-752.
94. But AK, Ozgul U, Erdil F. The effects of preoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:1207-1212.
95. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine – a novel α_2 adrenoceptor agonist – in healthy volunteers. *Pain*. 1991;46:281-285.
96. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anesth*. 1999;54:1136-1142.

97. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699-705.
98. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in human. *Br J Anaesth.* 2001;86:5-11.
99. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anesth.* 1992;39:537-544.
100. Lempa M, Köhler L. Postoperative pain relief in the morbidity obese patient: feasibility study of a combined dipyrrone/tramadol infusion. *Acute Pain.* 1999;2:172-175.
101. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr M, et al. Tramadol in postoperative pain therapy. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesth.* 1990;39:513-520.
102. Rud U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol. Continuous infusion versus repetitive bolus administration. *Anaesth.* 1994;43:316-321.
103. Chrysostomou C, Filippo SD, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatric Critical Care Med.* 2006;7:126-131.
104. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping STJ. The role of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003;18:29-41.
105. Cormack JR, Orme RM, Costello TG. The role of α_2 -agonists in neurosurgery. *J Clin Neurosci.* 2005;12(4):375-378.
106. Afshari R, Ghooshkhanee H. Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(3):178-79.
107. Daubin C, Quentin C, Gouille JP. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol.* 2007;45(8):961-964.
108. Garrett PM. Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(4):575-577.