

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ANESTEZİYOLOĞI VE REANİMASYON SERVİS ŞEFLİĞİ**

**PFANNENSTİEL KESİSİ YAPILAN JİNEKOLOĞİK
PROSEDÜRLERDE POSTOPERATİF UYGULANAN
İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE TRAMADOLE
DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN ANALJEZİ VE
HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ali Hakan EMİRKADI

Dz. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi K.lığı'nın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Programı İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2010

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIđI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EğİTİM HASTANESİ
ANESTEZİYOLOğI VE REANİMASYON SERVİS ŞEFLİğİ**

**PFANNENSTİEL KESİSİ YAPILAN JİNEKOLOğİK
PROSEDÜRLERDE POSTOPERATİF UYGULANAN
İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE TRAMADOLE
DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN ANALJEZİ VE
HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Ali Hakan EMİRKADI
Dz. Tbp. Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi K.lığı'nın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Programı
İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır.

**TEZ DANIŞMANI
Sezai ÖZKAN
Doç. Tbp. Kd. Alb**

İSTANBUL

2010

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:
“PFANNENSTIEL KESİSİ YAPILAN JİNEKOLOJİK PROSEDÜRLERDE
POSTOPERATİF UYGULANAN İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE
TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN ANALJEZİ VE
HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ” konulu bu çalışma
jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi'nde uzmanlık tezi
olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı: Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN

Başkan : Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. M. Emin ORHAN

ONAY:

Dz. Tbp. Yzb. Ali Hakan EMİRKADI' nın 23 / 07 / 2010 tarihinde
savunduğu bu tez akademi kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri
tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
GATF Dekanı ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servis Şefliği tarafından Nisan 2009 tarihinde verilmiş ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi'nde yapılmıştır.

Bu çalışmada, pfannenstiel kesisi yapılan jinekolojik prosedürlerde postoperatif uygulanan intravenöz tramadolün ve tramadole deksmedetomidin ilavesinin analjezi ve hemodinamik parametreler üzerine etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana her türlü yardım ve desteklerini sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta değerli hocam Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI'ya, aynı zamanda tez danışmanım da olan Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN'a, Doç. Tbp. Bnb. Hüseyin ŞEN'e, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. Kamer DERE'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan, anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarım ile yardımcı klinik personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana verdikleri destekten dolayı başta Yrd. Doç. Dr. İsmet GÜN olmak üzere tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve kardeşlerime

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Serpil EMİRKADI'ya;

Teşekkürler...

Ali Hakan EMİRKADI

Dz. Tbp. Yzb.

ÖZET

PFANNENSTIEL KESİSİ YAPILAN JİNEKOLOJİK PROSEDÜRLERDE POSTOPERATİF UYGULANAN İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN ANALJEZİ VE HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu çalışmada pfannenstiel kesisi yapılan jinekolojik prosedürlerde postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz tramadol ile intravenöz tramadol ve deksmedetomidinin analjezi ve hemodinamik parametreler üzerine etkilerini karşılaştırılmayı amaçladık. Etik komite onayı alındıktan sonra genel anestezi altında elektif Pfannenstiel kesisi uygulanarak jinekolojik operasyon planlanan ASA I-II grubuna dahil 60 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup K (Tramadol grubu) ve Grup D (Tramadol + Deksmetomidin)

Operasyon sonrası derlenme odasına alınan her iki gruptaki hastalara ameliyat sonrası 24 saat boyunca HKA uygulandı. (Grup K için 20 dk kilitli kalma süresi ile 20 mg tramadol bolus doz, Grup D için ilk 4 saat 20 mg tramadol+10mcg deksmedetomidin bolus doz, daha sonra 20 mg tramadol bolus doz).

Tüm hastalarda, derlenme odasında ve ameliyat sonrasında 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde; VAS, sedasyon skoru, bulantı ve kusma skoru, tramadol kullanımı ile hemodinamik ve solunumsal parametreler kaydedildi. Ameliyattan 24 saat sonra hastaların memnuniyet düzeyi sorgulandı.

Grupların yapılan istatistiksel analizlerinde Grup D'de VAS skorlarında tüm zamanlarda anlamlı azalma, sedasyon skorlarında ise 1., 2., 4. saatlerde anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Hastaların HKA cihazı ile analjezik talep sayıları ve total tramadol tüketimleri Grup D Grup K' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p< 0.05$).

Grup K ile kıyaslandığında Grup D' de KAH, operasyon sonrası 1.,2. ve 4. saatlerde daha düşüktü Solunumsal parametreler her iki grupta benzerdi. Derlenme odasında bulantı ve kusma skoru Grup D' de Grup K'

dan düşüktü. Grup D' de hasta memnuniyeti Grup K' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak, çalışmamızda, hasta kontrollü analjezide tramadole eklenen deksmedetomidinin sadece tramadole elde edilen analjezi düzeyini ve hasta konforunu arttırdığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler : Deksmetomidinin, postoperatif ağrı, HKA, tramadol

Destekleyen Kurumlar : GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Yazar : Dz.Tbp. Yzb. Hakan EMİRKADI

Danışman : Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN

SUMMARY

THE EFFECTS ON ANALGESIA AND HEMODYNAMIC PARAMETERS OF INTRAVENOUS TRAMADOL AND DEXMEDETOMIDINE ADDED TO TRAMADOL USING POSTOPERATIVELY IN GYNECOLOGIC SURGERY PERFORMED WITH PFANNENSTIEL INCISION

In this study, our aim was to compare the analgesic effects of tramadol alone and tramadol dexmedetomidine combination by the aspects of effects on analgesia and hemodynamic parameters.

After approval of ethic committee, 60 patients of ASA grades I and II scheduled for elective gynecologic surgery with pfannenstiel incision under general anesthesia were randomly allocated into two groups. Group K (Tramadol) and Group D (Tramadol + Dexmedetomidin)

Postoperatively, patients in both groups received patient controlled analgesia during 24 hours after surgery (tramadol 20 mg bolus for Group K, tramadol 20 mg+dexmedetomidine 10 mg first four hours then tramadol 20 mg for Group D with a lock-out time of 20 minutes)

Verbal pain score, sedation score, nausea and vomiting score, consumption of tramadol, hemodynamic parameters were recorded at 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. and 24. hours, in all patients, after surgery. Patient's satisfaction were asked at 24. hour after surgery.

In the statistical analysis, meaningful decrease was found at the VAS scores of Group D at all times and, meaningful increase was recorded at the sedation scores of Group D in the 1st, 2nd, 4th hours ($p < 0.05$). Tramadol demand and delivery rates and total tramadol consumption with PCA were lower in group D than group K with statistical significance ($p < 0.05$)

Compared with Group K, Group D patients had slower HR at 1., 2. and 4. hours after operation. Respiratory parameters were similar in both groups.

Nausea and vomiting score during recovery room stay were lower in Group D than Group K. Patient satisfaction was higher in Group D than Group K with statistical significance ($p < 0.05$).

As a result, in our study, we concluded that the addition of dexmedetomidine to tramadol for patient controlled analgesia improved the analgesia offered and patient comfort by tramadol.

Key word : Dexmedetomidine, postoperative pain, PCA, tramadol

Conflict of interest : GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Author : Dz.Tbp. Yzb. Hakan EMİRKADI

Editor : Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | İv |
| ÖZET | V |
| İNGİLİZCE ÖZET | Vii |
| İÇİNDEKİLER | İx |
| KISALTMALAR | X |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | Xi |
| TABLolar DİZİNİ | Xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. AĞRI | 3 |
| 2.1.1. Ağrı Sınıflaması | 3 |
| 2.1.2. Ağrının Nörofizyolojisi | 5 |
| 2.1.3. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri | 19 |
| 2.1.4. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi | 21 |
| 2.1.5. Postoperatif Ağrı Tedavisi | 25 |
| 2.1.6. Hasta Kontrollü Analjezi | 34 |
| 2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANALJEZİKLER | 37 |
| 2.2.1. Tramadol | 37 |
| 2.2.2. Deksmetomidin | 40 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 51 |
| 3.1. İstatiksel Metod | 53 |
| 4. BULGULAR | 54 |
| 5. TARTIŞMA | 62 |
| 6. SONUÇ | 68 |
| 7. KAYNAKLAR | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| HKA | : Hasta kontrollü analjezi |
| NSAII | : Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar |
| COX | : Siklooksijenaz |
| İ.V | : İntravenöz |
| NMDA | : N-Metil-D Aspartat |
| PAG | : Periaqueductal grey |
| GABA | : Gamma Amino Butyric Acid |
| SSS | : Santral Sinir Sistemi |
| VRS | : Verbal Rating Scale - Sözel değerlendirme skalası |
| VAS | : Visual Analogue Scale - Görsel analog skalası |
| FS | : Face Scale – Yüz ifadesi skalası |
| NRS | : Numeric Rating Scale-Sayısal skalalar |
| MPQ | : McGill Pain Questionnaire - McGill Ağrı Anketi |
| DPQ | : Dartmount Pain Questionnaire - Dartmount Ağrı Anketi |
| MPAC | : Memorial Pain Assesment Card-Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı |
| İ.M | : İntramuskuler Enjeksiyon |
| EKG | : Elektrokardiyogram |
| PaO ₂ | : Parsiyel arteriel oksijen basıncı |
| BOS | : Beyin omurlik sıvısı |
| ASA | : American Society of Anesthesiologists |
| SKB | : Sistolik kan basıncı |
| DKB | : Diastolik kan basıncı |
| OKB | : Ortalama kan basıncı |
| KAH | : Kalp atım hızı |
| SpO ₂ | : Periferik oksijen satürasyonu |
| VİP | : Vazoaktif intestinal peptid |
| CGRP | : Calcitonin Gene Related Peptid |
| NGF | : Nerve Growth Faktör |
| VC | : Vital Kapasite |
| FEV | : Forced Expiratory Volume - Zorlu ekspirium volüm |
| FRC | : Fonksiyonel rezidüel kapasite |
| TENS | : Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Transdüksiyon | 5 |
| 2.2. Ağrı oluşum süreçleri | 6 |
| 2.3. Ağrı yolları | 8 |
| 2.4. Medulla spinalis ön ve arka kökleri, spinal sinir ilişkisi | 12 |
| 2.5. Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyaranların iletimi | 14 |
| 2.6. Periferik ve santral sensitizasyon | 17 |
| 2.7. Yüz ifadesi skalası | 22 |
| 2.8. Vizüel Analog Skala (VAS) | 23 |
| 2.9. Tramadol un kimyasal yapısı | 38 |
| 2.10. Deksmetomidin'in kimyasal yapısı | 40 |
| 2.11. Deksmetomidin'in farmakokinetiği | 42 |
| 2.12. Alfa 2 reseptörde deksmetomidin etkisi | 43 |
| 2.13. Alfa 2 reseptörlerinin dağılımı | 45 |
| 4.1. Grupların istirahat VAS değerleri | 56 |
| 4.2. Grupların öksürme ile VAS değerleri | 57 |
| 4.3. Grupların toplam tramadol tüketimleri (mg) | 58 |
| 4.4: Grupların HKA cihazı ile talep sayıları | 59 |
| 4.5. Grupların toplam sedasyon skorları | 60 |

TABLolar DİZİNİ

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları | 10 |
| 2.2. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri | 31 |
| 2.3. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri | 41 |
| 2.4. α_2 Adrenoseptör Aktivasyonunun Organlar ve Dokulardaki Fiziyojik Cevaplar | 44 |
| 4.1. Gruplara ait demografik verileri ve anestezi süreleri | 54 |
| 4.2. Gruplara ait postoperatif hemodinamik parametreler | 55 |
| 4.3. Grupların istirahat VAS değerleri | 56 |
| 4.4. Grupların öksürme ile VAS değerleri | 57 |
| 4.5. Grupların postoperatif tramadol tüketimleri (mg) | 58 |
| 4.6. Grupların HKA cihazı ile talep sayıları | 59 |
| 4.7. Grupların ek analjezik ihtiyaçları | 60 |
| 4.8. Hasta memnuniyeti skorları | 61 |
| 4.9. Grupların bulantı-kusma skorları | 61 |

1.GİRİŞ

Postoperatif ağrı son zamanlara kadar cerrahi girişim yapılan hastaların katlanmak zorunda olduğu doğal bir süreç olarak algılanmaktaydı. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete meydana getiren bu ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Organ sistemleri üzerinde bu denli olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması, rahatsız edici bir duyunun engellenmesi ile birlikte organizmanın hemoestazisi için de son derece gereklidir. Anestezistin görevlerinden biri de operasyon sırasında ve sonrasında oluşan ağrının giderilmesidir. Postoperatif ağrı tedavisinin amaçları arasında; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, ağrıya bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve tedavide ekonomi sağlamak bulunur (1).

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile ortaya çıkan enflamatuvar süreçinde eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Fakat sebebinin bilinmesi ve karşılaşılması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır (2)

Postoperatif analjezi elde etmek için, genellikle ihtiyaç duyulduğu durumlarda aralıklı olarak intramuskuler enjeksiyonlar yapılmaktadır. Fakat bu şekildeki tedavi standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastadan hastaya farklılık gösterdiği için klinikte uygulanan ağrı tedavisi sıklıkla yetersiz kalmaktadır (1).

Günümüzde anestezistlerin ağrı konusundaki bilgi ve becerilerinin artması ile kronik ağrı ve doğum ağrısının yanı sıra postoperatif analjezi konusunda da önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuş ve postoperatif ağrı tedavisi modern cerrahi pratiğinin vazgeçilmez parçası olmuştur.

Hasta kontrollü analjezi olarak tanımlanan HKA, 1980'li yılların ortalarında teknolojik gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide kullanılmaya başlanmıştır (1,3). HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrının

kontrol edilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

Hasta kontrollü analjezi tekniği ile hastaya ilaç devamlı infüzyon ile sağlanmakta, hasta gereksinimi oldukça kendi kendine tetiklediği ve hekimin daha önceden programladığı doz ve süre içindeki bolus enjeksiyonları uygulayabilmektedir (1). Ayrıca diğer analjezi modalitelerinin opioid dozunu ne kadar azalttığını test etmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Farklı mekanizmalarla analjezik etki sağlayan iki ilacın kombinasyonu ile aditif, hatta sinerjik analjezik etki elde etmek mümkündür. Shulman ve ark. (5) yaptıkları çalışmalarında opioidlerin solunum depresyonu, derin sedasyon, öksürük refleksinin baskılanması, kaşıntı, musküler rijidite ve bulantı-kusma gibi yan etkilere neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bunun için opioid dozunu minimize etmek, bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için temel analjezi stratejisidir (6). NSAII'ların ise major cerrahi sonrasında ağrı tedavisinde tek başlarına yetersiz kalması nedeniyle ağrı tedavisinde yeni ilaçlara ve kombinasyonlara gerek duyulmaktadır.

Deksmedetomidin güçlü ve yüksek derecede selektif α_2 reseptör agonistidir. Terapötik dozlarda derin sedasyon oluşturmaya rağmen solunum depresyonu yapmamaktadır. Premedikasyonda kullanılan deksmedetomidinin ameliyat sırasında ve sonrasında analjezik ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde deksmedetomidin ile sedasyon uygulanan hastaların analjezik ihtiyacında azalmaktadır (7).

Biz çalışmamızda, Pfannenstiel kesisi yapılan jinekolojik prosedürlerde postoperatif erken dönemde HKA yöntemiyle uygulanan İV tramadol ve tramadole, İV deksmedetomidin ilavesinin postoperatif tramadol tüketimine, postoperatif analjezi, ağrı skoru, sedasyon skoru, bulantı ve kusma, hemodinamik ve solunumsal parametreler ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Latince ceza, işkence, intikam anlamında “Poena” sözcüğünden gelen ağrı (Pain), tanımı oldukça güç bir kavramdır (8). Uluslar Arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşsal, afektif, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir.

Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (9). Kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir (1).

2.1.1 Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı başlama süresine göre, akut veya kronik; mekanizmalarına göre nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif ve psikosomatik; kaynaklandığı bölgeye göre somatik, visseral ve sempatik ağrı olarak sınıflandırılır (10,11).

2.1.1.1 Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

Akut ve kronik ağrı arasında kesin olarak tanımlanmış bir ayırım yoktur

a. Akut Ağrı: Genelde akut ağrı belirli bir hastalık ya da zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır ve süresi söz konusu ağrının önlenmesi için geçen süreye bağlıdır. En sık nedeni posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrılardır. Bir semptomdur, doku iyileşmesi ile birlikte azalır ve kaybolur. Yine de bazı durumlarda akut ağrı kronik ağrıya dönüşebilir. Hastaların akut ağrıya cevaplarında çok büyük bireysel çeşitlilik bulunmaktadır. Ağrı duyusu nosiseptif giriş, sosyal etkiler, emosyonel faktörler gibi pek çok faktörlerin toplamı ile ortaya çıkmaktadır. Psikolojik yaklaşım, etkin tedavinin düzenlenmesinde yararlı olabilmektedir.

b. Kronik Ağrı: Hastalık veya yaralanmayı takiben bir aydan uzun süren ağrılardır. Bir sendromdur santral veya periferik sinir sistemi bozukluğu, psikolojik ve çevresel faktörler rol oynar (12).

2.1.1.2 Mekanizmalarına Göre Ağrılar

1-Nosisseptif Ağrı: Ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Doku hasarına fizyolojik bir yanıt olarak duyulan ağrıdır. Hasarlı doku ve çevre dokuda ağrı ve duyarlılık ortaya çıkar ve ağrı, iyileşme süreci ile birlikte, tedricen azalarak kaybolur. Hasarlı doku çevresinde lokalize olan periferik nosiseptörlerin normal aktivasyonundan meydana gelir, normal fonksiyonlu sensorinöral yollar aracılığı ile santral sinir sistemine taşınır. Genellikle nosiseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Fizyopatolojik olayların, ağrı algılayıcıları olan nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara somatik ve visseral ağrılar örnek gösterilebilir (13,14).

2-Nöropatik Ağrı (Nonnosiseptif): Somatosensoryal sistemin anormal uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkarlar. Diabete veya sinir kompresyonuna bağlı nöropatiler bu gruptandır. Otonomik disfonksiyon motor veya sensoryal bölgelerde bir disestezi oluştuğunda hemen akla gelmelidir.

3- Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak çıkar. Myofasiyal ağrılar gibi (13,14).

4-Deafferantasyon Ağrısı: Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrılar gibi.

5-Psikojenik ağrı: Ağrıyı açıklayacak organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler veya daha sıklıkla varolan organik lezyonla şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış ağrı şeklinde tarif edilebilir (15).

2.1.1.3 Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrılar

1- Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır.

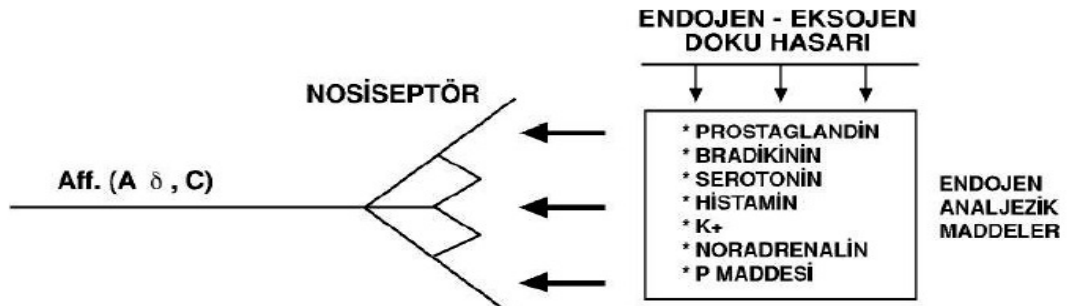
2- Visseral Ağrı: Yavaş başlar. Künt ve sızlayıcıdır. Kolik veya kramp tarzındadır.

2.1.2 Ağrı Nörofizyolojisi

Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara "noksiyöz uyarılar" adı verilmektedir. Santral sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştıracak ve cevap verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Bu sistem noksiyöz uyarıyı algılamaya uygun reseptörler, bilgiyi merkeze ulaştıracak yollar, santral algı mekanizması ve cevap sisteminden oluşmaktadır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan bu elektrokimyasal olayların bütününe ise "nosisepsiyon" adı verilmektedir (16,17,18).

Bir uyarının ağrı olarak algınabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemden geçmesi gereklidir.

a) Transdüksiyon, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır (1). Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir.



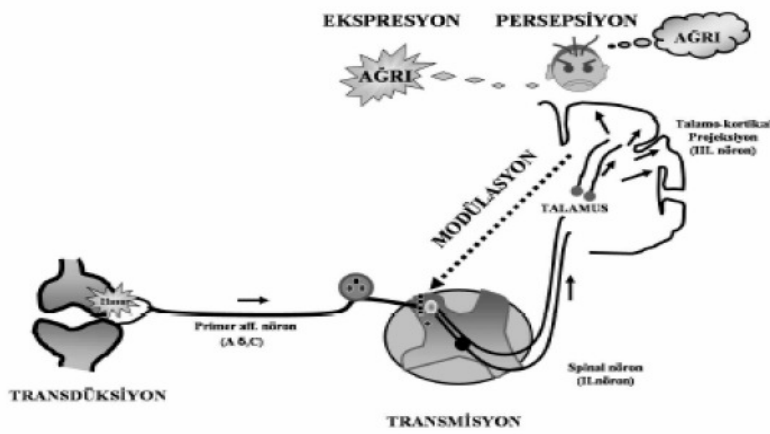
Şekil 2.1. Transdüksiyon

b) Transmisyon, oluşan elektrik aktivitenin sinir sistemi boyunca iletilmesidir. Bu iletilmede miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol

oyunlar. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar(19,20).

c) Modulasyon, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha st merkezlere iletilmektedir (19).

d) Persepsiyon(Algılama) diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.



şekil 2.2.Ağrı oluşum süreçleri

Ağrılı uyarınlar arka boynuza ulaştıklarında değişikliğe uğrarlar. Bir kısmı aynı segmentten ya da komşu segmentlerin anterior ya da anterolateral bölgesinden geçerek refleks cevaplara yol açar. Diğer kısmı ise bir veya iki segment içinde karşı tarafa geçerek anterolateral segment boyunca ilerleyerek st merkezlere ulaşır. Medulla spinaliste çeşitli tiplerdeki sinir sonlanmaları keşişirler ve nörotransmitterler salınır bu da duyuusal sinyalleri baskılar, arttırır ve değiştirir. Arka boynuza ulaşan nosiseptif bilgi lateral spinotalamik traktus yolu ile talamusa ve somatosensoryal kortekse iletilir. Medial spinotalamik traktus aracılığı ile de beyin sapında retiküler formasyona, medial talamusa, periakuaduktal gri maddeye ve hipotalamusa iletilir, oradan kortekse ve limbik sisteme gider (21).

2.1.2.1 Ağrı reseptörleri

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör), hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (Endojen Aljezik ve Analjezik Sistemler) varlığı saptanmıştır.

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- Termoreseptör (ısı değişiklikleri),
- Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler. Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transduser olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının primer afferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemektedir. Ancak, stimülüs reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Bazı olgularda bu, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşabilir. Diğer olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur. Bu kimyasal maddeler potasyum iyonları, bradikinin, substance P veya diğer peptidler, prostaglandinler ve bunlarla ilişkili bileşikler, seratonin gibi maddelerdir.

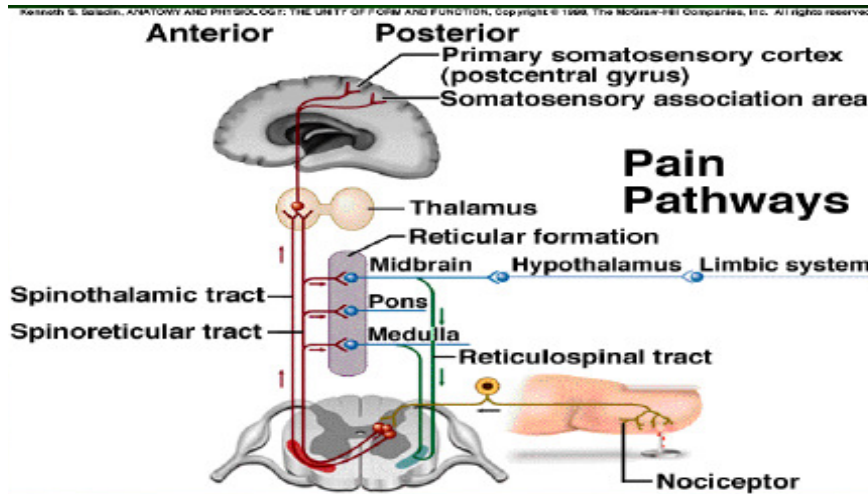
2.1.2.2 Ağrı Yolları

Sinir sistemde ağrılı (noksiyöz) stimülusları sezen ve cevap veren mekanizmalar bulunur. Bunlar stimülusu tanıyan reseptörler, üst merkezlere iletmek için gerekli yollar, bir santral mekanizma ve bir cevap mekanizmasından oluşur. Cevap mekanizması; geri çekme refleksi, hareketten kaçınma, bilgi edinme ve otonom cevabı içerir.

2.1.2.2.1. Primer Afferent İletim (Somatosensoryal sistem)

Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur.

1. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler: A-alfa ve A-beta lifleri.
2. Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri. Periferik sinirlerde, miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.



Şekil 2.3. Ağrı Yolları

2.1.2.2.2. Afferent Sistemler- Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Daha önce de değinildiği gibi ağrılı uyarılar periferden miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka köklerdeki spinal ganglionlardaki birinci nörona gelirler. Buradan önemli bir bölümü substantia gelatinozadaki ikinci sıra nöronlara taşınırlar. Substantia gelatinozada bulunan ikinci nöronun aksonları spinal kord düzeyinde karşı tarafa geçerek beyaz cevherin anterolateral funikulusunda seyreden iki çıkan yolu oluşturur.

1. Spinothalmik yol
2. Paleospinothalmik yol: Spinoretiküler ve spinomezensefalik yol olarak ikiye ayrılır. Spinomezensefalik yol ağrının affektif ve otonom komponentlerinin

oluşumunda rol oynar. Başka bir deyişle ağrının ızdırap verici özelliğinin anatomik temelini oluşturur.

2.1.2.2.3. Antinosiseptif İnici Sistemler

Spinal kord düzeyinde primer afferentleri deprese ederek ağrılı uyarıyı kontrol altında tutan sistemdir. En az 3 yapının biraraya gelmesiyle oluşmaktadır.

1. Periaquaduktal gri maddedeki (PAG) nöronlardan başlayıp bulbus retiküler formasyonuna ulaşan yol, Bu aksonların ucunda nörotransmitter olarak serotonin salgılanır.

2. Pons ve bulbustaki retiküler formasyonun medial kısmından başlayan inici yol, bu yoldaki lifler noradrenerjik özellikte olup omurilik arka boynuzunda sonlanır.

3. Lokus seruleus'ta inen bir noradrenerjik yol aracılığıyla ağrılı impulsların omurilik arka boynuzundan üst merkezlere iletimi engellenmektedir (10).

2.1.2.3 Sensoryal Nöronların Çeşitleri

Kalın lifler ve görevi: Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmayan (nonnoksious) stimülusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir.

Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler. Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus.

Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial

lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır.

Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır.

Ventrolateral traktus : Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur.

Tablo 2.1 Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

| SİNİR LİFİ | MİYELİN | ÇAP | İLETİM | LOKALİZASYON | FONKSİYON U |
|------------|---------|------|------------|---------------------------------|------------------------|
| A (alfa) | (+) | 6-22 | 30-20m/sn | Kas, eklemlerin motor aff & eff | Proprioception & motor |
| A (β) | (+) | 6-22 | 30-20m/sn | Kas, eklemlerin motor aff & eff | Proprioception & motor |
| A (gamma) | (+) | 3-6 | 15-35m/sn | Kas lifleri efferenti | Adale tonüsü |
| A (delta) | (+) | 1-4 | 5-25 m/sn | Afferent duyu siniri | Ağrı, ısı, Dokunma |
| B | (+) | 3 | 3-15 m/sn | Pregang. Sempatik | Otonom fonksiyon |
| C (sC) | (+) | 1 | 1 - 2 m/sn | Postgang. Sempatik | Otonom fonksiyon |
| C (dC) | (+) | | | Afferent duyu siniri | Ağrı, ısı, dokunma |

Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu şekilde tanınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimülüs tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi (değiştirilmesi) için bilgi verir.

İnce lifler ve görevi: İki tip küçük çaplı (ince) sinir lifi, primer olarak ağrılı uyarının (noksiyöz stimülüs) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir. Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değer ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimülüs tarafından bile aktive edilebilir.

Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimülüslerle aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimülüsle (örneğin, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite) cevap verir.

Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar bir çok farklı stimülüs ile aktive edilebilir, örneğin ; büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistant ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar.

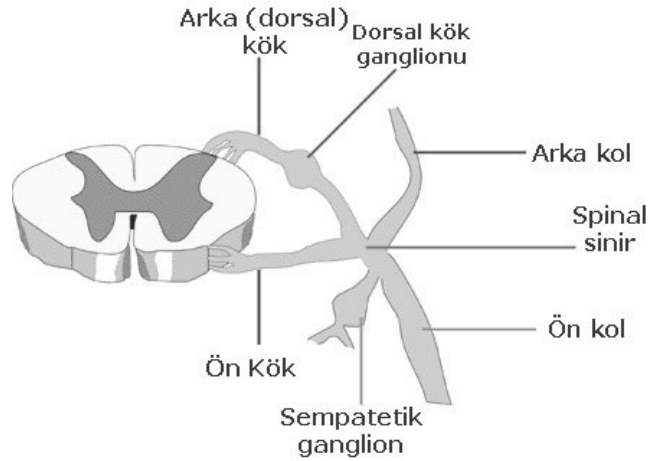
Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif - reseptör üniteleri (A-delta ve C lifleri) birinci nörondur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuz girildikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Bir çok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır.

Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağrılı stimülüslerle aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya neden olur.

2.1.2.4 Arka Boynuzun Anatomi ve Fizyolojisi

Omuriliğin arka boynuzu hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır.

Lamina I. En dış (marjinal) tabakadır, esas fonksiyonu küçük çaplı afferent liflerden gelen ağrılı impulsları almaktır. Bu hücreler, cilt yanığı veya ezilmeyle (mekanik bası) oluşan, A-delta ve C lifleri ile iletilen uyarıyı alırlar. Ayrıca A-alfa ve A-beta liflerinden gelen (özellikle, düşük eşik değerli mekano-dokunma- ve termoreseptörlerden gelen) ağrı oluşturmayan diğer hızlı iletimli impulsları da alırlar.



Şekil:2.4 Medulla Spinalis Ön ve Arka kökleri, Spinal Sinir İlişkisi

Lamina II ve III. Küçük hücreler içeren bu tabakalar substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen birçok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu bölge ile üst ve alttaki tabakalar arasında birçok bağlantı vardır. Wall ve Melzack tarafından tanımlanan bu iki tabaka, duyu sinirlerinin getirdiği uyarıların beyine iletilmesini sağlayan lamina V' teki T hücrelerine uyarı geçisini düzenleyen bir ara sistemdir.

Lamina IV. Bu hücre tabakası küçük lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmayan duysal impulsları taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Hücreler, nazik bir cilt basısı ve miyelinli A-beta liflerinin stimülasyonu ile eksite edilirler. Düşük bir eşik değere sahiptirler Ağrılı stimülus veya A-delta ve C liflerinin aktivasyonu bu hücreleri aktive etmekte yetersiz kalır ve gerçekte inhibe eder.

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

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

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

Lamina X. Bu tabakada hücreler santral kanal etrafında konsantre olmuştur ve yüksek şiddeteki stimüslara cevap verirler. Bu hücreler, omurilikte nosiseptif bilgiyi beyine getiren multisinaptik bir zincir oluşturur (22).

2.1.2.5 Ağrı Teorileri

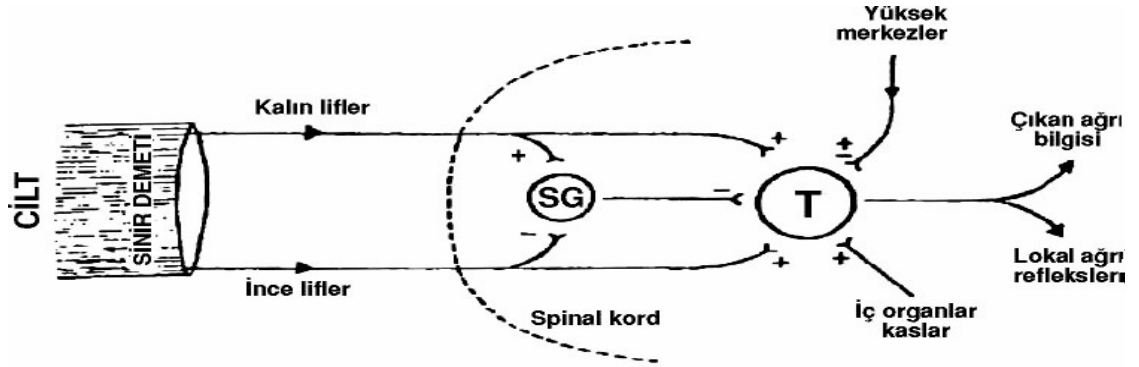
Ağrının oluşumu ile ilgili çeşitli teoriler geliştirilmiş olmakla beraber tam olarak nasıl oluştuğu konusu bilinmemektedir.

Spesifik Teori: Ağrı; ağrı iletimine özel liflerle iletilir ve santral sinir sisteminde özel bir alanda sonlandırılır.

Pattern Teori: Bu teoriye göre ağrılı uyarın spinal korda ulaştıktan sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir.

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

ağrının ilk olarak omurilikte kontrol edildiği düşüncesini ortaya koyar. Teoriye göre, afferent liflerle omuriliğin V. laminasındaki T (transmisyon hücreleri) hücrelerine gelen sinir impulsu outputu, arka boynuzun II ve III. Laminasında bulunan substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesi tarafından düzenlenir, hafifletilir ve ayarlanır.



Şekil 2.5 Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG: Substantia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

Özetle; T hücrelerinin output'u (başka bir deyimle T hücrelerine uyarı geçisi) substantia gelatinosa hücreleri tarafından ayarlanır. Bu spinal kapıdır.

Substantia gelatinosa hücreleri afferent uyarının T hücrelerine geçişini iki muhtemel yolla; a) Presinaptik olarak; A-delta ve C lifi aksonlarında impulsu bloke ederek veya b) postsinaptik olarak; kimyasal transmitter salınımını inhibe ederek ve gelen eksitator impulsların algılanma seviyesini değiştirerek etkiler.

Kalın liflerin uyarılması ağrı oluşturmaz ancak, neospinotalamik traktus yoluyla ağrının enformasyonunda rol oynar. Korteks bu yolla, daha ağrı algılanmadan önce uyarının cinsi, lokalizasyonu ve şiddeti hakkında bilgi edinir ve hızlı bir şekilde spinal kapı (substantia gelatinosa) ve T hücrelerine emirler göndererek bu sistemi santral yolla ayarlar. Bu, santral kontrol mekanizması olarak adlandırılır.

T hücrelerinin output'u kritik bir seviyeyi geçtiği an aktivasyon sistemi ateşlenir ve ağrı duyulur. Bu sistemin pratik önemi şudur: Hastanın psikolojik

durumu, kültürel seviyesi, anksiyete ve heyecan gibi emosyonel durumlar kapı kontrol mekanizmasını ya açar ya da kapatır (23-26).

2.1.2.6 Nöromediatörlerin Sınıflandırılması

Nöromeditörler 3 grupta incelenirler:

a) Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit).

b) Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).

c) Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostin, vazoaaktif intestinal peptid - VIP).

2.1.2.7 Ağrının Nörofizyopatolojisi

Normal fizyolojiye karşın öyle durumlar olur ki, özellikle stimülasyonun devam ettiği sürece cevapta spesifik olmayan bir devamlılık gösterebilir. Hastalık enfeksiyon ve yaralanma gibi durumlar, kronik bir irritasyon odağı oluşturur ve buradan çıkan anormal impulslar devamlı olarak medulla spinalisi (arka boynuzu) bombardıman ederler. Bu bombardıman korelatör nöronların normal fonksiyonlarını bozar ve oluşan anormal aksiyon rastgele dağılır; aşağı, yukarı ve karşı taraftaki nöronların ön ve yan boynuz hücrelerini de etkiler. Bu, düz ve çizgili kaslarda kasılmaya (refleks kas kasılması, vazospazm) ve glandüler hipersekresyona neden olur. Kas kasılması, vazospazm ve hipersekresyon; hipoksemi, hiperkarbi ve metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar da sinir uçlarını (ağrı reseptörlerini) uyararak yeni ağrı ve refleks kaynaklarının ortaya çıkmasını sağlar. Böylece fasit bir daire oluşur.

Bu odaklar yalnızca bir dış travma sonucu değil, miyokard infarktüsü, enfeksiyon gibi değişik visseral hastalıklar nedeniyle de oluşur. Organizmanın herhangi bir yerinden kalkan zararlı stimuluslar genellikle kas kasılmalarına yol açar. Uzun süreli kas spazmı ve vazospazm genellikle yeni

odakların oluşması sonucu ortaya çıkar ve fasit daireyi başlatır veya başlamış olanı devam ettirir. Böylece sekonder kaynakların neden olduğu ağrı, esas zararlı stimülüslerin neden olduğu ağrıdan daha uzun sürebilir. Visserlerden gelen zararlı stimülüsler kendi başlarına ağrı oluşturmadıkları halde, refleks kas kasılmalarına neden olabilirler. Bunlar ikinci bir stimülüs ve ağrı kaynağı olabilir.

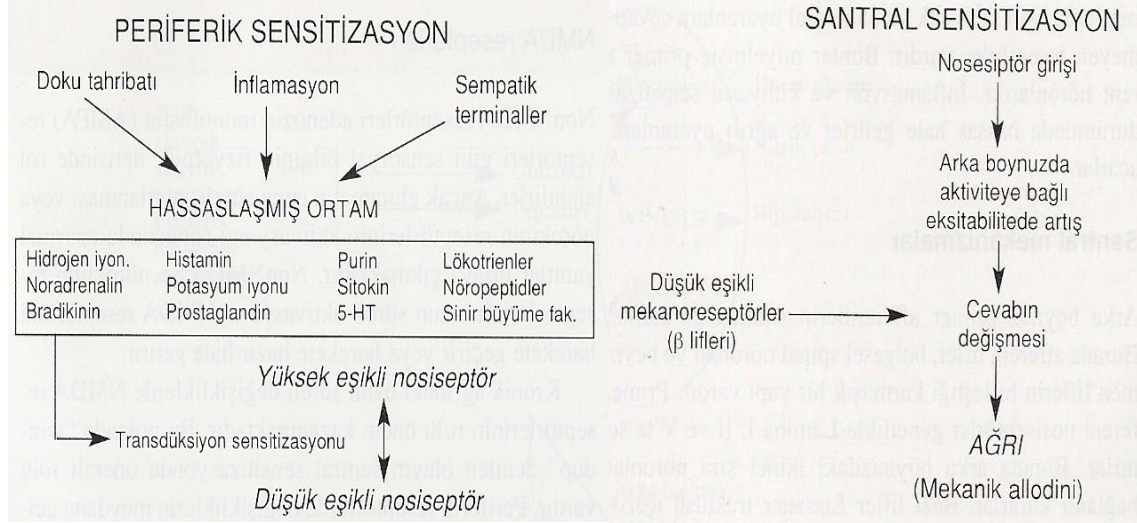
2.1.2.7.1 Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı 4 neden ile ortaya çıkar. Bunlar; periferik sensitizasyon, ektopik deşarjlar, santral sensitizasyon, inhibitör kontrollerin kaybıdır (26,27).

1.Periferik sensitizasyon: Periferik siniri etkileyen hastalıklar demiyelinizasyon aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açar. İnflamatuvar sürecin bir parçası olarak demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücreleri göç eder. Nosisseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak; P maddesi, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), bradikinin, noradrenalin, histamin salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, damarlarda genişlemeye, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması ile nosisseptörler uyarılır ve periferik sensitizasyonu meydana getirirler. Periferik sinir zedelenmesi sinir büyüme faktörünün (NGF) periferik gidişini engelleyerek dorsal kök gangliondaki duyusal nöronları etkileyerek sodyum kanallarının ekspresyonunu etkiler.

Sodyum kanal ekspresyonundaki artışa bağlı olarak ortaya çıkan ektopik aktivite, sensorial nöronlar ve sempatik efferent lifler periostal nosisseptörlerin etkilenmesi ile nosisseptif, spinal sinir ve köklere bası ile nöropatik ağrı gelişebilir (27,28). Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde

sodyum kanal blokörleri (karbamazepin, trisiklik antidepresanlar) önemli fayda sağlarlar (29,30).



Şekil.2.6. Periferik ve santral sensitizasyon

2. Ektopik Deşarjlar: Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektopik uyarılar yayılmaya başlar. Bu ektopik deşarjlar hasar sonrası aylar, yıllar sürebilir. Ayrıca, aksonun zedelendiği yerde membran hipereksitabilitesi oluşur. Bu durum da ektopik deşarjların oluşmasına yol açar (31).

3. Santral Sensitizasyon: Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktardaki sensoriyal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucu hipereksitabl hale gelen nöronlar spontan aksiyon potansiyeli oluştururlar ve bu oluşan anormal yüksek frekanslı aktivite ağrıya katkıda bulunur (32).

Nöropatik ağrının hayvan modellerinden edilmiş önemli miktarlarda deneysel kanıtlar, NMDA(N-Metil-D Aspartat) reseptörlerinin aktivasyonunun önemli bir rolünün rolü olduğu bildirilmiştir (33) ve bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin intravenöz infüzyonunun kullanıldığı çalışmalarda, nöropatik ağrılı hastalarda ağrının şiddetinin azaltıldığı gösterilmiştir (33,34). Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör kanalları, magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla

magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi santral sensitizasyonun devam etmesini sağlar (35).

4. İnhibitör kontrollerin kaybı: Nöropatik ağrı oluşumunda korteksten spinal korda inen inhibitör kontrollerin kaybı önemli yer tutar. Desendan yollar ile nosiseptif iletimi ayarlayan ana merkezler; somatosensoryel korteks, talamus, hipotalamus, orta beyinde periakuaduktal gri madde, medullada raphe magnus çekirdeği ve spinal kord arka boynuzdaki ara bağlantılardır. Beyin sapından medulla spinalise inen çok önemli iki tane inhibitör yol bulunur. Bunlar, mesensefalonda periakuaduktal gri bölgeden başlayıp majör nörotransmitter olarak serotonin majör nörotransmitter olarak kullanan ikinci yollardır. Serotonerjik nöronlar bu inen inhibitör yolda rostro-ventral medullada daha yoğun bulunurken (bu bölgede Raphe magnus çekirdeği bulunur), noradrenerjik nöronlar ise dorsolateral pontin tegmentum bölgesinde daha yoğun olarak bulunurlar. Periakuduktal bölgede serotonin, noradrenalin reseptörlerinin yanı sıra opioid reseptörlerde bulunurlar. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antidepressanlar, serotonerjik ve noradrenerjik etkileri ile inen inhibitör yollara etkileri ile nöropatik ağrıyı dindirirler. Aynı şekilde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan opioid ilaçlar; periakuaduktal gri bölgedeki opioid reseptörlerini aktive ederler ve enkefalin salınımına yol açarlar. Enkefalinlerde morfin reseptörü alt tiplerine bağlanarak etkilerini gösterir, nöropatik ağrının azaltılmasına yol açarlar.

Eksitator ve inhibitör inputlar periferden beyine hangi bilginin gideceğini belirler. İnhibitör etkiler spinal korddaki inhibitör internöronlardan kaynaklanır ve bunlar gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin gibi nörotransmitterler ile fonksiyon görürler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar (36,37).

2.1.2.6.2 Nöropatik Ağrının Anormal Duyuları

Spontan ağrı: Bir uyarı olmadan oluşan zonklayıcı, yanıcı, keskin ağrıdır.

Parestezi: Anormal ağırlı olmayan duyulardır. Kendiliğinden veya uyarı ile meydana gelebilir (karıncalanma, uyuşukluk) ve duyu kaybı eşlik edebilir.

Dizestezi: Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal ağrıdır (hoş olmayan yanma ve karıncalanma).

Hiperalezi: Zararlı bir uyarı tarafından oluşturulan abartılı bir ağrı cevabıdır veya normalde ağırlı olan bir uyarıya verilen artmış cevap olarak da tanımlanabilir.

Hiperpati: Zararlı veya zararsız uyarı tarafından oluşturulan abartılı ağrı cevabıdır.

Allodini: Zararsız bir uyarıya ağırlı cevaptır. Örneğin vücuda pamuk değmesi ile ağrının ortaya çıkması (38,39).

2.1.3 Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve viseral olmak üzere 3 bileşenden oluşan bir akut ağrıdır. Kutanöz bileşen, kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Derin somatik bileşen, algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir. Visseral bileşen ise, uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur (40). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
2. Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
3. Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
4. Postoperatif komplikasyonların varlığı
5. Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşım ve
6. Postoperatif bakımın kalitesi

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde artan semptomatik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem ve gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir.

2.1.3.1 Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

1- Solunum sistemi: Vital Kapasitede (VC) azalma, birinci dakika zorlu ekspirium volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, öksürük, akciğer enfeksiyonları ve ateletazi gelişebilir.

2- Kardiyovasküler sistem: Ağrıya bağlı katekolamin artışıyla birlikte sistemik damar direnci, kalp yükü ve miyokardın oksijen tüketimi artar.

3- Nöroendokrin sistem: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeyleri artar. İnsülin, testosteron ve lipoliz artar. Renin-anjiyotensin-aldosteron artışı ve sodyum-su retansiyonu sonucu vücutta ödem gelişir.

4- Otonom Sinir Sistemi: Terleme, bulantı, kusma görülür.

5- Psikolojik etkiler: Sıkıntı, anksiyete, depresyon.

6- İmmobilizasyon: Trombüs, pulmoner emboli, dekübitus ülseri gelişebilir.

7- İmmün etkiler: Lökopeni, lenfositoz, immün depresyon ve enfeksiyona karşı duyarlılık artar.

8- Hematolojik etkiler: Hiperkoagülobilite ve fibrinolizis riski artar.

9- Gastrointestinal ve Üriner etkiler: Gastrik asit sekresyonu artar, barsak motilitesi azalır, abdominal distansiyonun artışıyla birlikte aspirasyon pnömonisi gelişebilir. İleus ve idrar retansiyonu görülebilir (2,41,42).

2.1.4 Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı, tanımlanması ve ölçümü güç olan kişisel bir tecrübedir. Hasta tarafından şikayet edilen ağrı, karmaşık yapılı ve çok boyutlu olup subjektiftir. Organizmanın eksojen veya endojen bir uyarıya verdiği bu biyolojik aktif yanıtın dört komponenti vardır (1, 43).

1. Sensoryal-diskriminatif : Ağrılı uyarının nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesi.

2. Kognitif : Ağrılı uyarının hastanın geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek ağrı hissinin belirlenmesi.

3. Afektif (emosyonel) : Değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtın (korku, huzursuzluk) değerlendirilmesidir.

4. Vegetatif ve Somatomotor : Ağrılı uyarının oluşturduğu spinal ve supraspinal refleks yanıtın (terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon) değerlendirilmesidir (1,43).

Hastanın ağrısı değerlendirilirken amaç doğru tedaviye ulaşmak olmalıdır. Subjektif bir his olan ve kişiden kişiye farklılıklar gösteren ağrının kan yada idrar örnekleme veya nörofizyolojik testlerle direkt olarak

ölçüldüğü bir yöntem bulunmamaktadır. Bu nedenle; ağrı ölçümü sadece hastanın bildirimine dayanır

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir (1).

Ağrının ölçümünde kullanılan yöntemler genel olarak çok boyutlu ve tek boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılabilir.

2.1.4.1 Tek Boyutlu Yöntemler

Tek boyutlu yöntemler ile daha çok ağrının şiddeti ve tedavisinin etkinliği ölçülür (kategori, sayısal ve görsel skalalar gibi).

Kategori Skalaları: Sözel skalada (VRS), hasta ağrı şiddetini tanımlayan sözcüklerin sırayla dizildiği listeden kendisine uyanı seçer. Bu skala yeterli ayrıntı vermekten uzaktır.

Yüz skalası (face scale – FS): Yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır ve genellikle çocuklarda kullanılır.



Sekil 2.7. Yüz ifadesi skalası

Sayısal Skalalar: Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu 0 (hiç ağrısı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü uygulanabilir.

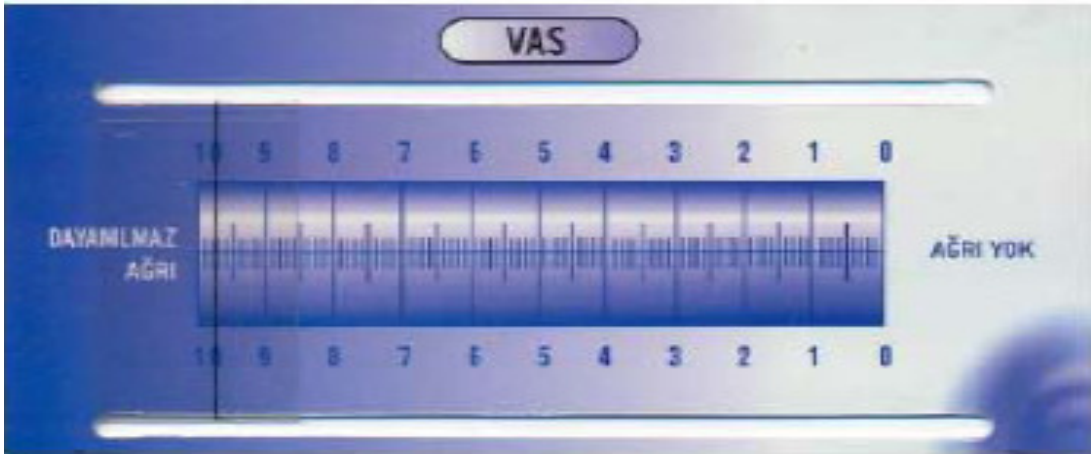
Görsel analog skala (visual analogue scale–VAS): Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki ekstrem tanımlayıcı

kelimesi bulunur (ağrı yok, olabilecek en kötü ağrı, ya da hayal edilebilen en kötü ağrı). Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere çizgiyi kesecek şekilde işaret koyması söylenir (44,45).

VAS'ın avantajları;

1. Uygulamasının kolay olması
2. Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi
3. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi
4. Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesi ile değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

Sayısal ve görsel skalalar (NRS, VAS) ağrı şiddetini daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda verirler. Bu yüzden yaygın olarak birçok ağrı kliniğinde kullanılmaktadırlar (43).



Şekil.2.8.Vizüel Analog Skala (VAS)

2.1.4.2. Çok Boyutlu Yöntemler

Kronik ağrılı hastalar için uygundur. Ağrının şiddeti yanında diğer boyutlarının da ölçümüne olanak verir (43).

a) McGill Ağrı Anketi (MPQ): Bu anket ile ağrının duyuşal ve affektif boyutları ayrı ayrı değerlendirilir. Ancak rutinde kullanılmayacak kadar uzundur.

b) West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri: MPQ'den daha kısadır. Kronik ağrıları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ağrının günlük yaşama, iş ve aile hayatına olan etkileri değerlendirilir.

c) Kısa Ağrı Envanteri: Kronik ağrısı olan hastalarda kullanılan hızlı, çok boyutlu bir ağrı değerlendirme yöntemidir. Tedavi ile ağrıdaki azalma, yaşam kalitesi, ağrının lokalizasyonu ve şiddeti ile ilgili bilgiler edinilir (2,46,47).

d) Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire;DPQ): MPQ'yu tamamlayan bir skala olup, kalitesinin değerlendirilmesi eklenmiştir (48).

c) Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial PainAssesment Card; MPAC): VAS'ın biraz daha detaylısı olarak kabul edilir. MPAC; ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin hızla değerlendirilmesinde yardımcı olur.

2.1.4.3 Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Objektif değerlendirme yöntemleri; daha inanılır sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz mental yetersizliği olan yetişkinler, çocuklar ve hayvanlarda kullanılabilir.

a) Davranışsal Ölçümler: İnsanlarda ve hayvanlarda ağrı, bilinen klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Bunlar yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi ağrıların, davranışsal yansımalarını saptamak için deneysel, ağırlı uyarılar ile araştırmalar yapılmakta, ağırlı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri değerlendirilmektedir.

b) Fizyolojik Ölçümler: Afferent ağrı iletiminin mekanizması ve senkron uyarı ile birlikte kortikal aktivite hakkında bilgi sağlanamamasına karşın, fizyolojik ağrı ölçümleri çok denenmiştir. Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağırlı uyarılar ile uyum gösterirler. Ağırlı uyarılar

fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilerler. Solunumsal değişiklikleri bu duruma örnek gösterebiliriz.

c)Nörofarmakolojik Yöntemler: Bunlar plazma endorfin düzeyi (ağrı ile plazma endorfin düzeyi arasında zıt bağlantı vardır) ve cilt ısısında değişmedir.

d)Biyokimyasal Ölçümler: Akut ağrı, anksiyete, otonomik ve hormonal karışıklıkların bir arada oluşmasına, adrenalin, noradrenalin, ve serotonin düzeylerinde artışa neden olur. Plazma kortizol ve antidiüretik hormon yükseliş de söz konusudur. Ağrı, beyin ve BOS'ta endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olur.

e)Elektroensefalografik Değerlendirme: Ağrı giderilmesinin ölçümünde ağrı değerlendirme yöntemlerindedir. Bu değerlendirme yönteminde, değişken olarak önceki visit esas alınmaktadır. Ağrı giderilmesinin ölçülmesi yöntemi, ağrı tedavisi yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılabilir (49).

2.1.5 Postoperatif Ağrı Tedavisi

Geçmişte hem hekimler hem de anesteziistler ameliyat sonrası ağrıyı hastanın çekmesi gerektiğini düşündükleri için postoperatif analjeziye gereken önem verilmemiştir. Dünyada her yıl 50 milyondan fazla insan ameliyat olmakta ve bunların ağrılarına karşı alınan önlemler hasta yakındığında yapılan intramuskuler enjeksiyondan öteye geçmemektedir. Literatüre baktığımızda 1950'lerden beri hastaların postoperatif ağrı yönünden yetersiz tedavi gördükleri ve bu oranın % 30 ile % 70 arasında değiştiğini görmekteyiz. Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, ağrı ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu arasındaki dar tedavi aralığını yakalamaktır. Ağrının postoperatif iyileşmeyi önlediği bilinmektedir. Ağrı ortadan kaldırılabilirse postoperatif morbidite ve mortalite insidansı da azalacaktır. Hasta erkenden ayağa kalkabilecek, hastanede kalma süresi kısalabilecek, tedavi giderleri azalacaktır. Böylece gerek hastanın güvenliği

gerekse ağrı tedavisinin yan etkileri arasında oldukça iyi bir denge kurulabilecektir. Aslında hastaların tıbbi durumları, ağrıya ve cerrahi verdikleri yanıtları, kişisel tercihlerinin farklılık göstermeleri sebebiyle postoperatif ağrı tedavisinde kesin sınırlar çizmek hayli zordur. Böyle sınırlar çizmek yerine ağrıyı önlemek ve tedavi etmek için farklı seçenekleri bilmek ve doğru biçimde bunları özenle uygulamak esas olmalıdır (50).

Preemptif analjezi, hasar sonrası nosiseptif uyarının spinal korda ulaşmasının bloke edilmesi ile santral sensitizasyonun önlenmesidir. Eğer santral sensitizasyon önlenirse afferent sinyaller daha az sensitize olur ve daha az ağrı oluşur. Santral sensitizasyonun önlenmesi için cerrahi bölgesinde oluşan ağrılı uyarının spinal korda ulaşması engellenmelidir. Bunun için genel anestezinin rejyonel veya sistemik analjezikler ile desteklenmesi gerekir. Bununla birlikte bu ajanlar cerrahi insizyon öncesi verilmelidir. Kabul gören genel klinik görüş cerrahi öncesi analjezinin postoperatif ağrıyı azalttığıdır.

Kontrendikasyon yoksa hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıda tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanmalıdır. Ancak orta ve şiddetli ağrıda opioidler tek başına ya da NSAİ ilaçlar ile kombine edilerek uygulanmalıdır. NSAİ ilaçlar ağrı kontrolünde yetersiz kalsalar bile opioid gereksinimini azaltıcı dolayısıyla opioidlerin yan etkilerini azaltıcı etkiye sahiptirler. Parenteral uygulama için sınırlı preparatları olsa da rektal ve sonradan oral kullanımları mümkündür. NSAİ ilaçlar trombositopeni veya koagülopatisi olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Ancak bazı salisilatların ve asetaminofenin trombosit agregasyonunu etkilemedikleri yönünde çalışmaların olduğu da unutulmamalıdır.

NSAİ ilaçlarda periferik uygulama da vardır. Bu ilaçlar yara yerine eklem içine lokal anestezikler ile birlikte periferik blok veya RİVA yönteminde kullanılmaktadır. Ancak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Analjezikler başlangıçta düzenli bir zaman diliminde uygulanmalıdır. Örneğin 48 saat süreyle opioide gereksinimi olan hastaya 36 saat süresince morfin düzenli olarak uygun yoldan verilmelidir.

Analjezi süresi saptandıktan sonra, ağrının ortaya çıkmasına engel olacak şekilde, doz sıklığı ayarlanarak analjezikler verilmelidir. Hasta uykusunda analjezik almayı reddedebileceği için ilacın verilmesi uykuya rastlamayacak biçimde düzenlenmelidir.

Postoperatif ileri dönemde opioidin gerektiğçe verilmesi kabul edilebilir. Bu dönemde analjezik gereksinimi azaldığından yan etkiler de azalacaktır. Klinisyen hastayı düzenli aralıklarla değerlendirip uygulanan tedavinin etkinliği, yan etkileri, dozda ve sıklıkta bir değişiklik yapıp yapılmaması gerektiğine karar vermelidir.

2.1.5.1 Postoperatif Analjezi Teknikleri

I-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A)Uygulama Yolu;

1-Sistemik: İntravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal, transdermal.

2-Rejyonal: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj, intraartiküler uygulama.

B)Uygulama Yöntemi;

- 1- Gerektiğinde uygulama,
- 2- Belirli aralıklarla (intermitan) uygulama,
- 3- Sürekli infüzyon,
- 4- Hasta Kontrollü Analjezi (PCA).

II- NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER:

A- Stimülasyon Analjezisi;

- 1-Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),
- 2-Elektrod implantasyonu,
- 3-Akupunktur.

B- Psikolojik Yöntemler;

- 1-Psikolojik Premedikasyon,
- 2-Grup Terapisi,
- 3-Hipnoz,
- 4-Biofeedback.

C- Kriyoanaljezi.

Majör cerrahiden sonra tercih edilen parenteral yol İV uygulamadır. Bu yol hem bolus enjeksiyona hem de sürekli infüzyona uygundur. İV yaklaşımda bir sorun ortaya çıktığında İM veya cilt altı uygulamalarına seçenek olarak rektal ve sublingual uygulamalar düşünülebilir. Oral yol elverişli ve ucuzdur. Hasta ağızdan almaya başladıktan sonra en uygunu oral yoldur ve gününbirlik hastalarda ağrı tedavisinin temelini oluşturur.

Postoperatif analjezide nöroaksiyel nöral blok ile karşılaştırıldığında periferik sinirlerin lokal anestetiklerle efektif blokajı ile daha etkili bir ağrı kontrolü, postoperatif opioid tüketiminde azalma, yara hassasiyetinde azalma (primer hiperanaljezi) sağlandığı gözlenmiştir. Ancak geniş alanları içeren cerrahilerde cilt, cilt altı ve fasiayı içine alan tüm cerrahi dokulara lokal anestetik infiltrasyonu pratik değildir. Lokal anestetik konsantrasyonu azaltılarak sistemik toksik doza ulaşmadan yeterli volüm elde edilebilir.

Periferik sinir bloğu nosiseptif uyarıların transmisyonunu önler. Periferik sinir bloğu teknikleri infiltrasyon tekniklerine göre tek enjeksiyonla geniş bölgelere de anestezi ve analjezi oluşturma yeteneğine sahiptir ve santral blok tekniklerine göre (subaraknoid veya epidural) daha efektiftir. Boyun, toraks, abdomen veya ekstremitelerde tek taraflı analjezi sağlayabilir ve opere olmayan tarafta sempatik ve motor blok daha az olur veya olmaz. Sürekli postoperatif analjezi kateter yerleştirilerek periferik sinir blokajı ile sağlanabilir. Postoperatif ağrı tedavisi yönteminin seçimi ameliyatın yeri, tekniği, kullanılan cihazlar, izlem olanakları ve hekimin uzmanlığına bağlıdır. Günümüzdeki tedavilerle elde edilen başarısız sonuçlar opioidlerin kalitesine

değil ilaç uygulama tekniklerindeki yetersizliğe ve ağrı ölçüm skorlarının kullanılmamasına bağlıdır.

Tedavide akut ağrının psikolojik boyutlarını da anlamak ve gerektiğinde farmakolojik olmayan yöntemler kullanmak gereklidir. Hastalara ağrılarından kurtulmayı umabilecekleri, buna hakları olduğu öğretilmelidir. Hekimler eğer hastalarına uygulayacakları ilacı, dozunu ve yöntemini uygun seçerlerse, hemşirelerini iyi eğitirlerse ve çok dikkatli bir izleme yöntemi kullanırlarsa postoperatif analjezide başarılı olunmaması mümkün değildir. Bunun yanı sıra kurumlar da; hastalarına en uygun, en iyi ve en modern ağrı tedavisini sağlamak için gerekli tüm kaynaklarını geliştirmeli ve gerekli etkinlikler için kim ve hangi bölümlerin sorumlu olacağını belirlemelidir.

Hastalara etkin ağrı kontrolünün, kendilerine uygulanan tedavinin önemli bir bileşeni olduğu, giderilmeyen ağrıda iletişimin gerekliliği ve ağrıdan yakındıklarında ilgili kişilerin kendilerine yardımcı olacakları konusunda bilgi verilmelidir. Tedavideki amacın, ağrının tamamen giderilmesi değil dayanılacak düzeyde tutulması olduğu da ayrıca söylenmelidir (50).

2.1.5.2 Postoperatif Ağrının Farmakolojisi ve Tedavisi

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.

a) Sistemik analjezi uygulama yöntemleri: Sistemik olarak postoperatif ağrıyı kontrol etmek için sıklıkla şu ajanlar kullanılır (51);

1. Opioidler
2. Opioid Olmayan Analjezikler
3. Adjuvan Ajanlar

b) Rejyonel analjezi yöntemleri

2.1.5.2.1 Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler, morfine benzer özellikleri olan eksojen maddeler ve endojen peptidlerdir. Santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere (mü, delta, kappa, sigma) bağlanırlar. Opioidler bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır (53).

Opioidler etki güçlerine göre zayıf ve güçlü olarak ikiye ayrılır.

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

Zayıf opioidler: Kodein, hidrokodon, dekstropropoksifen ve tramadol

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

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

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

Antagonistler: Nalokson ve naltrekson (51).

Tablo 2.2. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri

| Reseptör | Klinik Etki | Agonistler |
|----------|---|--|
| Mü | Supraspinal analjezi μ 1 Respiratuar depresyon μ 2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık | Morfin Met-enkefalin Beta-endorfin |
| Kapa | Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon | Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin |
| Delta | Analjezi Davranışsal ve respiratuar Depresyon Epileptojenik etki | Lö-enkefalin Beta-endorfin |
| Sigma | Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon | Pentazosin Nalorfin |
| Epsilon | Stres cevap | Beta-endorfin |

Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma affinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Yağda çözünen opioidlerin önemli miktarları akciğerde tutulur (ilk geçiş tutulumu) ve daha sonra sistemik dolaşıma diffüze olurlar. Opioidlerin birçoğunun biyotransformasyonu karaciğerde olur. Klirensleri karaciğer kan akımına bağlıdır (54).

2.1.5.2.1.1 Opioidlerin sistemlere etkileri:

Santral sinir sistemi: SSS (Santral Sinir Sistemi)'deki reseptörlere bağlanarak analjezi, öfori-disfori, sedasyon, solunum depresyonu, öksürük refleksinin baskılanması, miyozis, kaşıntı, musküler rijidite ve bulantı-kusmaya neden olurlar. Opioid analjezikler ağrının algılanması ve ona karşı yanıtı değiştirirler. Sedasyon sık görülmesine karşın amnezi oluşturmazlar (51).

Solunum Sistemi: Opioidler ile solunum depresyonu, beyindeki solunum merkezinin doza bağılı inhibisyonu ile oluşur. Solunum merkezinin karbondioksite karşı duyarlılığı azalarak solunum sayısı azalır. Solunum depresyonu öncesi sedasyon ve somnolens 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 (51).

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 kolliğine neden olurlar.

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

2.1.5.2.1.2 Sekonder Analjezikler (Adjuvanlar)

Esas kullanım alanı ağrı dışında olan, günümüzde bazı ağrı sendromlarında faydalı oldukları bilinen, birbirlerinden çok farklı gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Bu ilaçlardan bazıları direkt analjezi sağlayarak bazıları da analjezik tedaviyi güçlendirerek yarar sağlarlar. Antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, benzodiazepinler, kafein, antikonvülzanlar, bifosfonatlar, NMDA antagonistleri, alfa 2 agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, kolinesteraz inhibitörleri ve somatostatin bunlara örnek verilebilir (55).

2.1.5.3 Uygulama Şekillerine Göre Postoperatif Ağrı Tedavisi Yöntemleri

2.1.5.3.1 İntravenöz Yol

Postoperatif erken dönemde opioidlerin küçük bolus dozlar halinde İV kullanımları geleneksel bir yöntemdir. İV opioid uygulaması geç dönemde, özellikle geceleri ancak hastanın solunum depresyonunu saptayabilecek şekilde yakından gözlenebildiği durumlarda kullanılmalıdır. Bu yöntemde opioidlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Sabit ve etkin plazma konsantrasyonları sağlamak amacıyla opioidler sürekli İV infüzyon şeklinde de verilebilir. Analjezinin yetersiz olduğu durumlarda ise bolus enjeksiyonlar yapılabilir. Sürekli İV infüzyon ve HKA yöntemleri plazmadaki ilaç konsantrasyonlarında meydana gelebilecek dalgalanmaları en aza indirir.

2.1.5.3.2 İntramusküler Yol

Analjezik ilaçların İM kullanımı postoperatif dönemde değişik derecelerde hipotermi veya dolaşım bozukluğu nedeniyle kan akımının yavaşlaması sonucu ilacın absorpsiyonunun azalmasına, dolayısıyla etkinin beklenenden farklı olmasına yol açabilir. Bu nedenle postoperatif analjezi için bu yol pek tercih edilmemelidir.

2.1.5.3.3 Oral Yol

Erken postoperatif dönemde, mide boşalmasındaki gecikme ve ince barsakta ilacın emilememesi nedeniyle kullanılmaz. Gününbirlik cerrahi geçiren hastalarda evde kullanım için veya majör cerrahi sonrasında oral alım başladığı zaman tercih edilir. Opioidlerin oral biyoyararlanımı, karaciğerde ilk geçiş metabolizması nedeniyle düşüktür (56).

2.1.5.3.4 Rektal Uygulama

Genellikle çocuklarda tercih edilir. Oral yol ile karşılaştırıldığında; ilacın emilimi midenin boşalma zamanı veya bulantı-kusmadan etkilenmez ve karaciğerden ilk geçiş metabolizmasının etkisi görülmez (56).

2.1.6 Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA'nın başlangıcı; 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır (1).

Yöntem ilk kez 1968 yılında Sechzer tarafından tanımlanmış, ilk ticari alet "Cardiff palliator" ise 1976 yılında klinik kullanıma sunulmuştur (57). HKA 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (1).

Genel bir kavram olarak ele alındığında; herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilebiliyorsa, bu yöntem HKA olarak tanımlanabilir (43).

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. Bu bir 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 (58).

Temel avantajları; otonomi, uygulamada gecikme olmaması, yüksek etkinlik ve enjeksiyon ağrısının olmamasıdır. İntravenöz HKA'de solunum depresyon riski düşüktür ve solunum mekaniklerini etkilemediği gösterilmiştir

(59). Aralıklı İM opioid uygulamasında ise solunum depresyon riski %0.9 olarak bulunmuştur. İleri yaş, uyku apne sendromu, obezite, kafa travması, böbrek yetmezliği, hipovolemi, yüksek bolus doz solunum depresyon riskini artırır.

2.1.6.1 HKA Güvenilirliği ve Etkinliği

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece opioidlerin yan etkilerinin görülme sıklığı azalır (57).

2.1.6.2 HKA Tanımları ve Monitörizasyonu

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi, HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür (1).

Yükleme Dozu (Loading dose): Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazın etkin şekilde kullanılmasını engeller. Ayrıca erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir (1, 43, 57).

Bolus Doz (Demand Dose): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (1). Bu sırada sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltabilir ve daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir (43, 57).

Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir (1, 43)

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller (1,43). Literatürde kilitli kalma süresini belirleyen sistematik çalışma yoktur (57).

Limitler: Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (1).

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 (58).

Hasta Seçimi: Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir. HKA için seçilen hastalar her zaman dikkatli ve istekli olmalı, tüm prosedürü iyice anlamalı ve ağrı tedavisinde aktif ve istekli bir şekilde yer almalıdır (43).

HKA, majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde ve 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir.

Ancak; cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca allerjisi olanlarda ve postoperatif analjezinin oral analjeziklerle tedavi edilebildiği hastalarda HKA endikasyonu yoktur (43).

Monitorizasyon: HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa birçok yan etki ve

komplikasyonla karşılaşılabılır. Bunların önlenmesinin yolu hastanın doğru monitörizasyonudur. HKA kullanımı sırasında izlenmesi gereken parametreler konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Elbette öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir. Opioidler kullanılıyorsa erken ve geç solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Oksijen satürasyonunun takibi önemli bilgi verebilir. Hastanın vital bulguları ve ek takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Monitörizasyonun bir diğer komponenti cihazın izlenmesidir. Takip parametreleri izlenirken hastanın bolus istek sayısı, saatlik total bolus ve istek sayıları da kaydedilmelidir. Ayrıca cihazın alarm sistemleri de takip edilmelidir (1).

2.1.6.3. HKA' de kullanılan ajanlar

Opioidler: Morfin, Fentanil, Petidin, Metadon, Hidromorfon, Nalbupin, Sufentanil, Butorfanol, Buprenorfin ve Tramadol

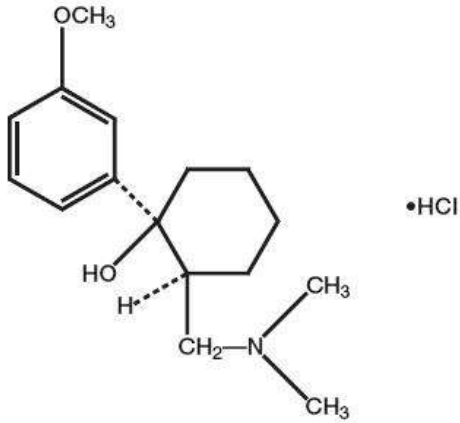
Lokal Anestezikler: Lidokain, Bupivakain ve Ropivakain (54)

Postoperatif analjezi amacı ile hasta kontrollü analjezide (HKA) kullanılan opioidlerin en korkulan yan etkisi solunum depresyonudur. Kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması, intestinal motiliteyi daha az etkilemesi ve postoperatif analjezide oldukça etkin olması nedeni ile hasta kontrollü analjezide tramadol yaygın olarak kullanılmaktadır (60).

2.2 Çalışmada Kullanılan Analjezikler

2.2.1 Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS) – [(dimetilamino) metil] -1-(3-metoksifenil), sikloheksanol HCl yapısında, molekül formülü C₁₆H₂₅O₂N HCl olan bir bileşiktir. Santral etkili analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör affinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1/10'u kadardır (61).



Şekil 2.9. Tramadol un kimyasal yapısı

Kodein'in sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alınımının inhibisyonu ile oluşur(62). Tramadol'un santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir. İnsanda öforojenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Belirgin bir miyozis yapmaz. Antitussif etkinlikte gösterir ve bu etkinlik analjezik dozun altındaki dozlarda meydana gelir (63,64).

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir. Bununla birlikte, şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir.

Tramadolun oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı %68 iken, intramüsküler uygulamada biyoyararlanımı %100'dür. Tramadolun mü opioid reseptör affinitesi morfinin 1/6000'i kadardır (62).

Tramadol rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadolun yapısındaki (+) enantiomer mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder, (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe, α_2 – adrenerjik reseptörleri stimüle eder (62).

Tramadol hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan O-demetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.

Tramadol'ün eliminasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7.5 saat kadardır. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2-3 saat içinde pik etkiye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat kadardır. Günlük maksimum doz 400 mg kadardır(62.)

2.2.1.1 Solunum sistemi üzerine etkileri

Tüm opioidler özellikle artmış pCO₂ gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO₂ ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolun bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO₂, ventilatuar CO₂ cevabı üzerine de etkisi yoktur. Bu özelliklerinden dolayı tramadol son yıllarda İ.V. HKA' da oldukça yaygın kullanım alanı bulan bir ajandır (65).

2.2.1.2. Kalp-damar sistemi üzerine etkileri

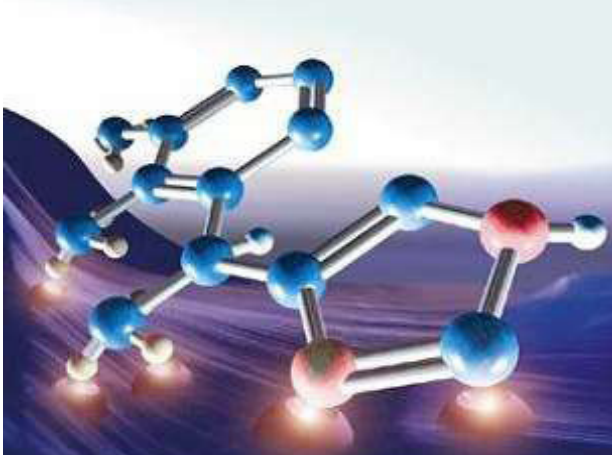
Tramadol 5-10mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropdur.

Tramadol kullanımına ait bildirilen sık yan etkiler; bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sedasyon ve baş ağrısıdır. Solunum depresyonu ise morfinle eş analjezik düzeyinde uygulansa bile morfinden daha az görülür. Yüksek dozlarda ayrıca konstipasyona ve konvülziyon gibi santral sinir sistemi eksitasyonlarına neden olabilir.

Tramadolun oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu naloksan ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte naloksan nöbet riskini artırır. Tramadolun bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır fakat kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık yapabileceği de bildirilmektedir.

Tramadol serotonin alınımasını inhibe etmesinden dolayı monoamin oksidaz enzim inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır (62).

2.2.2 Deksmedetomidin



Şekil.2.10 Deksmedetomidin'in Kimyasal Yapısı

Deksmedetomidin, bir α_2 agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. α_2 agonistlerden olan deksmedetomidin imidazol bileşiği olup, respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır. 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. Beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur. Klonidin gibi deksmedetomidin noradrenerjik imidazodinin bağlanan bölgeye ılımlı afinite gösterir (66). Deksmedetomidin uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur (67,68,69).

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

2.2.2.1 Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri:

Tablo 2.3. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri

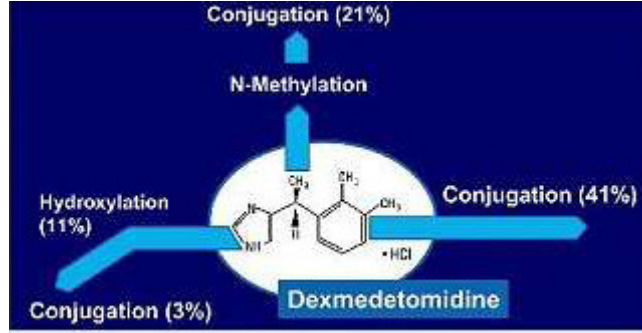
| | |
|--|--------------------------------|
| Dağılım yarı ömrü (t _{1/2}) | 6 dakika |
| Eliminasyon yarı ömrü (t _{1/2a}) | 2 saat |
| Kararlı durum dağılım hacmi | 118 litre |
| Klirens | 39 L/saat |
| Proteine bağlanma | %94 (albumin, α1 glikoprotein) |

2.2.2.1.1 Dağılım

Deksmetomidin infüzyonunu takiben hızlı bir dağılım fazı gösterir. Dağılım yarı ömrü 6 dakika kadardır. Sabit durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 118 L kadardır. Deksmetomidinin ortalama proteine bağlanma oranı % 94'tür. Cinsiyet ve renal bozukluğun proteine bağlanmada etkisi yoktur. Bununla birlikte ibuprofen, varfarin, propranolol, teofilin ve digoksinin plazma proteinlerine bağlanmalarında belirgin bir değişiklik olmamaktadır (69,70,71).

2.2.2.1.2 Eliminasyon

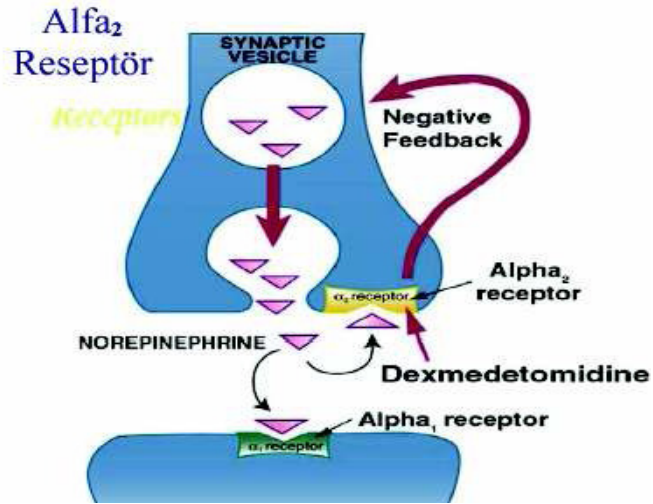
Deksmetomidin karaciğerde N-glukuronidasyona, alifatik hidroksilasyona ve N-metilasyona uğrar. CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidroksilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3- karboksi türevleri oluşur. N-metilasyonu sonucu 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi- N-metil-O-glukuronid türevleri oluşur. Deksmetomidinin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak önemsenmeyecek kadar az oral biyoyararlanımı vardır. Subkutan veya intramuskuler uygulamada deksmetomidin hızla emilir ve 1 saatte pik değere ulaşır. %95 oranında serum albumin ve α1 glikoproteine bağlanır. %95 idrar ve %5 feçes yolu ile atılır. Terminal eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) yaklaşık olarak 2 saattir. Toplam vücut klirensi tahminen 39 L/saattir (0.54 L/saat/kg). Bu klirens eşlik eden ortalama vücut ağırlığı 72 kg'dır. Deksmetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur (69,70,71).



Şekil.2.11. Deksmedetomidin'in Farmakokinetiği

2.2.2.2 Deksmedetomidinin Farmakodinamik Özellikleri

Alfa-2 adreno reseptörler SSS, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve 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 (72,73).



Şekil 2.12. Alfa2 reseptörde deksmedetomidin 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 (74).

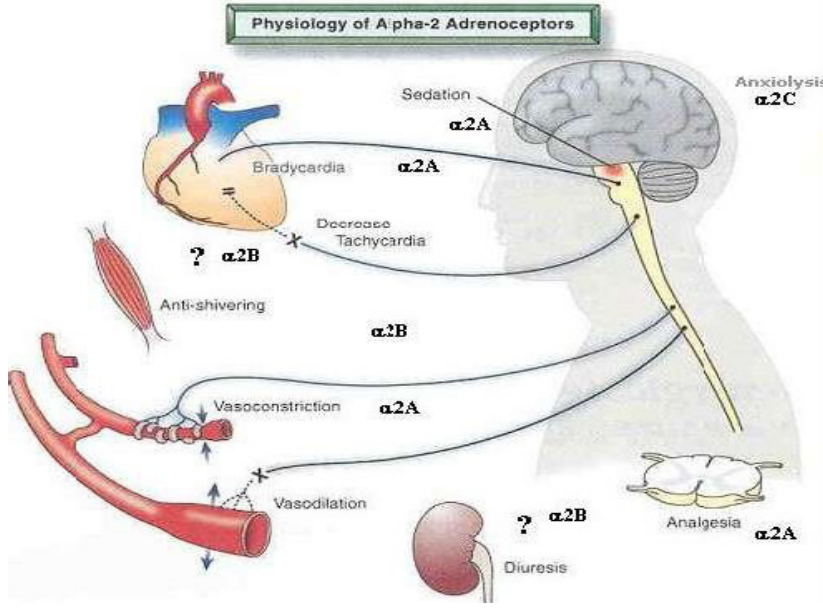
Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik α_2 adreno reseptörlerin stimülasyonu, norepinefrin salınımını inhibe eder.

SSS'ndeki 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 korddaki α_2 adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar. Kan damarındaki periferik α_2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif α_2A ve α_2B agonistlerinin hızlı enjeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak sistemik vasküler rezistans artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçicidir.

Deksmedetomidinin güçlü ve ileri derecede selektif, bir α_2 -reseptör agonistidir. Deksmedetomidinin yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında hastanın daha fazla koopere olabildiği bir ajandır. Kullanılan terapötik dozlarda derin sedasyon oluşturmamasına rağmen, solunum depresyonu yapmaması en önemli avantajıdır (68, 69, 71, 75).

Tablo 2.4 : α_2 Adrenoseptör Aktivasyonunun Organlar ve Dokulardaki Fizyolojik Cevaplar:

| Lokalizasyon | Cevap |
|---|--|
| Presinaptik | Substans P, Dopamin, Serotonin Asetilkolin ve Norepinefrin salınımının durdurulması (inhibe edilmesi) |
| Beyin ve omurilikte pre ve /veya Postsinaptik | Nöronal ateşlemenin inhibisyonu. Hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi, midriyazis |
| Damar ve düz kaslar | Kontraksiyon |
| Trombositler | Agregasyon |
| Gastrointestinal kanal | Salivasyonda azalma, mesane motilitesinde azalma |
| Endokrin Pankreas α hücreleri Hipotalamus | İnsulin salınımında azalma anterior hipofizden GHRH salınımında artış |
| Yağ dokusu | Lipolizin inhibisyonu |
| Böbrek | Renin salınımında azalma, glomeruler Filtrasyonda artma, Na ⁺ ve H ₂ O sekresyonunda artma |
| Göz | İntraoküler basınçta azalma |



Şekil.2.13. Alfa 2 reseptörlerinin dağılımı

Çeşitli çalışmalarda deksmedetomidin intraoperatif sedasyon amacıyla kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Deksmetomidin opioidler, midazolam ve propofolün yaptığı kadar respiratuar depresyon yapmamaktadır. Gönüllü sağlıklı bireylerde ve yoğun bakımda postoperatif cerrahi hastalarında yapılan çalışmalarda deksmedetomidin; arterial pH, PaO₂, PaCO₂, solunum hızı, oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. α2-adrenerjik agonistlerin analjezik etkisinin birçok seviyede olduğuna dair yazılı çalışmalar vardır. Bunlara göre supraspinal, ganglionik, spinal ve periferik etkileri gösterilmiştir (76,77).

Nöroendokrin: Deksmetomidin biyojenik amin içeren nöronlara geniş oranda α2 adreno reseptör bağımlı etki gösterir. Deksmetomidine, sıçan beyinde akut deksmedetomidin uygulandıktan sonra norepinefrinin majör metaboliti olan 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycosulphate (MHPG) konsantrasyonunu doza bağlı olarak azalttığı saptanmıştır (67). Deksmetomidine bağlı periferik sempatik aktivitenin azalmasıyla doza bağlı olarak plazma katekolamin konsantrasyonu azalmıştır. Sıçan beyinde akut deksmedetomidin uygulanmasından sonra 5-HT ve dopamin siklusu azalmıştır (67).

Rasemik medetomidin belirgin DOPA birikimini inhibe eder. Bu etkiler, α 2-adrenoresptörlerin non-adrenerjik sinir terminallerinde bulunması veya presinaptik noradrenerjik nöron aktivitesindeki sekonder değişiklik yapar (69,71).

Sedatif ve anestetik: Deksmetomidinin neden olduğu santral sinir sistemi depresyonu laboratuvar hayvanlarında doza bağımlı uyanıklığı ve motor aktivitenin azalmasıyla karakterizedir. Sıçanlarda, deksmedetomidinin yüksek dozları hipnotik/anestetik etkileri α 2 selektif etkileri 0,1-3 mg/kg sınırların üstünde doz bağımlı olur. Hipnotik cevaptan yüksek dozlarda santral α 1-adrenoreseptör stimülasyonuna bağlı zıt etkiler beklenir (78). Köpeklerde 10-40 μ g/kg'lık deksmedetomidin dozlarından sonra volatil anestetiklerin minimum alveoler konsantrasyonunu % 90'dan fazla azaldığı gösterilmiştir (67).

Deksmetomidinin hipnotik ve sedatif etkisinin, primer olarak postsinaptik α 2-adrenoreseptörlerin, inhibitör pertussis toksinine hassas G proteine üzerindeki ve potasyum kanallarından iletiyi artırdığı düşünülmektedir (78). Deksmetomidin hipnotik ve sedatif etkisi, santral sinir sisteminde uyanıklığın önemli bir modülatörü olan ve beynin baskın noradrenerjik nükleusu olan locus coeruleusa bağlanır.

Sedatif, Analjezik Etkileri: Deksmetomidinin sedatif ve hipnotik etkileri, locus coeruleusa, beyindeki predominant nonadrenerjik nükleuslara ve SSS'deki uyanıklığı düzenleyen önemli bölgelere atfedilmektedir. Son zamanlardaki tecrübelerde, deksmedetomidin doza bağlı hipnotik cevaba neden olduğu saptanmıştır.

Deksmetomidin ile yapılan bir çalışmada, lokal anestezi altında hastalarda uygun sedasyon ve analjezi sağlandığı bildirilmiştir (79). Pek çok klasik hayvan modellerinde deksmedetomidin ve medetomidin doz bağımlı analjezik etki yaptığı gösterilmiştir. Düşük subsedatif dozlarda intratekal deksmedetomidin verildiğinde önemli davranışsal antinosisepsiyon ile sonuçlanmıştır, bu da spinal kordun bu etkiden sorumlu önemli bir bölge

olduğunu göstermiştir (67). Deksmetomidin sistemik ve intratekal meydana gelen analjezik etkisi bir selektif α 2-antagonist olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilir (80).

Bu bulgular, hem deksmedetomidin hem de medetomidin sistemik ve intratekal verilerek yapılan elektrofizyolojik deneylerde spinotalamik dorsal kök nöronlarında nosisepsiyonu inhibe ettiği gösterilerek desteklenmiştir. Yeni doğan ratların spinal kordlarında, deksmedetomidin nosiseptif cevabı doza bağımlı olarak baskılamıştır .

Alfa-2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır.

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur. Genel anestezi alan hastalarda uygulanan mizaç durumu profili sorgulamasında veya visual analog skala (VAS) ile değerlendirilen hastalarda deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

Kardiyovasküler: Deksmetomidin bir α 2-adrenoreseptör agonisti olarak sempatik aktiviteyi azaltır; bu da kan basıncında düşüş ve kalp hızında azalma ile sonuçlanır. Buna rağmen deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu kan basıncında ani bir artışa sebep olur. Bu olay düz kaslardaki periferel α 2 adrenoreseptörlerin aktive olması ile oluşan vazokonstrüksiyona bağlıdır. Kan basıncındaki bu artma KAH'nda %25 azalma ile beraberdir (81). Myokard üzerine direkt etkisi yoktur. İnvitro olarak yapılan çalışmalarda ventriküler miyokardiyumda deksmedetomidin 10 mmol konsantrasyona kadar ne intrasellüler kalsiyum geçişine ne gevşemeye ne de kontraktiliteye etkisi yoktur (66). Kronik enstrümente köpeklerde 1,25-5 μ g/kg dozda deksmedetomidin verildiğinde, kan basıncında geçici artışı takiben kalp

hızında ve ortalama arter basıncında azalmaya plazma noradrenalin konsantrasyonu azalması eşlik eder (67).

Solunum Sistemine Etkisi: Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO₂'yi az miktarda artırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır. Yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin klinik olarak önemli bir respiratuar depresyon meydana getirmediği gözlemlenmiştir (82). Belleville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, opioid mü reseptörlerinin aksine, santral ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde $\alpha 2$ reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO₂'de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü, insanlarda yapılan bir çalışmada da 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/dak.- 6,3 lt/dak, p<0.05) (83).

Diğer Etkileri: Deksmetomidinin postoperatif titremeyi azalttığı, intraokuler basıncı azalttığı salivasyonu azalttığı, ağız kuruması yaptığı, %70, intestinal motiliteyi azalttığı, doza bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivitesini ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden arttırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Renal sistemde, kan basıncı dalgalanmasına bağlı böbrek kan akımında düşme yapar. Fakat renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekli değildir. Invitro ortamda platelet reaktivitesinde artma yapar (68).

Santral ve periferik sempatolitik aktiviteye sebep olur. Deksmetomidin $\alpha 2$ reseptörlere klonidine göre 8 kez daha fazla bağlanır. 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. 24 saati geçen infüzyonlarda güvenilirlik ve etkinlik değerlendirilmemiştir.

Sıçanlarda, deksmedetomidin (10-100 µg/kg intraperitoneal) tek taraflı karotis arter ligasyonu ile 30 dakika süreyle hemorajik hipotansiyon uygulayarak oluşturulan inkomplet iskeminin nörolojik ve histopatolojik sonuçlarını düzeltmektedir. Bu etki α2-adrenoseptör ilişkili atipamezole tarafından önlenebileceği ileri sürülmektedir (67). Ek olarak deksmedetomidin kas gevşemesine neden olur ve alfentanile bağlı santral α2-adrenerjik mekanizmayla oluşan kas rijiditesini önleyebilir. İntrakranial basınç üzerine etkisi yoktur. Fakat serebral perfüzyon basıncını düşürür (68).

2.2.2.3 Kullanım Şekli ve Dozu

Deksmedetomidin yoğun bakım birimlerinde kullanılmak için analjezik özelliği olan bir sedatif ajandır. Deksmedetomidin dozu bireyselleştirilmeli ve istenilen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Kontrollü infüzyon cihazı ile kullanılmalıdır. Erişkin hastalar için deksmedetomidin uygulamasına 10 dk içinde 1 µg/kg'lık yükleme dozu ile başlanması ve 0,2 ile 0,7 µg/kg/saat sınırları arasında bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilir. İdame infüzyonun hızı arzulanan sedasyon düzeyine ulaşmak için ayarlanmalıdır (67).

Klinik çalışmalarda 0,05 µg/kg/saat gibi düşük dozlarda kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda 24 saate kadar devam eden infüzyonlar üzerinde çalışılmıştır. 24 saatin üzerindeki çalışmalar için endike değildir. Ampul ve flakonlar yalnızca tek hasta kullanımı için tasarlanmıştır. Yükleme ya da idame infüzyonu olsun, hazırlama işlemi aynıdır. Deksmedetomidin şeffaf, renksiz bir solüsyon şeklinde sunulmaktadır. Kullanımı sırasında aseptik tekniğe her zaman dikkatle uyulmalıdır. Uygulamadan 46 önce % 0,9'luk NaCl solüsyonu ile dilüe edilmelidir. İnfüzyonu hazırlamak için 2 ml'lik deksmedetomidin 48 ml % 0,9'luk NaCl eklenerek toplam 50 ml'ye

tamamlanır. Dilüsyondan sonra deksmedetomidin hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır (69).

2.2.2.4 Yan etkileri

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı ve ağız kuruluğudur. Deksmedetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmedetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenirliliği ve etkinliği açıklanmamıştır (84).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu-II 31.05.2010 tarih ve 16 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra 18–65 yaş arasında American Society of Anesthesiologists Sınıflandırması (ASA) I-II grubu, Pfannenstiel kesisi uygulanarak jinekolojik operasyon planlanan 60 hasta çalışmaya alındı

18 yaş altı, 65 yaş üzeri, ileri derece kalp rahatsızlığı, böbrek rahatsızlığı, epilepsi ve konvulziyon öyküsü, antidepresan ilaç kullanımı, karaciğer hastalığı, nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, antidepresan ve beta adrenoseptör bloker ilaç kullanımı olanlar, kullanılacak ilaçlara alerji hikayesi, kronik analjezik kullanım hikayesi, HKA kullanımına uyum sağlayamayacak, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve iletişimkurulamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma süresince çalışmaya alınan ASA I-II grubu 60 olgu bilgisayar programlı randomizasyon tablosuna göre 2 gruba ayrıldı. Grup K (Kontrol-Tramadol grubu) (n:30) ve Grup D (Tramadol+Deksedetomidin grubu) (n:30). Ameliyat esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen olguların çalışmadan çıkarılması planlandı. Preoperatif vizitte hastalara tüm anestezi girişimi, ameliyat hazırlıkları, premedikasyon, ameliyat salonuna alınmaları ve burada yapılacak işlemler ayrıntılı olarak anlatıldı ve yazılı izinleri alındı. Hastalara HKA cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) kullanımı ve ağrının değerlendirilmesinde kullandığımız VAS hakkında bilgi verildi, buna göre 0: ağrı yok, 10: olası en büyük ağrı olarak belirlendi ve hastaların ağrılarını cetvel üzerindeki bu sayılar arasında derecelendirmeleri istendi.

Hastalara ameliyattan önce herhangi bir premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat salonuna alınan hastalar sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları (SKB, DKB, OKB), KAH ve pulsoksometre ile periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) standart olarak monitörize edildi. Hastalara antekubital bölgedeki uygun bir venden 20 G intraket takılarak %0,9 NaCl infüzyonu başlandı.

Hastalara 2 mg/kg propofol fentanil 2 mcg/kg ve vekuronyum 0,1 mg/kg ile indüksiyonun ardından hastalar entübe edildi ve anestezi idamesi %50/50 oranında O₂ / N₂O karışımı içinde %1–2 sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. Tüm hastalara cilt altı sütürü atılırken tramadol HCL 1 mg/kg İ.V yoldan uygulandı.

Operasyon bittiğinde uyandırılan ve derlenme odasına alınan hastalardan Grup K'dekilere (Tramadol grubu), HKA cihazı yardımıyla, 100 ml % 0,9 NaCl içinde 2 mg/ml tramadol, bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saatlik sınır dozu 200 mg olacak şekilde 24 saat uygulanıp, bazal infüzyon uygulanmadı.

Grup D'deki hastalara postoperatif ilk 4 saat, derlenme odasında hasta kontrollü analjezi pompası yardımıyla 100 ml % 0,9 NaCl içinde 2 mg/ml tramadol HCl ve 1 mcg/ml deksmedetomidin 15 dk kilitli kalma süresi ile bolus dozu 20 mg tramadol HCl + 10 mcg deksmedetomidin olacak şekilde verilir, bazal infüzyon uygulanmadı. Daha sonra hastalara hasta kontrollü analjezi pompasıyla 2 mg/ml tramadol 100 ml % 0,9 NaCl içinde, bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saatlik limit 200 mg olacak şekilde tedaviye ameliyat sonrası 24. saate kadar devam edildi. Takip boyunca VAS > 4 olduğunda yetersiz analjezi olarak değerlendirilip kurtarma analjezisi için 0.5 mg/kg meperidin İ.M verildi ve zamanı kaydedildi.

Hastalar postoperatif 1.,2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde ziyaret edilerek kayıtlar alındı. KAH, SKB, DKB, OKB, SpO₂, solunum sayısı, VAS (yatarak ve öksürük ile ağrı skoru), sedasyon skoru, total alınan deksmedetomidin miktarı, ek analjezik gereksinimi, talep edilen tramadol ile total tüketilen tramadol miktarı ve yan etkiler açısından (bulantı, kusma, kaşıntı, sedasyon, hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, baş dönmesi, baş ağrısı) takip edilerek kaydedildi. Postoperatif 24. saatte hasta memnuniyeti VAS (0–10) ile değerlendirildi. Sedasyon skoru 4 noktalı skala (0: uyanık 1: uykulu 2: uyandırılabilir 3: derin uykuda) ile değerlendirildi. Bulantı-Kusma (0: bulantı yok; 1: bulantı var kusma yok; 2: bulantı ve kusma var) 3 puanlı skala ile değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler hastanın hangi gruptan olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından yapıldı ve kaydedildi.

KAH 50 vuru/dk'nın altında ise bradikardi, solunum sayısının 8 ve altında olması veya SpO₂'nin %90 altına düşmesi solunum depresyonu olarak değerlendirildi. Bradikardi için 0,5 mg i.v atropin ve solunum depresyonu için, solunum ve oksijen desteği ardından yanıt alınamazsa naloksan (cevap alınana kadar her 2–3 dakikada bir 0,1 mg) yapılması planlandı. OKB'de başlangıca göre % 30'dan fazla azalma veya SKB'nın 90 mmHg'ın altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve 500 ml hızlı kristaloid infüzyonu yapılması cevap alınamaz ise 5 mg i.v. efedrin yapılması planlandı. Bulantı-kusma skoru 2 olan olgulara 4 mg. i.v. ondansetron verilmesi planlandı. Kaşıntı olursa 1 mg iv feniramin maleat uygulanması planlandı

3.1. İstatistiksel Metod:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Veriler ortalama (ort) ± Standart sapma (SD) ve sayı olarak verildi. Tekrar eden veriler normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. İstatistiksel analiz olarak independent student t testi ve χ^2 testi kullanıldı. Sürekli verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, ASA ve anestezi süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik verileri ve anestezi süreleri

| | GrupK (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 45,93 ± 9,01 | 47,20 ± 6,20 | 0.53 |
| Vücut ağırlığı (kg) | 69,73 ± 11,70 | 67,40 ± 12,17 | 0.45 |
| Boy (cm) | 163,10 ± 4,26 | 162,96 ± 4,82 | 0.91 |
| Anestezi süresi (dk) | 75,13 ± 18,02 | 69,86 ± 20,57 | 0.29 |
| ASA (I/II) | 30/9 | 30/4 | 0.52 |

Çalışmaya alınan gruplar arasında postoperatif ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kalp atım hızları ise Grup D'de grup K'ya göre 1.,2. ve 4. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 4.2).

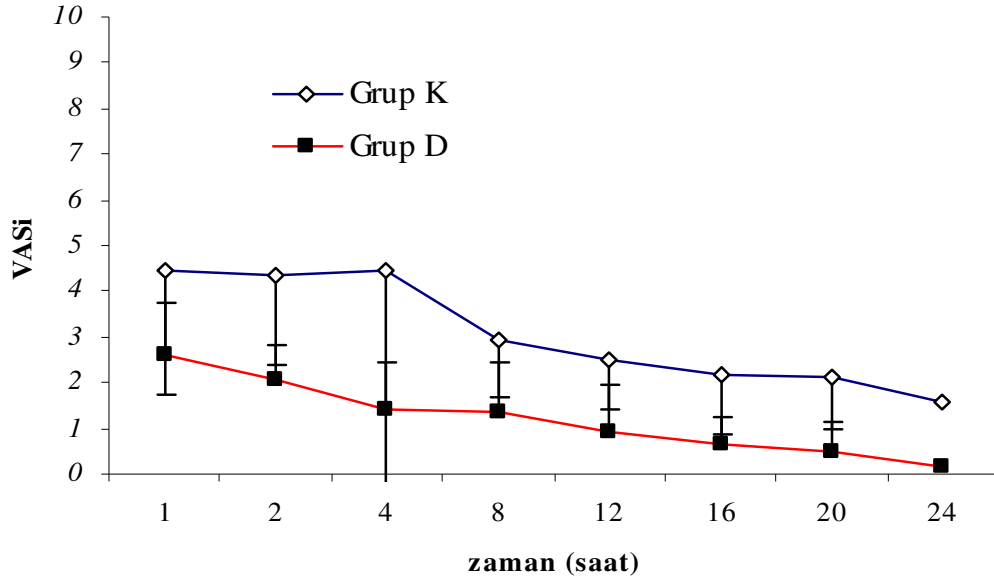
Tablo 4.2. Gruplara ait postoperatif hemodinamik parametreler (OKB, KAH).

| | GrupK (n=30) | GrupD (n=30) | P |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| OKB (1. saat) | 89,33 ± 12,51 | 86,603 ± 10,72 | 0.36 |
| OKB (2. saat) | 87,77 ± 7,80 | 86,03 ± 11,05 | 0.48 |
| OKB (4. saat) | 84,87 ± 19,73 | 84,50 ± 7,45 | 0.92 |
| OKB (8. saat) | 85,20 ± 8.40 | 88,70 ± 3,23 | 0.06 |
| OKB (12. saat) | 84,13 ± 9,40 | 81,97 ± 5,73 | 0.28 |
| OKB (16. saat) | 82,67 ± 9,25 | 84,90 ± 10,78 | 0.39 |
| OKB (20. saat) | 84,37 ± 10,41 | 83,63 ± 8,39 | 0.76 |
| OKB (24. saat) | 83,30 ± 10,31 | 82,37 ± 7,50 | 0.69 |
| KAH (1. saat) | 77,53 ± 10,47 | 66,53 ± 11,05 | 0.00 |
| KAH (2. saat) | 77,17 ± 8,28 | 66,80 ± 11,32 | 0.00 |
| KAH (4. saat) | 78,73 ± 10,78 | 67,43 ± 14,18 | 0.01 |
| KAH (8. saat) | 74,33 ± 5,92 | 70,70 ± 11,09 | 0.12 |
| KAH (12. saat) | 73,90 ± 6,70 | 71,97 ± 10,74 | 0.41 |
| KAH (16. saat) | 73,57 ± 7,89 | 69,87 ± 9,63 | 0.10 |
| KAH (20. saat) | 72,20 ± 6,47 | 68,97 ± 6,42 | 0.06 |
| KAH (24. saat) | 71,27 ± 5,42 | 68,97 ± 5,46 | 0.11 |

Grup D'de Grup K'ya göre istirahat halindeki ağrı skorları (VASi) postoperatif tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Grupların istirahat VASi değerleri.

| VASi | Grup K (n =30) | Grup D (n =30) | P |
|----------|-------------------|-------------------|------|
| 1. saat | 4,43 ± 2,70 | 2,60 ± 1,13* | 0.00 |
| 2. saat | 4,33 ± 1,95 | 2,07 ± 0,78* | 0.00 |
| 4. saat | 4,47 ± 5,56 | 1,40 ± 1,03* | 0.00 |
| 8. saat | 2,93 ± 1,25 | 1,37 ± 1,06* | 0.00 |
| 12. saat | 2,50 ± 1,07 | 0,90 ± 1,06* | 0.00 |
| 16. saat | 2,20 ± 1,32 | 0,63 ± 0,61* | 0.00 |
| 20. saat | 2,13 ± 1,16 | 0,50 ± 0,63* | 0.00 |
| 24. saat | 1,60 ± 1,03 | 0,17 ± 0,37* | 0.00 |

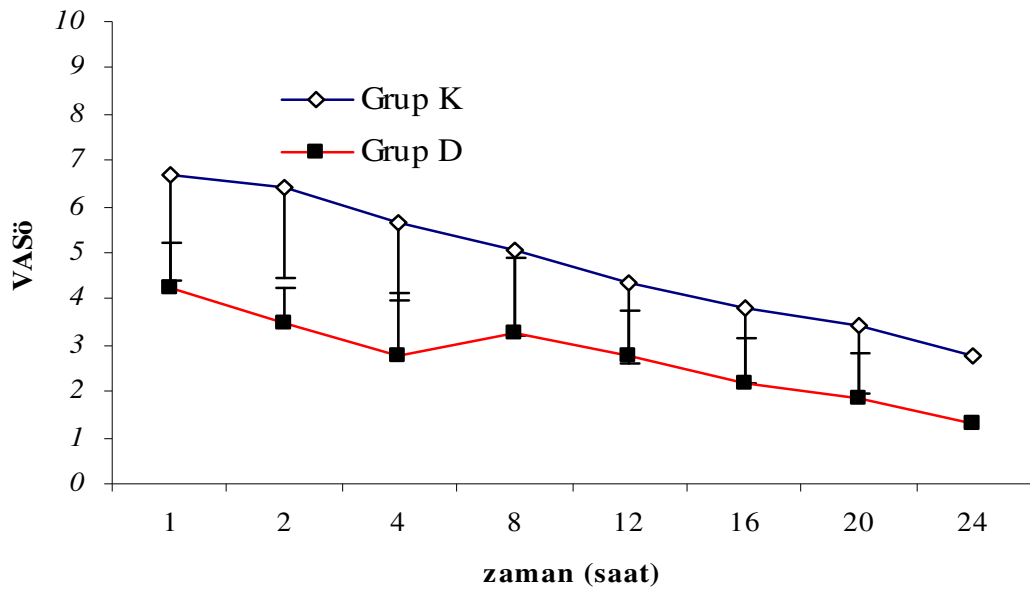


Şekil 4.1. Grupların istirahat VASi değerleri

Grup D'de Grup K'ya göre öksürme ile ağrı skorları (VASö) postoperatif tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.2).

Tablo 4.4. Grupların öksürme ile VAS değerleri.

| VASö | Grup K (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|----------|------------------|------------------|------|
| 1. saat | 6,67 ± 2,29 | 4,23 ± 0,97* | 0.00 |
| 2. saat | 6,40 ± 1,94 | 3,50 ± 0,73* | 0.00 |
| 4. saat | 5,63 ± 1,67 | 2,77 ± 1,35* | 0.00 |
| 8. saat | 5,03 ± 1,84 | 3,27 ± 1,63* | 0.00 |
| 12. saat | 4,37 ± 1,77 | 2,77 ± 0,97* | 0.00 |
| 16. saat | 3,80 ± 1,60 | 2,20 ± 0,96* | 0.00 |
| 20. saat | 3,40 ± 1,47 | 1,83 ± 0,98* | 0.00 |
| 24. saat | 2,77 ± 1,35 | 1,30 ± 1,11* | 0.00 |

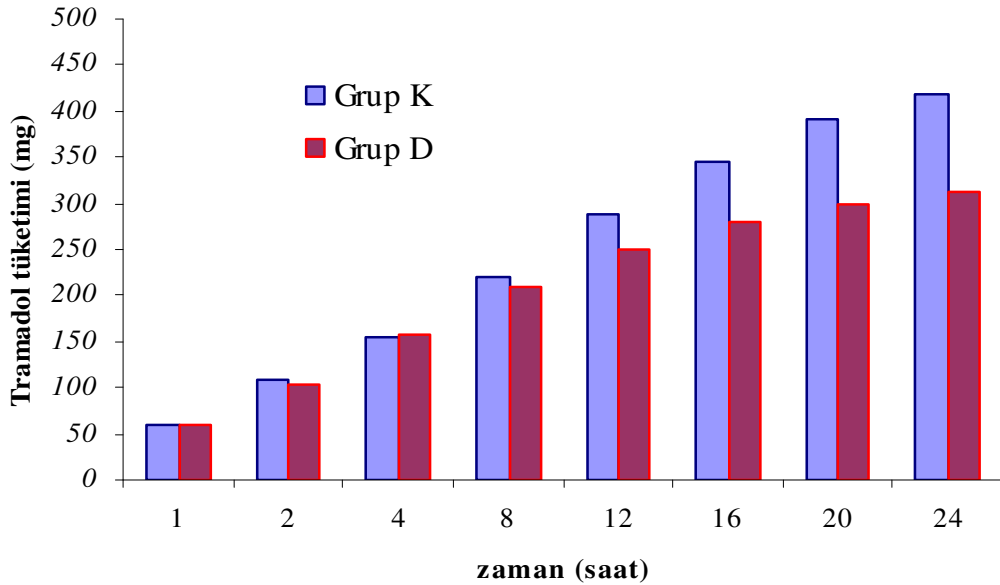


Şekil 4.2. Grupların öksürme ile VAS değerleri

Hastaların HKA cihazı ile postoperatif tramadol tüketimleri Grup D'de Grup K'ya göre 16., 20. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

Tablo 4.5. Grupların postoperatif tramadol tüketimleri (mg).

| Total Tramadol tüketimi | Grup K (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|-------------------------|-----------------|----------------|-------------|
| 1. saat | 59.33 ± 21.96 | 60.67 ± 16.17 | 0.51 |
| 2. saat | 109.33 ± 34.73 | 103.33 ± 18.99 | 0.51 |
| 4. saat | 155.33 ± 52.96 | 156.67 ± 21.70 | 0.57 |
| 8. saat | 220.00 ± 64.54 | 208.67 ± 30.93 | 0.60 |
| 12. saat | 288.67 ± 92.27 | 250.67 ± 32.26 | 0.08 |
| 16. saat | 345.33 ± 119.64 | 279.33 ± 39.92 | 0.02 |
| 20. saat | 390.67 ± 141.68 | 300 ± 41.68 | 0.00 |
| 24. saat | 418.67 ± 157.82 | 312 ± 44.13 | 0.00 |

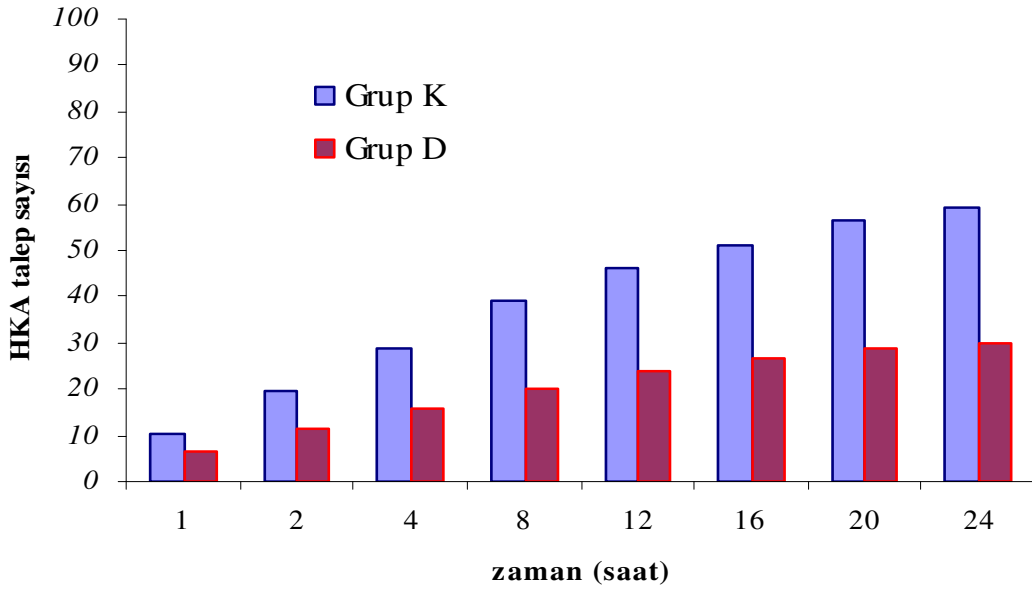


Şekil 4.3. Grupların toplam tramadol tüketimleri (mg)

Hastaların postoperatif HKA cihazı ile analjezik talep sayıları Grup D'de Grup K'ye göre 1. saat hariç tüm takip zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4).

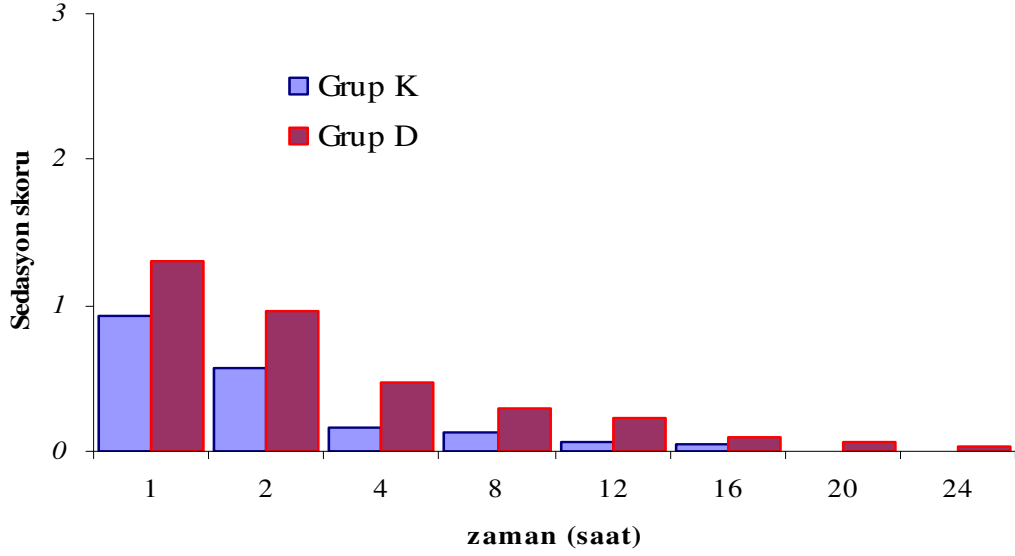
Tablo 4.6. Grupların HKA cihazı ile talep sayıları.

| HKA cihazı ile talep sayısı | Grup K (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|-----------------------------|---------------|---------------|------|
| 1. saat | 10,20 ± 8,04 | 6,76 ± 2,11 | 0.44 |
| 2. saat | 19,63 ± 12,51 | 11,40 ± 4,17 | 0.00 |
| 4. saat | 29,03 ± 16,30 | 15,76 ± 5,90 | 0.00 |
| 8. saat | 38,93 ± 18,52 | 20,06 ± 7,31 | 0.00 |
| 12. saat | 46,43 ± 20,64 | 23,93 ± 8,94 | 0.00 |
| 16. saat | 52,13 ± 22,07 | 26,50 ± 9,83 | 0.00 |
| 20. saat | 56,50 ± 23,23 | 29 ± 11,09 | 0.00 |
| 24. saat | 59,46 ± 24,70 | 30,03 ± 12,29 | 0.00 |



Şekil 4.4: Grupların HKA cihazı ile talep sayıları

Grup D' de Grup K' ya göre sedasyon skorları postoperatif 1., 2. ve 4. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Grupların sedasyon skorları

Çalışmaya alınan gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında postoperatif ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı Grup D'de Grup K'ya göre istatistiksel olarak düşük iken hasta memnuniyeti Grup D'de anlamlı derecede yüksek bulundu ($p< 0.05$). (Tablo 4.6.).

Tablo 4.7. Ek analjezik ihtiyacı.

| | Grup K (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|------------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Ek analjezik ihtiyacı | 14 (%46,7) | 6 (%20) | 0.04 |

Hasta memnuniyeti açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup D grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Hasta memnuniyeti.

| | Grup K (n=30) | Grup D (n=30) | P |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Hasta memnuniyeti | 8,20 ± 0,84 | 9,23 ± 0,72 | 0.00 |

Yan etki bakımından karşılaştırıldığında hiçbir hastada bradikardi, hipotansiyon, ağız kuruluğu, kaşıntı ve solunum depresyonu izlenmedi. Gruplar arasında bulantı ve kusma skorları karşılaştırıldığında, Grup D, Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Grupların bulantı-kusma skorları.

| Bulantı Kusma | Grup K (n=30) | GrupD (n=30) | P |
|----------------------|----------------------|---------------------|-------------|
| 0 | 10 (%33,3) | 20 (%66,7) | 0.03 |
| 1 | 17 (%56,7) | 9 (%30) | 0.03 |
| 2 | 3 (%10) | 1 (3,3) | 0.01 |

5. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı, organizmada çeşitli organ ve sistem fonksiyonlarını etkilemekte, kardiyovasküler, solunum, endokrin ve renal fonksiyonlardaki değişiklikler sonucunda hastanın huzursuzluğunu arttırmaktadır. Cerrahi travmaya yanıt olarak gelişen inflamasyon ve infeksiyon, cerrahi stres yanıt olarak tanımlanan farklı fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Ağrı nedeniyle hareketlerin kısıtlanması sonucunda tromboembolik olaylar da artmaktadır.

Bundan dolayı, cerrahi uygulama sonrası hastanın şikayetlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla pek çok yöntem geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemler içinde en fazla opioidler, lokal anestezipler, NSAİ'lar metamizol ve parasetamol kullanılmaktadır. Bu ilaçların sistemik olarak verilmesinden sonra solunum depresyonu, kusma, bulantı, gastrointestinal şikayetler, üriner retansiyon, ürtikeryal reaksiyonlar, SSS değişiklikleri, kardiyak toksisite ve hipotansiyon gibi yan etkilerin olduğu da bir gerçektir (81).

Tramadol, postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir (82). Akut ağrıda i.v. tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve tavan değere sadık kalınma zorunluluğu ağrının giderilmesinde yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir (83). Ayrıca ağrı tedavisinde etkinliğin yetersiz kalmasının hastanın beklentilerinin, opioidlerin doz sınırlarının ve etki sürelerinin yeterince bilinmemesine, yan etkilerinden ve bağımlılıktan korkulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (84)

Özyalçın ve ark. (85) HKA yöntemi ile yapılan bir çalışmada tramadolu, petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tramadolun güçlü opioidlere eş değer

analjezi sağlması ve daha az yan etki oluşturmaları nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varmışlardır.

Deksmedetomidin başlangıçta, yoğun bakım ünitelerinde tedavi esnasında entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda, 24 saati aşmayan sürelerde, sürekli infüzyon şeklinde kullanılmaktaydı. Deksmedetomidin onay aldığı 1999 yılından bu yana, yoğun bakımda 24 saatten uzun süreli infüzyonu, genel veya rejyonel anestezide preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kullanımı gibi konularda pek çok çalışmayla değerlendirilmiştir. (86).

Son yıllarda birçok raporda, deksmedetomidinin, perioperatif ve postoperatif periyotlardaki arzulanan özellikleri nedeniyle anestezi literatürlerine yoğun bir şekilde nüfuz ettiği gözlenmiştir.

Deksmedetomidin özellikle solunum depresyonu yapmaksızın hastalarda sedoanaljezi sağlayabilen yeni bir ilaçtır. Deksmedetomidin sedatif, analjezik ve anksiyolitik özellikleri olan güçlü selektif α_2 -agonisttir (87).

Deksmedetomidin uygulamasının ardından gelişen hemodinamik değişiklikler karışıktır. Yükleme dozu verildiğinde direk vazokonstriktif etkisinden dolayı geçici bir hipertansiyon ve ardından takip eden hipotansiyon ve bradikardi gelişir (88). Böyle direk kardiyovasküler etkileri olan bir ilacın postoperatif analjezi rejiminin bir parçası olarak kullanılması potansiyel zararlı hemodinamik etkiler oluşturma konusunda endişe yaratabilir. Ickering ve ark (89) yükleme dozu olmadan yapılan infüzyonun istenmeyen hemodinamik etkileri azalttığını göstermişlerdir. Bu nedenle biz de çalışmamızda postoperatif ağrı kontrolünde sadece HKA cihazı kullanımını seçtik. İntraoperatif olarak deksmedetomidin yükleme dozunu atlamış olmamız oluşması muhtemel bir negatif kronotropik etki şüphesini azalttı.

Cormack ve ark. (90), deksmedetomidinin hipotansiyon ile bradikardi gibi komplikasyonlarının bulunduğunu ve bunların doza bağımlı olduğunu, ayrıca kolay tedavi edilebileceklerini vurgulamışlardır. Yapılan başka çalışmalarda da deksmedetomidinin doza bağılı olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azalttığı bildirilmiştir (91).

Çalışmamızda gruplar arası yapılan karşılaştırmada OKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Kalp hızı değerleri deksmedetomidin + tramadol HCL grubunda 1., 2. ve 4. saatlerde istatistiksel olarak düşük bulundu. Ama klinik olarak hastalarımızın hiçbirinde bradikardi gözlenmedi. Bunun düşük doz deksmedetomidin kullanımına bağlı olabileceğini düşündük.

Jaakola ve ark.'nın (92) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin farklı dozları (0,25- 0,5-1mcg/kg) ve fentanilin (2 mcg/kg) birlikte sistemik uygulanması halinde, deksmedetomidinin 0,5 mcg/kg dozda başlayan ılımlı bir analjezik etkinliği olduğu bulunmuştur.

Bu doğrultuda Cortinez ve ark. (93) tarafından, insanlarda i.v. deksmedetomidinin 0,6 ng/ml kan konsantrasyonu sağlayan hedef kontrollü infüzyonunda (0,5 mcg/kg konsantrasyona eşittir) deksmedetomidinin analjezik etkinliği gösterilmiştir. Gönüllülerde yapılmış çeşitli deneysel çalışmalarda deksmedetomidin ya da klonidin verildikten sonra deneklere soğuk kompresyon testi uygulanmıştır. Bu çalışmalarda görülmüştür ki, deneklere uygulanan bu ilaçların çeşitli dozlarına bağlı olarak gelişen orta seviyeden ileri seviyeye kadar sedatize olmuş kişilerde, VAS ağrı skoru %20 ile %30 arasında azalmaktadır (94,95).

Bizim çalışmamızda da postoperatif dönemde gruplar arası yapılan VAS ve sedasyon değerlendirmelerinde deksmedetomidin grubunda tüm zamanlarda VAS değerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu görüldü. Sedasyon skoru ise 1., 2., ve 4. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu. Deksedetomidin grubunda tüm zamanlarda VAS değerlerinin ortalamasının 5'in altında bulunmasından dolayı, deksmedetomidin ilavesinin daha hızlı ve daha etkin bir analjezi sağladığı sonucuna vardık. Ayrıca sedasyon skorlarının ortalama 0–1 arasında olması nedeniyle hastaların daha sakin ve daha koopere konforlu bir postoperatif bakım alabileceğini düşünmekteyiz.

Premedikasyonda kullanılan deksmedetomidinin ameliyat sırasında ve sonrasında analjezik ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir (96). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde deksmedetomidin ile sedasyon uygulanan hastaların morfin

ihtiyacı da azalmaktadır (97). Alfa-2 agonistler ile elde edilen analjezik etkiyi açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür; supraspinal, gangliyonik, spinal ve periferik etkilerin analjezi mekanizmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (98). Santral sinir sisteminde nosisepsiyonu modüle eden sistemler arasında opioid ve alfa-2 adrenerjik reseptör agonistlerini kullanan nöronal yollar mevcuttur. Bunların etkileri tamamlayıcı ve sinerjistikdir. Hayvan deneyleri beyin sapındaki bazı adrenerjik nöron gruplarının spinal arka boynuzla aksonal bağlantısı olduğunu ve ağrı kontrolünde yer aldığını göstermiştir. Bu santral noradrenerjik nöronların alfa-2 agonistler tarafından stimülasyonu nosiseptif eşik değeri artırır. Her ne kadar opioid ve alfa-2 agonistlerin reseptörleri birbirinden farklı olsa da bu iki reseptör aynı hücre üzerinde bulunabilir. Ayrıca, reseptör sonrasında sinyal aktarımı yolları da aynıdır ve aynı hücre üzerindeki iki reseptör tarafından paylaşılabilir (99).

Klinik uygulamada klonidin nörojenik ağrı ve kanser ağrısı gibi morfine dirençli olgularda ağrıyı ortadan kaldırmaktadır. Deksmetomidinin morfin toleransı gelişen hastalarda morfine yeniden yanıt elde edilinceye kadar geçen sürede morfin yerine kullanılabilmesi görüşü de öne sürülmüştür (99). Alfa-2 agonistlerin anksiyolitik ve timoanaleptik özellikleriyle ameliyat sonrası ağrının emosyonel komponentini azaltması da ağrı kontrolüne katkıda bulunabilir (100). Biz çalışmamızda tramadole deksmedetomidin eklendiğinde derlenme odasında ve ameliyat sonrasında elde edilen sedatif etkinliğin hastalarda ağrı düzeyinin düşük olmasına katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz. Bunun yanında hastalar sedatize olduğundan hastanın tedaviye doğrudan katılımı esasına dayanan HKA cihazı ile tramadol HCL kullanımını daha az gerçekleştirmiş olabilir.

Alhashemi ve ark (100) litotiripside sedoanaljezi amacıyla uygulanan deksmedetomidin-morfin kombinasyonunun tramadol-midazolam kombinasyonundan üstün olduğunu belirtmektedir. Jeffs ve ark'nın (86) yürüttüğü çalışmada morfin ve alfa-2 reseptör agonisti klonidin ile uygulanan HKA sadece morfin ile HKA'ye oranla ilk 12 saatte daha iyi analjezi sağlamıştır ve morfin kullanımında azalma görülmemiştir. Yazarlar bu etkinin ilk uygulanan klonidin bolus dozuyla ilgili olabileceği görüşünü

savunmaktadır. Shahbaz ve ark (101) cerrahi bitiminden önce 10 dk içinde 1 mcg/kg enjeksiyon ve sonrasında 4 saat boyunca 0,4 mcg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin 0,08 mg/kg morfin enjeksiyonuyla kıyaslandığında ameliyat sonrası morfin kullanımını daha çok azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca induksiyon öncesinde verilen tek doz deksmedetomidin ameliyat sonrasında HKA cihazı ile morfin kullanımını azaltmaktadır (96).

Bizim çalışmamızda deksmedetomidin-tramadol kombinasyonu uygulanan grupta ameliyat sonrasında kullanılan tramadol dozu 24 saat boyunca sadece tramadol uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Deksmetomidin alan grupta tramadol ihtiyacı %26 daha az olmuştur. Ayrıca HKA cihazı ile analjezik talep sayısı deksmedetomidin tramadol grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Venn ve ark.'nın (102) mekanik ventilasyon yoğun bakım ve sedasyon ihtiyacı olan 119 kardiyak cerrahi ve genel cerrahi hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada deksmedetomidinin postoperatif uygulamasında ilacın etkilerini araştırmışlardır. Bu hastalar plasebo ve deksmedetomidin grupları olarak iki gruba ayrılmışlardır. Her iki gruba da acil ihtiyaç durumunda sedasyon ve analjezi için sırasıyla midazolam ve morfin kullanılmıştır. Deksmetomidinin acil sedasyon ihtiyacını azalttığını ve depo analjezik etkisi olduğunu bulmuşlardır. Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2–3 saat kadar olup otörler tarafından depo analjezik etkisinin 24 saate kadar uzadığı öne sürülmektedir. Biz de çalışmamızda bu sonuçları destekler şekilde, operasyon sonrası ilk 24 saatte VAS değerlerinin kontrol grubuna oranla tüm zamanlarda daha az olduğunu, deksmedetomidin grubunun tramadol ihtiyacında anlamlı bir düşme ve ek analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalma olduğunu gördük. Deksmetomidinin bu uzamış postoperatif analjezik etkisi, α_2 agonistlerinin anksiyolitik ve timoanaleptik etkileri sayesinde postoperatif ağrının emosyonel komponentine etkileriyle açıklanabilir (103).

Ameliyat sonrası izlem boyunca hiçbir hastada solunum depresyonu (solunum sayısı<10) veya desatürasyon epizodu ($SpO_2<90$) gözlenmedi.

Deksmedetomidinin sağladığı derin sedasyon düzeylerine rağmen solunum depresyonu yapmadığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Alfa-2 adrenoseptörlerin solunum merkezinde aktif rolü olmadığı belirlenmiştir (104).

Bulantı ve kusma yapılan ameliyat ve hastaların yaş ve cinsiyetine bağlı olmak üzere ameliyat sonrası dönemde hastaların yaklaşık %75'ini etkileyen bir problemdir (105). Alfa-2 reseptör agonistlerinin bulantı ve kusmayı azaltıcı etkisi olduğunu gösterilmiştir (106). Alfa-2 reseptör agonistleri vagal uyarıya bağlı olarak mide ve bağırsak motilitesi ve sekresyonlardaki artışı regüle eder ve stres sırasındaki mide sekresyonu artışıını inhibe eder. Özellikle daha önceden bulantı ve kusma hikayesi olan hastalarda ameliyat sonrasında bulantı ve kusma beklentisi olmakta ve bu da çoğunlukla ameliyat sonrası bulantı ve kusmayla sonuçlanmaktadır. Bu durum adrenerjik aktivite artışıyla ilişkilendirilmektedir (104).

Deksmedetomidin presinaptik alfa-2 reseptörler üzerindeki etkisiyle noradrenerjik aktiviteyi azaltmaktadır, bulantı ve kusmayı giderici etkisi bununla bağlantılı olabilir. Midazolam ve subhipnotik dozlardaki propofolün antiemetik etkisi olduğu bilinmektedir. Deksmedetomidinin lokus coeruleustaki adreno reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği sedatif etkisi de antiemetik özelliğine katkıda bulunabilir. HKA cihazı ile deksmedetomidin kullanımı özellikle tedaviye dirençli bulantı hikayesi olan hastalarda ameliyat sonrası bulantı ve kusmayla başa çıkmada akılcı bir strateji olabilir (104).

Bizim çalışmamızda tramadole deksmedetomidin eklenmesi derlenme odasında daha düşük bulantı ve kusma insidansı ve metoklopramid ihtiyacıyla sonuçlanmıştır. Bu durum deksmedetomidinin alfa-2 agonist etkisiyle bulantıyı gidermesinin yanında, bulantı yapıcı etkisi olan tramadol kullanımını azaltmasıyla da ilişkili olabilir. Tüm bunlara bağlı olarak çalışmamızda hasta memnuniyeti deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, hasta kontrollü analjezide tramadol-deksmedetomidin kombinasyonu tek başına tramadol kullanımıyla karşılaştırıldığında ameliyat sonrasında analjezik kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca tramadol-deksmedetomidin kombinasyonu ile bulantı ve kusma sıklığı ile antiemetik kullanımında azalma görülmekte ve solunumsal parametreler etkilenmemektedir.

Bu bulguların doğrultusunda sedasyon, analjezi ve anksiyolitik etkisi olan deksmedetomidinin i.v olarak tramadole ilavesinin, etkin bir analjezi oluşturarak hastalara daha konforlu bir postoperatif bakım sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Yücel A., Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA. Ufuk Matbaacılık, 31-53, 1997.
2. Morgan GE., Mikhail MS., Ağrı tedavisi, Klinik anesteziyoloji, İstanbul, Nobel kitabevi, 359-412, 2008.
3. Kunt N., Kafalı H., Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması, Ağrı Dergisi, 9, 28-35, 1997.
4. Murphy JD., Yan D., Hanna MN., Bravos ED., Isaac GR., Eng CA., Wu CL., Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids, J Opioid Manag, 6, 141-147, 2010.
5. Shulman M., Sandler AN., Bradley JW., Young PS., Brebner J., Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morfin. Anesthesiology, 61, 569-575, 1984.
6. Buvanendran A., Kroin JS., Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain, Current Opinion in Anaesthesiology, 22, 588-593, 2009.
7. Takahiko Kamibayashi, Mervyn Maze. Clinical Uses of α 2-Adrenergic Agonists. Anesthhesiology, 93, 1345-1349, 2000.
8. Erdine S., Ağrının Tarihçesi, Ağrı, İstanbul, Alemdar ofset, 3-11, 2000
9. Rawal SN., Postoperatif Ağrı Tedavisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 124-141, 2000.
10. Erdine S., Yücel A., Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler, Anestezi Dergisi, 1, 39, 1993.
11. Bridenbaugh PO Preemptive analgesia, Is it clinically revelant?, Anesth Analg, 78, 203-204,1994.

12. Raj PP., Ağrı taksonomisi, Ağrı, İstanbul, Nobel kitabevi; 12-19, 2002.
13. Portenoy RK., Kanner RM., Definition and assesment of pain : Pain Management, Theory and practise, Philadelphia. FA. Davis, 3-18, 1996.
14. Hunt SP., Pini A., Evon G., İnduction of Clas-like protein spinal cord neurones following sensory stimulation, Nature 328, 632-634, 1997.
15. Kurt N., Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 17–20, 2003.
16. Kayhan Z., Klinik Anestezi. 3.Baskı, Ankara, Logos yayıncılık, 930, 2004.
17. Collier CE., Pain Management in the Pacu, Jacobsen WK., Manuel of post Anesthesia Care, Philadelphia, WB. Saundres Company, 195-211, 1992.
18. Erdine S., Akut Ağrı İlkeleri, Ağrı Dergisi, 6, 10-13, 1994.
19. Erdine S., Ağrı, Genişletilmiş 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 20-29, 2002.
20. Tüzüner F., Akut Ağrı Mekanizmaları, 5, Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı, 11, 39-40, 1999.
21. Barış S., Sarıhasan B., Tür A., Preemptif Analjezi: postoperatif ağrı tedavisindeki yeri, Sendrom,11, 110–113, 1999.
22. Heavner JE., Willis WD., Pain pathways, Practical Management of Pain, Leav & Fabiger, USA, 107-116, 2001.
23. Yücel A., Akut Ağrı Nörofizyolojisi, Hasta Kontrollü Analjezi, İstanbul Alemdar Ofset, 12-20, 2000.
24. Melzack R., Introduction: The pain revolution, Handbook of pain management, Edinburg, Churchill Livingstone, 1-9, 2003.
25. Morgan GE., Mikhail MG., Pain Management, New Jersey, Prenttice Hall Internatioal Ltd., 274-316, 1996.

26. Ertekin C., Ağrının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi, Ağrı ve tedavisi, İzmir, Yapım Matbacılık, 118, 1993.
27. Dworkin RH., Backonja M., Rowbotham MC., Advances in Neuropathic Pain, Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. Arch Neurol, 60, 1524-1534, 2003.
28. Jensen TS., Anticonvulsants in neuropathic pain, rationale and clinical evidence, Eur J Pain, 6, 61-68, 2002.
29. Beydoun A., Neuropathic pain, From mechanisms to treatment strategies, Journal of Pain and Symptom Management, 25, 1-3, 2003.
30. Nordin M., Nystrom B., Wallin U., Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns, Pain, 20, 231-245, 1984.
31. Attal N., Bouhassaria D., Mechanism of pain in peripheral neuropathy. Acta Neurol Scand, 100, 12-24, 1999.
32. Eide PK., Jorum E., Stubhaug A., Relief of post-herpetic neuralgia with the Nmethyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind, cross over comparison, with morphine and placebo, Pain, 58, 347-354, 1994.
33. Leung A., Wallace MS., Ridgeway B., Concentration effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain, Pain, 91, 177-187, 2001.
34. Brill S., Sedgwick PM., Hamann W., Efficiency of intravenous magnesium in neuropathic pain, Br J Anaesth, 91, 302-306, 2003.
35. Beydoun A., Backonja M., Mechanistic stratification of antineuralgic agents, Journal of Pain and Symptom Management, 25, 18-30, 2003.
36. Backonja M., Defining neuropathic pain, Anesth Analg, 98, 67, 2004.
37. Rolak AL., Neurology secrets, Hanley & Belfus Inc, Third edition, 261-2, 2001.

38. Chong S., Bajwa H., Diagnosis and treatment of neuropathic pain, Journal of Pain and S Symptom Management, 25, 4-11, 2003.
39. Woolf, C.J., The central termination of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rat lumbal spinal cord .Journal of comperative neurology, 261,105, 1987.
40. Bonica JJ., The management of pain, Lea and Febiger, Philadelphia, 461, 1990.
41. Kenny GNC., Trometamol, a new non opioid analgesic, Br. J. Anaest, 65, 445-47, 1990.
42. Aldemir T., Akut ağrı fizyopatolojisi, Ağrı, İstanbul, Nobel kitabevi,111-119, 2000.
43. Özatamer O., Alkış N., Anesteziye Güncel Konular, Nobel Tıp Kitabevi, 515-530, 2002.
44. Kehlet H., Postoperative Pain Relieve 7th, International Syposium Pain Clinic., İstanbul, 193-194 , 1996.
45. Tulunay M., Tulunay C., Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Ağrı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 98-100, 2000.
46. Kayhan Z., Ağrı, Klinik Anestezi, İstanbul, Nobel Kitabevi, 922–954, 2004.
47. Tulunay M., Tulunay FC., Ağrının değerlendirilmesi ve Ağrı ölçümleri. Ağrı, İstanbul, Nobel kitabevi, 91-110, 2000.
48. Uyar M., Akut ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü, Akut Ağrı, Ankara, Güneş Kitapevi, 37-58, 2005.
49. Türkoğlu, M., Ağrının tanımlanması ve ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir, 19, 1993.
50. Babacan A., Preemptif ve Postoperatif Analjezi, 6. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı, 68-72, 2003.
51. Erdine S., Postoperatif Ağrı Tedavisinin Farmakolojisi, Ağrı Kitabı, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,152–158, 2007

52. Kayhan Z., Genel Anestezi, Klinik Anestezi, İstanbul, Logos Yayıncılık, 65-125, 2004.
53. Gupta A., Devi LA., The use of receptor-specific antibodies to study G-protein-coupled receptors Mt Sin J Med, 73, 673-81, Jul 2006.
54. Morgan GE., Mikhail MS., Murray MS., Larson CP., Klinik Anesteziyoloji 3. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 127-169, 2004.
55. Neumann M., Raj PP., Thoracoabdominal pain, Practical management of pain., 3rd ed. St. Louis, Mosby; 618-29, 2000.
56. Braun KA., Christo PJ., Wu CL., Strategies for postoperative pain management, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 18, 703-717, 2004.
57. Önal SA., Hasta kontrollü analjezi uygulamaları, 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı, 11, 63-68, 1999.
58. Yücel A., Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 150-163, 2000.
59. Baird MB., Schug SA., Safety aspects of postoperative pain relief, Pain Digest; 6, 219-25, 1996.
60. Keskinbora K., Aydınlı I., An atypical opioid analgesic: tramadol, Ağrı, 18, 5-19, 2006.
61. Biası G., Manca S., Manganelli S., Marcolongo R., Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome, Int J Clin Pharm Res, 13, 13-19, 1998.
62. Hardman JG., Limbird LE., Drugs Acting on the Central Nervous System, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York, Mc Graw-Hill Companies, 291-621, 2001.
63. Kesrikoğlu A., Duman A., Öğün C., Epidural anestezi bupivakain-tramadol kombinasyonunun bupivakain-fentanil ve bupivakain ile karşılaştırılması, Anestezi Dergisi, 10, 105-110, 2002

64. Şen H., Özkan S., Dağlı G., Epileptic seizure during patient-controlled analgesia with tramadol, *European Journal of Anaesthesiology*, 26, 435-447, 2009.
65. Atım A., Deniz S., Orhan ME., Sızlan A., Kurt E., A clinic's experiences in postoperative patient controlled analgesia, *Ağrı*, 21, 155-160, 2009.
66. Giuditta Angelini, Jonathan T. Ketzler, Douglas B. Coursin. The effects of alpha-2 adrenoceptor agonists on circulation and respiration. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 14, 449-458, 2000.
67. Joanna C. Murrell, Ludo J. Hellebrekers, Medetomidine and dexmedetomidine, a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32, 117-127, 2005.
68. Pekka Talke MD. Pharmacodynamics of alpha-2 adrenoceptor agonists, *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 14, 271-283, 2000.
69. Nila Bhana, Karen L., Goa, Karen J., McClellan, *Dexmedetomidine*, *Adis New Drug Profile Drugs*, 59 , Feb, 2000.
70. Ji QC., Zhou JY., Gonzales RJ., Gage EM., El-Shourbagy TA., Simultaneous quantitation of dexmedetomidine and glucuronide metabolites (G-Dex-1 and GDex- 2) in human plasma utilizing liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 18 1753-1760, 2004.
71. Z.P. Khan, CN. Ferguson and RM. Jones, Alpha-2 and imidazoline receptor agonist. *Anaesthesia*, 146-165, 1999.
72. Maze M., Tranquilli W., Alfa-2 adrenoceptor agonists, Defining their role in clinical anesthesia, *Anesthesiology*, 74, 581-605, 1991.
73. Nacif-Coelho C., Correa sales C., Chang LL., Maze M., Perturbation of ion channel conduc alters the hypnotic respofise to the alfa-2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus cereleus of the rat, *Anesthesiology*, 81, 1527-1534, 1994.

74. Hayashi Y., Maze M., Alfa-2 adrenoceptor agonists and anesthesia, *Br J Anaesth*, 71, 108-118, 1993.
75. Richard M. Venn, John Hell and R. Michael Grounds, Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care, *Crit Care*, 4, 302-308, 2000.
76. Julie Golembiewski, *Journal of perianesthesia Nursing*, 20, 289–291, August, 2005.
77. Eisenach JC., Shafer SL., Bucklin BA., Jackson C., Kallio A., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*, 80, 1349-59, 1994.
78. Ralph Getrler, H. Cleighton Brown, Donald H. Mitchell, Erin N. Silvius, Dexmedetomidine, a novel sedative-analgesic agent, *BUMC Proceedings* 14, 13-21, 2001.
79. Göksu S., Arik H., Demiryurek S., Mumbuç S., Oner U., Demiryürek AT., Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery *Eur J Anaesthesiol*, 25, 22-28, 2008.
80. Riku Aantaa, Alpha2-adrenoceptor antagonists, *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* Vol. 14, No. 2, 285-292, 2000.
81. Aitkenhead AR., Smith G., *Textbook of Anesthesia*, II. Ed., Edinburgh Churchill Livingstone, 449,1993.
82. Bloch MB., Dayer RA., Hejike SA., James MF., Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo- controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg.*, 94, 523-528, 2002.
83. Stamer UM., Höthker F., Lehnen K., Stüber F, Postoperative Analgesie mit Tramadol und Metamizol: kontinuierliche Infusion versus PCA, *Der Anaesthesist*, 52, 33-41, 2003.

84. Aypar Ü., Postoperatif analjezi ilkeleri ve analjezik, antiinflamatuvar ilaçların yeri, Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Ankara, 90-101, 1999.
85. Özyalçın S., Yücel A., Erdine S., Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi, 25, 207-213, 1997.
86. Douglas BC., Coursin DB., Gerald AM., Dexmedetomidine Current Opinion in Critical Care, 7 , 221-226, 2001.
87. Venn RM., Karol MD., Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care, Br J Anaesth, 88, 669-675. 2002.
88. Ebert TJ., Hall JE., Barney JA., Uhrich TD., Colino MD., The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans Anesthesiology, 93, 382-394, 2000.
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, 32, 741-745, 2004.
90. Cormack JR., Orme RM., Costello TG., The role of alpha-2-agonists in neurosurgery J Clin Neurosci, 12, 375-378, 2005
91. Ebert TJ., Hall JE., Barney JA., Uhrich TD., Colino MD., The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans, Anesthesiology, 93, 382-394, 2000.
92. Jaakola ML., Salonen M., Lehtinen R., Scheinin H., The analgesic action of dexmedetomidine-a novel alpha 2-adrenoceptor agonist in healthy volunteers, 46, 281-285. 1991.
93. Cortinez LI., Hsu YW., Sum-Ping ST., Young C., Keifer JC., Macleod D., Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and

- remifentanil in healthy volunteers, *Anesthesiology*, 101, 1077-1083. 2004.
94. Hall JE., Uhrich TD., Barney JA., Arain SR., Ebert TJ., Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions, *Anesth Analg*, 90, 699-705. 2000.
 95. Hall JE., Uhrich TD., Ebert TJ., Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans, *Br J Anaesth*, 86, 5–11, 2001.
 96. H. Ünlüenç, M. Gündüz, T. Güler, O. Yağmur, G. Işık, The effect of preanaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European Journal of Anaesthesiology*, 22, 386-391, 2005.
 97. 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*, 30, 1007-1014, 2002.
 98. Ebert TJ., Hall JE., Barney JA., The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93, 382-394, 2000.
 99. Yukio Hayashi, Tian-Zhi Guo, Mervyn Maze, Hypnotic and Analgesic Effects of the Alpha-2 Adrenergic Agonist Dexmedetomidine in Morphine-Tolerant Rats, *Anesth Analg*, 83, 606–610. 1996.
 100. Jamal A., Alhashemi, Abdullah M., Kaki, Dexmedetomidine in combination with morphine HKA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy, *Can J Anesth*, 51, 4, 342–347, 2004.
 101. Shahbaz R. Arain, Renee M. Ruehlow, Toni D. Uhrich, Thomas J. Ebert, The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery, *Anesth Analg* 98, 153-158, 2004.
 102. Venn RM., Bradshaw CJ., Spencer R., Brealey D., Caudwell E., Naughton C., Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel

agent for postoperative sedation in the intensive care unit, *Anaesthesia*, 54, 1136-1142, 1999.

103. De Kock MF., Pichon G., Scholtes JL., Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth*, 39, 537-544, 1992.
104. Arain SR., Ebert TJ., The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, *Anesth Analg*, 95, 461-466, 2002.
105. Heath Park, Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine plus clonidine for postoperative patient-controlled analgesia, *British Journal of Anaesthesia*, 89, 424-427, 2002.
106. Gülen Güler, Aynur Akın, Zeynep Tosun, Sevgi Örs, Aliye Esmoğlu, Adem Boyacı, Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy, *Pediatric Anesthesia*, 15, 762-766, 2005.