

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

**OPIOİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN  
(A118G) SEZARYEN SONRASI İNTRAVENÖZ  
TRAMADOL TÜKETİMİNE ETKİSİ**

**Mehmet MUTLU  
Hv. Tbp. Yzb.**

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

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL  
2011**

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

**OPIOİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN  
(A118G) SEZARYEN SONRASI İNTRAVENÖZ  
TRAMADOL TÜKETİMİNE  
ETKİSİ**

**Mehmet MUTLU  
Hv. Tbp. Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi K.lığı'nın  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Programı  
İçin Öngördüğü  
**UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

**Güner DAĞLI  
Prof. Tb. Kd. Alb.**

İSTANBUL  
2011

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“OPIOİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN (A118G) SEZARYEN SONRASI İNTRAVENÖZ TRAMADOL TÜKETİMİNE ETKİSİ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi’nde uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İMZA**

**Tez Danışmanı** : Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI .....

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

**Üye** : Doç. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN .....

**Üye** : Doç. Tbp. Yb. Hüseyin ŞEN .....

**ONAY:**

Hv. Tbp. Yzb. Mehmet MUTLU’ nun 23 / 07 / 2011 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 2010 tarihinde verildi ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi'nde yapıldı.

Bu çalışmada, **Opioid Reseptör Gen Polimorfizminin (A118G) Sezaryen Sonrası İntravenöz Tramadol Tüketimine etkisinin** araştırılması amaçlanmıştır.

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

Tez çalışmam sırasında bana verdikleri destekten dolayı başta Doç. Dr. Ömer ÖZCAN olmak üzere tüm Biyokimya ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum meslektaşlarıma ve diğer servis personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen, sevgi ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Sevda ATLIŞOY MUTLU' ya;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde sonsuz emek ve katkıları olan aileme minnettarım. İyi ki varsınız.

Teşekkürler...

Mehmet MUTLU

Hv. Tbp. Yzb.

**ÖZET**  
**OPIOİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN**  
**(A118G) SEZARYEN SONRASI İNTRAVENÖZ TRAMADOL**  
**TÜKETİMİNE ETKİSİ**

Bu çalışmanın amacı, hasta popülasyonumuzda opioid reseptör gen polimorfizminin sıklığını, HKA cihazı ile postoperatif tramadol tüketimine ve ağrının şiddetine olan etkisini saptamak, opioid kullanımına bağlı olarak ortaya yan etkiler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmada, spinal anestezi ile sezaryen yapılması planlanan ASA I-II olan 100 hasta çalışıldı. Spinal blok girişimi, orta hattan yaklaşımla oturur pozisyonda ve L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> veya L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> intervertebral aralıktan seçilen bölge antiseptik bir solüsyonla steril edildikten sonra 25 G spinal iğne ile girilerek BOS geldiği görüldüğünde 2,3 ml % 0,5 hiperbarik bupivakain barbotaj yapılmadan intratekal uygulandı. Derlenme odasında tüm hastalara HKA cihazı ile i. v. tramadol verildi.

Olgular postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde hemodinamik parametreler, VRS (yatarak ve öksürük ile ağrı skoru), sedasyon skoru, ek analjezik gereksinimi, talep edilen tramadol ile total tüketilen tramadol miktarı ve yan etkiler açısından takip edilerek kaydedildi. Postoperatif 24. saatte hasta memnuniyeti sorgulandı.

Cerrahiye takiben hastalardan tam kan tüpüne 2 ml kan alındı. Quiagen DNA extraction kit ile Genomik DNA izole edildi. A118G tek nokta polimorfizminin (SNP) genotipini saptamak için PCR ve RFLP yöntemleri kullanıldı. Forward primer olarak 5'-GGTCAACTTGCCCACTTAGATCGC-3' ve reverse primer olarak ise 5'-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3' baz dizisi (Fermentas Life Sciences) kullanıldı. Kesilmiş PCR ürünlerinin %2 agarose jel içinde etidiyum bromid varlığında elektrofez analizi yapıldı. DNA fragmanlarına ait bantlar ultraviyole ışık altında görüntülendi.

Hastalara ait postoperatif istirahat VRS (VRSi)değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. 118AG heterozigot alel taşıyan hasta grubunda VRSi diğerleri 118AA homozigot alel taşıyan hasta grubuna kıyasla 16,20 ve 24.

saatlerde daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. 118AA homozigot alel taşıyan hasta grubunda 12. 16. 20. ve 24. saatlerde tramadol tüketimleri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Total tramadol tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların postoperatif dönemde HKA cihazı ile analjezik talepleri kıyaslandığına, farklı genotipe sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, mü opioid reseptör geninde saptanan A118G polimorfizmi, tramadol tüketiminde bireysel farklılıklara neden olmaktadır. Bizim çalışmanın sonuçlarına göre spinal anestezi altında sezaryene alınan hastaların postoperatif ağrılarının giderilmesinde kullanılan tramadolun miktarında hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Türk toplumunda, 118G homozigot genotipe sahip hasta sayısının azlığı postoperatif analjezide tramadol kullanımını güvenli kılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler** : Postoperatif Ağrı, Sezaryen, HKA, Tramadol, A118G polimorfizm, mü opioid reseptör geni.

**Destekleyen Kurumlar** : GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

**Yazar** : Hv.Tbp. Yzb. Mehmet MUTLU

**Danışman** : Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI

## **SUMMARY**

### **EFFECT OF OPIOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISM (A118G) ON TRAMADOL CONSUMPTION AFTER CESAREAN SECTION**

In this study, our aim was to investigate the incidence of opioid receptor gene polymorphism, the effect of opioid receptor gene polymorphism (A118G) on tramadol consumption with PCA, analgesic quality and side effect incidence after cesarean section.

We evaluated 100 patients scheduled for elective cesarean section under intrathecal anesthesia with I-II ASA status. Intrathecal block was performed in sitting position between L3-4 or L4-5 with 25 G spinal needle and correction was made by seeing cerebrospinal fluid flow than 2,3 cc hyperbaric bupivacaine was injected without barbotage. After surgery when patients arrived to PACU all patients received i.v PCA tramadol.

Hemodynamic parameters, VRS (at rest and with cough), sedation score, rescue analgesic requirements, tramadol demand and delivery, total tramadol consumption and adverse effects were recorded at 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 hours. Postoperatively patient satisfaction was questioned at the end of 24 hour after surgery.

Venous blood samples 2 ml were collected from all patients in this study. Genomic DNA was extracted using a standard phenol / chloroform procedure. Genotyping of the A118G SNP was conducted by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Briefly, A118G SNP was amplified using the forward primer 5'-GGTCAACTTGTCCTTAGATCGC- 3' and reverse primer 5'-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3' (Fermentas Life Sciences). The digested PCR products were analysed by electrophoresis on a 2% agarose gel in the presence of ethidium bromide. The bands of DNA fragments were visualised under ultraviolet light.

Patients VRS scores were compared statistically between all groups. Postoperative VRSi pain score was higher with statistical significance in 118AG than 118AA group at 16, 20 and 24 hours. Tramadol consumption was lower with statistical significance in 118AA group at postoperative 12, 16, 20 and 24 hours. No statistical differences in postoperative total tramadol consumption were detected across genotypes. Also patients PCA demands were the same between genotypes.

In conclusion, A118G polymorphism of the  $\mu$  opioid receptor gene may be associated with individual variation in tramadol consumption but the results of our study showed that there was no Statistical significance in total tramadol consumption for adequate postoperative pain control between groups and low incidence of G alel in Turkish population makes use of tramadol usage safe for pain relief.

**Key word** : Postoperative pain, cesarean section, PCA, tramadol, A118G polymorphism,  $\mu$  opioid receptor gene.  
**Supported by** : GATA Haydarpaşa Training Hospital  
**Author** : Hv.Tbp. Yzb. Mehmet MUTLU  
**Counsellor** : Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	İii
TEŞEKKÜR	İv
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	Vii
İÇİNDEKİLER	İx
KISALTMALAR	Xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	Xii
TABLolar DİZİNİ	Xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. AĞRI	5
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. Ağrı Sınıflaması	6
2.1.3. Ağrının Nörofizyolojisi	9
2.1.4. Postoperatif Ağrının Komponentleri	15
2.1.5. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	15
2.1.6. Postoperatif Analjezi	21
2.1.7. Postoperatif Analjezi Yöntemleri	24
2.1.8. Hasta Kontrollü Analjezi	26
2.2. FARMAKOGENETİK	31
2.2.1. Farmakogenetik Hastalık Örnekleri	34
2.2.2. Farmakogenetikten Beklenen Yararlar Nelerdir	37
2.2.3. Bugün Farmakogenomik Kullanılmakta Mıdır	38
2.2.4. Farmakogenomik Sürecindeki Engeller Nelerdir	39
2.3. SEZARYEN	41
2.2.1. Gebelik Fizyolojisi	41
2.2.2. Sezaryen Olgularında Anestezi Yönteminin Seçimi	45
2.4. SPİNAL ANATOMİ	46

2.4.1. Yüzeyel Anatomi	46
2.4.2. Anatomi Bilgisinin Uygulamada Kullanılması	50
2.4.3. Gebedeki Anatomik Değişikliklerin Spinal Bölge Anatomisine Etkileri	51
2.5. SPİNAL ANESTEZİ	52
2.5.1. Spinal Anestezi Endikasyonları	52
2.5.2. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları	53
2.5.3. Spinal Anestezi Tekniği	54
2.5.4. Blokaj Seviyesinin Değerlendirilmesi	55
2.5.5. Spinal Anestezinin Komplikasyonları	56
2.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANALJEZİKLER	58
2.6.2. Tramadol	58
3. GEREÇ ve YÖNTEM	60
3.1. İstatistiksel Metod	63
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR	81

## KISALTMALAR

HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İ.V	: İntravenöz
PSS	: Periferik sinir sistemi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
GABA	: Gamma amino butyric acid
PAG	: Periaqueductal grey; Gri cevher
VRS	: Verbal rating scale - Sözel değerlendirme skalası
VAS	: Visual Analogue Scale - Görsel analog skalası
FS	: Face Scale – Yüz ifadesi skalası
MPQ	: McGill Pain Questionnaire - McGill Ağrı Anketi
MPAC	: Memorial Pain Assessment Card-Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı
İ.M	: İntramuskuler Enjeksiyon
HKEA	: Hasta Kontrollü Epidural Analjezi
EKG	: Elektrokardiyogram
PaO <sub>2</sub>	: Parsiyel arteriel oksijen basıncı
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel arteriel karbondioksit basıncı
BOS	: Beyin omurlik sıvısı
ASA	: American Society of Anesthesiologists
SAB	: Sistolik arter basıncı
DAB	: Diastolik arter basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
KAH	: Kalp atım hızı
SpO <sub>2</sub>	: Periferik oksijen satürasyonu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1. Mü opioid reseptör geninin şematik ilüstrasyonu	3
2.1. Ağrı Oluşum Süreçleri	10
2.2. VAS (Visual Analogue Scale)	17
2.3. Yüz ifadesi skalası	18
2.4. İ.M uygulamada plazma ilaç konsantrasyon değişimleri	24
2.5. İ.V HKA ve geleneksel İ.M opioid yöntemlerinin karşılaştırılması	28
2.6. İ.V HKA uygulamasında plazma ilaç konsantrasyonu değişimleri	29
2.7. Vertebral kolon Anatomisi	47
2.8. L <sub>3</sub> -L <sub>4</sub> aralığı	48
3,1. DNA fragmanlarına ait bantların görüntülenmesi	63
4.1. Grupların istirahat VRS değerleri	68
4.2. Grupların öksürme ile VRS değerleri	69
4.3. Grupların saatlik tramadol tüketim grafiği (mg)	71

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Postoperatif ağrıya etki eden etmenler	7
2.2. Akut ağrı değerlendirme basamakları	16
2.3. Postoperatif ağrı tedavisinde farmakolojik seçenekler	23
2.4. HKA avantajları	29
2.5. HKA dezavantajları	30
2.6. İlacın Yanıtını Değiştirebilen Polimorfik Yapılar	32
2.7. Sitokrom P450 Enzimlerinin Substrat Örnekleri	32
2.8. Spinal anestezinin kesin kontrendikasyonları	53
2.9. Spinal anestezinin göreceli kontrendikasyonları	54
2.10. Spinal Anestezi Uygulamasında seviyeler	56
4.1. Hastalara ait demografik veriler	64
4.2. Hastalara ait demografik verilerin istatistiksel analizi	65
4.3. Gruplara ait maksimum duyuşsal blok seviyeleri	65
4.4. Hastalara ait postoperatif hemodinamik parametreler	66
4.5. Hastalara ait postoperatif hemodinamik parametrelerin analizi	67
4.6. Hastalara ait postoperatif istirahat VRS değerleri	67
4.7. Hastalara ait postoperatif istirahat VRS değerlerin analizi	68
4.8. Hastalara ait öksürük ile VRS değerleri	69
4.9. Hastalara ait öksürük ile VRS değerlerin istatistiksel analizi	70
4.10. Hastalara ait saatlik tramadol tüketimleri	70
4.11. Hastalara ait postoperatif saatlik tramadol tüketiminin analizi	71
4.12. Hastalara ait postoperatif toplam tramadol tüketimi analizi	72
4.13. Hastalara ait parametreler ek analjezik ihtiyacı	73
4.14. Hastalara ait parametrelerin istatistiksel analizi	73
4.15. Grupların bulantı-kusma skorları	74
4.16. Grupların bulantı-kusma skorlarının istatistiksel analizi	74

## 1. GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan tanıma göre; “Ağrı: var olan veya gelişmesi muhtemel bir doku hasarı ile ilişkili hoş gitmeyen duyuşsal ve duygusal deneyimdir” (1). Akut ağrı, doku hasarı ile başlar ve dokunun iyileşmesi ile sona erer. Kontrol edilemeyen ağrı iyileşme sürecinin uzamasına, hastanın yaşam kalitesini bozulmasına ve komplikasyonların gelişimine neden olur. Sezaryen sonrası postoperatif ağrı atelektazi, pnömoni ve tromboembolik olaylar gibi çok sayıda komplikasyonlara neden olabildiği gibi annenin hareketini kısıtlaması, emzirmesini ve bebeği ile ilgilenmesini güçleştirecektir (2). Kısa sürede annenin bebeği ile ilgilenebilecek duruma gelmesi için sezaryen operasyonları sonrası, iyi bir analjezi ile erken mobilizasyon sağlanmalıdır (3).

Sezaryen sonrası ağrı somatik, visseral ve bazen de nöropatik karakterde bir ağrıdır. Visseral ağrının giderilmesi için postoperatif dönemde ek analjezi modaliteleri gerekmektedir. Bunun için en yaygın ve etkin yöntem opioid kullanımıdır. Fentanil, morfin ve tramadol gibi opioid analjezikler orta ve şiddetli ağrının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat kullanılan opioid analjeziklerin etkinliği, bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Ağrı mekanizmalarının ortaya konması ve analjezik etkinliğin değerlendirilmesi için pek çok deneysel model geliştirilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, klinik olarak kullanılan pek çok opioid analjezik ajanın etkisini göstermesi için mü opioid reseptörünün varlığını zorunlu kılmaktadır. Yine farelerde, homozigot mutant (GG) mü opioid reseptör taşıyanlarda kullanılan morfinin analjezik etki göstermezken, heterozigot mü opioid reseptörleri taşıyanlarda analjeziklerin etkisi %50 oranında azalmıştır. Nonselektif opioid reseptör parsiyel agonisti olan buprenorfin, 118G homozigot mutant (GG) mü opioid reseptörü olanlarda hiçbir analjezik etki göstermemiştir. İlginç olan mutant farelerde sigma ve kapa reseptörlerinde benzer şekilde bir farklılık saptanmamış olmasıdır. Yapılan bu çalışmaların tamamı opioidlerin analjezik etkilerinin opioid

reseptörlerinin genetik ekspresyonuna bağlı olduğunu işaret etmektedir. Mü opioid reseptör geninde saptanan tek nokta mutasyonu bile opioidlere yanıtta büyük bireysel farklılıklara neden olabilmektedir (4).

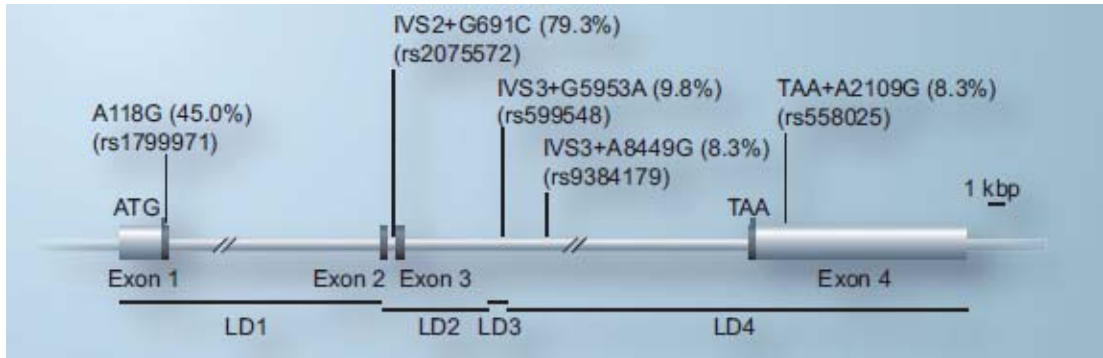
Genetik biliminde, Mendel ile başlayan keşif, DNA'nın yapısının anlaşılması ile inanılmaz hız kazanmış ve şu an genetik, bilginin yarılanma ömrünün en hızlı olduğu bilim dalı haline gelmiştir. Tıpta hastalık yoktur hasta vardır kavramı, aslında bireyler arasında DNA yapısındaki farklılıkların yarattığı sonucu anlatmaktadır. Ayrıca aynı hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların her bireyde aynı etkiyi/yan etkiyi yaratmayışının nedeninin de bu farklılık olduğu açıktır.

İnsan genomunun çözümlenmesinden sonra yapılan keşifler, canlı organizmaların işleyişinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bunu teknolojik gelişmeler sayesinde insan yararı için kullanılacak hale getirmiştir. Bir hücrenin DNA'sında bulunan genlerin, enzimlerle kesilerek başka bir hücrenin DNA'sına yine enzimler aracılığı ile bağlanabilmesi ve ortaya çıkan yeni genetik materyalin, istenilen proteini istenildiği kadar üretebilmesi Rekombinant DNA teknolojisi olarak bilinir ve biyoteknolojik gelişmelerin başlangıç noktasıdır.

Genetik mühendisliğinin uygulamaları sayesinde canlı organizmalar, ilaç ve aşı üretiminde kullanılabilir. İnsan Genom Projesinden elde edilen bilgilerin farmakogenetiğe uyarlanması 'bireye indirgenmiş tıp' dönemini başlatmaktadır. Böylece, sadece hastalığın ortaya çıkışı ve seyrini değil; bireyin genetik yapısını da göz önünde bulundurarak her hasta için uygun ilaç ve tedaviler tasarlanabilmektedir. Ancak tıbbın her alanında olduğu gibi, farmakogenetik araştırmalar ve uygulamalardaki gelişmelere paralel olarak etik kuralların da dikkate alınması gerektiği asla unutulmamalıdır.

Mü opioid reseptör geninde 250'den fazla tek nokta mutasyonu saptanmıştır. A118G tek nokta mutasyonu Exon 1 de yer alır ve ilk bloğu teşkil etmektedir. Bu nedenle A118G mutasyonu mü opioid reseptöründe aminoasit dizisini değiştirmekte ve bu da N-glikolizasyonunun yerinin değişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle opioid analjeziklerin klinik etkileri

çalışılırken üzerinde en çok durulan mutasyon olmuştur. Pek çok çalışmada 118G alelinin madde bağımlılığında sorumlu olduğu da gösterilmiştir. Bunlara opioidler de dahildir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada kanser hastalarında A118G mutasyonu ile morfin tüketimi arasında ilişki gösterilmiştir. Yine benzer şekilde postoperatif dönemde morfin gereksinimi ile A118G mutasyonu olanlar arasında paralellik saptanmıştır. Fakat bunun aksini gösteren çalışmaların sayısı da az değildir. (4)



**Şekil: 1.1. Mü opioid reseptör geninin şematik ilüstrasyonu (4).**

Opioid kullanımı kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kaygı konusudur. Opioid dozunu minimize etmek, bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için temel analjezi stratejisidir (5). Bunun yanında hastada mü opioid reseptör gen polimorfizm varlığı ayrı bir risk faktörüdür ve saptanması olası istenmeyen yan etkilerinin engellenmesinde kilit role sahiptir. (4) Sezaryen sonrası opioid kullanımında istenmeyen etkilerin daha fazla olacağı, ayrıca opioid ve metabolitleri de anne sütüne geçeceği için yenidoğanın da etkileneceği bir gerçektir. Bu nedenle, özellikle sezaryen operasyonu sonrası bu yaklaşım ayrı bir önem arz etmektedir (6).

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 (7, 8). Mü-opioid reseptör agonisti olan tramadolun etkisinin bireyler arasında farklılık gösterdiği çok uzundur bilinmekte ve bu da her hasta için uygun olan analjezik rejimin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu farklılığa zemin hazırlayan bilinen risk faktörlerin yanında, teknolojik gelişmelerin ışığında mü opioid reseptör gen polimorfizmi gibi pek bilinmeyen risk faktörlerini ortaya koymak, opioidlerin istenmeyen yan etkilerini en aza indirecek ve etkin analjezik protokollerinin geliştirilmesine yön verecektir.

Bizim ilgimizi çeken bireyler arasındaki farklılıklardan sorumlu olan mekanizmayı saptamaktır. Hastaların postoperatif ağrı algısı hastanın yaşı, cinsiyeti, etnik kimliği, anksiyete ve cerrahi prosedürün şekli gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.

Genetik alanındaki son gelişmeler, genetik polimorfizmin de opioid tedavisine bireyler arasında gözlenen farklı yanıtı destekleyebileceğini göstermiştir. Mü opioid reseptör geni tarafından kodlanan mü opioid reseptörü, beta endorfin ve enkefalin gibi pek çok endojen opioid peptidin ve opioid analjeziklerin ilk etki yeri olması nedeni ile sayısız farmakogenetik çalışmanın öncelikli konusu olmuştur (9).

HKA, hastanın kendi ağrısını kontrol etmesini sağlayan bir tekniktir. Hasta klinisyenin belirlediği limitler içinde ihtiyaç duydukça bir buton yardımıyla önceden belirlenmiş bolus dozunu kendisi uygulayabilmektedir. Ayrıca diğer analjezi modalitelerinin opioid dozunu ne kadar azalttığını saptamak için de yaygın olarak kullanılmaktadır (10, 11).

Bu çalışmanın amacı, hasta popülasyonumuzda opioid reseptör gen polimorfizminin sıklığını, postoperatif tramadol tüketimine ve ağrının şiddetine olan etkisini saptamak, opioid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, kusma ve sedasyon gibi yan etkiler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Hipotezim, A118G polimorfizmi bireyler arasında PCA ile postoperatif tramadol kullanımını etkilemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

#### 2.1.1. Tarihçe

İnsanların ağrıyı algılamaları tarihsel süreç boyunca sürekli değişkenlik göstermiştir, ancak çağlar boyunca ağrının neden kaynaklandığı ve tedavisi günümüze kadar gizemini korumuş bir fenomendir.

- M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımlamışlar.
- M.Ö. 2000'li yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlarmış.
- M.Ö. 600'de Susurata, kalp merkezli bir sinir sistemi tanımlamış ve ağrıyı bu yaklaşım içinde fizyolojik bir parametre olarak tanımlamıştır.
- İbn-i Sina (980-1037) "Kanun" adlı kitabında ağrı fizyolojisi, sınıflaması ve tedavisinden bahsetmektedir.
- 1806 yılında Sertürner; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etmiş.
- 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirmiş.
- 1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önermiş.
- 1965'de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi'ni yayınlamışlar.
- 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplanmış.
- 1979'da Behar ve ark. epidural morfin kullanımını başlatmışlar (12).

### **2.1.2. Ağrı Sınıflaması**

Ağrı sınıflaması ağrıyı anlamada ve ağrıya yaklaşımda önem arz etmektedir.

Sınıflamalarla ağrının detaylı incelenmesi ve anlaşılması kolaylaşmaktadır. Ağrı;

1. Fizyolojik-klinik
2. Süresine göre
3. Kaynaklandığı bölgeye göre
4. Mekanizmalarına göre sınıflanabilir (12).

#### **2.1.2.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması**

Fizyolojik ağrı, hasar verici uyaranlara karşı koruyucu olan alarm görevi gören ağrıdır. Yüksek ısıdan, potansiyel hasar verici uyarılardan kaçınmak için nosiseptörlerin uyarılmasıyla “kaç kurtul reaksiyonu” başlar. Klinik ağrı ise fizyopatolojik birçok oluşum ile değerlendirilebilecek bir bütündür (12).

#### **2.1.2.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması**

1. Akut Ağrı: Doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklindedir. Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur. Akut ağrı kendi içinde beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılabilir. Beklenen ağrı önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Örneğin; diş çekimi, doğum ve postoperatif ağrı bu gruptadır (12).

Postoperatif ağrı, tıpta sık karşılaşılan bir ağrı olup, mevcut ağrı kontrolündeki gelişmeler ışığında günümüzde problem olmaktan çıkmış bir beklenen ağrı türü olması gerekirken, geleneksel inanışlar ve bilgi eksikliği sonucunda, operasyon geçiren hastaların % 60'ının ciddi ağrı duydukları bilinmektedir. Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur (Tablo 2.1) (13).

**Tablo 2.1.** Postoperatif ağrıya etki eden etmenler (13)

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 yaklaşımı
6.	Postoperatif bakımın kalitesi

2.Kronik Ağrı: İyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesi ile kronik ağrı meydana gelmektedir. Bu süreç 1–6 ay arasında değişmekle beraber, kronik ağrıya en kısa sürede yaklaşımda bulunmak güncel tedavi yaklaşımı stratejisi olarak kabul görmektedir. Kronik ağrıda psikolojik etmenler ve çevre faktörleri önemli rol oynamaktadır (14).

### **2.1.2.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması**

1. Somatik ağrı: Somatik ağrı, yüzeysel ve derin olarak sınıflandırılabilir. Yüzeysel somatik ağrı cilt, cilt altı ve müköz membranlardan gelen ağrılı uyarılarla gelişir. Çok iyi lokalize edilir ve keskin, batıcı, zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı ise kas, eklem, tendon ve kemiklerden kaynaklanmaktadır. Künt ve sızlayıcı tipte olup, iyi lokalize edilemez (14).

2. Visseral ağrı: İç organların veya zarlarının (parietal plevra, perikart, periton) anormal işlevi veya hastalığına bağlı gelişebilir.

4 alt gruba ayrılabilir.

i) Gerçek lokalize visseral ağrı

ii) Lokalize parietal ağrı

iii) Yansıyan visseral ağrı

iiii) Yansıyan parietal ağrı

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın ve genellikle orta hattadır. Sıklıkla anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile beraberdir. Bulantı, kusma ve terleme görülür, kalp atım hızı (KAH) ve tansiyon değerlerinde oynamalar gözlemlenebilir. Parietal ağrı ise keskindir; organ çevresinde ya da uzak bir yerde

yansıyan ağrı şeklinde, bıçak saplanır tarzdadır. Periton ve santral diyafragma üzerinde, diyafragmayı etkileyen hastalıklarda ağrı boyun ve omuza yayılırken, periferik diyafragmanın parietal yüzeyini etkileyen hastalıklarda ağrı göğüs veya üst karın duvarında yansıyan ağrı şeklinde görülmektedir (14).

3. Sempatik ağrı: Sempatik kökenli ağrılar sempatik sinir sisteminin rol aldığı ağrılardır. Diğer ağrılara göre farklı özellikler taşıyan sempatik ağrılar haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar. Hastalar bu ağrıları tanımlarken, uzun süre çıplak olarak kar üstünde kalmış gibi yanma ile üşüme arası bir his olarak tanımlarlar (12).

#### **2.1.2.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması**

Bu sınıflama biçimi ağrı tedavisinde yeni açılımlara imkân vermiştir. Ağrının belirli mekanizmalarla ortaya çıkması gibi, analjezikler de belli mekanizmalarla etkili olurlar. Bu iki mekanizmaya hakim olunması ağrının en kısa sürede ve etkin olarak tedavi edilmesine yardımcı olur.

1.Nosiseptif ağrı: Nosiseptör adı verilen ağrı algılayıcılarının uyarılmasıyla ortaya çıkar. Doku yaralanması ve enflamasyon birlikteliği bu ağrı şeklini ortaya çıkarır. Myelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri ile iletilirler. Periferik etkili nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve santral etkili opioidler nosiseptif ağrı tedavilerinde kullanılabilirler (12).

2.Nöropatik ağrı: Nöropatik ağrı, periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalığın sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrı çeşididir. Aralıklı kısa süreli batıcı bir ağrıdır. Tekrarlayan uyarılar ağrı şiddetini artırır. Tedavisinde santral etkili antidepresanlar ve anti epileptik ajanlarla başarı sağlanabilir (12).

3.Deaferantasyon ağrısı: Periferik sinir sistemi (PSS) veya Merkezi sinir sistemi'ndeki (MSS) lezyonlara bağlı olarak, somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Deaferantasyon ağrılarında örnek olarak brakial pleksusun avulsiyonu, travmatik paraplejiler,

fantom ağrısı verilebilir. Yanıcı özelliğindedir. İlk birkaç ayda tedavisi sağlanamadığı takdirde yıllar boyu sürebilecek kalıcı ağrıya yol açabilir (12).

4.Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu olarak nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar. Miyofasiyel ağrı sendromları bu gruba örnek olarak verilebilir. Künt, derin, sızlayıcı niteliktedir (12).

5.Psikosomatik ağrı: Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı olarak ifade etme durumudur. Bu olaya örnek olarak somatizasyon adı verilen bozukluk verilebilir. Tedavide antidepressan ajanlarla beraber psikolojik tedavi modaliteleri gereklidir (12).

### **2.1.3. Ağrının Nörofizyolojisi**

Nosisepsiyon, nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden ağrılı uyarılara karşı sinir sistemi içinde oluşturulan bir aktivitedir.

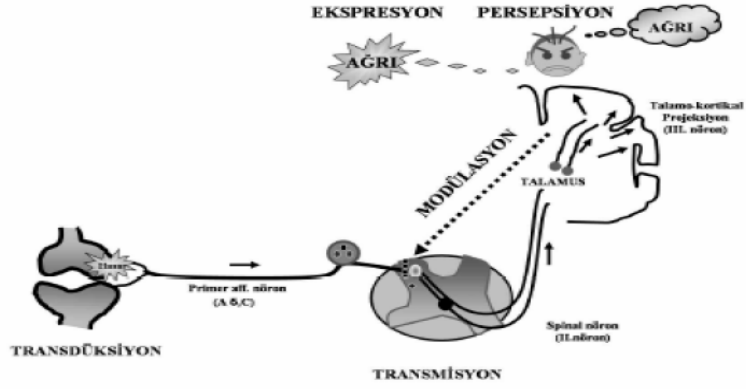
Nosisepsiyon dört bölüme ayrılabilir:

1-Transdüksiyon; nosiseptörler düzeyinde oluşan, hasar yaratıcı uyarının duyusal sinir lifinde elektriksel aktiviteye dönüşmesidir.

2-Transmisyon; bu elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla spinal korda iletilmesini kapsar.

3-Modülasyon; spinal kordun arka boynuzunda bu duyusal uyarının bir dizi nörokimyasal işleme uğramasıdır. Modülasyon sonucunda duyusal uyarın değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.

4- Persepsiyon (Algılama); çıkan spinal yollar aracılığıyla spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duyusal kortekse iletilen bu uyarınlar bu düzeyde ağrı olarak algılanır (15).



**Şekil 2.1.** Ağrı oluşum süreçleri (13)

### 2.1.3.1. Ağrı Yolları

Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse transmisyonu üç-nöron yollarıyla olmaktadır. Primer afferent nöronlar arka kök gangliyonlarında lokalizedir ve her bir spinal kord seviyesinde vertebral foraminada bütünlük gösterir. Her nöronun tek aksonu vardır ve bifurkasyon yaparak bir ucu innerve ettiği periferik dokulara giderken, diğer ucu spinal kordun arka köküne gider. Dorsal kökle primer afferent nöronlar ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bunların aksonları orta hattı çaprazlayarak kontralateral spinotalamik traktus ile talamusa çıkmaktadır. İkinci-sıra nöronlar talamik nukleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar, bunların uzantıları internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsentral girusuna projekte olur. Üç nöron yollarının özellikleri incelendiğinde; ilk-sıra nöronların genelde aksonlarının proksimal uçları spinal korda girerek servikal, torasik, lumbar ve sakral seviyelerde spinal arka köklerde sonlanır. Bazı miyelinsiz C-lifleri spinal korda ön boynuzdan girmektedir. İlk-sıra nöronlar arka kökte ikinci-sıra nöronlarla sinaps yapabildiği gibi aksonları vasıtasıyla internöronlar, sempatik nöronlar ve ön-kök motor nöronlarla da sinaps yapabilmektedir. İkinci-sıra nöronlar; afferent lifler spinal korda girer girmez boyutlarına göre ayrılmaya başlar. Kalın miyelinli lifler medialde, ince miyelinsiz lifler de lateralde yer alır. Ağrı lifleri, Lissauer traktusunda ipsilateral arka kökün gri cevherindeki ikinci-sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce üç spinal kord segmentinden birinde iner veya çıkar. Üçüncü-sıra nöronlar talamusta lokalizedir. Lifleri pariyetal korteksin postsentral

girusundaki somatosensoryel alan I'e ve sylvian fissürün üst duvarındaki somatosensoryel alan II'ye gitmektedir. Bu kortikal alanlarda ağrının algılanması ve tam lokalizasyonu yapılmaktadır (14).

#### **2.1.3.1.1. Sensoryal Nöronların Çeşitleri**

Hücre gövdeleri dorsal kök ganglionunda bulunan primer sensoryal nöronlar, gövde büyüklüğü, akson çapları, iletim hızları, myelinizasyon ve nörotrofik faktörlere yanıt verebilmelerine göre sınıflandırılırlar.

A-lifleri: Kalın ve myelinli olan bu lifler 3 subgruba ayrılırlar; A- $\alpha$  , A- $\beta$  ve A- $\delta$

A- $\alpha$  lifleri kas içiğini ve golgi tendon aparatını innerve eder ve proprioseptif bilgi sağlar. A- $\beta$  lifleri alçak eşikli, kutanöz, yavaş ya da hızlıca adapte olan mekanoreseptörlerdir ve ağrıya neden olmazlar. A- $\delta$  lifleri mekanik termal nosiseptörlerdir. A lifleri spinal kord dorsal boynuzunun lamina I ve III-V bazen de lamina II'ye (iç kısmına) projekte olarak sonlanırlar (16).

C-lifleri: somatosensoryel ama işlevsel olarak nosiseptif C-lifleri, ince çaplı, ince myelinli ya da myelinsiz olup spinal korda giren efferentlerin % 65-70' ini oluştururlar. Bu lifler lamina I-II ve özellikle lamina II'nin dış yüzündeki özel C-terminallerinde sonlanırlar. Afferent terminaller dorso-ventral ve medio-lateral planda yüksek derecede spesifiktir. Buna rağmen arka boynuz nöronları farklı laminalarda karmaşık dendritik yapılarıyla bilgi girişi sağlayabilirler (16).

#### **2.1.3.1.2. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar**

Günümüzde ağrı iletiminin temel olarak spinal kordun anterolateral kadranında sürdüğü bilinmektedir. En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur. Spinoretiküler yol, spinomezencefalik yol, postsinaptik dorsal kolon yolu ve spinopontoamigdal sistem diğer yollardır.

### **2.1.3.2. Enflamatuar ya da Doku Hasarına Bağlı Ağrının Periferik Mekanizmaları**

Nosiseptör aktivasyonu dinamik olarak stimulusun şiddetiyle orantılıdır. Aşırı doku hasarı ya da enflamasyon ağrı duyusuna yol açar. Süregelen ya da kronik ağrı durumlarında en önde gelen semptom etkilenen bölgedeki hassasiyettir. Bu hassasiyet ya da stimülasyona bağlı ağrı için düşmüş eşik değeri hiperaljezi olarak sınıflandırılır. Hiperaleji ya da termal veya mekanik stimulusa düşük eşik değeri travmanın olduğu bölgede oluşur (primer hiperaleji).

Travma alanının çevresindeki doku sadece mekanik stimulusa sensitize olmuştur (sekonder hiperaleji ya da allodinia) (16).

#### **2.1.3.2.1. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu; Enflamasyon**

Doku hasarı enflamatuar mediatörlerin serbestleşmesini sağlar. Enflamatuar reaksiyon ya ortamdaki uzaklaşmayı ya da acilen hasar sonrası doku tamirini gerektirir. Ağrı organizmayı ileri hasardan korumak için gelişir. Etkilenen alan tipik olarak kırmızı (rubor), sıcak (calor; artmış kan akımı nedeniyle) şiş (tumor; vasküler permeabilitede artışına bağlı) fonksiyonu azalmış (function laesa), ağrılı (dolor; primer afferent sinir liflerinin aktivasyon ve sensitizasyonunun sonucu olarak) hal almaktadır (16).

#### **2.1.3.2.2. Nosiseptörlerin Kimyasal Hassasiyeti**

Hasara bağlı ya da enflamatuar kimyasal mediatörler, primer afferent terminallerde reseptörlerine bağlanırlar. Non-nöronal hasarlı hücrelerden kaynaklanan ve nosiseptörlerin hassasiyetini yönlendiren faktörler aynı zamanda afferent terminallerden de doğabilirler. Bu fenomen, efferent nosiseptör fonksiyonu ya da nörojenik ödem olarak adlandırılır. Nörojenik ödemin belli başlı iki özelliği, iki kutanöz refleksi ilişkilidir; vasodilatasyon ve plazma ekstravazasyonu (16).

### **2.1.3.3. Santral Mekanizmalar**

Ağrı transmisyonu somatosensoryel sistemin nöronal ağı üzerindeki inhibitör ve eksitator etkinin balansına bağlıdır. Bu etkinin entegrasyonu SSS' nin spinal kord, beyin sapı ve kortikal bölgeler gibi birçok seviyesinde gerçekleşmektedir. En eski analjezikler (opioidler) gibi en yeni analjezikler de (Gamma amino butyric acid (GABA)pentin=gabapentin) bu sistemleri kullanarak etki etmektedirler (17,18).

#### **2.1.3.3.1. Ağrı İşleminin Spinal Kord Düzeyinde Modülasyonu**

Spinal korda arka boynuz primer sensoryal nöronlar ve lokal internöronal ağdan gelen birçok verinin entegrasyonu için çok önemli bir alandır, ayrıca supraspinal alanların desendan kontrolünü de sağlamaktadır. Ağrının modülasyonu nosiseptif ve diğer afferent inputların balansı üzerinden gerçekleşebilir (17).

#### **2.1.3.3.2. Santral Sensitizasyon**

Nosiseptörlerin sürekli uyarılması arka boynuz içindeki projeksiyon nöronlarının artmış eksitabilitesine yol açarak, nosiseptif bilginin işlenmesinde amplifikasyona yol açmaktadır. Bu sürece santral sensitizasyon denmektedir. İnsan ve hayvan deneyleri santral sensitizasyonun, enflamasyon ve sinir hasarı durumlarında hasar sonrası hipersensibilitesinin oluşumuna yol açtığını göstermiştir (17).

#### **2.1.3.3.3. Arka Boynuzdaki İnhibitör Mekanizmalar**

Somatosensoryal sistemde transmisyon dorsal hornda segmental ve desendan inhibitör kontrolün sonucunda baskılanabilir. Bu inhibisyon primer afferent terminalde pre-sinaptik seviyede ya da dorsal horn nöronunda postsinaptik olarak gerçekleşebilir. Dorsal horndaki inhibitör sistem GABA, glisin, serotonin, adenozin, endojen kannobiyoidleri ve endojen opioid peptidleri içerir (17). Opioid sistemi ağrı transmisyonunun regülasyonunda önemli role sahiptir. Üç reseptör tipinden; mü opioid reseptör, delta opioid reseptör ve kappa opioid reseptör ve ilişkin ligandlarından oluşan sistem şu

endojen opioid genleri tarafından kodlanmışlardır: proopiomelanokortin, proenkefalin ve prodynorfin. Endojen opioidler nosiseptif bilginin transmisyonusunu, nosiseptif afferentlerin terminallerinden nörotransmitter salınımını azaltıp, aynı zamanda dorsal horn nöronlarında hiperpolarizasyona yol açarak inhibe ederler (19).

#### **2.1.3.3.4. Spinal Kordun Segmental Seviyesinde İnhibisyon ve Diffüz Noksus İnhibitöryal Kontrol**

Ağrının persepsiyonu vücudun başka bir alanına noksus bir uyarının uygulanmasıyla azaltılabilir. İnhibitör etki noksus uyarının şiddetiyle orantılı olarak artmaktadır. Bu sisteme diffüz noksus inhibitoryal kontrol adı verilmiştir (17).

#### **2.1.3.3.5. Ağrının Supraspinal Modülasyonu**

Primer olarak spinal kord dorsal hornda bulunan iyi tanımlanmış desendan yol noksus bilginin santral transmisyonusunu inhibe edebilir. Üçüncü ventrikül serebral aquaduktusu çevreleyen gri cevherin (periaqueductal grey; PAG) ve dördüncü ventrikülün elektriksel stimülasyonu etkin analjezi sağlamaktadır. İnsanlarda bu bölgelere yerleştirilen elektrotlarla taktil ve termal hassasiyet değişmeden ağrının azaldığı gösterilmiştir. PAG; amigdala, hipotalamus ve frontal lob gibi birçok üst merkezden gelen verinin entegrasyonunun gerçekleştiği alandır. Bu bölgede opioid, serotonin ve norepinefrin transmitter olarak spesifik sistemleri içinde harmonik bir entegrasyon ile yönlendirilmektedir (17).

#### **2.1.3.4. Ağrı İletim Kontrol Teorileri**

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

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

Kapı Kontrol Teorisi: Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan bir teoridir. Substantia gelatinosadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol

açar. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak T hücrelerine transmisyonu etkiler. Wall ve Melzack ince liflerin kapı hücrelerinin inhibe ettiğini, kapıyı açık tuttuğunu ileri sürmektedir. Uyarı uzun sürdüğünde kalın lifler adapte olmakta ve ince lifler baskın çıkmaktadır (20).

#### **2.1.4. Postoperatif Ağrının Komponentleri**

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle azalan akut bir ağrıdır. Eksojen ve endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesiyle oluşan ve hoş olmayan bu his organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir.

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur.(21)

1. Kutanöz komponent; kutanöz sinirlerin hasarı ve aljojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.
2. Derin somatik komponent; aljojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.
3. Visseral komponent; uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karakterdedir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza enflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir.

#### **2.1.5. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi**

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç doğru tedaviye ulaşmaktır. Öncelikle hastanın demografik bilgileri, geçmiş ağrı hikâyesi, tedavileri ve genel anamnez değerlendirilmelidir.

İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir (22).

**Tablo 2.2.** Akut ağrı değerlendirme basamakları (23)

1.	Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı
2.	Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı
3.	Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli
4.	Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli
5.	Kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir

Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır (23). Ağrı skalaları tek/çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı şekilde sınıflandırılır.

#### **2.1.5.1.Subjektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

##### **2.1.5.1.1.Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

Doğrudan ağrıyı ölçmeye yönelik olup, olgu kendisi değerlendirme yapar. Etiyolojinin belli olduğu (travma, pankreatit, otitis media gibi) akut ağrıda kullanım için uygundur. Tek başına şiddeti ölçmenin ağrı deneyimini fazla basitleştirebileceğine dair kaygılar söz konusudur (21).

##### **2.1.5.1.1.1. Sözel Tarif Skalaları**

Kategori skalaları, hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır. Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna en uygun olanını seçer. “Şiddetli, orta, hafif, yok” gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir.

Sözel değerlendirme skalaları (VRS): hem hastanın ağrısının tanımında kullanılabilen hem de ağrının şiddet ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. VRS, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sayısal skalalara benzerler. Kelimeler ağrının şiddetini

tanımlar ve numara sıralaması en az şiddetlisinden en çok şiddetlisine doğru yapılır. Avantajları; kolay uygulanır uygulaması basittir. Ağrının çok yönlü değerlendirmesi anlamında başarılıdır. Ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır (21).

#### **2.1.5.1.1.2. Sayısal Değerlendirme Skalaları**

Ağrının şiddetini değerlendirmeye yönelik bu program hastanın ağrısını sayılar ile ifade etmesini sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10 ya da 100) düzeyine varır. Sayısal skalalar, ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımını kolaylaştırması, kayıta ve skorlamada kolaylık sağladıkları, taban ve tavan etkisini değerlendirme de faydalı oldukları için daha çok benimsenmektedirler. Oldukça farklı sayısal skala varlığına rağmen genellikle 0-10'u içeren 11 nokta skalaları ya da yanıtın daha büyük değişkenliği için daha büyük açılı skalalar kullanılmaktadır (21).

#### **2.1.5.1.1.3. Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale: VAS)**

Hem ağrı şiddetini hem de geçmesini ölçmek için kullanılabilir. Özellikle tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda yatay ya da dikey, "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı ile biten bir cetveldir. Bu cetvelin sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konulmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak vertikal hat tercih edilmektedir. VAS cetvelini kullanmadan hastaya detaylı olarak açıklamak gereklidir. Hasta ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaretleyerek belirtir. "Ağrı yok" başlangıcı ile bu nokta arası cm olarak ölçülerek kayda alınır (24,25).



**Şekil 2.2.** Vizüel Analog Skala (24,25)

#### 2.1.5.1.1.4. Anolog Renkli Devamlı Skala

VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik bir cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedricen renk değişikliği olan şerit vardır. Ağrısızlıkla, dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçüler ile değerlendirme yapılabilmektedir. VAS ile karşılaştırıldığı zaman sonuçlarda benzerlik saptanmıştır. Çocuklarda da etkili olarak kullanılmaktadır (21).

#### 2.1.5.1.1.5. Yüz İfadesi Skalası (Face Scale-FS)

Bu skalanın kullanımı, VAS cetvelinin ya da 5 tanımlı skalanın kullanılmadığı, lisan ve kapasite yetersizliklerinde ve daha çok çocuklarda uygundur (19).



Şekil 2.3. Yüz ifadesi skalası (24, 25)

#### 2.1.5.1.1.6. Dermatomal Ağrı Çizimi

Basit ve kullanımı kolay bir yöntemdir. Ağrı patolojilerinin kesin saptanmasında ve tedavi amaçlı girişimlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir. Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri farklı tonda renklerle boyanabilir ve sadece hasta tarafından işaretlenebilir.

### **2.1.5.1.2. Multipl Ölçütlü Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

Sadece ağrı şiddeti değil, ağrının yapısını ve yerini ve bazı durumlarda ağrının aktivite veya ruh hali üzerindeki etkisini de ölçerler. Bunlar, sosyal destek ve depresyonla bağlantının yanı sıra şiddetinin de değerlendirilmesi gereken şiddetli akut veya kronik ağrı profilinde mükemmel araçlardır. Bunların her biri kendi kendisine değerlendirme şeklinde geliştirilmişse de, bir görüşmeci veya sağlık uzmanının yardımı ile doldurulmalıdır (24).

#### **2.1.5.1.2.1. McGill Ağrı Anketi (Mcgill Pain Questionnaire MPQ)**

Sensöriyel terimler (zonklayıcı, batıcı, keskin gibi) duygusal terimler (dehşetli, bezdirici, öldürücü gibi) ve değersel terimler (can sıkıcı, berbat, dayanılmaz ağrı gibi) ifadeleri ile birlikte ağrının şiddeti, yerleşimi, zamansal seyri değerlendirilebilir. MPQ' de üç tip ölçü kriter olarak alınmaktadır; ağrı şiddet, seçilen kelimenin miktarı ve ağrı şiddet skorunun tamamı. Bu ankette ağrı şiddeti skoru, 0 ağrısız ile 5 dayanılmaz ağrı arasında değerlendirilir (24).

#### **2.1.5.1.2.2. Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ)**

MPQ'yu tamamlayan bir skala olup, kalitesinin değerlendirilmesi eklenmiştir (24).

#### **2.1.5.1.2.3. Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assesment Card; MPAC)**

VAS'ın biraz daha detaylısı olarak kabul edilir. MPAC; ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin hızla değerlendirilmesinde yardımcı olur.

#### **2.1.5.1.2.4. Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP)**

MPQ' ya oranla daha az psikosomatik ölçüm gereksinimi ile tamamlanan, daha kısa bir yöntemdir. Daha basit, VAS skalalarına göre daha güvenilir ve geçerli bilgiler sağlaması nedeniyle önerilir (24).

#### **2.1.5.1.2.5. Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross Modality Matching; CMM)**

Bu yöntemler hem deneysel hem de klinik ağrının değerlendirilmesi için kıyaslı skalalardan yararlanılan doğru orantılı skala yöntemidir. Ağrının sözel tanımı her ne kadar fiziki ölçüler ile tanımlanamaz ise de bu yöntemler, tanımlayıcılar tarafından dolaylı anlatım ile boyutlarının büyüklüğünü doğrulamada ve skalalarda kullanılabilir. Subjeler, herhangi bir ayarlanabilir modaliteyi kullanarak (bir sesin süresi, bir ışığın parlaklığı) algılama büyüklüğünü gösterirler. Bu yöntemler ağrı duyusunun (sıralı, sayısal, sözlü tariflerle) doğrudan ölçümünde kullanılırlar (24).

#### **2.1.5.2. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

Sözlü olarak yapılan ağrı değerlendirmelerine güvensizlik, ağrının değerlendirilmesinde fizyolojik ve davranışsal değerlendirme yöntemlerinin araştırılma ve geliştirilmesinde önemli etken olmuştur. Bu yöntemler daha inanılır sonuçlar vermesinin yanında konuşması yetersiz mental geriliği olan erişkinler, çocuklar ve hayvanlarda kullanılabilir. (24).

##### **2.1.5.2.1. Davranışsal Ölçümler**

İnsanlarda ve hayvanlarda ağrı bilinen klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Ayrıca ağrılı uyarandan kurtulmak için girişimlerde vardır. Fotoğraflanan ağrıya yanıt yüz ifadeleri de analiz edilerek objektif değerlendirmeye alınmaktadır (24).

##### **2.1.5.2.2. Fizyolojik Ölçümler**

Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağrılı uyaranlar ile uyum gösterirler. Ağrılı uyaranlar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilerler. Postoperatif şartlarda solunum sistemindeki değişiklikleri buna örnek gösterebiliriz (Ağrı nedeniyle yüzeysel solunum ve sistemik etkileri) (24).

### **2.1.5.2.3. Nörofarmakolojik Yöntemler**

Bunlar plazma endorfin düzeyi ve cilt ısısında değişmezdir. Sinir ileti hızları ve uyarılmış yanıtlarla nörolojik ölçümler de yapılabilir (24).

### **2.1.5.2.4. Biyokimyasal Ölçümler**

Akut ağrı, anksiyete, otonomik ve hormonal karışıklıkların bir arada oluşmasına, adrenalin, noradrenalin ve serotonin düzeylerinde artışa neden olur. Plazma kortizol ve antidiüretik hormonda artışa sebep olur. Endojen opioid düzeylerinde ağrıyla değişimler oluşur (24).

### **2.1.5.2.5. Elektroensefalografik Değerlendirme**

Kısa, ağrılı uyarın, basit iki katlı oksipitofrontal elektroensefalografide uyarılmış potansiyel oluşturur. Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetiyle orantılıdır (24).

### **2.1.6. Postoperatif Analjezi**

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Çok farklı şiddette olabilir. Ancak, geçiciliğinin hasta tarafından bilinmesi, birçok kronik ağrı durumundan daha iyi tolere edilmesini sağlamaktadır. Hasta derlendiğinde ağrıyı algılar, hareketlerini ve solunum derinliğini sınırlayarak duyduğu ağrıyı azaltmaya çalışır (26).

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur. Ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Analjezi kalitesi arttıkça, hastanede yatma maliyetinin düşmesi ile birlikte daha düşük morbidite ve mortalite gözlenir.

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, çeşitli olumsuz sonuçlar doğurur. Erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır (27). Şiddetli ağrı, artmış

katekolamin yanıtına neden olur ve plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokart iskemisine yol açar. Miyokart enfarktüsü riskinin erken postoperatif dönemde, geç döneme oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Dahası, artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına, derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır.

Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürmenin ve derin solunumun engellendiği, bunun sonucunda küçük hava yollarının kapandığı, intrapulmoner şantların oluştuğu ve hipoksi geliştiği bilinmektedir. Yeterli ağrı kontrolü sağlanmayan hastalarda mobilizasyon gecikmekte, düzenli solunum yerine takipneik ve yüzeysel solunum ortaya çıkmaktadır. Bu olumsuzluklar doku oksijenasyonunda bozulma, atelektazi, derin ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (27). Pulmoner işlevlerin postoperatif olarak gerilemesi, cerrahi kesi yerinin diyafragma yakınlığı ile doğru orantılı görünmektedir. Üst batın ameliyatı veya toraks ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner işlevler, alt batın ameliyatı ve ekstremitte ameliyatı geçiren hastalara oranla daha fazla bozulur. Bu pulmoner değişiklikler, ameliyattan sonraki birinci veya ikinci günde çok barizdir.

Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna neden olur. Daha sonra bu korku, yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Birçok çalışmada postoperatif ağrı ile anksiyete arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine neden olur (12).

Postoperatif ağrı tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak ikiye ayrılır.

**Tablo 2.3.** Postoperatif ağrı tedavisinde farmakolojik seçenekler (12)

<b>Non –opioid analjezikler</b>	Parasetamol NSAİİ ( COX–2 inhibitörler) Gabapentin, Pregabalin
<b>Zayıf opioidler</b>	Kodein Tramadol Parasetamol + Kodein, Parasetamol + Tramadol
<b>Güçlü opioidler</b>	Morfin Diomorfin Fentanil Meperidin Oksikodon
<b>Adjuvanlar</b>	Ketamin Klonidin

Opioid analjezikler, orta veya şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Opioidler etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Saf benzer etkili olan alfentanil ve sufentanil mü reseptörlerine etki ederler, etkileri doza bağımlı ve güçlüdür. Her ikisi de yüksek oranda lipofildir. Etki başlama süreleri kısa, atılımları hızlıdır. Bütün bu özellikleriyle infüzyon yolu ile uygulanmaya uygundur. Ancak, bu ilaçlar ameliyat sonrası ağrı tedavisinde intravenöz yoldan pek fazla kullanılmazlar. Yüksek reseptör afinitesi ve yüksek lipit çözünürlüğü bu opioidleri, özellikle epidural uygulamalar için cazip hale getirmektedir.

Postoperatif ağrı tedavisinde olduğu gibi kısa süreli ve ortalama dozda opioid tedavisi uygulanıyorsa, MSS ve gastrointestinal yan etkiler ön plandadır. Sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi bulgular doza bağımlıdır. Opioid uygulamasının en çok korkulan yan etkileri solunum depresyonu ve bağımlılık riskidir. Ağrı tedavisinin yetersiz kalmasının bir diğer nedeni de opioid bağımlılığından korkulmasıdır. Akut ağrı tedavisinde opioidlerin tedavi amacıyla kullanımlarında bağımlılık riski çok düşüktür. Uzun süreli opioid tedavisi gören hastalarda fiziksel bağımlılık gelişebilir (12).

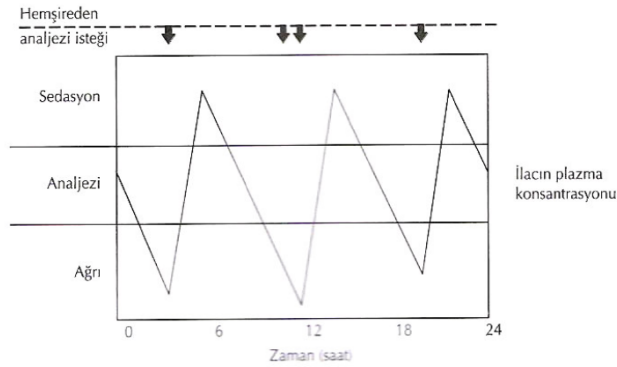
Sezaryen sonrası değişik yöntemlerle oluşturulan etkin ve emniyetli analjezi, hasta memnuniyetini ileri derecede artırır. Ameliyat sırasında seçilen

anestezi yöntemi doğal olarak, postoperatif analjezi için mevcut seçenekleri belirler. Burada amaçlar, erken ambulasyon yanında sedasyonun ve sütle bebeğe geçen ajanların azaltılmasıdır. Solunum depresyonu ve sedasyonun izlenmesi, hemşire bakımı ve ek maliyet gerektireceğinden, seçilmesi gereken teknik ucuz ve emniyetli olmalıdır (2).

## 2.1.7. Postoperatif Analjezi Yöntemleri

### 2.1.7.1. İntramuskuler Enjeksiyon

Orta dereceli veya şiddetli ağrının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar opioidlerdir. Ağrının boyutunu anlayamamak ve solunum depresyonuna neden olma korkusu ile düzensiz uygulamalar yapıldığında plazma konsantrasyonlarında oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. İ.M uygulamanın kendisinin ağrılı olmasının yanında, işlemin hemşire tarafından uygulanması gerekliliği diğer bir dezavantajdır. Özel bir donanım gerektirmediğinden ucuz ve basit bir yöntemdir. Analjezinin yavaş oluşması nedeniyle aşırı doz uygulamasını izleme şansı vardır (2,12).



**Şekil 2.4.** İ.M uygulamada plazma ilaç konsantrasyon değişimleri (12)

### 2.1.7.2. İntravenöz Analjezik Uygulaması

#### 2.1.7.2.1. İntravenöz İnfüzyon

Erken ameliyat sonrası dönemde hızlı analjezi sağlamak için opioid analjeziklerin küçük boluslar halinde i.v verilmesi sık yapılan bir uygulamadır.

Analjeziklerin damar içine verilmesi, oral veya kas içi uygulamaya oranla daha hızlı bir şekilde maksimum kan yoğunluğuna ulaşılmasını sağlar. Etkisi hızlı başlayan lipofilik opioidler (fentanil, alfentanil, meperidin) morfine tercih edilirler. Her zaman solunum depresyonu riski vardır. Arteriyel hipoksi ile birlikte apne nöbetleri gelişebilir, bu yüzden ancak çok gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Bolus analjezi gereksinimi doğrultusunda bu teknik, HKA haline getirilmiştir (12).

#### **2.1.7.2.2. İntravenöz Titre Edilmiş Bolus Enjeksiyon**

Hızlı analjezi elde etmek için anestezi sonrası derlenme ünitesinde, yenidoğan ve yanık servislerinde kullanılan etkili basit bir yöntemdir. Fizyoterapi, sargıların değiştirilmesi sırasında oluşan ağrı, aralıklı ve kanser ağrıları için önerilmektedir (12).

#### **2.1.7.3. Deri Altı Uygulama**

İntermittant ve sürekli derialtı uygulaması için en çok kullanılan ajan morfindir. Klavikulanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri altına yerleştirilen ve üzeri şeffaf bant ile kapatılan ince plastik bir kanül kullanılır. Daha çok kanser ağrılarında zaman zaman ise postoperatif ağrı için kullanılan bu yöntem sayesinde tekrarlayan ağrı verici enjeksiyonlardan kaçınılmış olur (12).

#### **2.1.7.4. Oral Uygulama**

Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın bağırsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde bu uygulama kullanılmaz. Ayaktan tedavi gören cerrahi hastalarda, büyük operasyonlardan sonra ve kronik ağrı için kullanılır (12).

#### **2.1.7.5. Rektal Uygulama**

Oral uygulama ile kıyaslandığında bu uygulama ile portal by-pass yapıldığından ilk geçiş metabolizmasının atlanmış olma avantajı vardır.

Morfin, NSAİİ ve parasetamol postoperatif analjezi için bu yol ile başarılı olarak kullanılırlar (12).

#### **2.1.7.6. Dilaltı Uygulama**

Agonist-parsiyel antagonist olan Buprenorfin yüksek reseptör afinitesi ve reseptörlerden geç dissosiasyon özelliklerine sahiptir. Doz aşımı gelişirse tabletler ağızdan çıkarılır, kaza ile yutulduğunda ise yüksek ilk geçiş metabolizmaları nedeniyle ve düşük biyoyararlanım nedeniyle toksisite gelişmez. Yüksek oranda sedasyon, bulantı ve solunum depresyonu yapması ve bu etkileri naloksonun geri çevirmemesi dezavantajlarıdır (12).

#### **2.1.7.7. Oral transmukozal Uygulama**

Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil, doza bağımlı olarak sedasyon ve analjezide artış sağlamaktadır. Yüzde kaşıntı ve bulantı gibi yan etkiler sık görülmektedir (12).

#### **2.1.7.8. Burun İçi Uygulama**

Burun içi uygulama, kas içi uygulamaya oranla daha ağrısız, rektal uygulamaya göre daha az rahatsız edici ve çocuklar tarafından daha kolay kabul edilen bir yöntemdir. Butarfanol, fentanil ve sufentanil orta ve şiddetli ağrıyı tedavi edebilmek için kullanılabilir (12).

#### **2.1.8. Hasta Kontrollü Analjezi**

HKA, özellikle postoperatif ağrının giderilmesinde kullanılan etkili yöntemlerden birisidir. Teknolojideki ilerlemeler postoperatif ağrı tedavisi yaklaşımlarını da geliştirmiştir (28). Keele' nin 1948 yılında ağrı çizelgesini önermesi ile HKA'nın tarihsel gelişimi başlamıştır. 1968 yılında Philip Sechzer HKA' yı, kullanacağı analjezik dozunu hastanın kendisinin kontrol edebildiği bir sistem olarak tanıtmıştır. Atım ve ark. (28) çalışmasında HKA ile postoperatif analjezide başarı oranını %95 olarak bildirmişlerdir. HKA ve işletim sistemini anlamak için, sık kullanılan terimlerin açıklanması faydalı olacaktır (10).

**Yükleme Dozu:** Hastanın ağrısını hızlı ve etkili şekilde azaltan ilk analjezik miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek seviyededir. Yükleme dozu, plazma ilaç yoğunluğunun idame HKA için gereken sabit durağan seviyeye ulaşmasını sağlar (10).

**Bolus Doz:** Hasta cihaza bağlı bir düğmeye basarak pompayı harekete geçirir. 10-30 saniye içinde önceden programlanan sabit dozda analjezik verilir. Hastanın bolus dozu istek sayısı ile verilen bolus doz oranı çok önemlidir (demand/delivery). HKA'yı anlama, hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir (12).

**Kilitli Kalma Süresi:** Bu süre, hastanın devam eden isteklerine HKA cihazının cevap vermediği dönem olarak adlandırılır. Amaç emniyetli bir aralık oluşturabilmektir (10).

**Limitler:** Bir veya 4 saatlik ortalama doz hesaplanarak doz aşımını önlemek amacı ile belirlenir. Son araştırmalarda HKA' ye bağlı yan etkileri azaltmada doz limitlerinin etkili olmadığı vurgulanmaktadır.

**Bazal infüzyon:** HKA' nın temel amaçlarından birisi hastanın ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi oluşturulmasıdır. Uygulamalarda devamlı bazal infüzyon ile yeterli analjezinin ve kaliteli uykunun sağlanamadığı ve hastanın ilaç istek sayısında azalma olmadığı gösterilmiştir. Dinamik pozisyonlarda yeterli olabilmesi için bolus doz rejiminin ek olarak bulunması gereklidir. Günümüzde kullanılan HKA' de son 12-24 saatteki kullanılan ilaç miktarı, yapılan istek sayısı ve toplam bolus doz miktarları kaydedilen hafızadan öğrenilebilmektedir. HKA uygulamalarında temelde üç çeşit doz uygulaması vardır; sadece bolus doz, bolus doz ile bazal infüzyon, son olarak yalnız bazal infüzyondur. Cihazda kaydedilen istek/bolus oranı ve toplam giden analjezik miktarı kaydedilmelidir (10). HKA pompaları mükemmel güvenilirliğe sahip cihazlar olsalar da mekanik oldukları ve bozulabilecekleri akılda tutulmalıdır. Onyeddi ülkenin katıldığı Avrupa anketinde 17 solunum depresyonu vakası (%0,02) görülmüştür. Bunların beş tanesi, ekipmanın yanlış kullanılmasına bağlı aşırı doz alınmasına bağlıdır. HKA'nın yanlış kullanılmasına bağlı solunum durması ve ölüm görüldüğü bildirilmiştir (12).

### 2.1.8.2. İntravenöz HKA

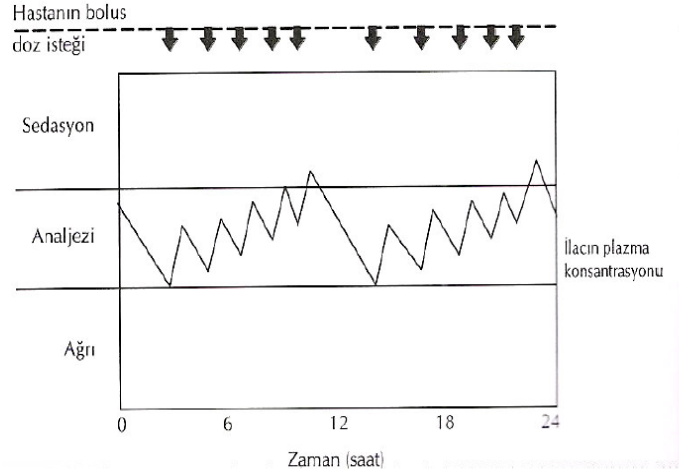
Çoğunluğu bir düğme yardımıyla harekete geçirilen mikroişlemci kontrollü pompa mekanizması ile çalışarak, belirlenmiş miktardaki analjezik i.v yolla hastaya verilmektedir. Zaman sayacı kilit süresince ek bolus uygulamayı önler. Geleneksel i.m enjeksiyon yapılan postoperatif hastaların %75' inde orta ve şiddetli derecede ağrı yakınması devam etmektedir. HKA de i.m yolda kullanılan opioid miktarına göre daha düşük opioid tüketimi gösterilmiştir. Yüksek kalitede analjezi, hastanın ağrısıyla mücadele için bağımsız olması ve ağrılı enjeksiyonlardan korunmuş olmak, HKA yönteminin en önemli avantajlarıdır. Kısa etkili opioidlerin uygulanmasında bolus dozlarla beraber sürekli infüzyon yapılması serum opioid düzeyinin sabit tutulması ve hasta uykusunda analjezi sağlanmasının yanında, potansiyel olarak hastaya aşırı dozda opioid verilmesi riskini de taşır (10).



**Şekil 2.5.** i.v HKA ve geleneksel i.m opioid yöntemlerinin karşılaştırılması (10).

HKA yönteminde kullanılacak opioidin etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Tramadol son yıllarda i.v HKA' de oldukça yaygın kullanım alanı bulan bir ajandır (28). Hem opioid hem de non opioid etkileri bulunan santral etkili sentetik bir kodein türevidir. Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında eşit analjezik dozlarda daha az konstipasyon ve solunum depresyonu yapar. Torakotomi ağrısında kullanılan infüzyon şeklinde 450

mg/gün dozunda tramadolun, epidural morfin uygulaması kadar etkili analjezi sağladığı bildirilmiştir (10).



**Şekil 2.6.** i.v HKA uygulamasında plazma ilaç konsantrasyonu değişimleri (10)

**Tablo 2.4.** HKA avantajları (10)

1	Şiddetli ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.
2	Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak tanır
3	İlacın plazma konsantrasyonu stabil kalmaktadır
4	Ağrılı i.m enjeksiyona gerek kalmaz
5	Hemşireye olan gereksinimi azaltır
6	i.m yola göre daha az ilaç gereksinimi olur
7	Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir
8	Erken mobilizasyona, fizyoterapiye uyum sağlamaya, hastanede kalma süresinde kısaltmaya, postoperatif komplikasyonların azalmasına neden olur.
9	Hastalar sistemi kolayca öğrenmekte ve isteyerek kullanmaktadırlar.

**Tablo 2.5.** HKA dezavantajları (10)

1	HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir
2	Kullanılan ilacın yan etkilerini ortadan kaldırmaz
3	Gelişebilecek komplikasyonlar için özellikle akut ağrılı hastalarda monitorizasyon ve iyi bir takip gereklidir
4	Opioidlere tolerans çabuk gelişir
5	Vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir
6	Pilleri çabuk biter
7	Yürüyen hastalar cihazın ağırlığına katlanmak zorunda kalırlar
8	Kullanılması yetişmiş ve deneyimli elamanlar olmasını gerektirir
9	Özel enjektör ve set gerektirir
10	Elektrostatik deşarj yapan kaynaklardan uzak tutulmalıdır
11	Kalibrasyon gereksinimi doğabilir
12	Hasta uykuda olduğu dönemde ağrı başlayabilir
13	Analjezik ajanlar geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilemezler

#### **2.1.8.3. Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA)**

İntravenöz HKA tekniklerinin ağrı tedavisindeki popülerliklerinin artması epidural opioidlerin de HKA pompası ile kullanılması konusunda ilgi uyandırmıştır. Bu teknik hastanın epidural opioid ya da opioid ile lokal anestezi kombinasyonunu kendi başına titre ederek analjeziyi istenen düzeyde tutmasını sağlar (12).

#### **2.1.8.4. Transdermal Hasta Kontrollü Analjezi;**

Bir deri flasteri üzerindeki düğmeye basarak, iyontoforez yolu ile opioidin aktif olarak deriden nakli sağlanır. İyonize ilacın transferi, iki elektrot arasındaki küçük bir akım ile sağlanır. Bu elektrotlarda biri ilaç rezervuarının üzerinde diğeri ise deri bölgesinin distalindedir. Bu akımla doz ayarlanır. Akım kesildiğinde ilaç transferi duracağından depo etkisinden de kaçınılmış olur (12).

## 2.2. FARMAKOGENETİK

İlaca yanıtta değişkenlik olduğunu fark eden farmakologlar, bir ilacın etkinliğini, populasyonun %50 sinde beklenen etkisini gösterdiği dozla ifade ederler. Çünkü reçete edilen ilacın belirli bir dozunu alan bireyler arasında sıklıkla etkinin değiştii görölmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre; bu durumun nedeni, her bir bireyin kendine has “farmakogenetik profili” olmasıdır. Hastaların tedavisinde hedef, kullanılan ilacın “tedavi edici plazma düzeyine ulaşması”dır. Eğer ilacın dozu çok az, doz aralığı yetersiz, ilacın biyoyararlılığı düşük veya metabolize olması ve atılımı hızlı ise; ilacın plazma konsantrasyonları minimum efektif konsantrasyonlara ulaşamayacaktır. Bu da beklenen tedavinin yetersizliği olarak karşımıza çıkacaktır. Aksine, ilacın dozu çok fazla, doz aralığı kısa, metabolize olması ve atılımı hızlı ise; bu ilaç yan etkilere neden olacaktır (29).

Farmakogenetik, genetik temelli ilaca yanıt değişikliklerini inceleyen, biyokimyasal genetiğin özel bir alanıdır ve genetik varyasyonlara bağlı olarak ilacın vücutta emilimi (yavaş- hızlı), metabolize edilmesi (yavaş-hızlı-çok hızlı), ilacın etki yeri reseptörleri (tam-yetersiz), ilacı ve metabolitlerini atma (yavaş-hızlı) yeteneğindeki farklılıkları inceler. Özetle, bireyler arasındaki farmakokinetik veya farmakodinamik varyasyonların tümü genetik farklılıklar olarak yorumlanır. Genetik faktörler; ilaca yanıtta bireysel farklılıkların %20-40 kadarından, yan etkilerin %50’sinden sorumludur. İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri de çevresel faktörler olarak rol oynar. Tüm farmakogenetik farklılıklar, poligenik ve multifaktöriyel özelliklerdir. Yani en az iki major gen, yüzlerce modifiye edici gen ve çevresel etkenler söz konusudur (29,30).

Farmakogenetikte kullanılan temel yöntemler; klinik gözlem ile ilaca verilen yanıtın farklılığının saptanması, aile ve ikiz çalışmaları ile genetik ve çevresel faktörlerin etki oranlarının belirlenmesi, ilgili genlerin ve onların polimorfizmlerinin/mutasyonlarının belirlenmesi, sonuç olarak ta genotip fenotip karşılaştırmalarını kapsar. İnsan genomunun birkaç bin metabolize edici gen içerdii düşünölmektedir.

Genotip, organizma tarafından taşınan kodlanmış kalıtsal bilgidir. Genotipteki varyasyon (polimorfizm/mutasyon) farmakogenetiğin temelidir ve ilgilenilen popülasyonlarda varyasyonun sıklığı, varyasyonun lokalizasyonu ve tipi, genomdaki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), tekrar sayısı, delesyonlar gibi dizi farklılıkları ile ölçülür. Bu genetik varyasyon kullanılan ilaçlardan bağımsız bir durumdur, fakat ilaçlara cevaptaki farklılıklar için temel oluşturur. İnsan genomu; üç milyar baz çifti, 10 000 000 tek nükleotid polimorfizmi içerir, bunlardan 10 000 kadarı da farmakogenetik ile ilgili polimorfizmlerdir. Neredeyse hemen hemen bütün tedavi edici ajanların metabolize edilmesinde görev alan “Faz I” ve “Faz II” enzimlerin yanı sıra hücrenin transport sistemleri ve reseptörlerindeki polimorfizmler ilacın yanıtında değişikliğe neden olacaktır (Tablo 2.6, 2.7) (30).

**Tablo 2.6.** İlacın Yanıtını Değiştirebilen Polimorfik Yapılar (30)

Enzimler (Faz I ve Faz II)	Faz I enzimleri; Sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6....), alkol dehidrogenaz, dihidropirimidin dehidrogenaz Faz II enzimleri; N-asetil transferazlar (NAT), UDP-glukuroniziltransferazlar (UGT), Glutasyon-S-Transferazlar (GST)
Reseptörler	seratoninerjik, dopaminerjik
Transport sistemleri	p-glikoprotein

**Tablo 2.7.** Sitokrom P450 Enzimlerinin Substrat Örnekleri (30)

P450 enzimi	Substrat
CYP2C9	Fenitoin, tolbutamid, varfarin
CYP2C19	Omeprazol, proguanil, diazepam, propranolol, S-mefetionin, heksobarbital, imipramin
CYP2D6	Antiaritmikler, antihipertansifler, $\beta$ blokörler, MAOI, morfin türevleri, antipsikotikler

İnsan genom projesi, genomik bilginin yararlı bir şekilde farmakogenetik problemlere uygulanabileceğini ortaya koymuş, farmakogenomik adlı yeni bir alan yaratmıştır. Yeni ilaçların tasarımı, büyük ölçüde genlerle ilişkili bilgilerden etkilenecektir (31)

İnsan genomunun, yüksek dansiteli haritalarını çıkarmak (Ör. SNP), günümüzde pahalı olsa bile gelecekte uygulanabilecek yöntemlerden biridir. Uygulandığı takdirde; ilaç kullanmaya aday bireylerin farmakogenetik profilleri çıkarılabilecek, bireyde bu ilacın metabolizmasını etkileyen spesifik alellerin varlığı ya da istenmeyen reaksiyon geliştirme riski bulunanların, tehlikeli olabilecek olan ilaçları kullanmaktan kaçınmaları sağlanabilecektir.

Farmakogenetik hastalıklar için değişik sınıflandırmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi de hastalıkların nedenlerine göre yapılan sınıflandırmadır.

1- Az enzim/defektif protein, (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), P450 monooksijenazlar, Tiopürin metiltransferaz, sürfaktan protein eksiklikleri ve akciğer toksisitesi vb.)

2- Reseptör, transporter veya kanal proteinlerinde değişiklik, (östrojen direnci, malign hipertermi, dopamin reseptörleri, tüberküloza ve diğer enfeksiyonlara direnç vb.)

3- Fazla enzim, (Dihidrofolat redüktaz fazlalığı; metotreksat ve 5-florourasile direnç, Porifiriler vb.)

4- Etiyolojisi bilinmeyen grup, (kortikosteroid ile indüklenmiş glokom, Fenitoin'e bağlı dişeti hipertrofisi, oral kontraseptif kullanıcılarında serebral ven trombozu için artmış risk)

## **2.2.1. FARMAKOGENETİK HASTALIK ÖRNEKLERİ**

### **2.2.1.1.Malign Hipertermi**

Malign hipertermi, otozomal dominant geçişli, sık kullanılan ve inhalasyon yolu ile alınan anestetiklere (halotan gibi) ve süksinilkolin gibi kas gevşeticilere karşı, vücut ısısında aşırı artış, devamlı kas kontraksiyonu ve hiperkatabolizma ile karakterize istenmeyen bir yanıttır. Sık olmasa bile anesteziye bağlı önemli ölüm nedenlerinden biridir. Bu hastalıktaki temel fizyolojik anormallik, kas sarkoplazmasında iyonize kalsiyum düzeyinin artmasıdır. Bu yükseklik, kaslarda sertlik, vücut ısısında yükselme, ağır kas hasarını düşündüren serumda kreatinin fosfokinaz (CPK), fosfat ve potasyum yükselmesine yol açar. Ayrıca şiddetli laktik asidoz da görülür. Malign hipertermili hastaların %50 kadarında kalsiyum iyon serbestleştirme kanalını kodlayan Ryanodine Receptor (RYR1) geninde mutasyon vardır. RYR1 geni 19'uncu kromozom üzerinde yer almaktadır (19q13.1) (MSH1: Malignant Hypertermia, Susceptibility 1). Malign hipertermi için başka lokuslar da bulunmuştur MSH2 (kromozom 17q), MSH3 (kromozom 7q), MSH4 (kromozom 3q), MSH6 (kromozom 5p), ve MSH5'in (kromozom 1q32) ise dihidropiridin reseptörü  $\alpha$ -1 alt ünitesini kodlayan CACNL1A3 genindeki mutasyon nedeni ile olduğu saptanmıştır (31)

Anestezi alması gereken riskli bireylerde çok dikkatli olunması gerektiği açıktır. Klinik olarak çok ayırt edilemeyen etkilenmiş bireyler için kas güçsüzlüğü ve yüksek CPK düzeylerini incelemek yararlı olabilir. Dantrolene sodyum beklenmeyen yanıtın şiddetini azaltmada etkilidir. Riskli hastalara

alternatif bir başka anestetik ilaç kullanılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından cerrahi öncesi profilaktik olarak dantrolenin oral alımı önerilmektedir.

### **2.2.1.2. Süksametyum Duyarlılığı (Psödokolinesteraz eksikliği, butirilkolinesteraz eksikliği)**

Süksametyum (süksünilkolin), genel anesteziye trakeal intübasyonu kolaylaştırmak için nöromusküler blokajı indüklemeye kullanılan bir ilaçtır ve plazmada psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir. Normalde bu çok çabuk olur ve nöromusküler blokaj 5 dakikadan daha az sürer. Bazı psödokolinesteraz varyantları (BChE) için homozigot veya compound heterozigot olan hastalar duyarlılığı ve miktarı azalmış anormal bir psödokolinesteraza sahiptir. Bu varyantları taşıyan bireyler, süksametyum ile karşılaştıklarında yapay solunum desteği gerektiren belirgin şekilde uzamış nöromusküler blokaj ve paralizi geliştirir. Çok duyarlı kişilerde apne 3 güne kadar uzayabilir. Bu bireyler normalde tamamen asemptomatiktir. Otozomal resessif kalıtımın söz konusu olduğu durumun ciddiyeti nedeni ile aile üyeleri biyokimyasal ve hatta mümkünse moleküler olarak analiz edilmelidir. Psödokolinesterazı kodlayan Pseudocholinesterase E1 (CHE1) geni 3q26.1'de lokalizedir. Sık görülen U ("usual") aleli'nin yanı sıra çeşitli düşük aktiviteli varyantlar ("atypical" A, "flouide resistant" F, "Kalow" K ve J varyantı), CHE1 genindeki anlamsız mutasyonlar/delesyonlar ile oluşan sessiz aleller de ("silent" S: aktivite hiç yok) bulunmuştur. Sık görülen alel'in homozigot (U/U) ve heterozigot olduğu (U/S, U/J, U/K, U/A, U/F) durumlarda duyarlılık normaldir. A/K genotipli bireylerde duyarlılık nadiren artmakla birlikte A/J, F/F, F/S, A/F genotipli bireylerde orta derecede artmıştır. Atipik ve Silent fenotipi oluşturan A/A, A/S ve S/S genotipli bireylerde ise duyarlılık aşırı derecede artmıştır (31)

### 2.2.1.3. Asetilasyon Polimorfizmi

İlaçların metabolize edilmesinde rol oynayan Faz II enzimlerinden N-asetil transferazlar (NAT) ilaç yanıtını değiştirebilen polimorfik enzimlerdir. N-asetiltransferaz genindeki varyasyon, insanları yavaş asetilatör ve hızlı asetilatörler olarak ayırır. Bu durum izoniyazid (antitüberküloz) ve prokainamid (antiaritmik) gibi bazı önemli ilaçların çok farklı kan konsantrasyonları ve yarılanma ömürleri ile karşımıza çıkar. Bu önemli farmakogenetik polimorfizm, tüberkülozun izoniazid ile tedavisi sırasında, periferel nöropatinin yüksek sıklıkta gözlenmesi ile keşfedilmiştir. İlacın yavaş veya hızlı inaktive edici fenotipleri, primer olarak 8'inci kromozom (8p23.1-p21.3) üzerinde N-asetiltransferaz genindeki (NAT2) alel farklılıklara bağlıdır. Sekizinci kromozom üzerindeki ikinci bir N-asetiltransferaz geni (NAT1) bulunmuştur. Bu gende tek bir yavaş asetilleyiçi polimorfizm bulunmuştur. Yavaş inaktive eden kişiler, yavaş inaktive edici alel için homozigottur, hızlı inaktive edici kişiler, hızlı inaktive edici alel için ya homozigot ya da heterozigotturlar.

İsoniazid (INH) inaktivasyonundaki etkilerinin yanı sıra asetilasyonun yavaş ya da hızlı oluşu, dapson, prokainamid, hidralazin, sulfonamidler gibi çok sayıda diğeri ilacın ve ksenobiotiklerin yıkımını da etkiler. Örneğin hızlı asetilleyiçi olan bireylerde, izoniazid tedavisinde başarısızlık oranı arttığı gibi, hipertansiyonun kontrolü için daha yüksek dozlarda hidralazin kullanımı, lepranın ve diğeri bazı enfeksiyonların kontrolü için daha yüksek dozlarda dapson kullanımı gerekir. Tersine yavaş asetilleyiçi olanlarda hidralazin kullanımı sırasında lupus eritamatozus benzeri sendrom. İsoniazid tedavisi sonrası hematolojik yan etkiler ve sulfonamidlerin indüklediği idiyosenkrozik yan etkiler görülebilir. INH'nın fenitoin (Dilantin) ile birlikte alınması antikonvülsanın çok yüksek hatta toksik seviyelere ulaşması ile sonuçlanır ve ilaç etkileşiminin etkileri yavaş asetilatörlerde daha belirgindir. INH'nin hepatotoksik etkisi de yavaş inaktive eden bireylerde daha siktir. Bunlara ek olarak yavaş asetilleyiçiler karsinojenlerle (benzidin gibi) karşılaştıklarında mesane kanseri riskinde artma, postmenopozal dönemde sigara için

bayanlarda meme kanseri riskinde artma söz konusudur. Yavaş asetilleyici aleller belirgin etnik farklılıklar gösterirler.

#### **2.2.1.4. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği**

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD), X'e bağlı geçiş gösteren ve insanlarda sık görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliği olan bireyler, ilaçlara bağlı hemoliz riski taşımaktadır. G6PD eksikliği bu güne kadar 400'den fazla varyantı ile tanımlanan hastalıklar arasında genetik olarak en heterojen olanlardan biridir. Bu varyantların 70'den fazlasında moleküler düzeyde tanımlama yapılmıştır. Bu enzimopati orijinal olarak antimalarial bir ajan olan primakinin hemolitik anemi yaptığının anlaşılması ile dikkat çekmiştir. G6PD eksikliğinde primakin gibi oksidan ilaçlar, hücrede redükte glutasyonu azaltır, oksidatif zedelenme hemolize neden olur. Diğer hemoliz yaratan ilaçlar arasında sulfonamid grubu antibiyotikler, dapson gibi sulfonlar (lepra ve pneumocystis carini enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır), naftelen (naftalin tabletleri) ve az sayıda diğer başka ajanlar vardır. Favizm ise G6PD eksikliğine bağlı, bakla (vicia faba) yenmesi sonrası ortaya çıkan hemolitik anemidir. Enzim eksikliği dolayısı ile hücreler bakla içindeki oksidan ajanlara duyarlı hale gelmiştir (30,31).

#### **2.2.2. Farmakogenetikten Beklenen Yararlar Nelerdir**

##### **2.2.2.1. Daha Etkili İlaçlar**

İlaç firmaları, hastalıklar ve genlerle ilgili bilgiler ışığında proteinler, enzimler ve RNA moleküllerinin esasına dayalı ilaçlar üretebilecektir. Bu ilaç keşfini kolaylaştıracak ve spesifik hastalıkların tedavisini hedefleyen ilaçların yapılmasına izin verecektir. Bu durum yalnızca tedavi etkilerini en üst düzeye çıkarmakla kalmayacak sağlıklı hücrelerin hasarlanma olasılığını da azaltacaktır.

#### **2.2.2.2. İlk uygulamada, daha iyi daha güvenli ilaçlar**

Standart uygulanan deneme-yanılma metodunun yerine, hastaların tedavinin başlangıcında doğru ilaçlarla karşılaşması sağlanacaktır; doktorlar hastaların genetik yapısını analiz edebilecek ve başlangıçtan itibaren en uygun ilacı reçete edebilecektir. Bu durum, yalnızca tahmin ile doğru ilacı bulmak yerine, tedaviye doğru ilaçla başlama şansını doğuracaktır. Böylece iyileşme süreci kısalacak ve yan etki olasılığı da ortadan kalkacaktır.

#### **2.2.2.3. Uygun ilaç dozajlarını belirlemenin en doğru metodları**

Şu anda uygulanan ağırlık ve yaşa dayalı dozaj belirleme, yerini bireylerin vücudunun ilacı işleme ve metabolize etme sürecine dayalı genetik yapılarına uygun dozajlara bırakabilir. Bu durum tedavinin değerini artırırken; aşırı doz olasılığını da azaltacaktır.

#### **2.2.2.4. Hastalık için gelişmiş tarama**

Bireylerin genetik kodunu bilmek; erken yaşta uygun yaşam stili ve çevresel değişiklikler yapmasına izin verebilecek, genetik hastalıkların etkisini azaltacak veya ortaya çıkışını önleyebilecektir. Ayrıca, belirli bir hastalığa yatkınlığın olduğunun bilinmesi, dikkatli izleme ve tedavi etmeyi sağlayabilecektir (29).

#### **2.2.2.5. Daha iyi aşılar**

DNA veya RNA genetik materyalinden yapılan aşılar; var olan aşuların, riski olmaksızın tüm faydalarını gösterir. Bu aşılar, immün sistemi aktive edecek fakat enfeksiyonlara neden olmayacaktır. Ucuz, stabil ve saklanması kolay nitelikte olacaktır.

#### **2.2.3. Bugün Farmakogenomik Kullanılmakta Mıdır**

Sınırlı düzeyde kullanılmaktadır. Karaciğer enzimlerinden sitokrom P450 ailesi, 30 dan fazla ilaç grubunun yıkılmasından sorumludur. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki DNA varyasyonları, onların belli ilaçları metabolize etme

yeteneğini etkileyebilir. CYP enzimlerinin daha az aktif ya da inaktif formlarının, ilaçları yeterince yıkamaması ve etkin bir şekilde vücuttan elimine edememesi hastalarda aşırı ilaç dozu reaksiyonuna neden olabilir. Bugün klinik denemeler yapan araştırmacılar, hastaları taramak ve izlemek için sitokrom P450 genlerindeki varyasyonları tespit etmek üzere genetik testler kullanır. Bunlara ilave olarak pek çok ilaç şirketi, kimyasalların içeriklerini CYP enzimlerinin varyant formları tarafından nasıl daha iyi yıkılabileceklerini görmek için taramaktadır (30).

TPMT (tiopürin metiltransferaz) olarak isimlendirilen bir diğer enzim, tiopürinler olarak isimlendirilen bir grup ilacı yıkarak; yaygın çocukluk çağı lösemisinin kemoterapi tedavisinde, önemli bir rol oynar. Kafkas ırkının küçük bir kısmı, bu proteinin aktif formunun üretilmesini engelleyen genetik varyantlara sahiptir. Bu varyanta sahip bireylerde, tiopürinler toksik seviyelere yükselir. Çünkü TPMT'nin inaktif formu ilacı yıkamaz. Kemik iliğinde toksik etki yapan bir metabolit oluşur ve bu bireyler ölümcül kemik iliği baskılama riskine sahiptir. Günümüzde doktorlar, bu eksikliği olan hastaları taramak için genetik bir test kullanabilmekte ve TPMT aktivitesi, uygun tiopürin dozaj seviyelerini belirlemek için izlenebilmektedir.

#### **2.2.4. Farmakogenomik Sürecindeki Engeller Nelerdir**

Farmakogenomik gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Farmakogenomiğin faydalarından önce bazı engellerin üstesinden gelinmelidir. Bu engeller bazı ana başlıklar altında incelendiğine, aşılımları için uzun bir sürece ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

#### **2.2.5. İlaç Cevabını Etkileyen Gen Varyasyonlarının Bulunmasının Kompleksliği**

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genom dizisinde tek bir nükleotid (A,T,C veya G) değiştiği zaman görülen DNA dizi varyasyonlarıdır. SNP'ler 3 milyar baz çiftlik (bp) insan genomu boyunca her 100-300 bp de bir görülür. Böylece milyonlarca SNP, ilaç cevabına etkilerini (eğer var ise?) belirlemek

için analiz edilmeli ve saptanmalıdır. Bundan daha komplike olan süreç, her bir ilaç cevabına katılan genler hakkındaki bilgimiz ile sınırlıdır. Çünkü pek çok gen, cevapları etkileyebilir. Gen varyasyonlarının etkilerini anlamak, hem uzun zaman alan hem de komplike bir süreçtir (31).

## 2.3. SEZARYEN

### 2.3.1. Gebelik Fizyolojisi

Gebelik hemen hemen tüm organ ve sistemlerde değişikliklere neden olur. Bu fizyolojik değişikliklerin büyük kısmı annenin gebelik ve doğumu tolere etmesine yardımcı olan adaptasyon değişiklikleridir (32).

Anne adaylarına vajinal doğum veya sezaryen gibi girişimlerde uygulanacak analjezi ve anestezi yöntemlerinde gebeliğin fizyolojik değişiklikleri, anestezinin fötüs veya yenidoğana direkt ve indirekt etkileri, değişik anestezi tekniklerinin anne adaylarındaki fayda ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (33).

Gebelik Sırasında Annedeki Fizyolojik Değişiklikler:

- 1) Kardiyovasküler sistem değişiklikleri
- 2) Solunum sistemi değişiklikleri
- 3) Gastrointestinal sistem değişiklikleri
- 4) Üriner sistemi değişiklikleri
- 5) Santral sinir sistemi değişiklikleri
- 6) Hepatik değişiklikler

#### 2.3.1.1. Kardiyovasküler sistem değişiklikleri

Gebeliğin geç döneminde kalp yukarı itilir. Tepe atımı 4. interkostal aralıkta alınır. Kalp hızı 10-15 vuru/dk artar. Atım hacmi ilk trimesterde artarken, 28. haftadan itibaren sabit kalır. 1. ve 2. trimesterde kalp debisi yaklaşık % 30-40 oranında artış gösterirken, 28. haftadan itibaren sabit kalır. Elektrokardiyogram'da (EKG) minör nonspesifik ST, T ve Q dalgası değişiklikleri, sol aks deviasyonu ve masum aritmiler gözlemlenebilir. Bu normal değişiklikler kalp hastalığı varlığında gelişebilecek patolojilerden ayırt edilmelidir. Gebelerde belirgin kalp hastalığı bulguları arasında kardiyomegali, ciddi aritmiler, 3. derecenin üzerinde sistolik üfürüm veya belirgin diyastolik üfürümler sayılabilir (34). Gebelik boyunca periferik vasküler direnç azalır. Venöz dönüş gebe uterusun vena kava üzerine baskı

yapması nedeniyle engellenir. Eylem sırasında atım volümü ve kalp debisi doğum öncesi değerlerin yaklaşık % 45 üzerine çıkar. Her uterus kontraksiyonu sistemik dolaşıma yaklaşık 500 ml kan pompalar. Bu da santral venöz basıncı 4-6 cmH<sub>2</sub>O artırır. Şiddetli ıkınma sırasında bu basınç 50 cmH<sub>2</sub>O' ya ulaşabilir. Bu değişiklikler etkin bir analjezi yöntemi ile kontrol altına alınabilir. Uterusun boşalması ile vena kava ve aort üzerindeki baskı ortadan kalkar ve atım volümü doğum öncesi değerlerin % 80' ine varan değerlere ulaşır (34). Termdeki gebede kan volümü yaklaşık % 35-40 oranında artmaktadır. Kırmızı kürelerin kan volümüne göre daha yavaş artış göstermesi göreceli anemiye neden olur. Gebelikteki dilüsyonel anemi kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltsa da bunu kompanse eden faktörler nedeniyle önemli organlara oksijen transportu artmaktadır. Hiperventilasyon maternal arteriyel oksijen basıncını (PaO<sub>2</sub>) arttırmaktadır. Hemodilüsyona bağlı azalmış vizkozite, hormonal faktörlere bağlı vazodilatasyon ve artmış kalp debisi kan akımını arttıran nedenlerdir. Gebelerde, maternal oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi sağa kayarak dokuya oksijen sunumunu artırır (32, 34). Normal vajina doğumda ortalama kan kaybı 400–600 ml civarındadır. Komplikasyonsuz ikiz gebelerde veya sezaryende ise anne yaklaşık 1000 ml kan kaybetmektedir. Termdeki gebede hiperkoagülasyon mevcuttur. Faktör VII, VIII, X ve plazma fibrinojeninde artış gözlenir. Kan volümü ve kalp debisindeki artışa rağmen termdeki gebede hipotansiyon gelişme riski vardır. Supin pozisyonunda inferior vena kava ve aort parsiyel veya komplet olarak uterus basısı altındadır. Gebelerde % 10' a varan oranda hipotansiyon, solukluk, terleme, bulantı-kusma ve bilinç durumunda bozulma gibi şoka ait belirtiler gözlenebilir. İnférieur vena kava basısı uterusun vena basıncını arttırarak uterusun kan akımını azaltır. Aort kompresyonu alt ekstremite ve uterus arterlerinde arteriyel hipotansiyona neden olarak uterus kan akımını azaltmakta, fetal asfiksi ve distrese neden olabilmektedir (33, 34).

Anestezist, aortakaval kompresyon sendromunu ve anestezinin bu sendromun etkilerini arttırdığının bilincinde olmalıdır. Vazodilatasyona neden olan halotan, izofluran, thiopental gibi anestetikler ya da subaraknoid veya

epidural anestezi gibi sempatik bloğa neden olan anestezi teknikleri vena kava obstrüksiyonu varlığında venöz dönüşü daha da azaltacaktır. Aortakaval kompresyon birkaç şekilde önlenabilir. Manüel olarak uterus sol tarafa yer değiştirilerek aort ve vena kava üzerindeki bası kaldırılır, doğum sırasında hasta sol yanına yatırılabilir, operasyon masası sola çevrilebilir veya hastanın sağ kalçası ve sırtı bir destekle 10–15 cm kadar kaldırılabilir (34).

### **2.3.1.2. Solunum Sistemi Değişiklikleri**

Termle birlikte maternal akciğer kapasitesi ve volümündeki önemli değişiklikler olur. En önemli değişiklik % 15-20 düşüş ile fonksiyonel rezidüel kapasitede gözlenir. Vital kapasite gerçekte gebelik boyunca değişmeden kalır. Büyüyen uterusu bağlı yükselen diyaframı kompanse etmek için, göğüs duvarının transvers ve ön-arka çapı artar. Diyafram gebelik boyunca serbest hareket ettiği halde gebelik ilerledikçe abdominal solunum göğüs solunumu lehine azalır. Akciğer volüm çalışmalarında normal tidal ventilasyon ile gebelerin 1/3' ünde hava yolu tıkanması, atalektazi gelişmesi ve alveoler-arteriyel oksijen gradiyentinde artış olduğu gösterilmiştir (33).

Gebelikteki respiratuar ve pulmoner değişikliklerin önemli klinik etkileri vardır. Öncelikle gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında, apneik durum gelişmesi durumunda düşük oksijen rezervi (düşük fonksiyonel rezidüel kapasite nedeniyle) ve artmış oksijen tüketimi gebelerde  $PaO_2$ ' de daha büyük ve hızlı düşüslere neden olur. Bu hızlı hipoksi gelişimi indüksiyon anesteziye başlamadan önce % 100 oksijen solutarak önlenir. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ve dakika ventilasyonundaki artma nedeniyle inhalasyon anesteziikleri ile anestezi indüksiyonu hızlanmaktadır. Gebelik sırasında hava yolları boyunca mukozalardaki kapiller dolaşım bozukluğu nazofarenks, orofarenks, larenks ve trakeada ödeme neden olur. Bu yüzden üst hava yollarının manüplasyonu özel dikkat gerektirir. Orofarenksin aspirasyonu, airway ve laringoskop kullanımı ödemi arttırabilir ve kanamaya neden olabilir. Kord bölgesi şişmiş olabileceğinden bir numara küçük endotrakeal tüp (6,5- 7,0 mm) kullanılmalıdır. Ödeme bağlı hava yolu

tıkanmasını önlemek için zor entübasyonlarda tekrarlayan girişimlerden kaçınılmalıdır (32, 34).

### **2.3.1.3. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri**

Gebelikteki mide sekresyonu plasentadan salınan gastrin hormonuna bağlı olarak artmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde ve özellikle doğum sırasında büyüyen uterus nedeniyle pilorun yer değiştirmesi, progesteron düzeyinin yükselmesi, ağrı, anksiyete ve narkotikler mide boşalmasını yavaşlatmaktadır. İntragastrik basınç artmış alt özefagus basıncı azalmıştır. Narkotikler ve antikolinerjikler alt özefagus basıncını daha da düşürürler. İntragastrik basınç artışı nedeniyle oluşan alt özefagus sfinkter basıncındaki yükselme gözlenmeyebilir. Tüm bu değişiklikler genel anestezi altında veya bilinci kapalı hastada regürjitasyon ve aspirasyon pnömonisi riskini arttırmaktadır (32, 34).

### **2.3.1.4. Üriner Sistem Değişiklikleri**

Birinci trimestırda renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı süratle artmaktadır. Üçüncü trimestırda bu değerler yavaş yavaş normale döner. Gebelerde kreatinin klirensi sıklıkla artmakta, dolayısıyla kan üre azotu ve serum kreatinini düşmektedir (32, 34).

### **2.3.1.5. Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri**

Vena kava basısı vertebral sistemin dolgunlaşmasına subaraknoid ve epidural aralığın ise daralmasına yol açar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) miktarı azalır. Gebelikte belirli bir anestezi düzeyi elde etmek için intratekal veya epidural yoldan kullanılan lokal anestetik miktarı azalır. Gebelik tek başına BOS basıncını arttırmasa da ağırlı uterus kontraksiyonları ve valsava manevraları epidural ve BOS basıncını artırarak bloğun seviyesini belirgin olarak yükseltebilir. Rejyonel anestezi ile ağrının ortadan kaldırıldığı hastalarda BOS ve epidural basınçlarda belirgin artışlar gözlenmez. Gebelikte inhalasyon anestetik gereksinimi % 40' a varan oranlarda azalır.

Endorfin sistemin gebeliğe bağılı aktivasyonu muhtemelen azalmış anestetik gereksiniminin major nedenidir (32, 34).

#### **2.3.1.6. Hepatik Değişiklikler**

Gebelik sırasında alkalen fosfataz, serum glutamik okzaloasetik transaminaz, laktat dehidrogenaz ve kolesterol hafif olarak yükselmektedir. Serum bilirubin düzeyi ve hepatik kan akımı değişmemektedir. Total protein konsantrasyonu ve albumin/globulin oranı azalmaktadır. Plazma kolinesteraz aktivitesi gebelikte ve erken postpartum döneminde azalsa da süksinilkolin ve kloroprokainin yüksek olmayan dozları kolayca metabolize edilebilmektedir (32,34).

#### **2.3.2. Sezaryen Olgularında Anestezi Yönteminin Seçimi**

Gebelikte anestezinin en belirgin özelliği iki canlının aynı anda düşünülmesi gereğidir. Sezaryen operasyonunda anesteziist anne için en güvenli ve konforlu yenidoğan için en az depresyon yapan ve obstetrisyen için optimal çalışma koşullarını sağlayan yöntemi seçmelidir (32). Sezaryen operasyonlarında anestezi yöntemini seçerken operasyonun aciliyeti, annenin mevcut sistemik sorunları, fötusun genel durumu, cerrahın ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır. Genel ve rejyonel anestezi yöntemlerinden bu koşullara uygun olan tercih edilmelidir (33, 35). Son yıllarda ABD'de anesteziye ve diğer nedenlere bağlı maternal mortalite insidansı azalmıştır. Halen, tüm maternal ölümlerin % 3-12' sinden anestezi sorumludur. Bu ölümlerin çoğu, genel anestezi sırasında başarısız entübasyon, yetersiz ventilasyon ile hipoksi ve gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlıdır. Obesite, preeklampsi-eklampsi, operasyonun çok acil olması da, maternal mortalite açısından risk faktörleridir (32). Gebelik sırasında total protein ile albumin/globulin oranı azalır ve plazma kolinesteraz aktivitesi normalin % 70' ine düştüğü için genel anestezi uygulanan sezaryen vakalarında süksinilkolin etkisi uzayabilir. Birçok anesteziist genel anesteziyi kesin olarak zorunlu ise uygular ve genellikle rejyonel anesteziyi tercih etmektedir (32). Fötal distres durumlarında anestezi yönetiminin seçimi biraz

daha zordur. Elektif ve acil sezaryen operasyonları için spinal anestezi uygun bir yöntem olsa da obstetrisyenler, hızlı doğumun yapılabilmesi için yeterli rejyonel bloğun sağlanabilmesinden ve bu bloğun neden olabileceği hipotansiyon ile uteroplesental perfüzyonun bozulmasından kaygı duyarlar. Klinik çalışmalar, fetal distres olgularında bile rejyonel anestezinin fetüs açısından riski arttırmadığını düşündürmektedir. Genel anestezi, zamanın çok kısıtlı olduğu acil sezaryen olgularında endikedir. Tüm olgularda anestezi ve obstetrisyen genel anestezinin maternal risklerinin yanında fetal tehlikelerini de iyi hesaplamak zorundadır.

Rejyonel anestezinin genel anesteziye üstünlükleri şunlardır:

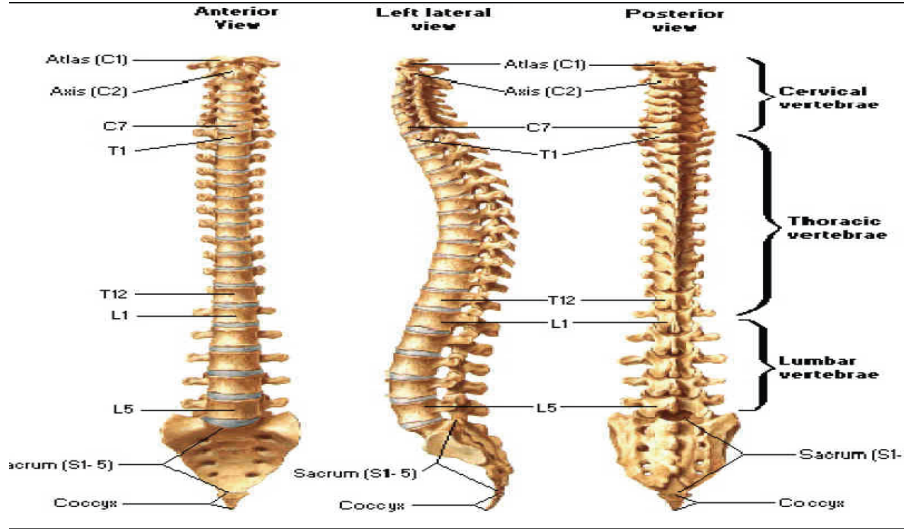
- a. Fötüs ilaçların potansiyel depresan etkilerine daha az maruz kalır.
- b. Endotrakeal entübasyon ve onun komplikasyonlarından kaçınılır.
- c. Maternal pulmoner aspirasyon riski daha azdır.
- d. Anne bebeğinin doğumunda uyanıktır, anne-bebek ilişkisi erken başlar, anne daha erken emzirir.
- e. Postoperatif dönemde ağrı tedavisine imkan tanır.

Spinal ve epidural anestezi arasında seçim yapmak ise anesteziistin tercihidir. Epidural anestezide kan basıncındaki düşme spinal anesteziye göre çok daha yavaş olmasına karşın spinal anestezi uygulama olarak epidural anestezide göre daha kolaydır. Spinal anestezide etki başlangıcı daha hızlı, daha düşük lokal anestetik doza ihtiyaç duyulur ve lokal anesteziklere bağlı toksik reaksiyon sıklığı daha düşüktür (34).

## **2.4. SPİNAL ANATOMİ**

### **2.4.1. Yüzeysel Anatomi**

Santral blokların emniyetli bir şekilde uygulanabilmesi için vertebral kolondaki segmental farklılıkların bilinmesi gerekir. En çok kullanılanlardan birisi olan Tuffier hattı her iki iliak çıkıntının tepesini birleştiren çizgidir. Bu çizgi vertebral kolonun L<sub>4</sub> spinoz çıkıntısı hizasındadır. Vertebral kolon, 7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur (2).



**Şekil 2.7.** Vertebral kolon anatomisi (2)

Normalde supin pozisyonundaki lomber omurlar L<sub>4</sub> en yüksekte ve T<sub>8</sub>'de en aşağıda olmak üzere bir eğim yaparlar. Torasik vertebra bu noktadan 23 derece açı ile aşağıya doğru bir eğim yapar. Gebelik, ayakta duran hastada lomber lordozun daha da artmasına neden olursa da, bu etki hasta supin yattığı zaman kaybolur. Gebeliğin geç dönemlerinde uterusun ağırlığı, spinal ligamentlerdeki gevşemenin etkisi ile birleşerek supin pozisyonundaki lomber lordoz ve torasik kifozda değişmelere neden olur. Vertebranın apeksi aşağıya L<sub>5</sub> vertebraşına doğru yer değiştirirken en alt seviyesi de yukarıya T<sub>6</sub>-T<sub>7</sub> vertebral düzeylerine çıkar. Torasik kifozun üst eğimi 16 dereceye düşer. Bu değişiklikler gebelikte hiperbarik spinal ilaçların sefalet doğru yayılımının artmasına yol açar (2).

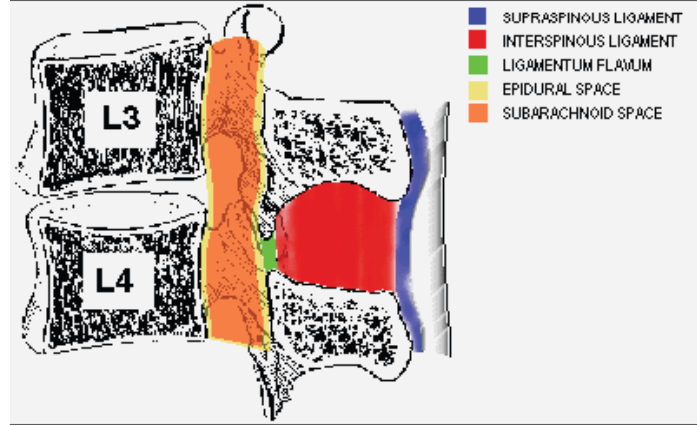
#### 2.4.1.1. Ligamentler

Vertebral kolon stabilitesini ve esnekliğini sağlayan çeşitli bağlarla bağlanmıştır:

1. **Supraspinöz Ligaman;** C<sub>7</sub> düzeyinin üzerinde oksipital bölgeye ligamentum nukae olarak devam eder. Lomber bölgede kalınlaşır.
2. **İnterspinöz Ligaman;** Spinöz çıkıntılar arasındaki ligamandır. Yine lomber bölgede kalınlaşır.

**3. Ligamentum Flavum;** Üstteki vertebranın alt laminasını alttaki vertebranın üst laminası ile birleştiren sarı elastik liflerden oluşur. Artiküler çukurlukların tabanından başlar.

**4. Longitüdünel Ligaman;** Ön ve arka longitüdünel ligamentler vertebral korpuslarını birbirine bağlar (2).



**Şekil 2.8.** L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> aralığı (2).

#### 2.4.1.2. Spinal Meninksler

Omurilik, vertebral kanal ve üç kılıf tarafından çevrilidir. Bu kılıflara meninks adı verilir. En dıştaki kılıf olan dura mater, longitüdünel olarak seyreden fibro elastik liflerden oluşan bir silindir şeklindedir. Dura, yukarıda foramen magnum çevresine sıkı sıkıya yapışmıştır. Aşağıda ise S<sub>2</sub> düzeyinde filum terminale ile sona erer. Filum terminale pia materin sonudur ve spinal kord ucundan koksikse kadar devam eder. İkinci kılıf araknoid materdir. Duraya sıkı sıkıya yapışık olan ve oldukça ince nonvasküler bir membrandır ve S<sub>2</sub>'nin alt sınırında sona erer. Dura ve araknoid mater arasında subdural boşluk adında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu boşlukta yüzeyleri kayganlaştıran seröz bir sıvı vardır. Subdural boşluk servikal bölgede genişler. Üçüncü kılıf pia mater, beyin ve omuriliği saran vasküler bir membrandır. Araknoid ve pia arasındaki boşluğa subaraknoid boşluk adı verilir. Bu boşlukta spinal sinirler, BOS ve omuriliği besleyen damarlar bulunur (2).

#### **2.4.1.3. Subaraknoid Boşluk Üç Kısma Ayrılır**

1. Kranyal subaraknoid boşluk (beyni çevreler)
2. Spinal subaraknoid boşluk (omuriliği çevreler)
3. Ön ve arka spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid boşluk

Bu üç komponent birbiri ile bağlantılıdır. Omuriliği terk eden ön ve arka kökler pia ile çevrilidir. Spinal kökler durayı delip epidural boşluğa girdiklerinde üç meningeal tabaka ile çevrilidir. İntervertebral foramenlerden çıkarken arka kök ganglionları seviyesinde araknoid ve pia periferik sinirin perinöral epiteli olarak devam eder. Spinal sinir kökünde araknoid hücreleri ya da villuslar bulunur. Bu villuslar komşu subdural boşluklara doğru uzantılar verir. Spinal kord foramen magnum düzeyinde medulla oblongatada başlar ve konus medullarisin altında sona erer. Doğumda L<sub>3</sub> düzeyinde olan spinal kord ilk yaşı takiben L<sub>1</sub> düzeyine kadar çekilir. Spinal sinirler simetrik olarak düzenlenmiş 31 çiftten meydana gelir. BOS, hidrostatik ve osmotik dengeyi sağlamaya çalışan bir kan plazması ultrafiltratıdır. Spinal ve kranyal subaraknoid boşluklarda ve beynin ventriküllerinde bulunur.

#### **2.4.1.4. Epidural Aralık**

Epidural aralık, spinal meniksleri saran ve foramen magnumdan başlayarak sakrokoksigeal ligamanla sarılı sakral hiatusa kadar devam eden bir boşluktur. Önde posterior longitudinal ligaman, yanlarda pediküller ve intervertebral foramenler, arkada ligamentum flavum ve laminanın ön yüzü ile çevrilir.

#### **2.4.1.5. BOS Yapımı ve Emilimi**

BOS koroid pleksusta yapılır. Burada bulunan karbonhidraz enzimi, serebrospinal sıvının sekresyonu için gerekli bir aminoasittir. Serebrospinal sıvı ya sekresyonla ya da lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde koroid pleksusların ultra filtrasyonu ile oluşur. İntraventriküler basınç artışı ya da serum osmolaritesinin artışı ile serebrospinal sıvı oluşumu azalır. Serum osmolaritesindeki % 1'lik bir değişiklik BOS oluşumunda % 6,7 lik bir değişikliğe yol açar. Koroid pleksus kan damarlarından zengindir ve bu

kan damarları pia materle çevrili olup serebral ventriküllere doğru akarlar. Pia materin ependimal hücreleri damarları kaplar ve sekretuar rol oynar. Yaklaşık olarak dakikada 0,4 ml (25 ml/h) olmak üzere günde 600 ml serebrospinal sıvı oluşturur. BOS volümü 120-150 ml'dir. Bunun 20-25 ml'si sisternal rezervuarlardadır. Yaklaşık 25-30 ml'si ise subaraknoid mesafededir (36).

#### **2.4.1.6. Spinal Arterler:**

Spinal kordun kanlanması, beyinden gelen arterler ile subklavyan aorta ve iliak arterlerin spinal dallarından sağlanır. Spinal arterler intervertebral foraminalardan geçerek önce epidural boşluğa, oradan spinal köklerle duranın ağızlaştığı noktalardan subaraknoid boşluğa ve omuriliğe ulaşır.

#### **2.4.2. Anatomi Bilgisinin Uygulamada Kullanılması:**

Girişim yapılacak aralığı saptamak için çeşitli yollar kullanılmaktadır. Spina iliaka superior posteriorlerden geçen çizgi L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> hizasına denk gelmektedir. C<sub>7</sub> servikal vertebranın spinöz çıkıntısı diğer spinöz çıkıntılara göre daha belirgindir. Skapulanın alt ucu T<sub>7</sub>' ye denk gelmektedir. Epidural bloğun spinal bloktan en büyük farkı her seviyeden gerçekleştirilebilmesidir. Yeni doğanda L<sub>3</sub> seviyesine kadar uzanan spinal kord ilk yaşı takiben yükselmeye başlar ve erişkinlerde foramen magnumdan başlayarak L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> vertebra hizasında sonlanır. Bu seviyenin altından itibaren spinal sinirler Cauda equina olarak devam eder. Bu anatomik özellikten yararlanarak, spinal korda zarar vermemek amacı ile lomber ponksiyon genellikle L<sub>1</sub> vertebra seviyesinin altında yapılır.

### **2.4.3. Gebedeki Anatomik Değişikliklerin Spinal Bölge Anatomisine Etkileri**

İnferior vena kavanın büyüyen uterus tarafından basıya uğraması, epidural venöz pleksusu genişleterek epidural kan volümünü artırır. Bunun üç major etkisi vardır:

1. BOS volümünün azalması
2. Epidural aralığın potansiyel volümünün azalması
3. Epidural aralıkta basınç artışı

İlk iki etki spinal ve epidural anestezi sırasında, sırasıyla lokal anestezi solüsyonunun sefale dağılımını artırır. Sonuncusu ise epidural anestezide daha yüksek insidansla dural ponksiyona yatkınlık yaratır. Doğum yapanlarda pozitif epidural basınçlar kaydedilmiştir ve epidural boşluğun dural ponksiyon yapılmaksızın saptanmasını zorlaştırmıştır. Epidural venlerin dolgunlaşması epidural kateterin bir ven içine yerleşme olasılığını artırarak istenmeyen intravasküler enjeksiyona neden olabilir. Miadında gebeler rejyonel anestezi sırasında lokal anesteziklere karşı artmış duyarlılık gösterirler. Doz gereksinimleri % 30 kadar azalabilir. Bu gebelikte salınan bazı hormonlarla veya epidural venöz pleksusun dolgunluğuna da bağlı olabilir. Ligamentum flavum, gebelerde daha az yoğun hissedilir ve daha yumuşak hissedilir. Epidural iğnenin ligamentum flavumdaki hareketini hissetmek daha zor olabilir. Lomber lordozun artan baskısı, yüzey anatomisinin vertebral kolonla ilişkisini değiştirir. Pelvik kemik spinal kolonun uzun eksenini etrafında döner ve iliak kristalleri birleştiren çizgi vertebral kolonu olduğundan daha yukarı bir seviyede kesebilir. Ayrıca komşu lomber spinöz çıkıntıları arasında daha az boşluk oluşur.

## 2.5. SPİNAL ANESTEZİ

August Bier tarafından 1899'da ilk defa uygulanmıştır. Dripps'in 1960 başlarındaki araştırmalarından beri nörolojik bakımdan da emniyetli olarak kabul edilmiştir. Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu ile elde edilir (37).

### 2.5.1. Spinal Anestezi Endikasyonları

Midesi dolu hastalarda, tüm önlemler alındığında, "düşük seviye" spinal anestezi uygulanabilir. Buna karşılık spinal anestezi sırasında özellikle ağır sedasyondaki hastalarda, aspirasyon tehlikesi oluşturur, bulantı ve kusma olabilir. Ancak bu durum spinal anesteziye daha düşük olasılıkla gelişir. Midesinin dolu olduğu kabul edilen annenin, doğum operasyonu için spinal anestezi uygun bir seçimdir. Ayrıca spinal anesteziye uygulanan lokal anestezi dozunun, ilacın plasentadan geçecek kan konsantrasyonlarına ulaşmaması önemli bir avantajdır. Spinal anestezinin obstetride tercih edilen bir yöntem oluşunun diğer bir önemli nedeni de, annenin operasyon sırasında ve sonrasında uyanık olması ve doğumu takiben erken dönemde bebeği görebilmesidir (38).

Genel anestezi altında sağlıklı bir havayolu sağlamanın zor olduğu durumlarda, spinal anestezi endikasyonu oluşturabilir. Kesin endikasyon olmamakla birlikte bazı ameliyat türlerinde spinal anestezi tercih edilebilir. Örneğin spinal anestezi tekniği rektal operasyonlarda özellikle önerilebilir. Prostat transüretral rezeksiyonu gibi üriner sistem operasyonları epidural ve spinal anestezi için göreceli endikasyonlardır. Bu ameliyatla ilgili oluşabilecek mesane perforasyonu, irrigasyon sıvısının vasküler absorpsiyonuna bağlı hipervolemi ve konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi komplikasyonlar, spinal anestezi altındaki hastada, genel anestezi altındaki hastadan daha kolay tanınabilir. Böylece daha erken tedavi planlanır. Lokal anesteziğin sinir dokusu tarafından alınması, ilacın BOS içindeki yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anesteziye temas eden yüzeyinin genişliği, yağ içeriği, kanlanması gibi etkenlere bağlıdır. Asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök

ganglionları üzerindedir. Spinal anestezinin temel amacı sensorial ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon, genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki gibi görülür. Ancak bazı durumlarda bu etki terapötik bir fayda sağlayabilir. Spinal anestezi sonucu lokal anesteziğin kan düzeyi çok az yükselir ve bunun sistemik etkisi çok azdır. Spinal anestezi derin bir motor bloğa neden olur. Motor bloğun derecesini belirlemede Bromage Skalası kullanılır. Spinal anestezi genel anestezi ve resüsitasyon için gerekli tüm malzeme ve ilaçların bulunduğu ortamlarda yapılması gereklidir (37).

### 2.5.2. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

Spinal anestezi kontrendikasyonları kesin ve göreceli olarak ikiye ayrılır (33).

**Tablo 2.8:** Spinal anestezinin kesin kontrendikasyonları (36)

1	Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
2	Enjeksiyon yerinde cildin aseptik olarak hazırlanmasını önleyecek psöriazis gibi dermatolojik hastalıklar
3	Septisemi veya bakteriyemi
4	Şok veya ciddi hipovolemi
5	Daha önce omurilikle ilgili bir hastalığı olanlar bu kontrendikasyon anormal yapıdaki sinir dokusunun lokal anesteziklerin nörotoksik etkilerine normal sinir dokusuna göre daha hassas olduğu yolundaki daha ispatlanmamış bir hipoteze dayanmaktadır
6	İntrakraniyal basının yüksek olması; medüller vazomotor ve respiratuar merkezlerde herniasyona yol açabilir
7	Pıhtılaşma bozuklukları
8	Hastanın reddetmesi yada psikiyatrik açıdan hazır olmaması
9	Anesteziyoloğun deneyimsiz olması
10	Cerrahin deneyimsiz olması ve belirli bir sürede operasyonu bitirememesi olasılığı
11	Ameliyat süresinin özellikle de kapsamının belirli olmaması, örneğin eksploratris laparotomi.

**Tablo 2.9:** Spinal anestezinin göreceli kontrendikasyonları (36)

1	Spinal anestezinin tek başına uygulanacağı umblikus seviyesi üzerindeki operasyonlar
2	Vertebral kolonda deformiteler, artrit, kifoskolyoz, lumbal vertebraların çeşitli seviyelerde füzyonu
3	Kronik ciddi baş veya bel ağrısı
4	BOS aspirasyonunda 5-10 ml gelmesine karşın, BOS'ta hala kan görülmesi
5	Üç kez denemeye rağmen spinal aralığa girilememesi
6	Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
7	Operasyon için, T <sub>6</sub> veya daha yüksek sensoryal seviye ihtiyacı varsa, miyokardial, valvüler veya iskemik hastalıklarda dahil her türlü kalp hastalığı, spinal anestezi için majör bir kontrendikasyondur
8	Daha önce hastaya heparin verilmiş olması ve kan pıhtılaşmasında minör sorunlar

### 2.5.3. Spinal Anestezi Tekniği

Spinal anestezi girişim bölgesi yüzey anatomisinden faydalanılır. Her iki iliak kristalardan çizilen bir çizgi genellikle L<sub>4</sub>'ün gövdesi veya L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> intervertebral aralıktan geçer. Spinöz süreçlerin bu referans noktalarından aşağı ya da yukarı doğru sayılması ile diğer spinal seviyeler saptanır.

Spinal anestezi üç pozisyonda gerçekleştirilebilir.

1. Lateral dekübit pozisyonu
2. Oturur pozisyon
3. Yüzükoyun pozisyon

#### 2.5.3.1. Lateral Dekübit pozisyonu

En sık tercih edilen pozisyondur. Hasta masanın kenarına yakın olarak yatırılır. Dizlerini karnına ve çenesini göğsüne yaslar, böylelikle vertebraların arasının mümkün olduğunca açılması sağlanır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta vertebral kolunun masaya paralel olması, iliak krista ve omuzun dik olmasıdır. Kalça ve diz kırığı olan hastalarda, tam kooperasyon kurulamayan hastalarda bir yardımcı ile bu pozisyonda spinal anestezi yapılabilir (39).

### **2.5.3.2. Oturur pozisyon**

Hasta ayaklarını masanın kenarından sarkıtır. Başını göğsüne doğru fleksiyona getirir, öne doğru eğilmesi istenir. Spinal fleksiyon aralıklar arasındaki açıklığın maksimum olmasını sağlar ve alttaki derin yapılarla karşı cildi berginleştirir. Çeşitli jinekolojik ve ürolojik ameliyatlarda yada hiperbarik solüsyon kullanıldığında tercih edilen bir pozisyonudur. Bu pozisyonda kan basıncındaki düşmeye bağlı olarak beynin kanlanmasıdaki karşı önlemler alınmalı, hasta fenalaşırsa supin pozisyona getirilip, oksijen verilmelidir.

### **2.5.3.3.Yüzükoyun (prone) Pozisyon**

Rektum, sakrum ve vertebral kolonun alt bölümü ile ilgili ameliyatlarda nadiren tercih edilen bir pozisyonudur. Hastanın batın bölgesine bir yastık konarak ve ameliyat masası fleksiyona getirilerek pozisyon sağlanır. Bu teknikte BOS damlamaz, subaraknoid aralığa girilince aspire edilmesi gerekir.

### **2.5.4. Blokaj Seviyesinin Değerlendirilmesi**

Bir blokla elde edilen duyusal seviye iğne batması (pinprick) ile değerlendirilirken, sempatik blokaj seviyesi ısı ölçümü ile değerlendirilir. Bromage Skalası motor blokajı değerlendirmek için kullanılır. Spinal anestezide farklı blok modelleri ortaya çıkar. Motor parezinin segmental seviyesi ciltteki analjezi seviyesinin iki ile üç segment altındadır. Otonom fonksiyon blokajı ise duyusal blokaj seviyesinin iki ile altı segment üzerindedir. Arzu edilen blok seviyesi yapılacak operasyona bağlıdır.

**Tablo 2.10.** Spinal Anestezi Uygulamasında Operasyon için uygun seviyeler  
(39)

Seviye	Operasyon
T4-T5 (meme ucu)	Üst abdominal operasyonlar
T6-T8 (ksifoid)	İntestinal operasyonlar, jinekolojik pelvik operasyonlar, üreter ve renal pelvik operasyonlar.
T10 (umbilikus)	Transüretal rezeksiyon, obstetrik vajinal doğum ve kalça operasyonları
L1 (inguinal ligament)	Transüretal rezeksiyon, uyluk ve alt ekstremitte amputasyonları
L2-L3 (diz ve altı)	Ayak operasyonları
S2-S5 (perineal)	Perine cerrahisi, hemoroidektomi, anal dilatasyon

### 2.5.5. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

**1-Hipotansiyon ve bulantı-kusma;** sempatik segmentlerin denervasyonuna bağlı periferik vasküler rezistansın azalması sonucu hipotansiyon gelişir. Bu durum kalp ve beyinde yetersiz sirkülatuar volüm sonucu kardiyak arrest veya senkop gibi ciddi sonuçlar doğurabilir. Ayrıca çok güçlü sempatik denervasyon parasempatik sistemin kontrolüne izin verir. Sonuçta gastrik motilite artışına ve barsak kontraksiyona neden olur. Barsaklarda vagal hakimiyet ile birlikte arteryel hipotansiyona bağlı medüller iskemi ve hipoksi sonucu gelişen kemoreseptör-triger zonun stimülasyonu bulantı ve kusmaya neden olur (40).

**2-Bel ağrıları;** spinal iğne ile supraspinöz, interspinöz ligamentler, ligamentum flavum veya nadiren intervertebral diskte meydana gelen hasar nedeniyle oluşabilir (40).

**3-Baş ağrısı;** baş ağrısı postoperatif 2-3. günlerde ortaya çıkar. Oksipital bölgede lokalize olup ayakta iken artar, yatınca azalır ve boyunda spazma neden olur. Yapılan bir çalışmada 25–26 gauge iğne ile gerçekleştirilen spinal anestezide bile postspinal baş ağrısı oranı %10–15 olarak bildirilmiştir.

Tanı koyunca hemen tedaviye geçilmelidir. İlk önlem sıvı tedavisi ve 24–48 saat süreyle yatak istirahatıdır. Analjezik ve sedatiflerin tedavi edici bir yönü yoktur. Ancak semptomların azaltılması için kullanılabilir. Devam ederse hastanın steril olarak alınmış kendi kanından epidural aralığa 15–20 ml. enjekte ederek kan yaması uygulanır. Hasta bu enjeksiyon sırasında kulaklarında basınç duyduğunu ifade edebilir. İlk enjeksiyondan sonra hastaların % 95’inde 24 saat içerisinde düzelme sağlanır. Baş ağrısı geçmez ise ikinci bir enjeksiyonla % 98–99 baş ağrısı tedavi edilir (41).

**4-Nörolojik sekeller;** medulla spinalis, meninksler ve arterlerin hasarı sonucu oluşabilir (40). Sinir köklerinin lokal anestezi ajanla hasarı sonucu Cauda equina sendromu ortaya çıkar. Bu sendrom idrar retansiyonu, feçes inkontinansı, perine bölgesinde duyu kaybı ve seksüel fonksiyonların kaybı ile karakterizedir.

**5-Menenjit-meningismus;** menenjitte ense sertliği ve baş ağrısı tipik bulgulardır. Meningismus lokal asepside kullanılan antiseptik maddelerin girişim sırasında subaraknoid aralığa geçerek meninksleri irrite etmesi sonucu gelişir (42).

**6-Spinal bloğun aşırı yayılımı;** spinal anestezi seviyesi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (38). Lokal anestezi solüsyonun özgül ağırlığı, dozu ve yoğunluğu, uygulama hızı, barbotaj ve uygulanan intervertebral aralık anestezi seviyesini değiştiren faktörlerdir.

**7-Total spinal blok;** yüksek torasik veya servikal blokta önemli derecede hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği oluşur. Respiratuar sistemde motor liflerin denervasyonu sonucu solunum yetmezliği gelişebilir. Yüksek spinal blokta normal ventilasyon bozulabilir. Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) artar, PaO<sub>2</sub> azalır. Erken tanı ve agresif tedavi çok önemli olduğundan yüksek spinal blok uygulanan her vakada kan basıncı ile birlikte mutlaka periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitorizasyonu yapılmalıdır. Yüksek spinal bloğun abdominal ve birçok interkostal kasta güçsüzlük veya paralizi oluşturması nedeniyle solunum fizyolojisi üzerine önemli etkisi vardır. Total akciğer volümü, ekspiratuar rezerv volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite azalırken ölü boşluk artar (43).

**8-Sistemik toksik reaksiyon;** lokal anesteziklerle gelişebilen en ciddi komplikasyondur. Spinal anestezi sırasında ilaç dozları düşük olduğu için nadiren görülür. Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisite bulguları lokal anestezi ilacın spinal aralıktan intravasküler alana absorpsiyonundan kaynaklanabilir. Ancak en sık ilacın istenmeden intravasküler enjeksiyonu nedeniyle gelişir.

## **2.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANALJEZİKLER**

### **2.6.1. Tramadol**

Yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik olarak gravimetrik analjezik dozu morfininkinden yaklaşık 10 kez daha düşüktür. Deneysel çalışmalarda mü, delta ve kapa reseptörlere eşit derecede ve morfine göre daha düşük afinite gösterdiği saptanmıştır. Morfin bağımlısı maymunlara enjekte edildiğinde hafif bir yoksunluk sendromuna sebep olur; bu parsiyel agonist olmasıyla ilişkili olabilir. Bağımlı deney hayvanlarında morfin kesilmesine bağlı yoksunluk belirtilerini suprese edemez. İnsanda öforojenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Belirgin bir miyozis yapmaz. Antitussif etkinlikte gösterir, bu etkinlik analjezik dozun altındaki dozlarda meydana gelir (44).

Tramadolun santral etkisinin opioid reseptörleri etkilemesinin yanında noradrenerjik ve serotinerjik modülasyonunu güçlendirmesinin de olduğu bilinmektedir. Akson uçlarında noradrenalin ve serotonin reuptake'ini azaltır. Analjezik etkisinin opioid mü reseptör antagonisti nalokson tarafından zayıf şekilde inhibe edilmesine karşılık,  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör blokörü yohimbin tarafından tama yakın derecede bloke edilmesi bu görüşü destekler (44).

Karaciğerde kısmen desmetiltramadole dönüşür; bu metabolitin analjezik etkinliği hayvan deneylerinde ana bileşiğinkinden fazla bulunmuştur. Santral sinir sistemi irritasyonuna ait belirtiler, bulantı ve otonomik bozukluklar (ağız kuruluğu ve terleme) yapabilir. Solunumu deprese etmez. Hipotansiyon ve nadiren hipertansiyon yapabilir. Yüksek dozda

kullanıldığında konvülziyon riskini artırır (44). Uluslararası kontrole tabi ilaç listelerinde değildir; ancak Türkiye’ de yeşil reçete ile satılmaktadır (45).

Tramadol rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır. Hem opioid hem de adrenerjik etkisinin olduğu bilinmektedir. (+) Enantiyomeri esas olarak opioid reseptörlerinin orta derecede aktivasyonu ve 5-Hidroksitriptaminin (5-HT) sinapslardan geri alımının inhibisyonu yolu ile etki gösterir. (-) Enantiyomerin ise norepinefrinin geri alınmasındaki etkinliği daha fazladır. Tramadol orta ve ciddi ağrılarda endikedir. Oral biyoyararlanımı diğer santral analjeziklere oranla daha fazladır. Tramadol’ün %75’i, morfinin % 15-64’ü, meperidinin % 48-56’sı, pentazosinin % 18’i oral olarak biyoyararlanıma uğramaktadır (46).

Tramadol, akut hipnotik intoksikasyonu, analjezik intoksikasyonu, alkol intoksikasyonu, merkezi sinir sistemine etkili ilaç entoksikasyonu durumlarında kullanılmamalıdır. Tramadolün  $\mu$  reseptörlerine selektivitesi vardır, ancak  $\mu$  opioid antagonist etkisi analjezik aktivitesinin yalnızca %30’undan sorumludur. 50-150 mg i.v tramadol cerrahiye takiben orta dereceli ağrılarda 5-15 mg morfine eşit analjezi sağlar. Oral tramadol kanser hastalarının tedavisinde etkilidir. Tramadol oral kullanımda 15–45 dk. içinde plazmaya geçer ve 20–60 dk. içerisinde etkisi başlar. Pik plazma konsantrasyonuna ortalama 2 saatte ulaşır. Biyoyararlanımı tek dozla % 68, tekrarlayan dozlarda % 90-100’dür. Plazma proteinlerine % 20 oranında bağlanır. İ.v kullanımda etkinin başlaması 5–10 dk olup, % 16’sı değişmeden atılır. İ.m kullanımda bu süre 10–20 dakikadır. Biyoyararlanım i.m kullanımda % 100 iken, rektal kullanımda bu oran % 78’dir. Metabolizmasının % 86’sı karaciğerdedir. Atılımın %90’ı böbrek, % 10’u feçes yoluyla atılır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Etik Kurunun 8 Aralık 2010 tarih ve 1491–1195–10/1539 sayılı kararı ile yerel etik kurul kararı alındı. Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Servisinde yapıldı. Yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya, 18–45 yaş arasında, HKA pompasını kullanabilen, VRS ile ağrısını ifade edebilen, ilaç veya madde bağımlılığı hikâyesi olmayan, ASA I-II, spinal anestezi ile sezaryen operasyonu geçirecek, 100 hastanın alınması planlandı. Vücut ağırlığı 100 kg. üzerinde, boyu 152 cm' nin altında, bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, bilinen fötal anomali, plasenta previa, ablasio plasenta, amid tipte lokal anestezi ve kullanılacak ilaçlara allerji hikâyesi, başarısız spinal anestezi girişimi, koagülopatisi, kronik analjezik kullanım hikâyesi, HKA kullanımına uyum sağlayamayacak, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve iletişim kurulamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara, operasyondan bir gün önce yapılan preoperatif vizitte hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi. Çalışmaya alınan hastalara ağrının değerlendirilmesinde kullandığımız Verbal Rating Scale hakkında bilgi verildi, buna göre 0: ağrı yok, 10: olası en büyük ağrı olarak belirlendi ve hastaların ağrılarını bu sayılar arasında sözel olarak derecelendirmeleri istendi.

Hastalara operasyon öncesi premedikasyon uygulanmadı. Preoperatif bakım ünitesine alınan olgulara 10 mL/kg % 0,9 serum fizyolojik solüsyonu infüzyonu yapıldı. Tüm olguların operasyon odasında sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları, kalp atım hızı ve pulsoksimetre ile periferik oksijen satürasyonu standart olarak monitörize edildi. Aorto-kaval basıyı önlemek için hastalara 15°-20° sol yan pozisyon verildi. Spinal blok girişimi, orta hattan yaklaşımla oturur pozisyonda ve L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> veya L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> intervertebral aralıktan seçilen bölge antiseptik bir solüsyonla dezenfekte edildikten sonra 25 G spinal iğne ile girilerek BOS geldiği görüldüğünde 2,3 ml % 0,5 hiperbarik bupivakain barbotaj yapılmadan intratekal uygulandı. Olgular sırt üstü yatar pozisyona alınıp, maske ile 3 lt/dk den O<sub>2</sub> verildi. Duyusal blok seviyesi T<sub>6</sub> seviyesine ulaştığında cerrahiye başlanmasına izin verildi. Doğum

gerçekleştikten sonra 10 ünite oksitosin i.v bolus, 10 ünite oksitosin serum içinde infüzyon ve 0,2 mg metilergonovin deltoid kasa i.m yapıldı.

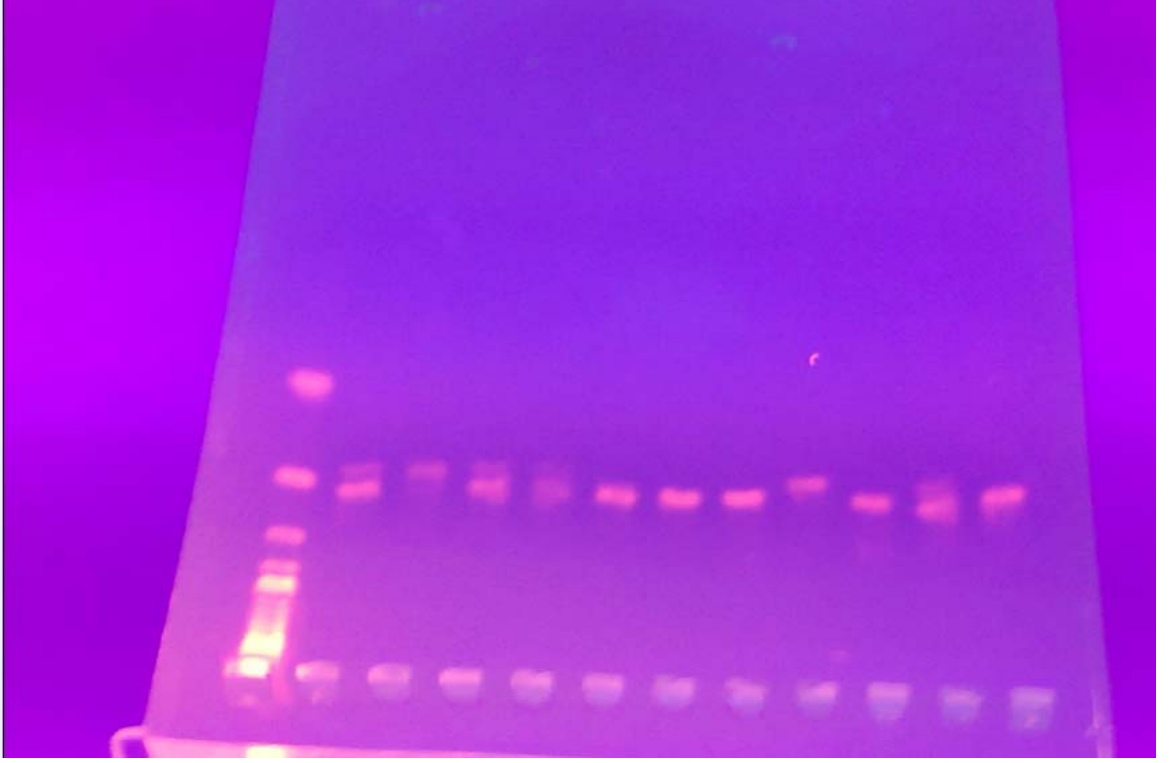
Operasyon bitiminde olgular derlenme odasına alınarak duyuşal blok seviyesi pinprick testi ile takip edildi. Spinal enjeksiyon ile ağrının başlaması arasındaki süre anestezi süresi olarak değerlendirildi. Derlenme odasında tüm hastalara HKA cihazı ile i. v. Tramadol verildi. HKA cihazı 3 mg/ml tramadol olacak şekilde hazırlandı. HKA cihazı ayarları bolus doz 20 mg, kilitli kalma süresi 20 dk ve 4 saatlik limit 150 mg olarak belirlendi. Takip boyunca VRS> 5 olduğunda kurtarma analjezisi için 20 mg tramadol İ.V. verildi ve zamanı kaydedildi.

Olgular postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde ziyaret edilerek kayıtlar alındı. KAH, SAB, DAB, OAB, SpO<sub>2</sub>, solunum sayısı, VRS (yatarak ve öksürük ile ağrı skoru), sedasyon skoru, 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 VRS (0–10) ile değerlendirildi. Sedasyon düzeyi 4 noktalı skala (1: uyanık 2: uykulu 3: uyandırılabilir 4: derin uykuda) ile değerlendirildi. Bulantı-Kusma (0: bulantı yok; 1: bulantı var kusma yok; 2: bulantı ve kusma var) 3 puanlı skala ile değerlendirildi. Bütün veriler hastaların mü opioid gen polimorfizmi çalışılmadan önce bir anesteziist tarafından değerlendirildi ve kaydedildi.

KAH 50 vuru/dk' nın altında ise bradikardi, solunum sayısının 8 ve altında olması veya SpO<sub>2</sub>'nin %90' ın altına düşmesi solunum depresyonu olarak değerlendirildi. Bradikardi için 0,5 mg i.v atropin ile solunum depresyonu için solunum ve oksijen desteği, ardından yanıt alınamazsa nalokson (cevap alınana kadar her 2-3 dakikada bir 0,1 mg) yapılması planlandı. OAB' de başlangıca göre % 30'dan fazla azalma veya SAB' nin 90 mmHg' ın altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve 500 ml hızlı kristaloit 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 i.v. feniramin maleat uygulanması planlandı.

Cerrahiye takiben hastalar derlenme odasına (PACU) alındığında, hastalardan tam kan tûpüne 2 ml kan alındı. Tam kandan, standart fenol kloroform prosedürü kullanılarak Quiagen DNA extraction kit ile Genomik DNA izole edildi. A118G tek nokta polimorfizminin (SNP) genotipini saptamak için PCR ve RFLP yöntemleri kullanıldı. Kısaca, A118G tek nokta polimorfizmini çoğaltmak için forward primer olarak 5'-GGTCAACTTGTCCCCTTAGATCGC-3' ve reverse primer olarak ise 5'-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3' baz dizisi (Fermentas Life Sciences) kullanıldı. PCR reaksiyonları toplam 20 µL hacim içersinde 10 µL PCR master mix olacak şekilde (Fermentas Life Sciences) gerçekleştirildi, her birinin içine her iki primerden 10 pM ve 100 ng genomik DNA kondu. Amplifikasyon işleminin birinci aşamasında genomik DNA denaturasyon için 94°C de 3 dakika beklendi. Bunu takiben 94°C 30 saniye, 60°C de 1 dakika, 72°C de de 1 dakikadan oluşan döngü 38 kez tekrar edildi. Son olarak 72°C de 10 dakika beklendi. PCR amplifikasyonunu takiben, 10 µL 193 bazdan oluşan PCR ürünü 37°C de 12 saat bekletildi ve 20 U Bsh1236 I (MBI Fermentas) enzim yardımı ile kesim yapıldı. Kesilmiş PCR ürünlerinin %2 agarose jel içinde etidiyum bromid varlığında elektrofez analizi yapıldı. DNA fragmanlarına ait bantlar ultraviyole ışık altında görüntülendi (Şekil 3.1.). Bsh1236 I (MBI Fermentas) enzimi ile A alellerin kesimi 193 bazlık tek bant oluşturdu oysa Bsh1236 I (MBI Fermentas) enzimi ile G alellerin kesimi 169 ve 24 bazlık iki fragman oluşturdu. Sekanslama yapılmadı.



**Şekil 3,1.** DNA fragmanlarına ait bantların ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.

### **3.1. İstatistiksel Metod:**

Araştırmada, anket uygulaması ile elde edilen ham bilgilerin veri haline dönüştürülmesi ve analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 istatistik yazılım paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizi yapılırken tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum, maksimum, frekans ve yüzde kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki farklılık Mann Whitney U test ve zamansal süreç için wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yüz hasta alındı. Çalışma dışı kalan hasta olmadı. Yapılan genetik analizler sonucu, 77 (%77) hastanın genotipi homozigot 118AA (AA), 19 (%19) hastanın heterozigot 118AG (AG)ve 4 (%4) hastanın homozigot 118GG (GG mutant ) olarak saptandı. Hastalar genotiplerine göre kendi içinde 3 gruba ayrıldı ve hastalara ait tüm veriler 3 grup arasında kıyaslandı. Çalışmaya alınan hastalara ait yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, ASA, gebelik haftası ve anestezi sürelerine ilişkin veriler ortalama (mean) ve standart sapma (SD) olarak verilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastalara ait demografik veriler.

	<b>AA</b> (n:77)	<b>AG</b> (n:19)	<b>GG</b> (n:4)
<b>Yaş (yıl)</b>	31,68 ± 4,36	35,42 ± 2,65	32,75 ± 3,30
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	76,74 ± 7,96	77,16 ± 8,18	70,25 ± 4,72
<b>Boy (cm)</b>	163,88 ± 4,70	167,74 ± 2,13	157,75 ± 6,65
<b>Anestezi süresi (dk)</b>	62,20 ± 9,64	62,98 ± 5,46	62,98 ± 5,46
<b>Gebelik haftası (hft)</b>	37,85 ± 1,01	37,90 ± 0,87	37,90 ± 0,87
<b>ASA (I/II)</b>	53/24	14/5	3/1

Veriler ortalama (mean) ve standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Hastalara ait demografik verilerin istatistiksel olarak kıyaslandı. Hastaların yaş ve boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Hastalara ait demografik verilerin istatistiksel analizi.

	AA – AG	AA – GG	AG- GG
Yaş	0,00*	0,59	0,09
Boy	0,00*	0,08	0,00*
Kilo	0,79	0,06	0,11

\* P<0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan hastalar arasında maksimum duyusal blok seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Gruplara ait maksimum duyusal blok seviyeleri.

	AA (n=77)	AG (n=19)	GG (n=4)
T4	12 (%15)	1 (%5)	0
T5	26 (%33)	8 (%42)	1 (%25)
T6	39 (%50)	10 (%53)	3 (%75)

Çalışmaya alınan hastalara ait postoperatif OAB ve KÂH mean ve SD olarak verilmiştir (Tablo 4,4).

**Tablo 4.4.** Hastalara ait postoperatif hemodinamik parametreler.

	<b>AA (n=77)</b>	<b>AG (n=19)</b>	<b>GG (n=4)</b>
<b>OAB (1. saat)</b>	94,12± 11,49	100,47± 16,64	109,50± 13,08
<b>OAB (4. saat)</b>	91,55± 8,52	90,37± 5,65	87,50± 6,81
<b>OAB (8. saat)</b>	90,40± 10,12	89,37± 8,79	94,00± 8,12
<b>OAB (12. saat)</b>	89,13± 8,32	88,16± 11,51	93,25± 14,36
<b>OAB (16. saat)</b>	87,81± 7,02	88,84± 8,41	88,00± 10,46
<b>OAB (20. saat)</b>	89,29± 6,61	93,74± 11,12	83,00± 8,72
<b>OAB (24. saat)</b>	89,22± 5,77	86,00± 10,89	86,75± 7,80
<b>KAH (1. saat)</b>	84,61± 12,27	83,74± 6,99	62,25± 6,18
<b>KAH (4. saat)</b>	81,56± 7,61	78,74± 6,54	74,25± 7,23
<b>KAH (8. saat)</b>	78,74± 7,11	78,11± 6,13	71,00± 2,00
<b>KAH (12. saat)</b>	78,12± 7,97	80,74± 4,43	69,50± 3,00
<b>KAH (16. saat)</b>	77,71± 6,70	77,26± 5,42	71,50± 4,12
<b>KAH (20. saat)</b>	75,75± 5,96	80,11± 3,23	71,50± 3,00
<b>KAH (24. saat)</b>	75,66± 4,59	74,63± 6,18	75,00± 3,37

Veriler ortalama (mean) ve standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Hastalara ait postoperatif hemodinamik parametreler istatistiksel olarak kıyaslandı. GG homozigot alel taşıyan hasta grubunda KAH değerlerine kıyasla 1. 12. 20. saatlerde düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( Tablo 4,5.).

**Tablo 4.5.** Hastalara ait postoperatif hemodinamik parametrelerin istatistiksel analizi.

Grup	1. Saat	4. Saat	8. Saat	12. Saat	16. Saat	20. Saat	24. Saat	
<b>KAH</b>	AA-AG	0,96	0,15	0,90	0,06	0,90	0,00*	0,15
	AA-GG	0,001*	0,10	0,02	0,03*	0,07	0,14	0,93
	AG-GG	0,001*	0,33	0,02	0,00*	0,053	0,001*	0,52
<b>OAB</b>	AA-AG	0,22	0,39	0,78	0,57	0,25	0,31	0,63
	AA-GG	0,02*	0,29	0,47	0,71	0,70	0,11	0,60
	AG-GG	0,28	0,35	0,49	0,62	0,71	0,04*	0,62

\* P<0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan hastalara ait postoperatif istirahat VRS değerleri mean ve SD olarak verilmiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.1).

**Tablo 4.6.** Hastalara ait postoperatif istirahat VRS değerleri.

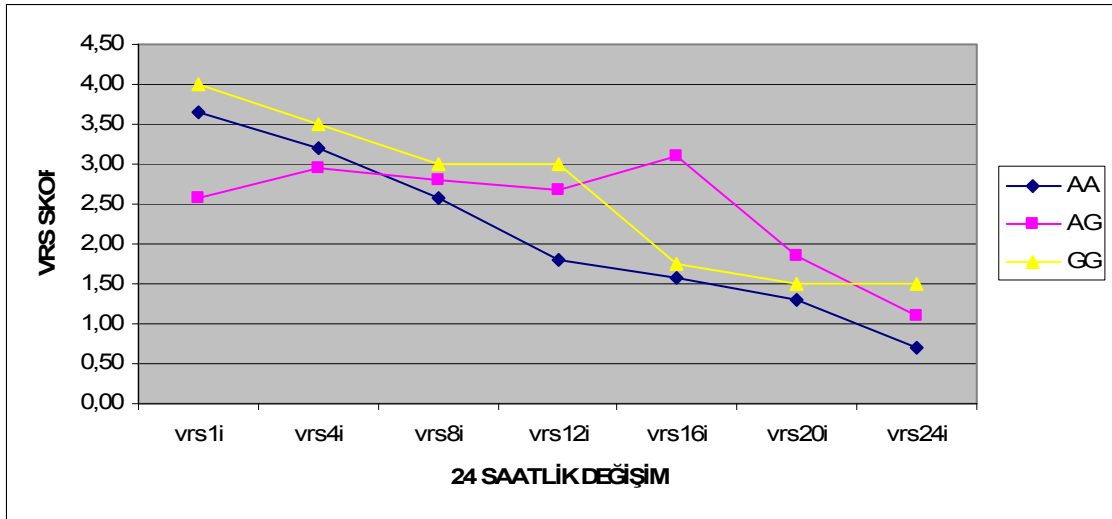
	<b>AA</b> (n=77)	<b>AG</b> (n=19)	<b>GG</b> (n=4)
<b>VRSi (1. saat)</b>	3,65±2,21	2,58±2,67	4,00± 2,00
<b>VRSi (4. saat)</b>	3,19±1,28	2,95±2,20	3,50± 1,73
<b>VRSi (8. saat)</b>	2,58±1,33	2,79±1,03	3,00± 1,63
<b>VRSi (12. saat)</b>	1,81±1,19	2,68±1,95	3,00± 1,63
<b>VRSi (16. saat)</b>	1,57±1,16	3,11±1,45	1,75± 1,50
<b>VRSi (20. saat)</b>	1,31±0,98	1,84±1,01	1,50± 1,00
<b>VRSi (24. saat)</b>	0,70±0,80	1,11±0,66	1,50± 1,00

Hastalara ait postoperatif istirahat VRS (VRSi) değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. AG heterozigot alel taşıyan hasta grubunda VRSi değerleri AA homozigot alel taşıyan hasta grubuna kıyasla 16,20 ve 24. saatlerde daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( Tablo 4.7. Şekil 4.1.).

**Tablo 4.7.** Hastalara ait postoperatif istirahat VRS değerlerin istatistiksel analizi.

VRSi	1. Saat	4. Saat	8. Saat	12. Saat	16. Saat	20. Saat	24. Saat
AA-AG	0,06	0,70	0,37	0,07	0,00*	0,01*	0,01*
AA-GG	0,77	0,95	0,54	0,10	0,91	0,78	0,06
AG-GG	0,21	0,65	0,80	0,74	0,06	0,42	0,55

\* P<0,05 anlamlı

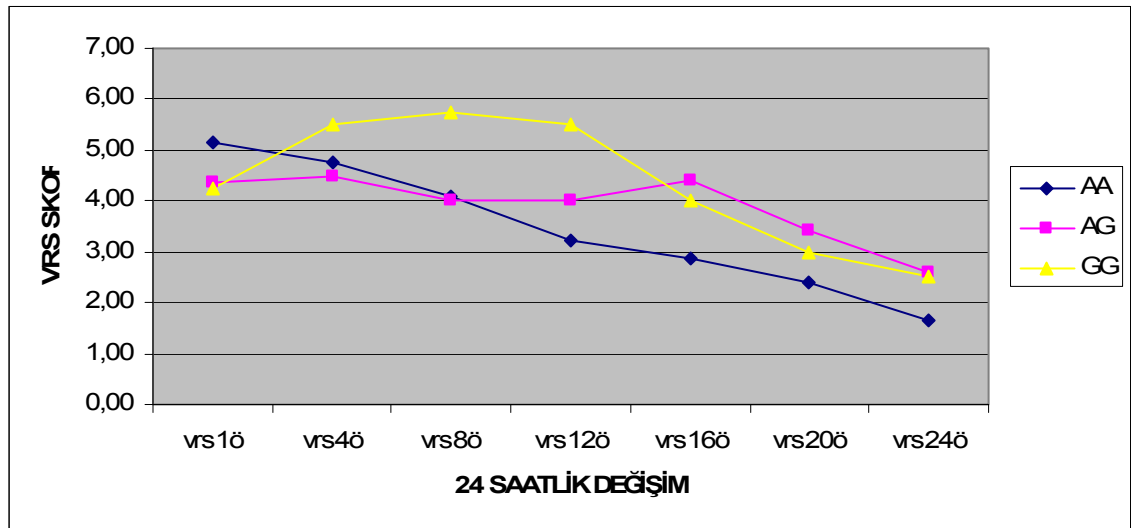


**Şekil 4.1.** Grupların istirahat VRS değerleri

Çalışmaya alınan hastalara ait postoperatif öksürük ile VRS değerleri mean ve SD olarak verilmiştir (Tablo 4.8. Şekil 4.2).

**Tablo 4.8.** Hastalara ait öksürük ile VRS değerleri.

	AA (n=77)	AG (n=19)	GG (n=4)
VRSö (1. saat)	5,16± 2,52	4,37± 2,77	4,25± 2,87
VRSö (4. saat)	4,75 ±1,62	4,47± 1,95	5,50± 1,73
VRSö (8. saat)	4,10 ±1,71	4,00± 0,82	5,75± 0,96
VRSö (12. saat)	3,23± 1,55	4,00± 1,63	5,50 ±1,00
VRSö (16. saat)	2,87± 1,63	4,42± 1,84	4,00± 1,41
VRSö (20. saat)	2,42 ±1,37	3,42 ±1,22	3,00± 1,41
VRSö (24. saat)	1,65± 0,96	2,58± 0,51	2,50± 1,00



**Şekil 4.2.** Grupların öksürme ile VRS değerleri

Hastalara ait öksürük ile VRS (VRSö) değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. AG heterozigot alel taşıyan hasta grubunda VRSö değerleri AA homozigot alel taşıyan hasta grubuna kıyasla 16,20 ve 24. saatlerde daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** Hastalara ait öksürük ile VRS değerlerin istatistiksel analizi.

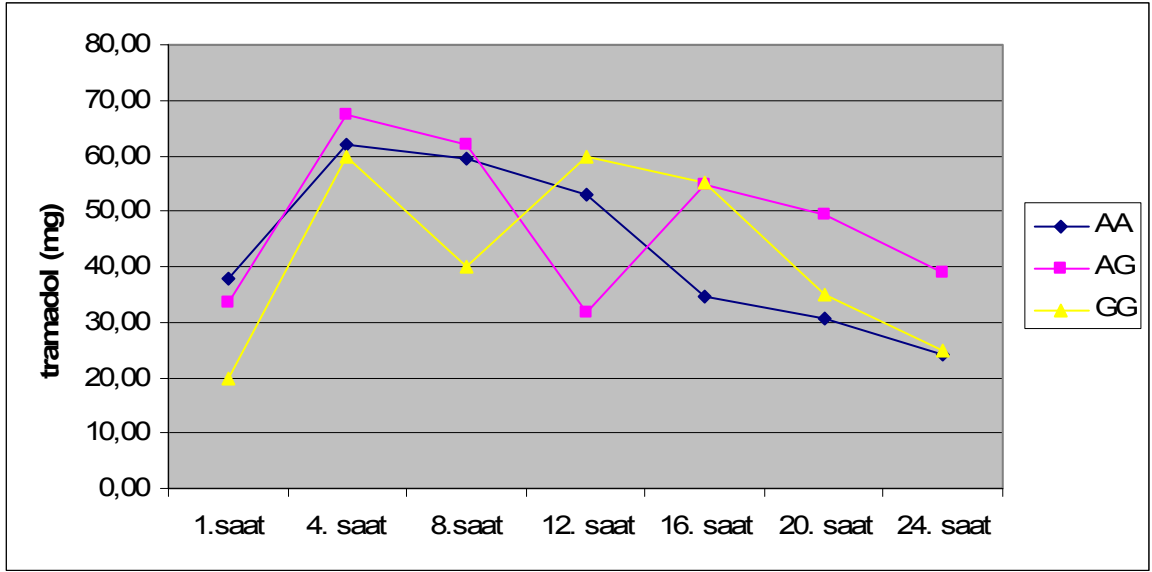
VRSö	1. Saat	4. Saat	8. Saat	12. Saat	16. Saat	20. Saat	24. Saat
AA-AG	0,29	0,71	0,95	0,06	0,00*	0,00*	0,00*
AA-GG	0,47	0,42	0,04	0,01*	0,11	0,40	0,12
AG-GG	0,90	0,32	0,01*	0,09	0,83	0,47	0,52

\* P<0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan hastalara ait postoperatif saatlik tramadol tüketimleri mean ve SD olarak verilmiştir. (Tablo 4.10, Şekil 4.3).

**Tablo 4.10.** Hastalara ait saatlik tramadol tüketimleri.

	AA (n=77)	AG (n=19)	GG (n=4)
Tramadol tüketimi (1. saat)	37,66±24,49	33,68±24,09	20,00±16,33
Tramadol tüketimi (4. saat)	61,95±37,45	67,37±42,27	60,00±16,33
Tramadol tüketimi (8. saat)	59,35±33,50	62,11±26,58	40,00±28,28
Tramadol tüketimi (12. saat)	52,99±32,57	31,58±19,22	60,00±16,33
Tramadol tüketimi (16. saat)	34,68±26,04	54,74±19,82	55,00±25,17
Tramadol tüketimi (20. saat)	30,65±22,85	49,47±42,36	35,00±30,00
Tramadol tüketimi (24. saat)	24,16±22,79	38,95±20,52	25,00±10,00



**Şekil 4.3.** Grupların saatlik tramadol tüketim grafiği (mg)

Hastalara ait postoperatif saatlik tramadol tüketimleri istatistiksel olarak değerlendirildi. AA homozigot alel taşıyan hasta grubunda 12. 16. 20. ve 24. saatlerde tramadol tüketimleri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Sadece 12 .saat GG alel taşıyan hasta grubunda saatlik tramadol tüketimi anlamlı derecede düşük bulundu ( Tablo 4.11.).

**Tablo 4.11.** Hastalara ait postoperatif saatlik tramadol tüketiminin istatistiksel analizi.

	1. Saat	4. Saat	8. Saat	12. Saat	16. Saat	20. Saat	24. Saat
AA-AG	0,58	0,74	0,51	0,00*	0,00*	0,05*	0,00*
AA-GG	0,14	0,69	0,20	0,37	0,07	0,90	0,44
AG-GG	0,29	0,71	0,10	0,01*	0,89	0,44	0,19

\* P<0,05 anlamlı

İlk 24 saatlik total tramadol tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( Tablo 4.12.).

**Tablo 4.12.** Hastalara ait postoperatif toplam tramadol tüketimi istatistiksel analizi.

	1. Saat	4. Saat	8. Saat	12. Saat	16. Saat	20. Saat	24. Saat
AA-AG	0,54	0,94	0,81	0,11	0,86	0,98	0,43
AA-GG	0,13	0,25	0,15	0,32	0,91	0,90	0,87
AG-GG	0,29	0,51	0,40	0,40	0,71	0,90	0,67

\* P<0,05 anlamlı

Hastaların postoperatif dönemde HKA cihazı ile analjezik talepleri kıyaslandığına, farklı genotipe sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan gruplara ait postoperatif ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı verilmiştir. GG alel taşıyan hasta grubunda ek analjezik ihtiyacı olan hastaların sıklığı %75 olarak saptandı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Hastalara ait parametreler.

	AA (n=77)	AG (n=19)	GG (n=4)
Ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı	13 (%17)	7 (%36)	3 (%75)

AA homozigot genotipe sahip hasta grubu ile AG heterozigot genotipe sahip hasta grubu arasında ilk analjezik zamanı, total ek analjezik miktarı ve hasta tatmin skorları kıyaslandığına istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Tablo 4.14.).

**Tablo 4.14.** Hastalara ait parametrelerin istatistiksel analizi.

	İlk analjezik zamanı	Total ek analjezik miktarı	Hasta tatmin skoru
AA-AG	0,03*	0,01*	0,04*
AA-GG	0,15	0,40	0,88
AG-GG	0,67	0,12	0,21

\* P<0,05 anlamlı

Yan etki insidansı değerlendirildiğinde hiçbir hastada ağız kuruluğu, kaşıntı, solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon izlenmedi. Gruplar arasında postoperatif sedasyon skoru ve SpO<sub>2</sub> bakımından anlamlı bir fark görülmedi.

Gruplara ait bulantı-kusma skorları ve gruplara göre dağılım yüzdeleri aşağıda verilmiştir (tablo. 4.15.).

**Tablo 4.15.** Grupların bulantı-kusma skorları

	Bulantı-Kusma Skorları			Total
	0	1	2	
Grup <b>AA</b>	52	19(%24)	6(%7)	77
<b>AG</b>	12	7(%36)	0	19
<b>GG</b>	0	2(%50)	2(%50)	4
Total	64	28	8	100

Çalışmaya alınan gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, GG homozigot genotipe sahip hastaların bulantı-kusma skorları diğer gruplara oranla daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( Tablo 4.16.).

**Tablo 4.16.** Grupların bulantı-kusma skorlarının istatistiksel analizi.

<b>Grupların bulantı-kusma skorları</b>	
AA-AG	0,96
AA-GG	0,001*
AG-GG	0,001*

\* P<0,05 anlamlı

Bu çalışmada yaş ve boy gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermesine rağmen, total tramadol tüketimine olan etkisi ötelenip analizler tekrarlandığında, total tramadol tüketiminde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Bizim hasta grubumuzda yer alan hastalar açık abdominal cerrahi geçiren hastalardı. Bu tür operasyonlardan sonra hastalar genellikle çok şiddetli ağrı duyarlar ve bu ağrının hem visseral hem de somatik komponentleri vardır. Sezaryen sonrası analjezi ise ayrı önem arz etmektedir. Anneler bebeklerinin bakımına katılmayı, bebeklerini emzirmeyi arzulamaktadır ve anne-bebek iletişimi için ilk saatler önemlidir. Bu yüzden erken ambulasyon ile annenin ve bebeğin uyanık olması istenmektedir.

Postoperatif ağrı tedavisinde henüz yan etkilerden arındırılmış optimal bir ilaç veya yöntem yoktur. Her yöntem ve ilacın keline has avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Sezaryen sonrası ağrı tedavisinde en yaygın ve etkin yöntem hasta kontrollü analjezi yöntemi ile i.v. opioid uygulamasıdır. Fakat opioid kullanımı kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kaygı konusudur. Opioid dozunu en aza indirmek, bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için temel analjezi stratejisidir (5). HKA cihazları opioid dozunu hastaya göre ayarladığından hastaya spesifik dozu bulmak açısından oldukça önemli bir araçtır. Hastanın kendi ağrısını kendisinin kesebilmesinden ve ilaç uygulamasının gecikmesini önlemesinden kaynaklanan psikolojik tatmin de önemli bir avantajdır. Ayrıca uygulanan blokların ve/veya non-opioid ajanların etkinliğini değerlendirmede HKA ile verilen opioid miktarı önemli bir ölçüt olarak kullanılmaktadır (10-12). Fakat her ne kadar hastaya göre titre edilse de, tek başına kullanıldığında tüketilen yüksek doz opioidler bulantı-kusma, kaşıntı, sedasyon, solunum depresyonu, konstipasyon ve üriner retansiyon gibi istenmeyen etkilerle ilişkilendirilmiştir (47). Sezaryen sonrası analjezik seçiminde önemli bir konu anne sütüne geçmeyecek, anne ve yenidoğanı en az etkileyecek ajanların kullanılmasıdır.

Postoperatif dönemde hasta memnuniyetini etkileyen en önemli faktörler bulantı, kusma ve uygun olmayan postoperatif ağrı tedavisidir. Yüksek oranda bulantı ve kusmanın yaygın sebeplerinin başında opioid

türevleri ve tramadol gibi opioid benzeri ilaçların kullanılması gelmektedir (48). Yaygın olarak kullanılmasına rağmen yaptığımız literatür taramalarının sonucunda herhangi bir hasta popülasyonunda mü opioid reseptör gen polimorfizmi ile postoperatif dönemde tramadol tüketimine dair herhangi veriye rastlamadık. Bu yönü ile bu çalışma bir başlangıçtır. Çalışmamıza yön verirken kullanılan diğer opioid analjeziklerin verilerini taradık ve elde edilen verileri değerlendirdik.

Ağrı veya analjezik duyarlılığının gen ile olan ilişkisini çalışmadan önce birkaç konunun dikkatlice gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bunlardan birincisi ağrının şeklidir. Açık abdominal cerrahilerden sonra hastalar çok şiddetli ağrı duyarlar. Bu bizim çalışmamızda da gözlemlediğimiz bir konu idi. Masakuza ve ark. benzer hasta grubunda yaptığı bir çalışmada, A118G tek nokta mutasyonunun klinik olarak belirgin derecede artmış postoperatif opioid tüketimine neden olduğu bildirilmiştir (4). Fakat bizim çalışmamızda total tramadol tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( Tablo 4.10.).

Göz önünde bulundurulması gereken ikinci önemli konu ise kullanılacak olan analjezik ajan ve ajanın veriliş yoludur. Emilim, metabolizma ve atılım, ajanlara ve veriliş yollarına göre farklılık göstermektedir. Biz bu çalışma HKA cihazı ile sadece intravenöz tramadol kullandık. Tramadol haricinde herhangi bir analjezik kullanmadık. Opioid duyarlılığına ilişkin yapılan çalışmaların çoğunda, bu çalışmada olduğu gibi hastalara sistemik opioid verilmiştir. Bunun dışında sadece birkaç çalışmada intratekal opioid kullanılmış.

Göz önünde bulundurulması gereken diğer bir konu ise hastaların demografik yapısıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda cinsiyet farklılığının ağrı algısı üzerine olan etkisi ortaya konmuştur. Masakuza ve ark. çalışmasında analjezik gereksinimi cinsiyete göre farklılık göstermesine rağmen yaş ta analjezik gereksinimini etkilemiştir. Bizim çalışmamızda da yaş gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu.

Fakat yaşın etkisi 3telenip total tramadol t3knetimi tekrar analiz edildiğine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Etnik farklılıklar da diğer etkenlerdir. Yapılan çalışmalarda bu 3 noktaya mutlaka dikkat edilmeli.

Son zamanlarda m3 opioid gen resept3r3nde A118G mutasyonunun cerrahi geçiren hastalarda postoperatif d3nemde opioid gereksinimine olan etkisini inceleyen birkaç çalışma yapılmış fakat tatmin edici veriler elde edilememiştir. Chou ve arkadaşlarının, total diz artroplastisi geçiren 120 Tayvanlı hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaların postoperatif ilk 48 saatlik morfin t3knetimi 118AA homozigot (AA) ve 118AG heterozigot (AG) hastalarda 118GG homozigot (GG) hasta grubuna g3re anlamlı derecede d3ř3k bulunmuş. Yine bu çalışmacılar, total abdominal histerektomi geçiren 80 Tayvanlı hastada yaptıkları başka bir çalışmada, hastaların postoperatif ilk 24 saatlik morfin t3knetimi 118AA homozigot (AA) ve 118AG heterozigot (AG ) hastalarda (AG) 118GG homozigot (GG) hasta grubuna g3re anlamlı derecede d3ř3k bulunmuş (49, 50). Bizim alışmamızda ise postoperatif ilk 24 saatteki total tramadol t3knetiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Masakuza ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları bu iki çalışmanın sonuçları ile benzer bulundu. Bunların aksine, Coulbault ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kolorektal cerrahi geçiren 74 Fransız hastada, A118G mutasyonu olan hastaların postoperatif ilk 24 saatlik morfin t3knetimleri 3nceki çalışmalardan farklı sonuçlar vermiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (51). Benzer şekilde, Janicke ve arkadaşlarının, laparoskopik cerrahi geçiren 101 hastada yaptıkları bir çalışmada da A118G mutasyonu ile postoperatif ilk 24 saatlik morfin t3knetimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (52). Bizim çalışmanın sonuçları da Coulbault ve ark. ile Janicki ve ark. yaptıkları çalışmaların sonuçlarına benzerdi.

Bu alışma ile diğer çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığın nedeni etnik sebepler olabilir. 118G alel sıklığı Kafkas k3kenli Amerikalılarda % 5, Afrika k3kenli Amerikalılarda bu oran % 15 olarak saptanmıştır (4). Coulbault

ve arkadaşlarının çalışmasında 118G alel sıklığı %12, Janicki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %16 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 118G alel sıklığı %23 olarak saptandı. Yine bu çalışmalarda sırası ile homozigot 118G alel sıklığı ilk çalışmada %2, diğerinde ise sadece %1 olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda ise bu oran %4 olarak saptandı. Çalışmamızda homozigot 118G alel sıklığının düşük olması A118G tek nokta mutasyonun postoperatif tramadol tüketimine olan etkisinin istatistiksel olarak ortaya konmasını engellemektedir. Bununla beraber 118G alel sıklığı Çinlilerde %35, Hindularda ise %47, Tayvanlılarda ise, Chou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda %25 ve %35 olarak saptanmıştır. Yine bunlar içinde homozigot 118G alel sıklığı %12 ve % 18 olarak saptanmıştır. 118G homozigot alel sıklığının yüksek olması, A118G tek nokta mutasyonu ile postoperatif morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi daha anlamlı olarak ortaya koyabilmektedir. Japonlarda yapılan çalışmada ise 118G homozigot alel sıklığı % 19 ve 118G alel sıklığı ise %44,9 olarak saptanmıştır (4). Homozigot alel sıklığının yüksek olması A118G tek nokta mutasyonu etkisinin güvenle ortaya konmasına olanak sağlamaktadır. Masakuza ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları, opioid analjeziklerin G alel taşıyan hastalarda daha az etkili olduklarını güvenle ortaya koymaktadır. G alel taşıyan bireyler A alel taşıyan bireylere kıyasla, benzer analjezik etki elde etmek için daha fazla opioid gereksinimi göstermişlerdir.

Önceki yayınlarda rapor edilen bulantı ve kusmaya ilişkin veriler ile bizim çalışmamızda saptadığımız veriler birbirine benzerdi. Çalışma grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, G homozigot genotipe sahip hastaların bulantı-kusma skorları diğer gruplara oranla daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bizim çalışmamızın sonuçlarını etkileyen diğer bir faktör de kullanılan farklı opioid kullanmış olmamız olabilir. Mü opioid reseptör gen mutasyonu olan hastalarda morfin tüketimi ile tramadol tüketiminin, aynı reseptör üzerinden etki etmelerine rağmen paralellik gösterip göstermediği bilinmemektedir. Bu nedenle bu konunun açıklık kazanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Önemli olan diğ er bir konu da mü opioid reseptör gen polimorfizminin neden oldu ğ u de ğ iş imdir. A118G mutasyonu 40. sırada bulunan aspargin amino asidinin aspartat ile de ğ iş mesine neden olmakta ve bu da insan mü opioid reseptöründe N-glikolizasyonunun yerinin de ğ iş mesine neden olmaktadır (4). Bu de ğ iş im sonucu in vitro ç alı ş malarda B endorfinin reseptöre bağ lanma kapasitesi 3 kat artmı ş tır. Ligandın bağ lanma afinitesinin de ğ iş mesi, opioidlerin analjezik etkilerini de de ğ iş tirmektedir (4). Zhang ve arkadaşları, 118A alel taşıyan genlerin 118G alel taşıyan genlere kıyasla mRNA ekspresyonunun 2 kat daha hızlı oldu ğ unu göstermiş lerdir. Bu translasyon aş amasında ise 118G alel taşıyanlarda 10 kat daha yava ş tır. G alel taşıyanların hem ekspresyon, hem de traslasyon aş amasının daha yava ş olması, neden daha fazla opioid gereksinim duyduklarını açıklamaktadır (4).

118G alel taşıyıcılığı beraberinde madde ba ğ ımlılı ğ ı ile de ilişkilidir ki bunlar arasında opioid ba ğ ımlılı ğ ı da yer almaktadır. 118G opioidleri etkinli ğ ini azaltmaktadır. Ç eliş kili olan opioidleri etkinli ğ i azalırken, ba ğ ımlılı ğ ın artmasıdır (4). Bu iki etki de mü opioid reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Bu ç eliş kiyi açıklamak oldukça zordur. Bir olasılık istenen analjeziyi sa ğ lamak için gereken doz artmakta ve bu da beraberinde ba ğ ımlılı ğ ı tetiklemektedir.

## 6. SONUÇ

Biz, bu çalışmada Türk toplumunda opioid reseptör gen polimorfizminin (A118G), sezaryen sonrası intravenöz tramadol tüketimine etkisini, opioid reseptör gen polimorfizminin sıklığını, ağrının şiddetine olan etkisini saptamayı, opioid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, kusma ve sedasyon gibi yan etkiler ile olan ilişkisinin değerlendirdik.

G alel taşıyan hastalar ile A alel taşıyan hastalar arasında, A alel taşıyan hastaların istirahat ağrı skorlarının G alel taşıyan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmasına rağmen, yeterli postoperatif analjezi sağlamak için tüketilen total tramadol miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadık. Bunun nedeni G alel taşıyan hasta sıklığının diğer çalışmaların verilerine ve etnik farklılıklara bağlı olarak çok düşük olması olabilir.

Bulantı ve kusma sıklığının, 118G homozigot genotipe sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması bunun bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak, mü opioid reseptör geninde saptanan A118G polimorfizmi, tramadol tüketiminde bireysel farklılıklara neden olmaktadır. Bizim çalışmanın sonuçlarına göre spinal anestezi altında sezaryene alınan hastaların postoperatif ağrılarının giderilmesinde kullanılan tramadolun miktarında hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Türk toplumunda, 118G homozigot genotipe sahip hasta sayısının azlığı postoperatif analjezide tramadol kullanımını güvenli kılmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Erdine S., Ağrı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s. 13-111, 2000.
2. Şahin S., Owen DO., Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi, Nobel ve Güneş Tıp Kitapevi, s. 125-132, 2006.
3. Olofsson CI., Legeby MH., Nygård EB., Ostman KM., Diclofenac in the treatment of pain after caesarean delivery. An opioid-saving strategy, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 88(2), 143-146, 2000.
4. Masakazu H., Makoto N., Yasuo S., Analjezik requirement after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. Pharmacogenomics 9 1605-1616 2008
5. Buvanendran A., Kroin JS., Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain, Current Opinion in Anaesthesiology, 22, 588–593, 2009.
6. Siddik SM., Aouad MT., Jalbout MI., Rizk LB., Kamar GH., Baraka AS., Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine, Reg Anesth Pain Med, 26, 310-315, 2001.
7. Keskinbora K., Aydınli I., An atypical opioid analgesic: tramadol. Ağrı, 18, 5-19, 2006.
8. Tuncer S., Tavlan A., Köstekci H., Reisli R., Otelcioğlu Ş., Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. Ağrı, 18, 30-35, 2006.
9. W. Zhang, Y. Z. Chang, Q. C. Kan, L. R. Zhang, H. Lu, Q. J. Chu, Z. Y. Wang, Z. S. Li and J. Zhang Association of human I-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients, Anaesthesia, 65, 130–135,2010.
10. Yücel A., İntravenöz hasta kontrollü analjezi, Postoperatif Analjezi, s. 151-157, 2004.

11. 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.
12. Erdine S., Ameliyat Sonrası Ağrı Tedavisi, Ağrı sendromları ve tedavisi, 2. baskı, Gizben Matbaacılık, s. 1-6, 2003.
13. Dahl JB., Kehlet H., Postoperative pain and its management, Wall and Melzack's Textbook of Pain, Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, s. 635-651, 2006.
14. Önal A., Algoloji, İstanbul, Nobel tıp Kitapevleri, s. 1-20, 2004.
15. Katz N., Ferrante FM., Nociception, Postoperative pain manegament, New York, Churchill Livingstone, s. 485-516, 1993.
16. Cafferty W., Peripheral Mechanisms, Core Topics in Pain, Cambridge, Cambridge University Press, s. 8-15, 2005.
17. Bennett D., Central Mechanisms, Core Topics in Pain, Cambridge, Cambridge University Press, s. 17-21, 2005.
18. Şen H., Sızlan A., Yanarateş Ö., Senol MG., İnangil G., Sücüllü İ., Özkan S., Dağlı G., The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy, Eur J Anaesthesiol, 26, 772-776, 2009.
19. Melzack R., Anatomy and Physiology of Pain, Philadelphia, W.B Saunders Company, s. 1-8, 2001.
20. Koltka AK., Özyalçın NS., Postoperatif ağrı nörofizyolojisi ve stres yanıt, Postoperatif Analjezi, İstanbul, Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd., s. 7-18, 2004.
21. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü, Postoperatif analjezi, İstanbul, Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd., s. 27-36, 2004.

22. Hobbs GJ., Hodginson V., Assessment, measurement, history and examination, Acut Pain, London, s. 93-112, 2003.
23. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (TARD), Anestezi Uygulama Kılavuzları, Postoperatif Ağrı Tedavisi, 2006.
24. Uyar M., Akut ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü, Akut Ağrı, Ankara, Güneş Kitapevi, s. 37-58, 2005.
25. Güzeldemir E., Ağrının ölçümü ve değerlendirilmesi, Sendrom, 6, 11-21, 1995.
26. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos yayıncılık, İstanbul, s. 643, 2004.
27. Dağlı G., Süer HA., Coşar A., Ergin A., Kurt E., Torakotomi uygulanan olgularda intraplevral bupivakain ile bupivakain+morfin uygulamalarının analjezi kalitesinin değerlendirilmesi, Türk Anest Cem Mecmuası, 23, 491-496, 1995.
28. Atım A., Deniz S., Orhan ME., Sızlan A., Kurt E., A clinic's experiences in postoperative patient controlled analgesia, Ağrı, 21, 155-160, 2009.
29. Firth H.V., Hurst J.A., Hall J.G. : Oxford Desk Reference Clinical Genetics.Oxford university press Inc., New York, 2006.
30. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4th. Ed Churchill Livingstone, London, Vol: 3, 4070-4115, 2002.
31. Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Boerkoel C.F. Thomson&Thomson Tıbbi Genetik, Ankara, Güneş Kitapevi, 2005.
32. Pernoll ML., Mandell JE., Cesarean Section in Bonica Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, Williams and Wilkins, Second Edition, s. 968-1009, 1995.
33. Reisner LS., Lin D., Anesthesia for Cesarean Section in Chestnut OH, Obstetric Anesthesia Principles and Practice, Mosby, Second Edition, s.6592, 1999.
34. Morgan GE., Mikhail MS., Obstetric anesthesia, In:Clinical Anesthesiology, Appleton and Lange,; s. 705-725, 1996.

35. Toker K., Yılmaz AS., Gürkan Y., Baykara N., Sezaryen Ameliyatlarında Anestezi Uygulaması, 5 Yıllık Retrospektif Değerlendirme, Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 31, 26-30, 2003.
36. Davson H., Physiology of the Cerebro Spinal Fluid, Journal Med, London, J-A Churchill, 1967.
37. Collins JV., Spinal Anesthesia Principles of Anesthesiology, 3 rd ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 2, 1445–1493, 1232–1275, 1993.
38. Erdine S. Rejyonel Anestezi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s. 179-180, 2005.
39. Morgan EG., Clinical Anesthesiology, A Lange Medical Book, Third Edition, Los Angeles, A Division of the McGraw Hill Companies, s. 263-265, 2002.
40. Stoelting RK., Miller RD., Spinal and Epidural Anesthesia, Basics of Anesthesia, Churchill Livingstone, Fourth Edition, s. 168-184, 2000.
41. Halpern S., Postdural puncture headache and spinal needle design, Anesthesiology, 81, 1376-1383, 1994.
42. Eriksen S., Particulate contamination in spinal analgesia, Acta Anaesth Scand, 32, 5, 1988.
43. McDonald JS., Mandalfino DA., Subarachnoid block, Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, Williams & Wilkins, Second edition, s. 471-496, 1995.
44. Şen H., Özkan S., Dağlı G., Epileptic seizure during patient-controlled analgesia with tramadol, European Journal of Anaesthesiology, 26, 435-447, 2009.
45. Kayaalp Ö., Opioid Analjezikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, 9. Baskı, Hacettepe T.A.Ş, s. 981-1003, 2000.
46. Ateş Y., Opioidler, Postoperatif Analjezi, İstanbul Mavimer Matbaacılık Yayıncılık, s. 39-55, 2004.

47. Sharma S., Sidawi E., Ramin S., Lucas M., Leveno K., Cunningham G., Cesarean delivery-A randomized trial of epidural versus patient-controlled meperidine analgesia during labour. *Anesthesiology*, 87, 487-497, 1997.
48. Kate L., Daryl LW., Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients, *Curr Opin Anaesthesiol*, 18, 461-465, 2005
49. Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 50: 787–92. 2006
50. Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 105: 334–7. 2006
51. Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, Weickmans H, Dubert L, Trégouet D, Descot C, Parc Y, Lienhart A, Jaillon P, Becquemont L. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther.* 79(4):316-24. 2006
52. Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, Ruiz-Velasco V, Mets B. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg.* 103(4):1011-7. 2006