



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TORAKOTOMİDE DÜŞÜK DOZ KETAMİN  
İNFÜZYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİK  
TÜKETİMİNE, AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNE VE  
NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. SİBEL SEÇKİN PEHLİVAN**

**KAYSERİ-2012**





**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TORAKOTOMİ YAPILAN HASTALARDA  
PERİOPERATİF UYGULANAN DÜŞÜK DOZ KETAMİN  
İNFÜZYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİK  
TÜKETİMİNE, AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNE VE  
NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sibel Seçkin PEHLİVAN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Adem BOYACI**

**KAYSERİ-2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız

Prof. Dr. Adem Boyacı başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma; tezimin her aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ayşe Ülgey'e; tezimin hazırlanmasına yardımcı olan Göğüs Cerrahisi Öğretim Üyelerine;

asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; anestezi teknikerleri, ameliyathane, derlenme, yoğun bakım, hemşire ve personeline; hayatımın her aşamasında desteklerini hiç esirgemeyen ve bugünlere gelmemin mimarları annem, babam ve kardeşlerime;

sadece tezimde değil her konuda destek olan hayat arkadaşım, Özgür Pehlivan'a ve canım oğlum Özgür Kayra'ya çok teşekkür ederim.

Dr.Sibel Seçkin Pehlivan

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SEMBOLLER ve KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL, RESİM ve GRAFİK LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AĞRI SINIFLAMASI .....	6
2.1.1. Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflaması.....	6
2.1.2. Kaynakladığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması .....	6
2.1.3. Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre Ağrı Sınıflaması.....	7
2.2. AKUT AĞRI.....	7
2.2.1. Akut Ağrının Fiziopatolojisi.....	7
2.3. NÖROPATİK AĞRI .....	10
2.3.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları.....	10
2.3.2. Nöropatik Ağrı Semptomları .....	11
2.3.3.Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	12
2.3.4.Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	13
2.4. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	14
2.4.1. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler.....	14
2.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler .....	15
2.5. TORAKOTOMİ SONRASI AĞRI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	15
2.5.1. Torakotomi Sonrası Ağrının Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	16
2.5.2. Torakotomi Sonrası Solunum Disfonksiyonu Nedenleri .....	16
2.5.3. Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisi.....	17
2.6. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ .....	17
2.6.1. İstirahatteki Akciğer Volümleri.....	18
2.6.2. Basit Spirometrik Testler.....	18
2.7. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ.....	19

2.7.1. HKA Tarihçesi .....	20
2.7.2. HKA Güvenilirliği ve Etkinliği .....	20
2.7. 3. HKA’da Kullanılan Kavramlar.....	20
2.8. KETAMİN .....	22
2.8.1. Kimyasal Özellikleri .....	23
2.8.2. Farmakokinetik özellikleri.....	23
2.8.3. Metabolizması.....	23
2.8.4. Etki Mekanizması .....	23
2.8.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri.....	24
2.8.6. Klinik kullanımı .....	26
2.8.7. Doz ve Uygulama.....	26
2.8.8. Kontrendikasyonları .....	26
2.9. OPIOİD ANALJEZİKLER.....	27
2.9.1. Opioidlerin Sınıflaması .....	28
2.9.2. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri .....	28
2.9.3. Morfin.....	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	31
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR .....	57
EKLER.....	67

## SEMBOLLER ve KISALTMALAR

<b>ARK</b>	: Arkadaşları
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ALT</b>	: Alaninaminotransferaz
<b>ASA</b>	: Amerikan Anestezi Topluluğu
<b>CC</b>	: Kapanma Kapasitesi
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Genine Bağlı Nöropeptid
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CV</b>	: Kapanma Volümü
<b>SVB</b>	: Santral Venöz Basınç
<b>DC</b>	: Diffüzyon Kapasitesi
<b>DKS</b>	: Dorsal Kord Stimülasyonu
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiografi
<b>EOS</b>	: Endojen Opioid Sistemi
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	: End-Tidal Karbondioksit
<b>Fr</b>	: French
<b>FEV</b>	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
<b>ERV</b>	: Ekspirasyon Yedek Volümü
<b>FEF % 25-75</b>	: Zorlu Ekspiratuvar Akım %25-75 Değeri
<b>FRC</b>	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
<b>FVC</b>	: Zorlu Vital Kapasite
<b>GGT</b>	: Gamaglutamiltransaminaz
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>HKA (PCA)</b>	: Hasta Kontrollü Analjezi
<b>IC</b>	: İspiratuvar Kapasite
<b>İ. M.</b>	: İntramusküler
<b>İ.V.</b>	: İntravenöz
<b>IRV</b>	: İspirasyon Yedek Volümü
<b>KAH</b>	: Kalp Atım Hızı
<b>LANSS</b>	: Leeds Assesment of Neuropathic symptoms and signs

<b>M.Ö.</b>	: Milattan Önce
<b>MEA</b>	: Maksimal Ekspiratuar Akım
<b>MPQ</b>	: Mc Gill Ağrı Anketi
<b>NMDA</b>	: N- Metil-D-Aspartat
<b>NGF</b>	: Sinir Büyüme Faktörü
<b>NRS</b>	: Sayısal Derecelendirme Skalası
<b>NSAİİ</b>	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>RSS</b>	: Ramsey Sedasyon Skalası
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>PAS</b>	: Posttorakotomi Ağrı Sendromu
<b>S.C.</b>	: Subkutan
<b>SF</b>	: Serum Fizyolojik
<b>SF-MPQ</b>	: Mc Gill Pain Questioner 'ın kısa formu
<b>SFT</b>	: Solunum Fonksiyon Testi
<b>SPSS</b>	: Statistic Package for Social Sciences
<b>SS</b>	: Solunum Sayısı
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik Oksijen Satürasyonu
<b>SNRI</b>	: Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
<b>TA</b>	: Non-İnvaziv Kan Basıncı
<b>TCA</b>	: Trisiklik Antidepresan
<b>TENS</b>	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>TLC</b>	: Total Akciğer Kapasitesi
<b>TV</b>	: Tidal Volüm
<b>VAS</b>	: Vizüel Analog Skala
<b>VC</b>	: Vital Kapasite
<b>μ</b>	: Mü Reseptörü
<b>δ</b>	: Delta Reseptör
<b>κ</b>	: Kappa Reseptör

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Nöropatik Ağrı Nedenleri .....	12
<b>Tablo 2.</b> Torakotonomi Sonrası Solunum Disfonksiyonu Nedenleri.....	16
<b>Tablo 3.</b> Opioid Reseptörlerinin Sınıflandırılması.....	27
<b>Tablo 4.</b> Postanesteziik Aldrete Derlenme Skoru .....	35
<b>Tablo 5.</b> Ramsey Sedasyon Skalası.....	35
<b>Tablo 6.</b> LANSS Ağrı Skalası.....	36
<b>Tablo 7.</b> Grupların Demografik Verileri ve ASA Değerleri.....	37
<b>Tablo 8.</b> Grupların Operasyon Özellikleri.....	38
<b>Tablo 9.</b> Grupların İstirahatteki VAS Değerleri .....	39
<b>Tablo 10.</b> Grupların Hareketle oluşan VAS Değerleri.....	40
<b>Tablo 11.</b> Grupların Kümülatif Morfin Tüketimi .....	41
<b>Tablo 12.</b> Gruplar Arası Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 13.</b> Grupların Nöropatik Ağrı Sonuçları .....	42
<b>Tablo 14.</b> Grupların RSS Değerleri.....	43
<b>Tablo 15.</b> Gruplarda Bulantı Değerleri.....	43
<b>Tablo 16.</b> Gruplarda Gözlenen Yan Etkiler.....	44

## ŞEKİL, RESİM ve GRAFİK LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Ağrı Yolakları .....	5
<b>Şekil 2.</b>	Ketaminin Kimyasal Yapısı .....	22
<b>Şekil 3.</b>	Morfinin Kimyasal Yapısı .....	29
<b>Resim 1.</b>	HKA Cihazı.....	19
<b>Grafik 1.</b>	Grupların İstirahatteki VAS Değerleri.....	39
<b>Grafik 2.</b>	Grupların Hareketle Oluşan VAS Değerleri .....	40
<b>Grafik 3.</b>	Grupların Kümülatif Morfin Tüketimi .....	41

**TORAKOTOMİ YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF UYGULANAN  
DÜŞÜK DOZ KETAMİN İNFÜZYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİK  
TÜKETİMİNE, AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNE VE NÖROPATİK  
AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada; torakotomi yapılan hastalarda perioperatif düşük doz ketamin uygulayarak morfin tüketimini ve morfine bağlı yan etkileri azaltmayı, analjezik tedavinin etkinliğini arttırmayı, akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmeyi ve nöropatik ağrı gelişimini önlemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Üniversite Etik Kurul onayı alındıktan sonra, torakotomi operasyonu uygulanacak olan ASA I-III, 18-65 yaş arası 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruba aynı anestezi indüksiyonu uygulandı. İntraoperatif dönemde insizyondan önce 1. Gruptaki hastalara (Grup I, n = 20) ketamin  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  bolus dozdan sonra  $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  infüzyon şeklinde 24 saat uygulandı. İkinci gruptaki hastalara ise (Grup II, n = 20) aynı dozda ve sürede serum fizyolojik uygulandı. Morfin cilt insizyonu kapatılırken  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$  yükleme dozunda verildikten sonra postoperatif dönemde ayılma ünitesinde intravenöz hasta kontrollü analjezi cihazıyla başlandı ve 24 saat devam edildi. Hastaların postoperatif dönemdeki istirahat ve hareketli Görsel Analog Skala değerleri, toplam morfin tüketimi, solunum fonksiyon testlerinden FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>'in preoperatif ve postoperatif değerleri kaydedildi. Hastalar operasyondan 1 ve 3 ay sonra cerrahi insizyon alanında nöropatik ağrı yönünden değerlendirildi. İlaçlara bağlı gelişen yan etkilerden bulantı, kusma, ajitasyon, deliryum, halusinasyon ve hastaların sedasyon skorları kaydedildi.

**Bulgular:** Demografik veriler ve operasyon özellikleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). İstirahat ve hareketli dönemdeki Görsel Analog Skala değerlerinin Grup I'de daha düşük olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Toplam morfin tüketimi Grup II'de daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Solunum fonksiyon testleri açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Nöropatik ağrının 1 ay sonraki gelişme insidansında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), fakat 3 ay sonraki gelişme insidansı Grup I'de belirgin olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ). Sedasyon skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık

yoktu ( $p > 0.05$ ). Bulantı, kusma, ajitasyon, deliryum ve halusinasyon gibi yan etkilerin görülme oranı her iki grupta da farklı değildi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Postoperatif dönemde ağrı skorlarını düşürüp morfin tüketimini azaltması, aynı zamanda uzun dönem takiplerde nöropatik ağrı insidansını düşürmesi nedeniyle torakotomi operasyonlarında perioperatif düşük doz ketamin uygulamasının etkili ve faydalı olduğunu gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Ketamin, Postoperatif analjezi, Nöropatik Ağrı, Solunum Fonksiyon Testi, Torakotomi

**THE EFFECT OF PERIOPERATIVE LOW DOSE KETAMINE INFUSION TO  
POSTOPERATIVE ANALGESIC CONSUMPTION AND NEUROPATHIC  
PAIN IMPACT AND RESPIRATORY LUNG FUNCTION TESTS IN PATIENTS  
UNDERGOING THORACOTOMY**

**ABSTRACT**

**Aim:** In our study, we aimed to improve the effect of analgesic treatment and respiratory lung functions, to reduce postoperative morphine consumption and morphine-related side effects, to prevent the development of neuropathic pain by adding low-dose ketamine infusion.

**Patients and methods:** After University Ethics Committee approval, thoracotomy was performed on 40 ASA I-III patients of aged in 18 to 65 in the study. Patients were divided randomly into two groups and same anesthesia induction applied. After endotracheal intubation, ketamine was administered with an initial bolus of  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  followed by an infusion  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  and the same dose saline solution was infused to the control group. After starting morphine- patient controlled analgesia in both groups, one group received ketamine infusion (Group I,  $n = 20$ ), while the other group received saline infusion (Group II,  $n = 20$ ) for 24 hours. Postoperative dynamic and static Visual Analogue Scale measures scores, total morphine consumption, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> of respiratory functions are recorded. Pre and postoperatively 1 and 3 months later, patients are evaluated by neuropathic pain, nausea, vomiting, agitation, delirium, hallucination and sedation scores are recorded.

**Results:** There were no statistically significant differences between the groups with respect to demographic data and the operation characteristics ( $p > 0.05$ ). Static and Dynamic Visual Analogue Scale measures were significantly lower in Group I ( $p < 0.05$ ). Total morphine consumption was higher in Group II ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups with respect to respiratory lung functions ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in neuropathic pain incidences 1 month later, but in Group II it was significantly lower than after 3 months. There were no statistically significant differences between the groups with respect to sedation scores and in the other side effects ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** We showed that perioperative low dose ketamine during thoracotomy operations is effective and useful. Because ketamine reduces pain scores, morphine

consumption along postoperative period, at the same time neuropathic pain incidence at long-term follow-up.

**Keywords:** Ketamine, Lung Respiratory Function, Postoperative analgesia, Neuropathic pain, Thorocotomy

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlığın varoluşundan bu güne kadar çözmeye çalıştığı rahatsız edici bir duygu olan ağrı ile ilgili ilk yazılı belgeler M.Ö 2250-2000 yıllarına kadar uzanmaktadır (1).

Son 20 yılda postoperatif ağrının kontrolü için gerek yeni ilaçların, gerekse yeni yöntemlerin bulunmasına rağmen tedavideki başarısızlık devam etmektedir. Bunun nedenleri; ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi eksikliği, opioidlerin solunum depresyonu yapması, tolerans gelişimi veya hastada bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması ya da yetersiz kullanılması ve yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir. Postoperatif ağrının, geçirilen operasyonun doğal sonucu olduğu ve dayanılması gerektiği şeklinde yanlış tutumlar olabilmektedir (2). Bunlara ek olarak, uyku uyutmayacak kadar şiddetli ağrıların bile hasta tarafından belirtilmemesi, ağrı değerlendirmelerinde ideal bir ölçünün olmayışı ve sonuçların vücut ısısı ve kan basıncı gibi yaşamsal bulgular ile birlikte hasta kartına işlenmeyişi, yetersiz ağrı tedavisini saptayacak uzman hekim veya hemşirenin olmayışı gibi nedenlerin de ameliyat sonrası yeterli ağrı tedavisine engel olan faktörler olduğu belirtilmiştir (3).

Hastaların analjezik gereksinimlerindeki değişiklikler, zaman zaman aşırı ilaç kullanımına yol açabilir. İlaçların düşük doz kullanımı ise tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilmektedir. Analjezik ilaçların kan düzeylerindeki dalgalanmalar, kandaki düzey arttığında sedasyon veya diğer istenmeyen etkilerin oluşmasına, bir sonraki enjeksiyondan önce kandaki ilaç düzeyinin çok düşmesi ise yetersiz analjeziye yol açmaktadır. Bu durum hasta kontrollü analjezi tekniği ile azaltılmaya çalışılmaktadır (2).

Posttorakotomi ağrısının, komplikasyonlarının önemi ve tanımlanan en şiddetli ağrılar arasında olması nedeniyle ciddi tedavi gerektirdiği rapor edilmiştir (4). Torakotomi sonrası ağrıda nosiseptif uyanıların, göğüs duvarı, göğüs boşluğunda yer alan organlar, diyafragma ve göğüs tüpü gibi farklı noktalardan kaynaklanıyor olması nedeniyle, etkin bir postoperatif analjezi sağlanması güç ve bazen olanaksız olabileceği belirtilmiştir (5).

Perioperatif süreçte kullanılan ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) antagonisti olan ketaminin, postoperatif analjeziye olumlu katkıları olduğunu ileri süren çalışmalar sonucu, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde bu ilacın kullanımının giderek arttığı bildirilmektedir (6-9). Nöropati oluşturulan rat modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, ketaminin antinosiseptif etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir (6-8). Ayrıca kompleks rejyonel ağrı sendromu (10), fantom ağrısı (11), santral ve periferik nöropatik ağrı gibi kronik ağrı çeşitlerinde ketamin kullanımıyla ilgili veriler de literatürde yer almaktadır (12,13).

Akut postoperatif ağrı tedavisi temelinde opioidler yer almaktadır. Oldukça etkili analjezik olmalarına rağmen yüksek dozlarda opioidlere bağlı yan etkiler ve bağımlılık yapma risklerinden dolayı, efektif dozda kullanılmamaları postoperatif analjezinin yetersizliğine neden olabilir. Opioid agonistler arasında morfin, maliyetinin düşük olması ve minimal kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle halen en sık kullanılan ajandır (14).

Nöropatik ağrı, periferik veya merkezi sinir sistemindeki ya da her ikisindeki lezyondan kaynaklanan duyuşal semptom ve bulgulara yol açan ağrı olarak tanımlanır (15). Nöropatik ağrının epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada, kronik ağrı bildiren beş erişkinin ortalama birisinde nöropatik ağrı olduğu saptanmış ve bu oranın popülasyonun %3'ünü içerdiği rapor edilmiştir (16).

Bu çalışmanın amacı, torakotomi uygulanan hastalarda intraoperatif dönemde insizyondan önce başlanan ve 24 saat devam eden ketamin infüzyonunun, postoperatif dönemde morfin tüketimi, analjezi kalitesi ve pulmoner fonksiyonlar üzerine olan etkisi, postoperatif 1. ve 3. aydaki nöropatik ağrıya etkisini plasebo ile karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen ağrının (pain), Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamasına göre; ‘vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şeklidir’, biçimindedir.

Objektif komponentleri olmasına rağmen ağrı her zaman subjektiftir (17). Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla beraber ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır (18).

Nosisepsiyon; ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyuşal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır (19).

Nosisepsiyon; transdüksiyon (dönüşüm), transmisyon (iletim), modülasyon ve persepsiyon (algılama) olmak üzere dört fizyolojik olayı içermektedir.

• **Transdüksiyon:** Noksiyus stimulusların duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

• **Transmisyon:** Duyuşal sinirler boyunca impulsların nakledilmesidir.

• **Modülasyon:** Çeşitli nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifiye edilmesidir.

• **Persepsiyon:** Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır. Bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır (18,20).

Ağrının anatomofizyolojisini dört grupta incelemek mümkündür:

1. Nosisseptörler ve çevresi

2. Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi

3. Nosisseptif impulsların afferentleri (spinomezensefalik yol )

4. Ağrılı uyarıları değiştiren, inhibe eden supraspinal ve spinal anti-nosisseptif sistemler, serebral korteks

### 1. Nosisseptörler ve çevresi

Nosisseptörler, tüm deri ve derialtı dokularda bulunan serbest sinir uçlarıdır. Sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta ( $\delta$ ) liflerinin son uçlarından oluşur (21). A $\delta$  tipi liflerle medulla spinalise taşınmakta ve ağrının başlangıcında duyduğumuz keskin, iğneliyici ve iyi lokalize edilebilen duyudan sorumlu olmaktadır. A $\delta$  tipi hızlı ağrı liflerinin olası nörotransmitterinin santral sinir sistemindeki eksitatör nörotransmitter olan glutamat olduğu ifade edilmektedir. C tipi yavaş ağrı liflerinin nörotransmitterinin ise hem P maddesi hem de glutamat olduğu ifade edilmekle birlikte, bunlardan başka kalsitonin genine bağlı nöropeptid (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptidler de olduğu bilinmektedir (22).

### 2. Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi

Nosisseptif uyarılar, arka kök ganglionlarındaki bipolar nöronların periferik uzantıları aracılığı ile arka köke, oradan da santral uzantılarıyla medulla spinalise taşınırlar. Ağrı iletiminde “substantia gelatinoza” adını alan laminaların önemli yeri vardır (22).

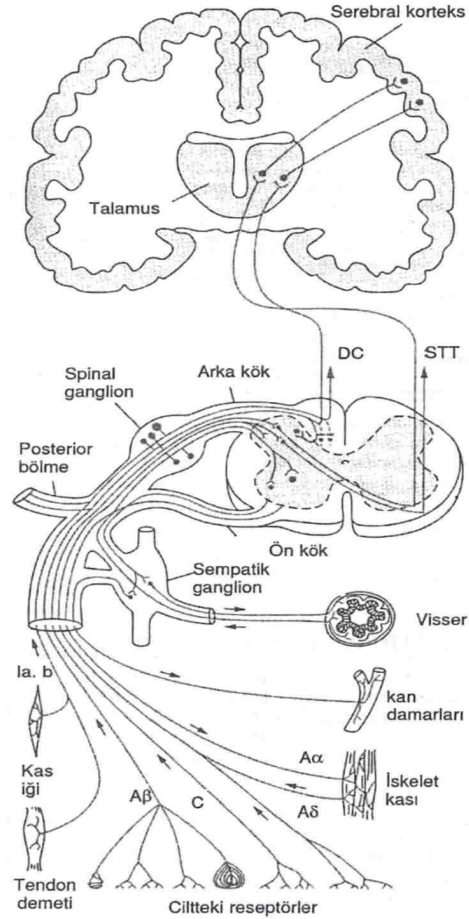
Dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 grupta incelenir:

a) Projeksiyon nöronları

b) Lokal eksitatör ara nöronlar

### c) İnhibitör ara nöronlar

Wall ve Melzack tarafından 1961 yılında ortaya atılan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliğini sürdüren bir teoridir. Bu teoriye göre, periferden gelen yoğun afferent uyarılar nosiseptif impulslarla iletilir. Bu impulslar değerlendirilip, eksitator ara nöronlar ile aktive, inhibitör ara nöronlarla inhibe edilirler. Bu teori, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve dorsal kord stimülasyonu (DKS) gibi geniş çaplı lifleri uyaran tedavi yöntemlerine temel oluşturur (22).



Şekil 1. Ağrı yolakları

### 3. Spino-Mezensefalik Yol

Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları, anterolateral sistem içinde spinoretiküler yola çok yakın olarak yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri maddeye yükselir. Burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır (22).

## **Nosiseptif Çıkıcı Sistemler**

Dorsal gangliondaki ikinci nöronların aksonları, omuriliğin ön beyaz komissüründe çaprazlaşarak spinal kordun anterolateral kadranında yükselirler. Bu sistemde görülen ve dorsal boynuzdan talamusun lateral ve mediyal çekirdeklerine uzanan spino-talamik yol; ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırdedici boyutları ile algılanmasını sağlar. Spino-retiküler sistem ise, korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm durumu yaratmakla görevlidir (23,24).

## **4. Antinosiseptif İnici Sistemler**

Kapı kontrol teorisinden sonra bilim adamları sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiğini söylemişlerdir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (21,22).

## **2.1. AĞRI SINIFLAMASI**

### **2.1.1. Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflaması**

Akut ağrı ve kronik ağrı olarak, ağrının başlama süresine göre yapılan bu sınıflamada; oluşan ağrının daima nosiseptif nitelikte olduğu ve postoperatif ağrının akut ağrı için en iyi örnek teşkil ettiği bilinmektedir. Kronik ağrının ise, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir tablo olması en belirgin özelliğidir (23,25).

#### Akut ağrı

- Postoperatif ağrı
- Posttravmatik ağrı
- Doğum ağrısı
- Yanık ağrısı
- Akut organ disfonksiyonu

#### Kronik ağrı

- Kanser ağrısı
- Sempatik distrofiler
- Postherpetik nevralji

### **2.1.2. Kaynakladığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması**

Somatik, viseral, sempatik ve periferik olarak tanımlanan bu ağrı tipleri farklı özellikler taşımakta ve farklı yollarla taşınmaktadırlar (23,25).

### **2.1.3. Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre Ağrı Sınıflaması**

Nosiseptif ağrı (postoperatif ağrı vb), nöropatik ağrı (diyabetik nöropati vb), deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı vb), reaktif ağrı (myofasial ağrı vb), psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı) (23,25).

## **2.2. AKUT AĞRI**

### **2.2.1. Akut Ağrının Fizyopatolojisi**

Ağrının algılanması, ya doğrudan ağrılı uyarının ya da hasara uğrayan dokudan salgılanan mediatörlerin nosiseptörleri aktive etmesi yoluyla oluşur. Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik değişiklikler (1);

- Doku hasarının olduğu ve ona komşu bölgelerde ağrı algılanmasına bağlı nörohumoral değişiklikler,
- Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler,
- Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler,
- Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya ve rejyonal kan akımında azalmaya yol açan sempatoadrenal sistem değişiklikleridir.

### **2.2.2. Postoperatif Ağrı**

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır (17). Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları erken dönemde %71, 1 hafta sonra %27, 3 ay sonrasında %3 kadar yüksek oranlarda olmaktadır (26).

Postoperatif ağrı akut ağrının farklı bir tipidir ve kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkabilir. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar ve bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider (17).

Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Preoperatif dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Postoperatif komplikasyonların varlığı,
- Perioperatif dönemde uygulanan anesteziik yöntemler,
- Postoperatif bakımın kalitesidir.

Postoperatif ağrıda yukarıda belirtilen birçok faktör rol oynar. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (27). Postoperatif ağrının bir diğer özelliği, cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve nöroendokrin değişikliklerin meydana gelmesidir (2,27).

#### **2.2.2.1. Pulmoner Sistem**

Üst batin ve toraks cerrahisi sonucunda vital kapasite (VC), tidal volüm (TV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve zorlu ekspiratuvar volümde (FEV) azalma gibi pulmoner değişiklikler olur. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyona bağlı ağrı, ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artışı ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucunda pulmoner kompliansta azalma, derin nefes alamama, güçlü öksürememe, bazen hipoksemi, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon hatta atelektazi ve pnömoni gelişir (2,27). Bu şiddetli ağrı ve spazmı gidermek için, epidural lokal anesteziikler, opioidler gibi güçlü analjeziklere ve invaziv girişimlere ihtiyaç duyulur (28).

#### **2.2.2.2. Kardiyovasküler Sistem**

Anesteziik maddeler ve tekniklerin gelişmesiyle intraoperatif hemodinamik stabilite çok iyi sağlansa da postoperatif dönemde miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve aritmiler sonucu gelişen kardiyak disfonksiyon, en sık rastlanan ölüm nedenidir (1).

#### **2.2.2.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem**

Cerrahiye takiben pek çok sebepten bulantı, kusma ve ileus gelişebilir. Somatik ve visseral yapılardan gelen nosiseptif impulslar bu nedenlerin en başında gelmektedir. Ağrı, üretra ve mesanenin motilitesini azaltarak idrar yapmada zorluğa neden olabilmektedir (23).

#### **2.2.2.4. Metabolizma ve Nöroendokrin Sistem**

Ağrılı uyarana suprasegmental refleks yanıtlar, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu, katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artarken anabolik hormonların (insülin ve testesteron) sekresyonu ise azalır (23).

#### **2.2.2.5. Kas İskelet Sistemi**

Postoperatif ağrıya yanıt olarak gelişen segmental ve suprasegmental motor aktivite sonucu oluşan kas spazmı, ağrıyı daha da arttırarak bir kısır döngü oluşturur (23).

#### **2.2.2.6. Psikolojik Yanıtlar**

Postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu ve daha önceki ağrı duyuları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır. Oluşan postoperatif ağrı, kişinin davranışında içine kapanma ve kişiler arası ilişkiden kaçınma gibi bir dizi değişikliğe neden olur ki; örneğin postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösterememe, pulmoner komplikasyonların seyrini kötüleştirir ve hastanede kalış süresini uzatır (2).

#### **2.2.2.7. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri**

Bilgi birikimi yoksunluğu hatta daha kötüsü bilgi birikimine sahip olmamıza rağmen, eğitim, sağlık hizmeti veya diğer sağlık hizmetlerinin başarısızlığı nedeniyle birçok insan postoperatif dönemde ağrı çekmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, hasta memnuniyetini sağlamalı, hastanede kalış süresini ve postoperatif dönemde hastanın iyileşme dönemini kısaltmalıdır. Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir (2,3):

##### **2.2.2.7.1. Opioid Uygulanması**

- Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- İntramüsküler enjeksiyon
- İntravenöz enjeksiyon

intermitan bolus  
sürekli infüzyon

- Subkutan enjeksiyon
- Oral
- Rektal
- Sublingual
- Oral, transmukozal
- İntranazal
- Transdermal
- Epidural

#### **2.2.2.7.2. Nonopioid Uygulanması**

- Parasetamol (oral, rektal, i.v.)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v., intraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)

#### **2.2.2.7.3. Bölgesel Yöntemler**

- Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- Kaudal blok

#### **2.2.2.7.4. Nonfarmakolojik Yöntemler**

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

#### **2.2.2.7.5. Psikolojik Yöntemler**

### **2.3. NÖROPATİK AĞRI**

Bir nöral disfonksiyon bulgusu olduğu kabul edilen nöropatik ağrı, sağlıklı normal primer afferentlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan, organizmayı tehdit eden tehlikeleri haber vererek, onu korumaya yönelik nosiseptif ağrıdan farklıdır (15).

### **2.3.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları**

Nöropatik ağrının ortaya çıkışında periferik sensitizasyon, ektopik deşarjlar, santral sensitizasyon ve inhibitör kontrollerin kaybı olmak üzere dört mekanizma söz konusudur (15).

#### **2.3.1.1. Periferik sensitizasyon**

Periferik siniri etkileyen hastalıklar, demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açmaktadır. Demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücrelerinin gelmesi yanısıra, nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon yanıtı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, bradikinin, CGRP, noradrenalin ve histamin salgılanmasına yol açmaktadır (29).

#### **2.3.1.2. Ektopik deşarjlar**

Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca yayılan ektopik uyarılar voltaja-duyarlı Na<sup>+</sup> kanal proteinlerinin bölgesel birikimine bağlıdır. Sodyum kanal proteinlerinin birikimi ile aksiyon potansiyel eşiği düşer, akson membranında yaralanma sonucu yeniden yapılanma gerçekleşir ve sonuçta aksonun zedelendiği yerde membran hipereksitabilitesi meydana gelir. Bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara duyarlılık artar (29).

#### **2.3.1.3. Santral sensitizasyon**

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktardaki duyuşal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar (29).

#### **2.3.1.4. İnhibitör kontrollerin kaybı**

Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma, spinal kord seviyesinde segmenter, supraspinal oluşumlar seviyesinde supraspinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görölmektedir (29).

### **2.3.2. Nöropatik Ağrı Semptomları**

Nöropatik ağrının oluşumunda ve devamlılığında rol oynayan fizyopatolojik değişiklikler nöropatik ağrıya özün özellikler kazandırmıştır (1,25).

- **Spontan Ağrı:** Bir uyarı olmadan oluşun zonklayıcı, yanıcı, keskin ağrıdır.

- **Parestezi:** Kendiliğinden veya bir uyarana meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duyulardır (uyuşukluk gibi). Bu duruma duyu kaybı eşlik edebilmektedir.
- **Dizestezi:** Kendiliğinden veya bir uyarana meydana gelen anormal ağrıyı tanımlamaktadır (hoş olmayan yanma ve karıncalanma gibi).
- **Hiperestezi:** Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.
- **Allodini:** Ağrısız uyarılara verilen ağrı cevabıdır. Allodini mekanik ve termal uyarılarla ortaya çıkmaktadır.
- **Hiperaljezi:** Periferik reseptörlerin sensitizasyonuna bağlı olup ağrılı uyarana verilen yanıtın artışıdır ve lezyon bölgesinde gelişir.

### 2.3.3.Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrı, periferik ya da santral sinir sistemindeki primer bir hasarlanmaya bağlı olabilir. Bu nedenle, klinik sınıflandırma yaparken hasarlanma bölgesine göre, “santral nöropatik” ve “periferik nöropatik” olarak adlandırılabilir (30).

**Tablo 1.** Nöropatik ağrı nedenleri (30)

Periferik nöropatik ağrı nedenleri	Santral nöropatik ağrı nedenleri
*Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı poliradikülönöropati	*Toksik maruziyete bağlı nöropati
*Alkolizme bağlı polinöropati	*Trigeminal nöralji
*Kemoterapiye bağlı polinöropati	*Posttravmatik nöralji
*Kompleks bölgesel ağrı sendromu	*Spinal stenozaya bağlı kompresif miyelopati
*Tuzak nöropati	*HIV miyelopatisi
*HIV enfeksiyonuna bağlı nöropati	*Multipl skleroza bağlı ağrı
*İyatrojenik nevralsi	*Parkinson hastalığına bağlı ağrı
*Sebebi bilinmeyen duysal nöropati	*İskemi sonrası miyelopati
*Sinir basısı veya tümör infiltrasyonu	*Radyasyon sonrası miyelopati
*Nutrisyonel yetmezliğe bağlı nöropati	*İnme sonrası ağrı
*Ağrılı diyabetik nöropati	*Travmatik medulla spinalis hasarı ağrısı
*Ekstremitenin fantom ağrısı	*Siringomiyeli
*Postherpetik nöralji	
*Postradyasyon pleksopatisi	
*Radikülöpati	

#### **2.3.4. Nöropatik Ağrı Tedavisi**

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farmakoterapötik stratejiler, deneysel kanıtlar ve bazı klinik çalışmalara dayandırılmıştır (6-8).

Dworkin ve ark.'nın (31) 1997 ve 2007 yılları arasındaki nöropatik ağrı yönetimi konusundaki tüm makaleleri tarayarak ve çalışmacı deneyimlerinden de yararlanarak oluşturdukları bildiri nöropatik ağrı tedavisi üç basamaktan oluşmaktadır.

##### **2.3.4.1. Birinci Basamak Tedavisi**

1. Trisiklik antidepresanlar (TCA); desipramin, nortriptilin
2. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI); venlofaksin, duloksetin
3. Kalsiyum kallarının  $\alpha 2$  ligandı; gabapentin, pregabalin
4. Topikal lidokain

##### **2.3.4.2. İkinci Basamak Tedavisi**

1. Opioid agonistler; morfin, oksikodon, metadon, levorfanol
2. Tramadol hidroklorür

##### **2.3.4.3. Üçüncü Basamak Tedavisi**

1. Antiepileptikler; karbamezepin, lamotrijin, okskarbazepin, topiramet, valproik asit
2. Antidepresanlar; bupropion, sitolopram, paroksetin
3. Meksiletin, NMDA antagonisti, topikal kapseisin

Nöropatik ağrının yönetiminde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesi olmasına karşın, monoterapi ile nöropatik ağrılı hastaların yalnızca % 70'inde yanıt alınmaktadır (32,33). Nöropatik ağrı birçok ağrı sendromuyla birlikte olabilir ve konvansiyonel analjezik tedavilere zor yanıt verdiği için iki ya da daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına gereksinim duyulabilir (31,33).

## **2.4. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ**

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrı değerlendirilmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, ilgili semptomları ve duygusal etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranışlar, renk değişikliği önemlidir (2,17).

### **2.4.1. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler**

Ağrı şiddetinin yanında, ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde kullanılmaktadır (17).

#### **2.4.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)**

Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazar. Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde uyuklu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (2, 34, 35).

#### **2.4.1.2. Kategori Derecelendirme Skalaları**

Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden oluşur. Örneğin tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler sıralanır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta, ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur (2,34).

#### **2.4.1.3. Sayısal Derecelendirme Skalaları (Nümerik Rating Skala-NRS)**

Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı, 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder (34).

## **2.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler**

### **2.4.2.1. Mc Gill Ağrı Anketi (Mc Gill Pain Questioner-MPQ)**

Ağrıyı sensoriyel, affektif ve değerlendirme yönünde inceleyen 20 takım soru içerir. Hastalara ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımın içindeki ağrıyı en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemeleri söylenir. Verilen yanıtlara göre toplam puana ulaşılır (34).

### **2.4.2.2. MPQ' nun Kısa Formu (SF-MPQ)**

Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir yöntemdir. Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, rol (fiziksel, duygusal), akıl sağlığı, sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir (34).

### **2.4.2.3. West Haven- Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri**

MPQ'ya göre daha kısa ve klasik sorular içeren, psikometrik yaklaşımla ağrı ölçen bir metoddur (34).

### **2.4.2.4. Ağrı Günlüğü**

Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranışının modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir (34).

Ayrıca, ağrının daha objektif değerlendirilebilmesi için solunum fonksiyon değişiklikleri, biyokimyasal testler ve EEG de kullanılabilir (2).

## **2.5. TORAKOTOMİ SONRASI AĞRI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

Toraks cerrahisinde posterolateral torakotomi için cilt insizyonu genellikle sırtta ikinci ve üçüncü dermatom seviyesinden başlar ve öne doğru yedinci dermatomu kapsayan bir kavis çizerek uzanır. Latissimus dorsi, serratus anterior, pektoralis major ve interkostal kaslar kesilir. İnterkostal aralıkta kullanılan metal ekartörler kostalara dayanır. Kostalar kırılıp, periostları ayrılabilir ve kosta-transvers ligament kesilebilir. Operasyon sırasında omuz eklemi fazla gerilebilir. Operasyon sonunda bir veya daha fazla göğüs tüpü, göğüs duvarındaki insizyonlardan yerleştirilmektedir. Dolayısıyla; toraks cerrahisi sonrasında şiddetli akut bir ağrının ortaya çıkması, beklenen bir durumdur. Bu ağrı yumuşak doku zedelenmesi ve inflamasyonu, kemik ve eklem travması ve visseral hasarlardan kaynaklanan çok orjinli bir ağrıdır. Posterolateral

torakotomi, en ağrılı toraks girişimidir. Median sternotomide ise postoperatif ağrı çok daha azdır ve bu girişimde bazı intratorasik yapılara ulaşmak daha zordur (36).

Torakotomi sonrası ağrı  yolla iletilir; göğüs duvarındaki yapılardan ve plevranın büyük kısmından çıkan uyarılar interkostal sinirlerle; diyafragmatik plevradan kaynaklanan uyarılar, frenik sinirle; akciğer, mediastinum ve mediastinal plevradan çıkan uyarılar ise nervus vagus yoluyla taşınır (36).

### 2.5.1. Torakotomi Sonrası Ağrının Solunum Sistemi zerine Etkileri

Torakotomiyi takiben tüm hastalarda respiratuvar volümlerde major değişiklikler meydana gelmektedir (37). Akciğer volümlerindeki azalmanın ana nedeni ise, akciğer ünitelerinde postoperatif ağrıya bağlı reekspansiyon yetersizliği veya kollapse (38).

st abdominal ve toraks cerrahisi sonrası pulmoner disfonksiyon, insizyonla başlayarak 7-14 gün sürmektedir. En önemli değişiklik postoperatif 16. saatte başlayan, 24-48. saatte zirveye ulaşan ve bir hafta süren FRC'deki azalmadır (38).

### 2.5.2. Torakotomi Sonrası Solunum Disfonksiyonu Nedenleri

**Tablo 2.** Torakotomi Sonrası Solunum Disfonksiyonu Nedenleri (37)

Hastanın preoperatif durumu	Cerrahinin etkileri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara yks</li><li>• Bronkospazm</li><li>• Azalmış akciğer fonksiyonları</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ağrı</li><li>• Alveol sayısında azalma</li><li>• Göğüs duvarı fonksiyonlarında azalma</li></ul>
<b>Rezidüel anestezi ajanlarının etkileri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış pulmoner emboli riski</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış ksrk</li><li>• Oksijen ve karbondioksite azalmış yanıt</li></ul>	<b>Multipl etyolojik faktrler</b>
<b>Analjezik ajanlarının etkileri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış FEV<sub>1</sub></li><li>• Azalmış FRC</li><li>• Artmış kapanma kapasitesi / FRC oranı</li><li>• Ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Derin nefes alamama</li><li>• Artmış sedasyon</li></ul>	

### **2.5.3. Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisi**

#### **2.5.3.1.Sistemik Analjezi**

- Opioidler
- Nonsteroid antiinflamatuvarlar
- Ketamin

#### **2.5.3.2. Reiyonal Analjezi**

- İnterkostal blok
- İntraplevral blok
- Paravertebral blok
- Epidural (torasik veya lumbal) blok
- Kriyoanaljezi (39)

#### **2.5.3.3. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)**

Posterolateral torakotomilerden çok kostotomi ve sternotomi operasyonları sonrası ağrı kontrolünde kullanılmaktadır (40).

#### **2.5.3.4. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA, PCA)**

#### **2.5.3.5. Preemptif Analjezik Uygulama**

Rejyonel veya sistemik analjezikler cerrahi işlem başlamadan önce uygulanarak ağrı yollarının santral sensitizasyonunu önlediği böylece analjezik gereksiniminin azaltıldığı bir yöntemdir (20).

### **2.6. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ**

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ventilasyon, diffüzyon ve diğer bileşenlerin değerlendirilmesini sağlar ve bu testlerin ölçümünde kullanılan cihazlara “spirometre” denir. Bu testler akciğer hastalığının varlığını saptamak, akciğer fonksiyon bozukluğunu ve bu bozukluğun derecesini göstermek ve uygulanan tedavi etkinliğini izlemek amacıyla kullanılırlar (41).

Spirometrik değerler; belli bir yaş, boy ve cinse ait normal beklenen değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir. Genel olarak SFT, istirahatteki ve hareketli dönemdeki akciğer volümleri basit spirometrik testler olarak isimlendirilirler (41).

### 2.6.1. İstirahatteki Akciğer Volümleri

- **Vital kapasite (VC):** Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla çıkarılabilen gaz volümüdür.

- **Tidal volüm (TV):** Sakin solunum esnasında akciğerlere giren ve çıkan hava volümüdür. Ciddi restriktif akciğer hastalıklarında, göğüs duvarı hastalıklarında ve solunum merkezi depresyonlarında azalır.

- **İnspirasyon yedek volümü (IRV):** Normal inspirasyondan sonra alınabilen maksimum gaz volümüdür. Gebelerde artar, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında ise azalır.

- **Ekspirasyon yedek volümü (ERV):** Normal ekspirasyondan sonra çıkarılabilen hava volümüdür. VK' deki artma ve azalmalarla değişkenlik gösterir.

- **Rezidüel volüm (RV):** Maksimum ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan gaz volümüdür.

- **İnspiratuar kapasite (IC):** Normal ekspirasyon sonu düzeyden itibaren maksimum inspirasyonla akciğerlere alınabilen hava volümüdür.

- **Total akciğer kapasitesi (TLC):** Maksimum inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan tüm hava volümüdür.

- **Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC):** İstirahat ekspirasyon seviyesinde akciğerlerdeki gaz volümüdür (41).

### 2.6.2. Basit Spirometrik Testler

- **Zorlu vital kapasite (FVC):** Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı ekspirasyonla dışarı atılan total hava volümü olup, sağlıklı kişilerde FVC, VC'ye eşittir. Havayolu obstrüksiyonu olanlarda ise VC'den düşüktür.

- **Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>):** Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan volmdr. FEV<sub>1</sub>/FVC, obstrüktif- restriktif ventilatuar bozuklukların değerlendirilmesinde önem taşır.

• **Zorlu ekspiratuar akım %25-75 değeri (FEF<sub>%25-75</sub>):** Zorlu ekspirasyonun ilk (%25) ve son (%75)'inin orta bölümleri arasındaki akım hızıdır. Havayollarındaki obstrüksiyonu erken dönemde gösteren, özellikle orta ve küçük havayollarına en duyarlı, en önemli parametredir.

• **Maksimal ekspiratuar akım (MEA):** Ekspirasyonda hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır. Büyük havayollarındaki (trakea, ana bronşlar gibi santral havayolları) obstrüksiyonu gösteren parametredir.

• **Kapanma volümü ve kapanma kapasitesi (CV ve CC):** Küçük havayollarındaki fonksiyon bozukluklarını erken evrede saptamada kullanılırlar.

• **Diffüzyon kapasitesi (DC):** Herhangi bir gazın bir birim zaman içinde (1 dk), belirli bir basınç (1 mmHg) farkıyla alveoler kapillerden geçen miktarı olup, vücuda giren oksijen ile atılan karbondioksitin esas göstergesidir (41).

## 2.7. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA, PCA)

Genel bir kavram olarak ele alındığında; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla önceden programlanan dozda ilacın verilmesini sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon yöntemi; Hasta Kontrollü Analjezi (HKA, PCA) olarak tanımlanabilir (42).



**Resim 1.** HKA Cihazı

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, intramuskuler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir (42).

Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazları olası komplikasyonlardan korumak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını engelleyen ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır (43).

### **2.7.1. HKA Tarihçesi**

Sechzer'in 1961 yılında feedback mekanizmasıyla analjezik dozunu hastanın kendi kendine aracısız alabilmesi için bir sistem geliştirmesiyle HKA cihazlarının prototipi ortaya çıkmıştır. Cardiff Palliator cihazı ilk HKA cihazıdır. HKA 1980'lerin ortasında postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (43).

### **2.7.2. HKA Güvenilirliği ve Etkinliği**

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Bu yöntemde analjezik ilacı, hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (43).

### **2.7. 3. HKA'da Kullanılan Kavramlar**

HKA kullanımında öncelikle cihazların iyi tanınması ve kullanılacak pompalardaki tanımların iyi anlaşılması gerekir. HKA uygulamalarında en sık kullanılan tanımlar;

- Yükleme dozu
- Bolus dozu
- Kilitli kalma süresi
- Limitler
- Bazal infüzyon (43)

#### **2.7.3.1. Yükleme Dozu**

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse, yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir (42,43).

### 2.7.3.2. Bolus Doz

Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır. Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz %10-21 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz %10-21 oranında azaltılmalıdır (42, 43).

### 2.7.3.3. Kilitli Kalma Süresi

HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir (42,43).

### 2.7.3.4. Limitler

Limitler HKA cihazında emniyeti sağladığı için 1 veya 4 saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (43).

### 2.7.3.5. Bazal İnfüzyon

HKA'nın sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır (43).

### 2.7.3.6. Program Seçimi

HKA'de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır.

- Bolus doz
- Bazal infüzyon
- Bolus ve bazal infüzyon
- Bolus ve aralıklı infüzyon

En popüler olanı sadece **bolus dozdur**. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı; hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir (42).

### 2.7.3.7. Hasta Seçimi

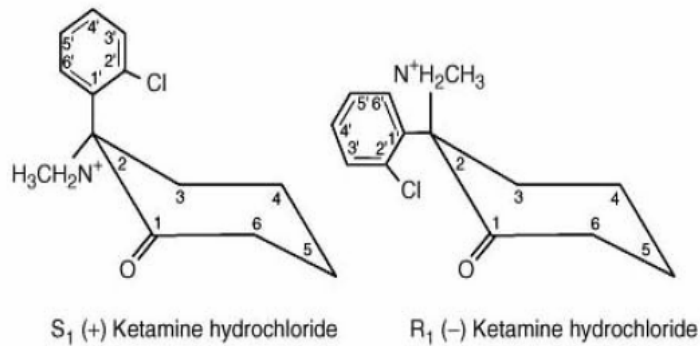
HKA; majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir. Ancak; cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca allerjisi olanlarda, postoperatif analjezinin oral analjeziklerle tedavi edilebildiği hastalarda HKA endikasyonu yoktur (42).

### 2.7.3.8. Monitörizasyon

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA'nın temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmasıdır. Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Bundan daha önemlisi uyuduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaktırlar. HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa, birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir (43).

## 2.8. KETAMİN

Ketamin, 1961 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanım için serbest bırakılmıştır. 1997 yılında S-(+) ketamin klinik uygulamaya sokulmuştur (44)



Şekil 2. Ketaminin Kimyasal Yapısı

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezi maddesidir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziğin aksine depresan etkisi yoktur. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisi kesilmiş, tipik bir kateleptik durumdadır (44).

### **2.8.1. Kimyasal Özellikleri**

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksano hidroklorid'dir. Molekül ağırlığı 274,2'dir. Rasemik karışım olarak kullanılır, fakat S- formunun R-formundan üç kat daha fazla analjezik güce sahip olduğu gösterilmiştir. Suda ve alkolde çözünür. Beyaz toz olarak sentez edilir ve şeffaf solüsyon olarak kullanıma sunulur (%1 veya %10'luk solüsyonlar halindedir), pH değeri 3,1-1,1'tir (44).

### **2.8.2. Farmakokinetik özellikleri**

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp intravenöz enjeksiyon sonu kısa sürede kan beyin bariyerini aşır beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2.1-4 saatir (44).

### **2.8.3. Metabolizması**

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P410'a bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. İkinci metaboliti hidroksinorketamin'dir.

Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukronid derivelerine konjuge edilirler ve %91 idrarla, %4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar (44).

### **2.8.4. Etki Mekanizması**

İlk olarak beyindeki assosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu, beyin bu iki bölgesi "dissosiyatif" olmaktadır (44,45). Bu nedenle ketaminin yaptığı anesteziye "dissosiyatif anestezi" denmektedir. İlacın verilmesinden sonra, dissosiyatif-kateleptik devreye girilirken hastanın gözleri açılır,

horizontal veya vertikal nistagmus görülebilir. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izoledir, yani beyin afferent uyarıları değerlendirip uygun cevabı veremez. Psikolojik olarak ağırlıksızlık ve uzayda uçma hissi vardır. Ketamin'in oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuz nöronlarını da etkilemektedir (44,45).

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi sellüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte, kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Opioid reseptörlerine etki ederek analjezik ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi semptomatik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu kabul edilmektedir (7,44).

### **2.8.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

**Kardiyovasküler sisteme etkileri:** Ketamin kardiyovasküler sistem üzerine uyarıcı etkisi olan tek intravenöz anesteziiktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı %30 artar, bu artış 20-30 dakika içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Genel durumu bozuk, yüksek risk taşıyan hastalarda veya kalp hastalarında depresyon hakim olabilir ve hipotansiyon gelişebilir (46). Genellikle aritmi yapmamasına rağmen, miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığı için ciddi koroner arter hastalarında kullanılmamalıdır (45).

**Solunum sistemi üzerine etkileri:** Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO<sub>2</sub>'e cevabı değiştirmez. Başlangıçta solunumda geçici ve hafif depresyon olur. Ancak hava yolu açıktır. Bronkodilatör etkisi vardır (44). Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (44,46).

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike; trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu, üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır (45,46).

**Santral sinir sistemi üzerine etkileri:** Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Yağda yüksek erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini aşar ve 30-60 saniye içinde etkisi gözlenmeye başlar. Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolurlar. Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını %60'a kadar artırarak kafa içi basıncını yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (44,45).

**Kas iskelet sistemi üzerine etkileri:** Anestezi yüzeyel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tübokurarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür (44,45).

**İmmün sistem üzerine etkileri:** İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir (44,45).

**Diğer sistemler üzerine etkileri:** Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekeri %12 oranında yükseltmektedir. Bazı vakalarda gözyaşı salgılanması ve terleme meydana gelmektedir. Göz reaksiyonları ilginç bir sıra izler. İndüksiyonun hemen ardından gözler kapanır. Fakat bir dakika sonra açılır ve nistagmus görülür. Gözlerin kapanması analjezinin hafiflediğinin işareti olabilir. Göz içi basıncında hafif yükselme, postoperatif dönemde diplopi yapabilir. Ketamin infüzyon anestezisinden sonra bazı hepatik fonksiyon testlerinde; örneğin alaninaminotransferaz (ALT) ve gamaglutamiltransaminaz (GGT)'da geçici yükselme olabilir. Porfiriyalı hastalarda güvenle kullanılabilir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığını ve gücünü

arttırır (45). Dokular tarafından çok iyi tolere edilir. Bu özellik ketaminin i.m. yolla da tam olarak etki yapmasını sağlayarak, damar bulmanın güç olduğu durumlarda ketamine önemli bir üstünlük kazandırır (44,46).

### **2.8.6. Klinik kullanımı**

Ketamin genel anestezi bir ajan olmakla birlikte aynı zamanda NMDA reseptörlerinin nonkompetitif antagonistidir. Bunun yanı sıra mü ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) ve kappa ( $\kappa$ ) opioid reseptörleri ile etkileşmesi nedeniyle analjezik etkinliği bilinmektedir (8,44).

Bazı raporlarda da ketaminin periferik mekanizmalar üzerinden lokal anesteziğin etkilerini arttırabileceği belirtilmiştir (47);

- Kısa süreli vücut yüzeyi ile ilgili cerrahi müdahaleler (yanık pansumanları gibi)
- Hipotansif hastalarda i.v. anestezi indüksiyonunda
- Bronkospastik hava yolu hastalıklarında
- Valvüler iskemik kalp hastalıklarında
- Ağrılı blok uygulamalarında
- Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemelerde)
- Şoktaki hastalarda

### **2.8.7. Doz ve Uygulama**

Analjezi amacıyla intratekal, epidural ve oral yol tanımlanmıştır (44,46). Epidural uygulamayı takiben fazla lipofilik olan ketamin hızla serebrospinal sıvıda olduğu gibi plazmada da dağılır (45). Doz aralığı i.v. uygulama için 1-2 mg.kg<sup>-1</sup>, i.m. uygulama için 1-10 mg.kg<sup>-1</sup>'dir. İntravenöz uygulama ile etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 1-10 dakika sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezi etkisi 2 saat sürer, i.m. uygulama ile 2-6 dakikada anestezi sağlanır ve etkisi 10-30 dakikada sona erer (44).

### **2.8.8. Kontrendikasyonları**

İskemik kalp hastalıkları, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyon, intrakraniyal veya intraoküler basıncı yüksek olan hastalar, epilepsi, hipertiroidi ve psikiyatrik hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (7,44). Üst solunum yollarının

duyarlılığını artırdığı için ağız, farenks veya hava yolu operasyonları için uygun bir ajan değildir (7).

## 2.9. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle, onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir (48).

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek gösterirler. EOS merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden ve de endojen opioid peptidlerden meydana gelir. EOS'nin harekete geçişi değişik şekillerde olur. Endojen opioid peptidlerin salınmasıyla, reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun artırılması ile ya da opioid agonistlerin verilmesi ile aktive olabilir. Önceleri opioid reseptörlerinin sadece merkezi sinir sisteminde buldukları sanılmaktaydı. Daha sonraki çalışmalar bunların arka kök ganglionları, endokrin hücreler ve immun sistemde de bulduklarını göstermiştir. Opioidler antinösetif etkilerini supraspinal, spinal ve periferik bölgelerde bulunan opioid reseptörleri üzerinde gösterirler. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (Tablo 3) (48).

**Tablo 3.** Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

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

\*: Endojen opioid

### 2.9.1. Opioidlerin Sınıflaması

- **Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri:** Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfon
- **Yapay opioidler:** Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, levo-alfa-asetilmetadol
- **Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler:** Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin
- **Antagonistler:** Naloksan, naltreksan (48).

Kimyasal yapı olarak fenantren alkaloidi olan morfin, diğer tüm opioidlerin etki gücü açısından karşılaştırıldığı prototip opioid agonistidir (49,50).

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Ancak opioidlerin çoğu ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu, ilaçların ilk geçişte önemli oranda hepatik biyotransformasyona uğramalarından dolayıdır. Opioidler kanda değişik proteinlere bağlanmaktadır (albümin ve  $\alpha 1$  glikoprotein). Plazma protein düzeyleri düşük olan hastaların ilaç etkisine duyarlılığı artmıştır. Temel olarak eliminasyonda majör rol böbreğe ait olduğu için, renal yetmezlikli hastada birikim olabilir (48).

### 2.9.2. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

**Kardiyovasküler sistem:** Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını arttırma eğilimindeyken, yüksek dozlarda morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil vagus aracılı bradikardiye neden olurlar. Meperidin dışında opioidler kardiyak kontraktileti deprese etmezler (48).

**Solunum sistemi:** Özellikle solunum hızını deprese ederler. Histamin bağımlı bronkokonstrüksiyona neden olabilirler. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler (49). Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskırlar (48).

**Serebral etkileri:** Genel olarak opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Yüksek dozlarda EEG de yavaş delta

aktivitesi oluştururlar. EEG aktivasyonu özellikle meperidine özgüdür. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması yüksek oranda bulantı ve kusmadan sorumludur (48,49).

**Gastrointestinal sistem:** Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Konstipasyona neden olabilir. Oddi sfinkterinde gelişen kontraksiyonu sonucunda bilier kolik oluşabilir. Naloksan kusma merkezinde opioidlerin etkisini ortadan kaldırsa bile kemoreseptör trigger zonu etkilemez, hatta bulantıyı başlatabilir. Ama gastrik boşalma üzerine opioid etkiyi tamamen ortadan kaldırabilir (48,49).

**Endokrin sistem:** Cerrahi uyarıya stres yanıtı baskılar (48,49).

**Sedasyon:** Sedasyon tüm opioidlerle oluşabilir ve doza bağımlıdır. Akut ağrı için opioidlere bağımlılık nadir görülen bir durumdur (48).

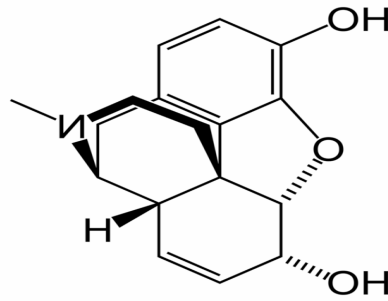
**Genitoüriner sistem:** Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır. Mesane tonusu azalır, idrar retansiyonuna yol açarlar. Opioidler periferik ve santral etkileri ile uterus tonusunu azaltırlar (48,49).

**İmmün sistem:** Morfin, insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır (49).

**Deri:** Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salıvermesine bağılı olabilir (48).

### 2.9.3. Morfin

Morfin afyondan ya da kurutulmuş haşhaş meyva kapsülünden hazırlanan konsantreden ekstraksiyonla elde edilir. Sülfat tuzu veya morfin HCL şeklindedir (49).



Şekil 3. Morfinin Kimyasal Yapısı

Prototipik güçlü bir  $\mu$  reseptör agonistidir ve  $\kappa$  ve  $\delta$  reseptörlerine de affinitesi vardır (48). Oral, rektal, parenteral ve spinal kullanım için formları mevcuttur. Oral alındığında önemli oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Karaciğer ve böbrek morfin metabolizmasının ana merkezleridir, ancak diğer organlarda da metabolize olur. Ana metabolitleri, morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'dir. Yapılan hayvan çalışmalarında, morfin-3-glukuronidin opioid bağlı nörotoksitesinin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Diğer metaboliti olan, morfin-6-glukuronid de güçlü bir opioid agonistidir. Glomeruler filtrasyon yoluyla atıldığı için renal bozukluğu olanlarda birikerek opioid toksisitesine yol açabilir. Morfinin yaklaşık 1/3'ü plazma proteinlerine bağlanır. Renal fonksiyonlar normal ise plazma yarı ömrü ortalama 2-3 saattir. Analjezi süresi ise ortalama 4-6 saattir. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Nosiseptif ağrı morfine çok iyi yanıt verirken, nöropatik ağrının opioidlere yanıtı azdır (51).

En ciddi yan etkileri ise solunum ve dolaşım depresyonudur. Morfin solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Solunum depresyonu nedeniyle vücutta biriken karbondioksit bağli olarak, asidoz, beyin damarlarında vazodilatasyon ve BOS basıncında artma olur. Morfin verilen kimselerin %90'ında uyuşukluk hali ve sedasyon oluşur. Sedasyon yaşlılarda daha belirgindir. Antikonvülsan etkisi yoktur, aksine konvülsan ilaçlara karşı duyarlılığı artırır. Öfori veya disfori yapabilir. Bulbustaki öksürük refleksini deprese eder, güçlü antitusif etkiye sahiptir. Sık görülen bir yan etki idrar retansiyonudur (48,52).

Morfin, dördüncü ventrikül tabanında area postremadaki kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek bulantı ve kusma yapar. Mutad dozlarda bile hipotansiyon yapabilir. Hipotansif etkisi kısmen histamin açığa çıkarmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağli olabilir. Hipovolemik durumlarda, morfinin hipotansif etkisi belirginleşir ve tehlikeli olabilir. Santral etkisi ile gözde miyozis yapar. Hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder. ACTH salınımını inhibe eder. Mide boşalmasını geciktirir. Spazmojenik etkisi vardır. Konstipasyona neden olabilir. Safra koliği oluşturabilir (48,52).

### **3. HASTALAR ve YÖNTEM**

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurul (01-03-2011 tarih ve 2011/115 sayılı) onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntem hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı. Klinik çalışmamızda lokal etik kurallara ve Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya, EÜTF Merkezi Ameliyathanesinde elektif torakotomi uygulanacak olan, Amerikan Anestezi Topluluğu (ASA) kriterlerine göre grup I-III, 18-65 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Kontrolsüz hipertansiyon varlığı, diabetes mellitus varlığı, kronik ağrı nedeniyle sürekli analjezik ilaç kullanımı öyküsü, psikiatrik rahatsızlık, opioid bağımlılığı, ciddi karaciğer-böbrek yetmezliği, çalışmada kullanılan ilaçlara allerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Preoperatif vizit aşamasında bütün hastalar, vizuel analog skala (VAS), hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı (HospiraPain Management Pump, HospiraLab, Lake Forest, IL 60045 USA) ve spirometri cihazının (MIR SPIROBANK Spirometry, İTALYA) kullanımı konusunda bilgilendirildi.

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde çizginin en solu ağrısızlığı (0), en sağı ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı (10) gösteren VAS kullanıldı.

Hastalara el sırtından 20 Gauge i.v. kanül yerleştirilerek 2 ml.kg.<sup>-1</sup>saat %0.9 serum fizyolojik (SF) solüsyonu gidecek şekilde başlandı. Operasyondan en az 8 saat önce oral alımları kesilen hastalara farmakolojik premedikasyon uygulanmadı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), non-invaziv kan basıncı (TA), elektrokardiografi (EKG) ve solunum sayısı (SS) monitörize edildi.

Ameliyat odasında, bütün hastalara preoksijenasyon uygulamasından sonra, anestezi indüksiyonu için, propofol 2-2.5 mg.kg<sup>-1</sup> (Propofol %1) ve fentanil 2 µg.kg<sup>-1</sup> (Fentanyl) uygulandı ve roküronyum bromür 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> (EsmeronR) ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra, çift lümenli endobronşiyal tüp (erkekler için 39-41 Fr (French), kadınlar için 32-36 Fr tüp ile) ile orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Hastaların monitörizasyonu ve ventilasyonu elektronik donanımlı anestezi cihazı ile (AMS 200) sağlandı.

Anestezi idamesinde sevofluran %1-1.5 (SevoraneR), oksijen (%50) / hava (%50) karışımı ile sağlandı. Ek fentanil, ortalama arter basıncı (OAB) veya KAH indüksiyon öncesi değerinin %20 fazlası olduğunda, 1 µg.kg<sup>-1</sup> dozunda i.v. olarak uygulandı ve nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç gereksinimi cerrahi işlem süresince standart monitorizasyona ek olarak kaydedildi. Santral venöz basınç (SVB) ve saatlik idrar takibi yapıldı. Operasyon sonunda intraoperatif tüketilen toplam fentanil dozu kaydedildi.

Hastalar randomize olarak yazı-tura yöntemi ile gruplandırıldı. Çalışmada uygulanacak ilaç infüzyonunun hazırlığı, intraoperatif takipte yer almayan bir anestezist tarafından yapıldı. Çalışma grubundaki hastalara (Grup I), cerrahi insizyondan önce 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin (Ketalar) 10 cc SF ile sulandırılıp bolus dozda verildikten sonra infüzyon pompası ile 250 ml SF (Medifleks 250 ml) içine 500 mg ketamin ilave edilerek, (1 cc = 2 mg ketamin olacak şekilde), 2 µg.kg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> dozunda infüzyona başlandı, cerrahi süresince ve postoperatif olarak 24 saat devam edildi.

Kontrol grubuna (Grup II), çalışma grubundaki ketamin uygulamasıyla aynı olacak şekilde benzer zaman ve volümlerde SF uygulandı. Her iki gruptaki hastalara

uyanmadan 15 dakika önce, 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> morfin HCl (Morphine) bolus olarak i.v. verildi.

Cerrahi işlem bittikten sonra, anestezi idamesine son verildi ve rezidüel blok 0.04 mg.kg<sup>-1</sup> neostigmine (Neostigmine) ve 0.02 mg.kg<sup>-1</sup> atropin (Atropin Sülfat) ile geri çevrildi (toplam doz 2.5 mg neostigmine, 1 mg atropin olacak şekilde verildi). Orofaringeal sekresyonlar, ekstübasyon öncesi aspire edilerek temizlendi. Hastanın spontan solunumu yeterli tidal volüme ulaşınca ve yeterli kas derlenmesi sağlandıktan sonra trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi. Hastalara daha sonra 5 dakika yüz maskesi ile %100 oksijen verildi.

Hastalar derlenme ünitesine alındıktan sonra her iki gruptaki hastalara; HKA, Morfin HCl ml'de 0.5 mg olacak şekilde SF ile toplam 250 ml volümde hazırlanıp; 1 mg bolus doz, kilitli kalma süresi 15 dk ve bazal dozu 1 mg infüzyon olacak şekilde programlanarak, hasta kontrolünde başlatıldı. Hastalar, postoperatif bir saat ayılma ünitesinde takip edildikten sonra Aldrete Derlenme Skorlamasına (Tablo 4) (53) göre değerlendirilerek skor 9 veya daha yüksek olduğunda göğüs cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildi. Hastalar burada 24 saat boyunca monitorize olarak takip edildi. Her iki grubun HKA'den analjezi istekleri morfin tüketimi ve ek analjezik gereksinimi kaydedildi.

Hastaların postoperatif VAS skorları, 0-2. saat, 2-6. saat, 6-12. saat, 12-24. saatlerde değerlendirilerek kaydedildi. Hastaların HKA cihazından yapılan istek sayısına bakılarak postoperatif değerlendirmeler sırasında; VAS > 4 olduğunda ilk olarak Deksketoprofen (Aerveles) 100 ml SF ile i.v. yavaş infüzyon olarak, bir sonraki değerlendirmede VAS'ın yine 4'ün üzerinde olması halinde ise 5 ml (0.5 mg.ml<sup>-1</sup>) bolus i.v. morfin HCl uygulandı.

Her hasta için tanı, hastanın ASA değeri, yapılacak cerrahi işlem, operasyonun süresi, kullanılan ek fentanil miktarı kaydedildi.

Hastaların 24 saat sonra VAS değerleri ve ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkiler; bulantı kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, mental durum değişiklikleri (ajitasyon, deliryum ve halusinasyon) kaydedildi. Hastaların sedasyon durumu, Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) (Tablo 5) (53) ile değerlendirildi.

Bulantı-kusma varlığında, ilk olarak metoklopramid HCl (Primperan) 10 mg i.v., eğer hastanın şikayeti devam ediyorsa ondansetron (Zophralen) 4 mg i.v. uygulandı. Kaşını varlığında difenhidramin HCl (Benison) 20 mg i.v., solunum depresyonu (solunum sayısı < 9/dk veya SpO<sub>2</sub> < % 90) varlığında naloxone HCl (Naloxane) 0.1-2 mg i.v. uygulanması planlandı.

Preoperatif dönemde ve postoperatif 72 saat sonra, solunum fonksiyon testleri (SFT) Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı. Postoperatif dönemde bazal Zorlu vital kapasite (FVC), Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>) ve Ekspire edilen total volümün %25-75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akıma (FEF<sub>25-75</sub>) ait değerler hastalar oturur pozisyonda iken ölçüldü. Ardışık üç ölçüm arasındaki varyasyon %10'un altında olduğunda ölçümlerin ortalama değeri bazal değerler olarak kaydedildi.

Hastalar, torakotomi sonrası gelişebilecek nöropatik ağrı yönünden operasyondan 1 ve 3 ay sonra, nöropatik mekanizmalı ağrıların değerlendirildiği LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic symptoms and signs) Ağrı Skalası ile değerlendirildi (Tablo 6) (54).

Çalışmaya başlamadan önce, çalışmaya alınacak hasta sayısının hesaplanması için "power analiz" gerçekleştirildi. HKA ile 24 saatlik opioid tüketimi kriter olarak alındı. Daha önce yapılmış bir çalışmada (55), opioid tüketiminde 24 saatte %20'lik azalma klinik olarak önemli bulunmuştu. Bu çalışmaya dayanarak  $\alpha= 0.05$  ve  $\beta= 0.20$  olmak şartı ile her grupta 20 hasta olması hedeflenerek çalışmaya başlandı. Veriler, ortalama (Ort)  $\pm$  standart sapma (SD) ve sayı (n) olarak verildi.

Bu bilgiler ışığında istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences, USA) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; nitel ölçümlerin karşılaştırılmasında (cinsiyet, ek analjezi ihtiyacı, bulantı, kusma, ajitasyon, deliryum, halusinyasyon gibi yan etkiler ve nöropatik ağrı) Ki-kare testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılıyorsa (yaş, kilo) Student -T testi, normal dağılım göstermeyen veriler (VAS, sedasyon skoru, morfin dozu, solunum fonksiyon testlerinin gruplar arası karşılaştırılması) Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.** Postanestezik Aldrete Derlenme Skoru

<b>Renk</b>	
Pembe .....	2
Soluk.....	1
Siyanotik.....	0
<b>Solunum</b>	
Derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor .....	2
Yüzeysel .....	1
Apne veya obstrüksiyon .....	0
<b>Dolaşım</b>	
KB normalin %20'si .....	2
KB normalin %20-50'si .....	1
KB normalin %50'sinden fazla .....	0
<b>Bilinç</b>	
Uyanık, oriente.....	2
Uyandırılıyor ancak hemen uyuyor .....	1
Cevap yok.....	0
<b>Aktivite</b>	
Tüm ekstremiteler .....	2
İki ekstremitte .....	1
Hareket yok.....	0
TOPLAM PUAN EN AZ 9 OLMALIDIR.	

**Tablo 5.** Ramsey Sedasyon Skalası

1. Sinirli, ajite ve/veya huzursuz hasta
2. Koopere, oryante sakin hasta
3. Sadece emirlere uyan hasta
4. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6. Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta

**Tablo 6. LANSS Ağrı Skalası**

İSİM:.....

TARİH:...../...../.....

Bu ağrı değerlendirme formu, ağrıya neden olan sinyalleri taşıyan sinirlerinizin normal çalışıp çalışmadığını belirlemeye yöneliktir. Bunun ortaya konması ağrınızın tedavisinde seçilecek yöntemin karşılaştırılması açısından önem taşımaktadır.

**A. AĞRI ANKETİ**

Aşağıdaki soruları cevaplarken;

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün .

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

Ağrı, o bölgedeki cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.(0)

EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

Ağrınız, o cilt bölgesinin dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

HAYIR- Ağrım nedeniyle ilgili cilt bölümde anormal bir duyarlılık yok. (0)

EVET- İlgili cilt bölümde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

Ağrınız ortada belirli bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

**B. DUYU DEĞERLENDİRMESİ**

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, kontralateral veya komşu ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

ALLODİNİ

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

HAYIR- İki bölgede de duyu normal. (0)

EVET- Ağrılı bölgede allodini var ( Ağrılı olmayan bölge normal). (5)

PIN-PRICK EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK

Pin- prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağrılık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

HAYIR- İki bölgede de eşit his. (0)

EVET- Ağrılı bölgede PPT değişmiş. (3)

PUANLAMA

Toplam puan elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (Maksimum 24):

Eğer toplam puan < 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan  $\geq 12$  ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

## 4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler (yaş, cinsiyet, kilo) ve ASA değerleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ , Tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların Demografik Verileri ve ASA değerleri

	Grup I (n=20) X $\pm$ SD	Grup II (n=20) X $\pm$ SD	p
Yaş (yıl)	50.15 $\pm$ 10.23	45.5 $\pm$ 10.99	0.162
Cinsiyet (K/E)	4/16	7/13	0.48
Kilo (kg)	76.10 $\pm$ 11.91	70.9 $\pm$ 10.99	0.16
ASA (I, II, III)	6/13/1	8/11/1	0.314

\* $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında cerrahi girişimin süresi ve intraoperatif dönemde kullanılan toplam i.v. opioid dozları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ , Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların Operasyon Özellikleri (Olgu Sayısı)

	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	p
Yapılacak cerrahi			
Akciğer rezeksiyonu ve pnömonektomi	7	9	
Biyopsi	5	-	
Dekortikasyon	3	4	
Wedge rezeksiyonu	2	-	
Bül eksizyonu	2	2	
Kitle eksizyonu	1	-	
Kist eksizyonu	-	5	
Cerrahi süre (dakika)	167.5 ± 52.17	151.75 ± 42.68	0.369
İntraoperatif fentanil kullanımı (var/yok)	4/16	5/15	1.0

\* $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

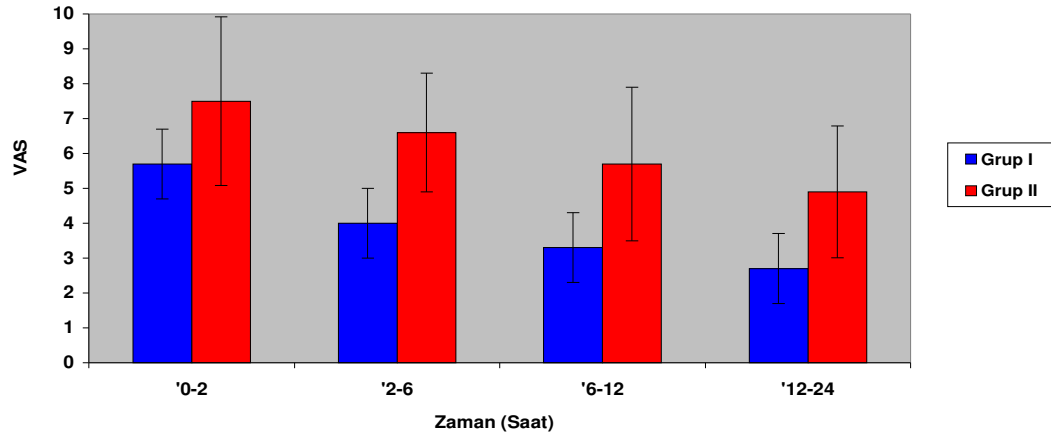
Postoperatif dönemde elde edilen istirahat halindeki VAS değerleri Grup I'de tüm zamanlarda istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ , Tablo 9, Grafik 1).

**Tablo 9.** Grupların İstirahatteki VAS Değerleri

İstirahatteki VAS Değerleri	Grup I (n=20) $\bar{X} \pm SD$	Grup II (n=20) $\bar{X} \pm SD$	p
0-2. saatler	4.95 $\pm$ 2.13	6.75 $\pm$ 2.42	0.017*
2-6. saatler	3.3 $\pm$ 1.94	6.05 $\pm$ 1.7	0.001*
6-12. saatler	2.85 $\pm$ 1.66	4.85 $\pm$ 2.2	0.003*
12-24. saatler	2.35 $\pm$ 1.46	3.70 $\pm$ 1.89	0.040*

\*  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Grafik 1.** Grupların İstirahatteki VAS Değerleri



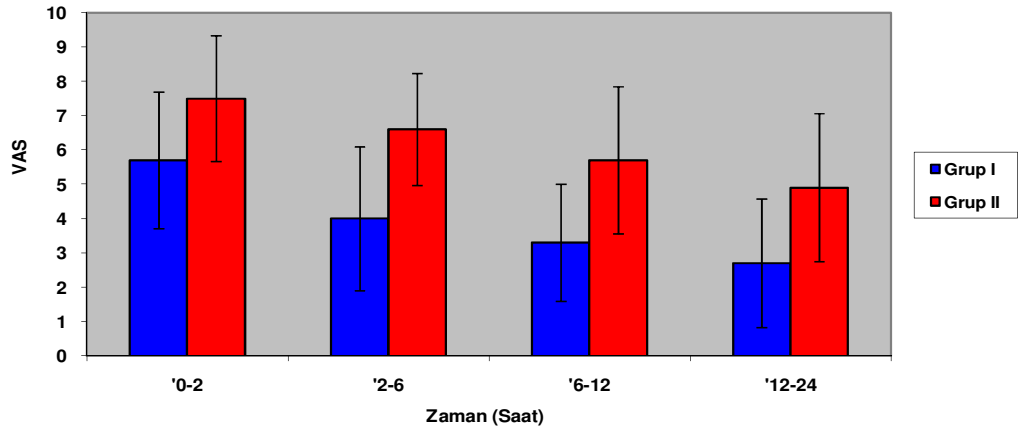
Grup I'de hareketli durumdaki VAS değerleri bütün zamanlarda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ , Tablo 10, Grafik 2).

**Tablo 10.** Grupların Hareketle oluşan VAS Değerleri

Hareketle VAS Değerleri	Grup I (n=20) $\bar{X} \pm SD$	Grup II (n=20) $\bar{X} \pm SD$	p
0-2. saatler	$5.75 \pm 1.99$	$7.5 \pm 1.84$	0.007*
2-6. saatler	$4.0 \pm 2.1$	$6.65 \pm 1.63$	0.001*
6-12. saatler	$3.3 \pm 1.71$	$5.75 \pm 2.14$	0.001*
12-24. saatler	$2.7 \pm 1.88$	$4.95 \pm 2.16$	0.003*

\*  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Grafik 2.** Grupların Hareketle oluşan VAS Değerleri



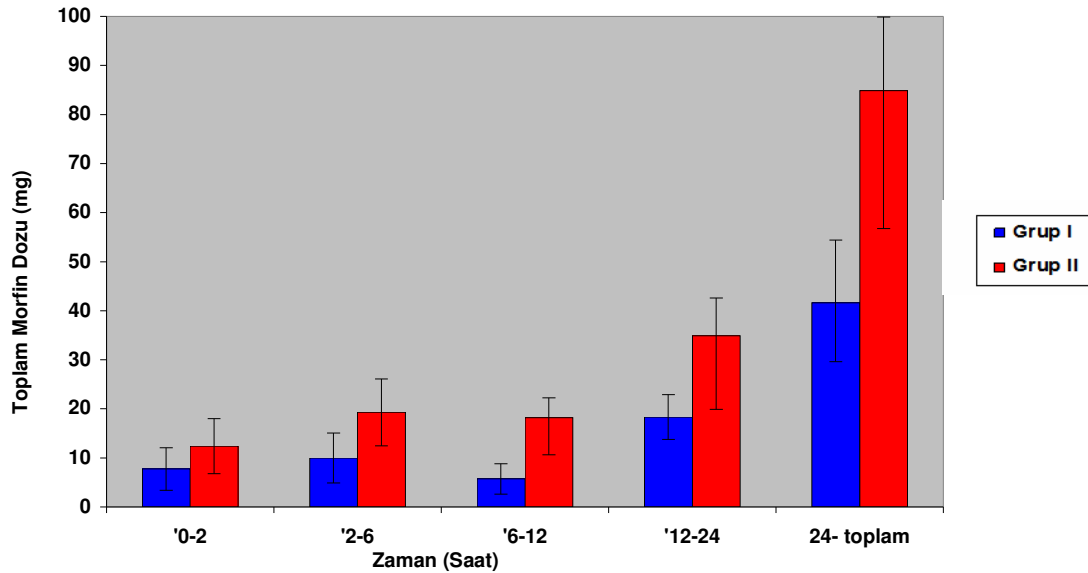
Gruplar morfin tüketimi açısından değerlendirildiğinde 12-24. saatler arasında toplam morfin tüketimi Grup I'de istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. Toplam morfin tüketimi postoperatif 24 saatlik dönemde Grup II'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ , Tablo 11, Grafik 3).

**Tablo 11.** Grupların Kümülatif Morfin Tüketimi

Morfin Tüketimi (mg)	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	p
0-2. saatler	7.78 ± 4.34	12.36 ± 5.64	0.161
2-6. saatler	10.08 ± 5.08	19.37 ± 6.84	0.09
6-12. saatler	5.77 ± 3.11	18.2 ± 7.63	0.42
12-24. saatler	18.3 ± 4.61	34.9 ± 15.01	0.001*
Toplam morfin dozu	41.6 ± 12.8	84.8 ± 28.1	0.018*

\*  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Grafik 3.** Grupların Kümülatif Morfin Tüketimi



Gruplar arasında preoperatif dönemdeki bazal değerleri ve postoperatif 72 saat sonra elde edilen FEV<sub>1</sub>, FVC ve FEF<sub>25-75</sub> e ait değerleri kıyaslandığında Grup I ve Grup II arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p > 0.05, Tablo 12).

**Tablo 12.** Gruplar Arası Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması  
(FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub>), (lt)

	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	p
Preop FEV <sub>1</sub>	2.65 ± 1.02	2.83 ± 0.69	0.523
Preop FVC	3.63 ± 1.20	3.68 ± 0.99	0.900
Preop FEF <sub>25-75</sub>	2.21 ± 1.41	2.53 ± 1.02	0.425
Postop FEV <sub>1</sub> (72.saat)	1.89 ± 0.62	2.11 ± 0.61	0.271
Postop FVC (72. saat)	2.49 ± 0.84	2.80 ± 0.79	0.236
PostopFEF <sub>25-75</sub> (72.saat)	1.59 ± 1.16	2.07 ± 1.07	0.187

\*p < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Postoperatif dönemde nöropatik ağrı gelişme oranında 1. ayda gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yok iken 3. ayda nöropatik ağrı gelişme oranı Grup I'de istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p < 0.05, Tablo 13).

**Tablo 13.** Grupların Nöropatik Ağrı Sonuçları (Olgu Sayısı)

zaman	Nöropatik ağrı gelişen olgu sayısı (var/yok)		p
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	
1. ay	3/17	8/12	0.155
3. ay	1/19	10/10	0.003*

\*p < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Sedasyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ , Tablo 14).

**Tablo 14.** Gruplarda RSS Değerleri

RSS	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	p
0-2. saatler	2.4 ± 1.46	2.4 ± 0.502	0.369
2-6. saatler	2.15 ± 0.58	2.15 ± 0.58	1.0
6-12. saatler	2.0 ± 0.45	1.9 ± 0.44	0.64
12-24. saatler	1.95 ± 0.51	1.98 ± 0.51	1.0

\* $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalarda morfin tüketimine bağlı gelişen bulantı açısından karşılaştırıldığında; postoperatif 24 saat boyunca bulantı Grup I'de 1, Grup II'de 3 olguda gözlenmiştir ( $p > 0.05$ , Tablo 15)

**Tablo 15.** Gruplarda Bulantı Değerleri (Olgu Sayısı)

Bulantı (var/yok)	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	p
0-2. saat	1/19	2/18	1.0
2-6. saat	0/20	0/20	1.0
6-12. saat	0/20	0/20	1.0
12-24. saat	0/20	1/19	0.605

\* $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar, postoperatif dönemde ketamine bağı yan etkiler açısından karşılaştırıldığında deliryum ve halusinasyona rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ , Tablo 16). Çalışmaya katılan hiçbir olguda solunum depresyonu gözlenmemiştir.

**Tablo 16.** Gruplarda Gözlenen Yan Etkiler (olgu sayısı)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	p
Kusma (var/yok)	0/20	1/19	1.0
Ajitasyon (var/yok)	0/20	1/19	1.0
Deliryum ( var/yok)	0/20	0/20	1.0
Halusinasyon (var/yok)	0/20	0/20	1.0

\* $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, torakotomi operasyonunda intraoperatif ve postoperatif olarak uygulanan düşük doz ketamin infüzyonunun postoperatif ağrı tedavisinde; opioid ihtiyacını, ağrı skorunu ve nöropatik ağrı gelişme oranını azalttığını gösterdik.

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olabilir (17). Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek veya ortadan kaldırmaktır. Ağrıya karşı gelişen otonomik ve somatik reflekslerin engellenmesi; hastanın rahat nefes almasını sağlar, hareket etmesini kolaylaştırır ve iyileşme sürecini hızlandırır (2,27).

Postoperatif analjezi yöntemleri, genellikle hastanın ihtiyacına göre ve belli aralıklarla yapılan bir tedavi şeklidir. Standart doz şemalarına bağlı kalınarak yapılan postoperatif analjezi yöntemlerinin (postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılık gösterebileceği için) genellikle yetersiz kaldığı bildirilmektedir (43). İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi ile postoperatif ağrıya bağlı gelişebilecek olumsuz etkiler önlenir. Etkin bir postoperatif analjezi tedavisiyle; atelettazi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, psikolojik travma, intestinal ve üriner retansiyon, myokardiyal iskemi gibi komplikasyonlar azaltılarak, hastaların erken dönemde taburcu edilebilmeleri sağlanabilir, böylece hastanede kalış süresi kısaltılıp hastane maliyetleri düşürülebilmektedir (56).

Analjezik etkinliğin değerlendirilmesi aşamasında, kullanılan yöntemin standardizasyonu önemlidir. VAS, subjektif bir ölçü yöntemi olmakla birlikte hastaların

postoperatif ağrı değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. HKA yöntemi ile de analjezik ilaç tüketim miktarının postoperatif ağrı değerlendirilmesinde yol gösterebileceği bilinmektedir (57). HKA yöntemi sayesinde, analjezik ihtiyacının zamanlaması hastaya bırakılarak bu konuda önemli bir yol katedilmiştir. Hasta, kimsenin yardımı olmadan i.v. ve epidural yoldan ilacını almakta böylece hem etkin analjezi sağlanmakta hem de personel ve iş yükü de azaltılmaktadır (43).

Postoperatif ağrı yönetiminde, tek bir ajanla sağlanan analjezi, yeterince efektif olmayabilir. Bu nedenle son zamanlarda postoperatif analjezide birçok ilaç ve yöntemin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (58). Multimodal analjezi; değişik etki mekanizmasına sahip bir veya daha fazla analjezik ajan ve analjezi yönteminin kombine edilmesidir. Bu yöntemle, additif ve sinerjistik etki sağlanarak kullanılan ajanların dozları ve yan etkilerinin azaltılması, analjezik etkinliğin artırılması sağlanır (59).

Geçmişten beri analjezik olarak kullanılan başlıca ilaçlar olan opioidlerde, yan etkilerinin çokluğu, güvenli kullanımlarını sınırlamaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerin yan etkilerinden kaçınmak ve analjezi düzeyini arttırmak amacıyla, ketamin eklenmesi birçok çalışmada denenmiştir (8).

Yapılan literatür çalışmalarına göre, opioidlerin yaptığı analjeziye denk analjeziyi ketaminin tek başına yapamadığı rapor edilmiştir (8). Buna karşılık, yüksek dozda opioidlerin mü reseptör aktivasyonunu artmasına bağlı gelişen toleransı, ketaminin önlediği hipotezi hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir (60,61). Ketaminin opioidlere adjuvan ilaç olarak eklenmesi, multimodal analjezi için temel oluşturmuş ve bu konuda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır (8).

Ketaminin non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olarak, santral sensitizasyonu indükleyip, periferal nosisepsiyonu inhibe ederek wind-up fenomenini önlediği bildirilmiştir. NMDA reseptörlerinin, şiddetli ağrıda aktive olarak dorsal köklerde hiperekstabilite yaptığı; böylece santral sensitizasyonu indükleyerek wind-up fenomenini oluşturduğu rapor edilmiştir. Wind-up fenomeni, arka kök boynuzdan cevaplanan sensoryel nöronların aşırı uyarılmasıyla myelinsiz C-liflerinin tekrarlayan uyarılara lineer olmayan bir yanıt vermesidir (62).

Ketamin bütün cerrahi alanlarda anestezi olarak kullanıldığı gibi obstetride, pediatri, yaralanmalarda ve acil serviste hastaları sedatize etmek amacıyla kullanılabilir (63). Akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanımı giderek artan ketaminin, düşük dozlarda da preemptif yöntemle postoperatif analjeziye olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (64). Ketaminin bu tedavi çeşitliliği farklı dozlarla sağlanabilmektedir. Genel anestezi etkisi  $1-2 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.v. bolus dozda kullanıldığında, sedatif etkisi  $0.5-1 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.v. dozda kullanıldığında, ortalama  $0.15-0.25 \text{ mg.kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$  infüzyon dozunda kullanıldığında ise analjezik veya antihiperalezik etkisinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (8).

Ketaminin analjezik etkinliği için gerekli plazma konsantrasyon dozunu belirlemek amacıyla Suzuki ve ark. (65) tarafından yapılan çalışmada; elektif olarak günübirlik cerrahi geçirecek 140 hasta randomize çift kör olarak 4 gruba ayrılmıştır. Genel anestezi verilen hastalara cerrahi bitmeden 15 dakika önce birinci, ikinci ve üçüncü gruplara sırasıyla  $50 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}$ ,  $75 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}$  ve  $100 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}$  dozunda ketamin, dördüncü grup hastaya ise serum fizyolojik,  $50 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}$  morfinle kombine edilerek uygulanmıştır. Postoperatif dönemde hastalar değerlendirildiğinde ikinci ve üçüncü gruptaki hastaların VAS değerinin %35 oranında düştüğü ve morfin tüketiminin %40 azaldığı gösterilmiştir. Düşük dozlardaki ketamin opioidle kombine edildiğinde analjezik etkisi daha az yan etkiyle beraber ortaya çıkmaktadır.

Guillou ve ark. (66) tarafından yapılan çalışmada major abdominal cerrahi geçirmiş olan 92 hasta yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların bir grubuna ketaminin  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  bolus dozundan sonra düşük dozda ilk 24 saat  $2 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ , ikinci 24 saat  $1 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  infüzyon olarak devam edilmiştir. Diğer gruba kontrol grubu olarak serum fizyolojik infüzyonu verilmiştir. Her iki çalışma grubuna HKA ile i.v. olarak  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$  olacak şekilde hazırlanan morfin başlanmıştır. Hastalar 48 saat takip edilip ağrı dereceleri ve analjezik tüketimleri değerlendirilmiştir. Ketamin grubunda ağrı skorları ve morfin tüketimi daha düşük bulunmuştur. Düşük dozlarda, ama plazma konsantrasyonu düşürülmeden uygulanan ketaminin ( $1-2 \text{ } \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  infüzyon dozu gibi) NMDA reseptörlerine daha spesifik olduğu bildirilmiştir.

Adriaenssens ve ark. (14) genel anestezi ile abdominal cerrahi yapılacak olan 30 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruptaki hastalara ekstübasyon sonrası i.v. olarak

ketamin infüzyonunu önce  $10 \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ , 5 dk sonra  $7.5 \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ , 30 dakika sonra  $5 \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  ve 45 dakika sonra da  $2.5 \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  olacak şekilde ayarlayarak bu dozda 48 saat devam etmişlerdir. İkinci gruptaki hastalara aynı dozda SF infüzyonu uygulamışlardır. Postoperatif dönemde hastaların ağrı skoru VAS ile değerlendirilip 4 olduğunda HKA ile önce 3 mg bolus doz sonrası her 8 dakikada 1 mg morfin verilecek şekilde ayarlanıp başlanmıştır. Böylece, teorik olarak ketamin plazma seviyesi  $100 \text{ng.ml}^{-1}$  olarak ayarlanmaya çalışılmıştır. Hastaların kümülatif morfin tüketimi, VAS değerleri açısından takip edilmiştir. Sonuç olarak hastaların 1., 2., 6., 12., 24. ve 48. saatlerdeki VAS değerinin ketamin uygulanan grupta düşük olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif morfin tüketimi açısından ilk 12 saatte her iki grup benzer iken 24, 36 ve 48. saatlerde ketamin grubunda morfin tüketimi düşük bulunmuştur.

Literatürde yapılan araştırmalara göre, düşük doz kullanıldığında olumlu sonuç elde edilmesine karşılık yüksek doz verilmesi durumunda da ketaminin yan etkilerinin arttığı rapor edilmiştir (67). Biz çalışmamızda ketamini 17 dakika gibi kısa yarılanma ömründen dolayı  $0,5 \text{mg.kg}^{-1}$  bolus doz uyguladıktan sonra  $2 \mu\text{gr.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda sürekli infüzyon şeklinde uyguladık.

Trujillo ve ark. (68) yaptıkları çalışmada yüksek dozda opioid kullanılmasına rağmen, analjezinin yetersiz kalabilmesinin opioidlere karşı gelişen tolerans ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. NMDA reseptör aktivasyonu, opioidlere akut tolerans gelişimini kuvvetlendirebildiğinden, patolojik ağrı ve opioid toleransının bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ile durdurulabileceği düşünülmüştür.

Yapılan klinik çalışmalarda düşük doz opioidin küçük cerrahi prosedürlerde (appendektomi, tonsillektomi gibi) yeterli NSAİİ ve lokal anestezikler ile kombine uygulamalarında postoperatif analjezi için yeterli olacağını; ancak major abdominal cerrahi ve torasik cerrahi gibi yüksek dozda opioide ihtiyaç duyulduğu durumlarda ketaminle birlikte kullanılmasının faydalı olacağını rapor etmişlerdir (8).

Chia ve ark. (69), torasik veya üst abdominal major cerrahi geçirecek 91 hastayı randomize çift kör olarak iki gruba ayırarak, ketaminin postoperatif analjezik etkinliğini araştırmışlardır. Hastalara genel anestezi verildikten sonra postoperatif analjezi sağlamak amacıyla epidural kateter takılmıştır. Ketamin grubuna ( $n = 45$ ) HKA ile epidural kateterden  $0.02 \text{mg.ml}^{-1}$  morfin,  $0.8 \text{mg.ml}^{-1}$  bupivakain,  $4 \mu\text{gr.ml}^{-1}$  epinefrin ve  $0.4 \text{mg.ml}^{-1}$  ketamin uygulamışlardır. Diğer grup ise kontrol grubu ( $n = 46$ ) olarak

kabul edilmiş ve ketamin eklenmemiştir. Hastaların 72 saat boyunca subjektif ağrıları VAS ile değerlendirilerek analjezik tüketimleri takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda, istirahat ve hareketli durumdaki VAS değerleri ketamin grubunda düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, 0.4 mg.ml<sup>-1</sup> ketamin eklenerek HKA ile sağlanan multimodal analjezi yöntemiyle ağrı daha iyi kontrol altına alınarak bupivakain ve morfin tüketiminin yaklaşık %23 oranında azaltıldığı bildirilmiştir.

Javery ve ark.'nın (70) elektif lomber mikrodisektomi yapılacak 42 hastada yaptığı çalışmada; postoperatif dönemde başlatılmak üzere, bir gruba HKA ile i.v. olarak 1 mg.ml<sup>-1</sup> morfin, ikinci gruba da yine HKA ile i.v. olarak 1 mg.ml<sup>-1</sup> ketamin ve 1 mg.ml<sup>-1</sup> morfin uygulanmıştır. HKA cihazının bolus dozu 1 ml ve kilitli kalma süresi 6 dakika olacak şekilde ayarlanmıştır. Hastalar 24 saat boyunca takip edilerek VAS skorları değerlendirilmiştir. Çalışmalarının sonucunda ketaminin; opioid dozunu ve yan etkisini azaltıcı, opioid toleransını geciktirici etkisi olduğu, aynı zamanda VAS değerini de düşürdüğü rapor edilmiştir.

NMDA antagonisti olan ketamin, cerrahi uyarıdan önce verilince nosiseptif uyarıların oluşması önenebilmektedir. Dolayısıyla, postoperatif analjezi travma öncesi başlatılabilirse, yani preemptif olarak analjezik ajan uygulanırsa stres yanıtın daha iyi kontrol altına alınabileceği ve analjezik gereksinimin daha düşük düzeyde kalabileceği bildirilmektedir. Preemptif analjezi, travma veya cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önlemek anlamına gelen bir kavramdır (71,72). Yapılan çalışmalara göre, özellikle torakotomi gibi uzun süren ve akut postoperatif dönemde analjezi ihtiyacı fazla olan cerrahi girişimlerde, preemptif analjezi uygulanarak postoperatif ağrının önenebileceği bildirilmektedir (73-75).

Bilgin ve ark. (76) 45 jinekolojik cerrahi geçirecek hastayı randomize çift kör olarak 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmalarında, birinci gruptaki (n=15) hastalara genel anestezi indüksiyonundan önce 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin i.v. yapılmış ve standart genel anestezi protokolü uygulanmış, cerrahi süresince SF infüzyonu ile devam edilip yara yeri kapatılırken tekrar SF i.v. olarak yapılmıştır. İkinci gruba (n=15) indüksiyon öncesi ketamin 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. bolus olarak yapılmış, cerrahi süresince 600 µgr.kg<sup>-1</sup>.sa<sup>-1</sup> infüzyona devam edilmiş ve yara kapatılırken kesilip SF i.v. olarak verilmiştir. Üçüncü grupta ise (n=15) SF infüzyonu indüksiyon öncesi başlayıp cerrahi süresince devam etmiş ve yara kapatıldıktan sonra ketamin 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda yapılmıştır. Postoperatif

dönemde ise i.v. 3 mg morfin yapıldıktan sonra HKA ile morfin her 10 dakikalık sürede 2 mg bolus doz verilecek şekilde ayarlanmıştır. Postoperatif ağrının istirahat ve hareketle değerlendirilmesi için 2., 4., 12., 24. saatlerde VAS değerlerine, morfin tüketimine ve yan etkilerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre ilk analjezi ihtiyacı grup 1’de olmuş, grup 2 ve grup 3’de VAS değerleri istirahat ve hareketle düşük bulunmuştur. İkinci grupta morfin tüketimi 0-4. saatlerde düşük çıkmıştır. VAS değerleri ve morfin tüketimi grup 2 ve grup 3’de plazma ketamin yüksekliği ile orantılı bulunmuştur. Hastalarda yan etki görülmemiştir. Bilgin ve ark.’a göre tek doz preoperatif dönemde uygulanan ketamin diğer doz rejimlerine göre düşük analjezi sağlamaktadır.

Stubhaug ve ark. (55), 20 nefrektomili hastayı randomize olarak iki gruba ayırarak ketaminin doza bağlı analjezik etkisiyle ilgili bir çalışma yapmışlardır. Birinci gruptaki hastalara (n=10) 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> bolus dozda ketamini cerrahiye başlamadan önce yapıp ilk 24 saat 2 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup>, ikinci 24 saatte 1 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> dozda ketamini infüzyon olarak vermişlerdir. Kontrol grubuna ise SF bolus ve ketaminle aynı infüzyon dozunda verilmiştir. Genel anesteziden sonra hastalara postoperatif dönemde HKA ile morfin başlanıp 48 saat süreyle hastaların ağrı durumları değerlendirilmiştir. Postoperatif ilk 4 saatteki morfin tüketimleri ketamin grubunda daha düşükken, diğer saatlerde fark görülmemiştir. Hastaların 48 saat süreyle VAS değerleri ve postoperatif bulantı kusma oranının morfin grubundan daha düşük olduğu ve cerrahi bölgelerinde hiperaljezinin azaldığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak NMDA reseptör blokajı yapılarak cerrahi öncesi ve sonrası oluşacak nosiseptif uyarılar önlendiği bildirilmiştir.

Zakine ve ark. (77) 81 hastada yaptıkları randomize çift kör çalışmada abdominal cerrahi hastalarını üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba, ketamin infüzyonunu 2 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> dozda intraoperatif başlayıp postoperatif olarak 48 saat süreyle 2 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> olarak verilmiş, ikinci gruba ise ketamin sadece intraoperatif olarak 2 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> infüzyon dozunda verildikten sonra SF infüzyonu aynı dozda devam edilmiştir. Üçüncü grup hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş ve 2 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> SF infüzyonu intraoperatif ve postoperatif dönemde verilmiştir. Hastaların postoperatif dönemdeki analjezi ihtiyacı i.v. HKA’dan morfin ile sağlanmıştır. Postoperatif 48 saat boyunca hastaların VAS skorları, morfin tüketimleri ve ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkileri değerlendirilmiştir. Kümülatif morfin tüketimi birinci

grupta 27 mg, ikinci grupta 48 mg, kontrol grubunda ise 50 mg olarak bulunmuştur. Postoperatif VAS skorları birinci grupta en düşük, kontrol grubunda ise en yüksek değerde saptanırken bulantı ve kusma oranı en yüksek kontrol grubunda görülmüştür. Gruplar arasında sedasyon ve psikiatrik rahatsızlıklar açısından fark görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda düşük doz ketamin uygulaması ile postoperatif 48 saat boyunca morfin ihtiyacının azaldığı, ketaminin eklenmesi ile morfin yan etki insidansının düştüğü bildirilmiştir.

Meningaux ve ark. (57) genel anestezi altında artroskopik cerrahi yöntemiyle ön çapraz bağ onarımı yapılacak olan 45 hastayı randomize olarak 3 gruba ayırarak bir çalışma yapmışlardır. Birinci gruba dahil edilen hastalara anestezi induksiyonundan sonra i.v. 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> dozda ketamin ve cerrahi bitiminde hasta uyandırılmadan önce i.v. 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> dozda SF, ikinci gruba cerrahi başlangıcında i.v. 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> dozda SF bitiminde hasta uyandırılmadan önce 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> dozda ketamin ve üçüncü gruba ise cerrahi başlangıç ve bitiş zamanlarında i.v. 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> dozda SF yapılmıştır. Postoperatif dönemde hastalara i.v. HKA ile morfin başlanmıştır. Hastaların ağrı skorları, morfin tüketimleri, eklem hareketlilik düzeyleri 48 saat boyunca değerlendirilmiştir. Ketamin verilen gruptaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre daha az morfin tüketimi ve ağrı skorları gözlenmiştir. Eklem hareketi en fazla ikinci grupta olmuştur. Sonuç olarak intraoperatif uygulanan düşük doz ketamin postoperatif morfin ihtiyacını azaltmış ve eklem mobilizasyonunun kolaylaşmasını sağlamıştır. Böylece intraoperatif dönemde uygulanan düşük doz ketamin uygulamasının, perioperatif dönemdeki analjezik yönetiminde iyi bir adjuvan ilaç olduğunu bildirmişlerdir.

Fu ve ark. (78) abdominal cerrahi yapılan 40 hastayı preemptif uygulanan ketaminin postoperatif etkinliğini araştırmak için randomize olarak iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruptaki hastalara genel anestezi induksiyonu sırasında 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin i.v. bolus dozda yapılp, sonra 10 µgr.kg.<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> i.v. infüzyon olarak cerrahi boyunca devam edilmiş, diğer gruba ise cerrahi yara kapandıktan sonra sadece 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> i.v bolus ketamin yapılmıştır. Postoperatif dönemde hastalara i.v. HKA ile 6 dakika aralıklarla 2 mg bolus dozda morfin verilecek şekilde ayarlanarak başlatılmıştır. Çalışmada ağrı değerlendirilmesi ve analjezik tüketimleri açısından, hastalar postoperatif yoğun bakımda 7 saat boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada preemptif

ketamin uygulamasının, yara hiperaljezisini ve morfin ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir.

Toraks cerrahisinde yumuşak doku zedelenmesi, visseral hasarlar, kemik ve eklem travması gibi postoperatif ağrı kaynağının çok orjinli olmasıyla hem ağrı daha şiddetli hem de tedavisi daha güç olmaktadır. Torakotomi sonrası gelişen ağrının yeterli tedavisi yapılmadığında, solunum fonksiyonlarını bozarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir. Özellikle pulmoner sistem hastalığı olan hastalarda, iyi bir analjezi sağlanarak postoperatif ağrının kontrolü, cerrahiye stres yanıtını azaltır ve böylece nöroendokrin uyarının blokajı hedeflenir. Erken dönemde hastanın mobilizasyonunun sağlanmasıyla; nöroendokrin uyarının etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi bir nitrojen dengesinin elde edilmesinin bu hasta grubunda oldukça önemli olduğu bilinmektedir (74,79).

Nesher ve ark. (80) tümör rezeksiyonu ve koroner bypass cerrahisi nedeniyle torakotomi yapılacak 41 hastayı randomize çift kör olarak iki gruba ayırıp bir çalışma başlatmışlardır. Genel anestezi sonrası postoperatif dönemde çalışmaya alınan hastaların bir grubuna (n=20) 1.5 mg.ml<sup>-1</sup> morfin olacak şekilde; diğer gruba (n=21) 1 mg.ml<sup>-1</sup> morfinle 5 mg.ml<sup>-1</sup> ketamin olacak şekilde i.v. HKA ile 7 dakika aralıklarla verilmek üzere başlatılmıştır. Hastalar 4 saat boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda subanestezik dozda uygulanan ketaminin, morfin dozunu %45 oranında azalttığı, ağrı skorunu %35 düşürdüğü ve ilaçlara bağlı yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir. Ketamin grubundaki hastaların uyanıklık sürelerinin de arttığı gözlemlenmiştir.

Suzuki ve ark. (81) torakotomi yapılacak 49 hastada yaptıkları çalışmada postoperatif analjezi sağlamak amacıyla önce epidural kateter takılmış ve daha sonra hastalara genel anestezi verilmiştir. Birinci grup hastaya (n=25) intraoperatif dönemde 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. bolus dozda ketamin yapılmış sonra 0.05 mg.kg.<sup>-1</sup>saat<sup>-1</sup> i.v. infüzyon başlanmış; ikinci grup hastaya ise SF, cerrahi süresince ketamin ile aynı dozda önce bolus, sonra infüzyon olarak postoperatif 72 saat devam edilmiştir. Postoperatif dönemde hastalara epidural yolla HKA ile morfin ve ropivakain 48 saat verilmiştir. Hastalar ağrıları açısından 6., 12., 24. ve 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda ketamin infüzyonu yapılan grupta, VAS değerleri 24. ve 48. saatlerde oldukça düşük bulunmuş, ayrıca hastaların 7. gün 1, 3 ve 6 ay sonraki yara bölgelerindeki duysal hasarın azaldığı belirtilmiştir. Sadece SF infüzyonu yapılan

gruptaki hastaların çoğuna, 3 ay sonra tekrar medikal ağrı tedavisine başlandığı rapor edilmiştir. Biz de çalışmamızda perioperatif ketamin uygulamasının postoperatif dönemde hastalarda VAS skorlarını düşürerek ilk 24 saatte morfin tüketimini azalttığını gösterdik.

Torasik cerrahi sonrası akciğer volümlerindeki düşmeye bağlı olarak pulmoner disfonksiyon gelişebilmektedir (82,83). Postoperatif pulmoner fonksiyonlarda belirgin azalmaya yol açan posttorakotomi ağrısının etkin tedavisi; pulmoner fonksiyonların korunması ve disfonksiyonun azaltılmasında önemlidir. Bu nedenle son yıllarda solunum fonksiyon testlerinden elde edilen verilere göre, ağrının sağaltımı yönünden farklı analjezik yöntemlerin etkinliği karşılaştırılmaktadır. Torakotomi sonrası solunum fonksiyon testlerinin preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düştüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (84).

Boisseau ve ark. (85) 54 hastada lobektomi cerrahisi sonrası FVC ve FEV<sub>1</sub>'deki değişikliklerin preoperatif değerine göre %50 oranında azaldığını rapor etmişlerdir.

Michelet ve ark. (86) torakotomi ile lobektomi yapılacak 50 hastayı çalışmaya alıp randomize olarak iki gruba ayırmışlardır. Postoperatif dönemde hastaların bir grubuna 1 mg.ml<sup>-1</sup> morfin diğer grubuna ise 1 mg.ml<sup>-1</sup> ketamin ve 1 mg.ml<sup>-1</sup> morfin olarak HKA ile 10 dakika aralıklarla bolus 0.015 ml.kg<sup>-1</sup> dozunda verilecek şekilde ayarlanarak i.v. olarak başlanmıştır. Hastaların istirahat ve hareketle olan VAS değerleri, ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkileri, oksijen saturasyonları 72 saat takip edilmiştir. Bu dönemde VAS skoru 4'ün üzerine çıkarsa ek i.v. NSAİİ eklenmiştir. Hastaların spirometre ile FVC, FEV<sub>1</sub> değerleri 24., 48. ve 72 saatlerde değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda oksijen ihtiyacı morfin grubunda daha fazla olmuştur. FEV<sub>1</sub> ve FVC'de preoperatif değerlerine göre morfin grubundaki düşme daha fazla olmuştur. Bizim çalışmamızda, hastaların preoperatif ve postoperatif dönemin 72. saatlerinde ki FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Posttorakotomi Ağrı sendromu (PAS), torakotomi operasyonu geçiren hastaların %9-80'inde görülen bir kronik ağrı sendromu olduğu ve bu kronik ağrının, yıllarca hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Torakotomi sırasında interkostal sinirlerde hasar ve cerrahi insizyon yerinde enflamatuvar cevap oluşması sensoryal sistemde periferik ve santral hassaslaşmaya neden olmakta ve sonrasında da

cerrahi insizyon bölgesinde ağrı, hiperaljezi ve/veya allodini gelişip nöropatik ağrı olarak ortaya çıkabilmektedir (87).

Nöropatik ağrının yönetiminde primer amaç, tek ajanla ağrının hafifletilmesidir; ancak rutin pratikte kronik nöropatik ağrıda yeterli rahatlama, monoterapi ile nadiren sağlanabilmektedir. Klinik monoterapi uygulamalarında, doza bağımlı yan etkiler de tedaviyi kısıtlayabilmektedir. Monoterapi ile nöropatik ağrılı hastaların yalnızca %70'inde yanıt alındığı; kompleks ve dirençli nöropatik ağrı tedavisinde, iki yada daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına, sıklıkla ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (51). Nöropatik ağrısı olan hastalarda, farklı etkili iki ya da daha fazla ajanla suboptimal dozların kullanılmasının, additif etki sağladığı ve her ajanla ortaya çıkabilecek yan etkiler olmaksızın yeterli ağrı rahatlama sağladığı bildirilmiştir (87).

Yapılan litaretür çalışmalarında, morfin ve ketaminin farklı kombinasyonlarının postoperatif ağrı tedavisi üzerine etkin olduğunun belirtilip çok sayıda çalışmayla desteklenmesine rağmen, nöropatik ağrı üzerine ketaminin etkinliğini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır (8). Bazı çalışmalarda, nöropatik ağrı sağaltımında birinci basamak tedaviye ketaminin eklenmesine yönelik öneriler de yer almaktadır (2).

Kannan ve ark. (12) nöropatik ağrısı olan kanser hastalarında farklı ilaçlarla uygulanan tedavi yanıtını araştırmak için yaptıkları çalışmada, hastaları randomize olarak iki gruba ayırmışlardır. Gruplardan birine antidepressan ve antiepiletik tedavi uygulamışlar; diğer gruba da günde 3 defa  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda peroral olarak birer oranında sulandırdıkları ketamini vermişler. Hastalar 3., 10. ve 60. günlerde ağrıları açısından sorgulanmış ve ketamin grubunda nöropatik ağrı gelişme oranı daha düşük bulunmuştur.

De kock ve ark. (88), rektal adenokarsinom cerrahisi geçiren 100 hastada genel anestezi sonrasında cerrahi insizyon öncesi  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  bolus dozdan sonra  $0.25 \text{ mg.kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$  i.v infüzyon şeklinde ketamin başlayıp, cerrahi süresince devam etmişlerdir. Hastaları operasyondan 2 hafta, 1 ay, 6 ay ve 1 yıl sonra kronik veya nöropatik ağrı gelişme açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak hastalarda düşük doz ketaminin kronik ve nöropatik ağrıda nosiseptif etki oluşturmadan ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir.

Perttunen ve ark. (74) torakotomi yapılan 110 hastayı nöropatik ağrı gelişme insidansını araştırmak üzere çalışmaya almışlardır. Hastalar preoperatif dönemdeki ağrıları açısından değerlendirilmişlerdir. Operasyondan sonra da 5 gün süreyle çeşitli ilaçlarla analjizileri sağlanmıştır. Hastalar nöropatik ağrı gelişmesi açısından 3, 6 ve 12 ay sonra tekrar değerlendirilmiştir. Torakotomi sonrasında hastaların %3-5'inde analjeziklere de dirençli şiddetli ağrı hissettikleri ve bu ağrıyı çeken hastaların yarısından fazlasında günlük işlerini aksatacak kadar ağır kronik ağrı geliştiği gözlemlenmiştir. Çalışmaya göre ilk haftada yüksek doz analjezi ihtiyacının olması; kronik posttorakotomi ağrı riskini arttırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, genel olarak hastalarda posttorakotomi ağrısı; 3 ay sonra %80, 6 ay sonra %75 ve 1 yıl sonra %61 oranında bulunmuştur. Biz de çalışmamızda hastaları 1 ay ve 3 ay sonra LANSS nöropatik ağrı değerlendirme skalasına göre değerlendirdik. Ketamin kullandığımız grupta 3 ay sonra hastalardaki nöropatik ağrı gelişme oranını sadece morfin kullanılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulduk.

Ketamin 40 yıldan fazla süredir klinik kullanımda olmasına rağmen deliryum ve halüsinasyonlar gibi psikomimetik yan etkilerinden dolayı anestezi pratiğinde tam yerini bulamamıştır. Yapılan çalışmalarda postoperatif analjezi amacıyla kullanılan ketaminin dozu arttıkça yan etki insidansının arttığı görülmüştür (89).

Hercocock ve ark. (90), alt abdominal cerrahi geçiren 50 hastayı randomize ve çift kör olarak iki gruba ayırmışlardır. Ketamin grubuna dahil edilen hastalara intraoperatif olarak  $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$  ketamin i.v. olarak yapılmış ve postoperatif dönemde HKA' den i.v. olarak  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$  ketamin ve  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$  morfin uygulanmıştır. Morfin grubuna alınan hastalara ise HKA' den i.v. olarak  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$  morfin vermişlerdir. Hastalar 24 saat takip edilmiş, ketamin grubundaki hastaların sedasyon skorunun daha düşük ve antiemetik ihtiyaçlarının daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Kollender ve ark. (91) cerrahi geçirecek olan 57 ortopedik-onkoloji hastasıyla randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada postoperatif dönemde hastaların bir grubuna i.v. HKA ile 1.5 mg bolus dozda morfin; diğer gruba da 1 mg morfinle, 5 mg ketamin kombinasyonu oluşturulup 7 dakika aralıklarla bolus dozda 96 saat uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda morfin ketamin kombinasyonu verilen hastalarda bulantı kusma insidansı daha düşük bulunmuş ve ketamine ait psikomimetik yan etkilere rastlanmamıştır.

Stubhaug ve ark. (55), 20 nefrektomili hastada yaptıkları çalışmada ise  $2 \mu\text{gr.kg.}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozda ketamin vermişler; ilk 4 saatteki postoperatif analjezi ihtiyacının ve postoperatif bulantı kusma oranının morfin grubundan daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Donahue ve ark. (92) ketamine bağlı deliryum ve halüsinasyonlar gibi istenmeyen psikolojik reaksiyonların görülme insidansını %4 - 80 arasında rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da kullanılan ajanlara bağlı oluşabilecek yan etkiler incelendiğinde; özellikle opioidlere bağlı gelişen solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, derin sedasyon gibi ciddi yan etkiler hiçbir olguda görülmedi. En sık hafif sedasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkiler gözlemlendi. Bu, kullandığımız ketamin dozunun düşük ve dolayısıyla psikomimetik yan etkileri oluşturmayacak düzeyde kullanılması, morfinin ketamine bağlı dozunun düşmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; postoperatif analjezide ketaminin diğer opioid analjeziklere ek olarak kullanımının opioid dozunu azalttığını, daha az opioidle daha iyi VAS skorları sağladığını ve nöropatik ağrı gelişme insidansını azalttığını gösterdik. Bu etkilerin santral sensitizasyonu önleyerek ya da morfinle additif veya sinerjistik etki sonucu geliştiğini düşünmekteyiz.

Düşük doz ketamin infüzyonunun ciddi yan etkilere yol açmayacağı ve opioidlere ketamin gibi bir NMDA antagonisti eklenmesinin analjezik etkinliği yeterli olmayan postoperatif dönemde kullanılabilir etkin bir yöntem olabileceği görüşündeyiz. Torakotomi yapılan hastalarda ketaminin; uzun dönemde nöropatik ağrı insidansı üzerine etkisini araştıran bu çalışmanın kompleks ve dirençli nöropatik ağrı tedavisinde de yol göstereceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. Torakotomi cerrahisinde perioperatif başlanan düşük doz ketamin infüzyonu postoperatif dönemde ketamin grubundaki hastaların istirahat ve dinlenme halindeki VAS değerlerini düşürmektedir.
2. Torakotomi yapılan hastaların opioid tüketimini ketamin anlamlı olarak azaltmaktadır.
3. Gruplar arasında postoperatif solunum fonksiyon değerleri açısından farklılık görülmemiştir.
4. Ketamin özellikle cerrahiden üç ay sonra gelişebilecek nöropatik ağrı insidansını düşürmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Erdine S: Ağrı Mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000, s. 20-9.
2. Bonica JJ. Postoperative pain. In: The management of pain. Volume 1 (2 nd ed) Lea and Febiger, Philadelphia, 1990; pp. 461-80.
3. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002; s. 22-30.
4. Salzer M, Klingler P, Klingler A, Unger A: Pain Treatment After Thoracotomy: Is It a Special Problem? *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1411-4.
5. Sandler AN. Post-thoracotomy analgesia and perioperative outcome. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 267-74. (Abstract).
6. Crave R, Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62: 48–53.
7. Cartensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anesth* 2010; 104: 401–6.
8. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482–95.
9. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery. With intravenous S+ ketamine. *Anesth Analg* 2004; 98: 1413–8.

10. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004; 5: 263–75.
11. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt NL, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69–77.
12. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral Ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 60-5.
13. Jorum E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine– a double blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003; 101: 229–35.
14. Adriaenssens G, Vermeyen M, Hoffmann V, Mertens E, Adriaensen H. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 83: 393-6.
15. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97: 785-90.
16. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An Evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed* 2007; 9: 36.
17. Yücel A. Postoperatif ağrı, nörofizyolojisi ve stres yanıt. In: *Postoperatif Analjezi*. (1.Baskı), Mavimer Matbaacılık, İstanbul 2004, s. 7-18.
18. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. *Ağrı Tedavisi*. Yeğül İ (ed) İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993, s. 1-17.
19. Collins VJ. Mechanisms of pain and control. In: *Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, 1317-49.
20. Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 786-93.

21. Erdine S: Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. Emre matbaacılık, İstanbul, 1993; s. 25-48.
22. Guyton CA, Hall JE. Somatik duyular: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular, İn: Çavuşoğlu H, Çağlayan B (çeviren), Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji, 11. basım. İstanbul, Nobel matbaacılık, 2006; pp. 598-609.
23. Yegül İ, Ağrı ve Tedavisi. İstanbul, Yapım matbaacılık, 1993; s. 1-27.
24. Kayaalp O. Santral sinir sisteminin temelleri, İn: Kayaalp O, editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2.Cilt, 7. Baskı. İstanbul, Hacettepe taş, 1995; s. 1617-80.
25. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Bonica's management of pain, third edition. Philadelphia, Lippincot willams amp; Wilkins, 2001; 373-5.
26. Ready LB. Acute postoperative pain. In: Anesthesia. Miller RD (ed) 4th edition. Churchill Livingstone, London, 1994, pp. 2327-44.
27. Yegül İ. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Yeğül İ(ed) İzmir, Yapım matbaacılık, 1993; s. 247-9.
28. Grant GJ, Zakowski M, Ramanathan S, Boyd A, Turndorf H. Thoracic versus lumbar administration of epidural morphine for postoperative analgesia after thoracotomy. Reg Anesth 1993; 18: 351-5.
29. Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, et al. Advances in Neuropathic Pain Diagnosis, Mechanisms and Treatment Recommendations. Arch of Neurol 2003; 60: 1524-34.
30. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429: 23-37.
31. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51.
32. Namaka M, Gramlich C, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. Clinical Therapeutics 2004; 26; 951-79.

33. Uyar M, Eyigör C. Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı. *Ağrı* 2008; 20; 6-16.
34. Türkoğlu M: Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. *Ağrı Tedavisi*. Yegül. (ed.) Yapım mat, İzmir, 1993: s. 19-27
35. Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, McCartney CJ, Wowk A. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain* 2004; 110: 707-18.
36. Conacher ID. Pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1990; 65: 806-12.
37. Body SC, Ferrante FM. Postoperative thoracic analgesia. In: *Postoperative Pain Management*. Ferrante FM, Vade Boncouer RT (eds) Churchill Livingstone Inc. New York, 1993, pp. 549-65.
38. Wurning PN, Lackner H, Teiner C, et al. Is intercostal block for pain management in thoracic surgery more successful than epidural anaesthesia? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1115-9.
39. Dauphin A, Lubanska-Hubert E, Young JE, Miller JD, Bennett WF, Fuller HD. Comparative study of continuous extrapleural intercostal nerve block and lumbar epidural morphine in postthoracotomy pain. *Can J Surg*. 1997; 40: 431-6.
40. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al. Control of postoperative by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 773-6.
41. Barış Y. *Solunum Sistemi Hastalıklarına Temel Yaklaşım*. 2. baskı Nobel Matbaacılık 1995: s. 65-76.
42. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
43. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), PCA. *Ufuk Matbaacılık* 1997; s. 31-53.
44. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-20.

45. Kayhan Z. İntervenöz Anestezikler, Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3.Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2004; 115–8.
46. Başgöl E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç ketamin. Anestezi dergisi 2004; 12: 7-15.
47. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. Neurosci Lett 1996; 215: 5-8.
48. Kayaalp SO. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Tıbbi farmakoloji 2002; 916-37.
49. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for postoperative period: Opioids. The surgical clinics of North America 1999; 79: 253-73.
50. Pleuvry BJ. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71: 119-26.
51. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. Ağrı 2005; 17: 1.
52. Goodsell DS. The molecular perspective: morphine. Stem Cells 2005; 23: 144-5.
53. Aitkenhead AR. Analgesia and sedation in intensive care. Br J Anaesth 1989; 63: 196-206.
54. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 92; 2000: 147-57.
55. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. Acta Anaesthesiol Scan 1997; 41: 1124 –32.
56. Arici S, Gurbet A, Türker G, Yavascaoglu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. Ağrı 2009; 21: 54-61.

57. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F and Chauvin M. The Benefits of Intraoperative Small-Dose Ketamine on Postoperative Pain After Anterior Cruciate Ligament Repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129–35.
58. Jin F, Chung F. Multimodal Analgesia for postoperative pain control. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 524-39.
59. Kehlet H, Dahl JB. The value of ‘multimodal’ or ‘balanced analgesia’ in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
60. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The Role of Ketamine in Preventing Fentanyl-Induced Hyperalgesia and Subsequent Acute Morphine Tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263–9.
61. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the *N*-methyl-d-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002; 96: 381–91.
62. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d-aspartic acid receptor activation; implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293–9.
63. Svetcic G, Farzanegan F, Zmoos P, Zmoos S, Eichenberger U, Curatolo M. Is the Combination of Morphine with Ketamine Better than Morphine Alone for Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia? *Anesth Analg* 2008; 106: 287–93.
64. Chaney MA: How Important Is Postoperative Pain After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 705-7.
65. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, et al. Small-dose ketamine enhances morphine induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 98–103.
66. Guillou N, Tanguy M, Sequin P, Branger B, Campion J and Mallédant Y. The Effects of Small-Dose Ketamine on Morphine Consumption in Surgical

- Intensive Care Unit Patients After Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 843–7.
67. Sveticic G, Gentilini A, Eichenberger U, Luginbühl M, Curatolo M. Combinations of Morphine with Ketamine for Patient controlled Analgesia. A New Optimization Method. *Anesthesiology* 2003; 98: 1195–205.
  68. Trujillo KA, Akil H: Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 1994; 633: 178-88.
  69. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg*. 1998; 86: 1245-9.
  70. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996; 43: 212–5.
  71. Karaman S, Kocabaş S, Zincircioğlu Ç, Fırat V. Abdominal histerektomi operasyonlarında ketaminin preemtif analjezik etkisi var mı? *Ağrı* 2006; 18: 3
  72. Alanoğlu Z, Ateş Y, Özbey BC, Türkçapar AG. Preoperative Use of Selective COX-II Inhibitors for Pain Management in Laparoscopic Nissen Fundoplication. *Surgical Endoscopy* 2005; 19: 1182-7.
  73. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123–33.
  74. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 563–7.
  75. Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *Br J Anaesth* 1997; 78: 652–9.
  76. Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T, et al. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *J Clin Anesth* 2005; 17: 592–7.
  77. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, et al. Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective,

- Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Anesth Analg* 2008; 106: 1856 – 61.
78. Fu ES, Miquel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086 –90.
  79. Grant RP, Dolman JF, Harper JA, et al. Patient-controlled lumbar epidural fentanyl compared with patient-controlled intravenous fentanyl for post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1992; 39: 214-9.
  80. Neshar N, Ekstein M, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine With Adjuvant Ketamine vs Higher Dose of Morphine Alone for Immediate Postthoracotomy Analgesia. *Chest* 2009; 136; 245-52.
  81. Suzuki M, Haraquiti S, Suqimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006; 105: 111-9.
  82. Concha M, Daqnino J, Cariaqa M, Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M: Analgesia after thoracotomy: Epidural Fentanyl/ Bupivacaine Compared With Intercostal Nerve Block Plus Intravenous Morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 322-6
  83. Perttunen K, Nilsson E, Heinonen J, Hirvisalo EL, Salo JA, Kalso E: Extradural, paravertebral and intercostal nevre blocks for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 541-7.
  84. Bastin R, Moraine JJ, Bardocsky G, Kahn RJ, Mélot C. Incentive spirometry performance. A reliable indicator of pulmonary function in the early postoperative period after lobectomy. *Chest* 1997; 111: 559–63.
  85. Boisseau N, Rabary O, Padovani B, et al. Improvement of ‘dynamic analgesia’ does not decrease atelectasis after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2001; 87: 564–9.
  86. Michelet P, Guervilly C, Hélaïne A, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth* 2007; 99: 396–403.

87. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J CardioThorac Surgery* 2006; 29; 800-5.
88. De Kock M, Lavand'Homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: Is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-80.
89. Pirim A, Karaman S, Uyar M, Çertuğ A. Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezide intravenöz hasta kontrollü analjezi ile morfin uygulamasına ketamin infüzyonunun eklenmesi. *Ağrı* 2006; 18: 1.
90. Hercock T, Gillham MJ, Sleight J, Jones SF. The addition of ketamine to patient controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain* 1999; 2: 68-72.
91. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, et al. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 954-62.
92. Donahue P, Dineen P. Emergence delirium following oral ketamine. *Anesthesiology* 1992; 77: 604.

## **EKLER**

### **EK 1: Çalışmaya alınan hasta isim-soyad baş harfleri ve protokol numaraları**

#### **Kontrol Grubu**

<b><u>Hasta Adı :</u></b>	<b><u>Protokol No:</u></b>
1.H.K.	1936062
2.H.M.	1916968
3.N.Ç.	1946126
4.H.G.	1946190
5.F.I.	1936020
6.D.K.	1463931
7.G.A.	1398203
8.A.K.	1957681
9.M.K.	1957642
10.E.K.	1922408
11.M.T.	1951600
12.B.S.	1868456
13.Ü.D.	1832005
14.S.Ö.	1941522
15.G.T.	1795451
16.B.A.	1369288
17.Y.B.	1670324
18.Z.K.	1948186
19.R.A.	1927236
20.H.A.	1531911

## **Ketamin Grubu**

### **Hasta Adı:**

### **Protokol No:**

1.M.A.	1951645
2.A.G.	1944669
3.H.S.	1960924
4.L.Y.	1948129
5.F.Ç.	1948151
6.M.C.	1822807
7.M.K.	1957431
8.M.Ö.	1960967
9.İ.A.	1960978
10.E.A.	1511828
11.P.E.	1971301
12.M.S.	1921515
13.H.Ü.	1977912
14.R.P.	1976433
15.H.G.	1317407
16.A.D.	1972754
17.A.E.	1927798
18.F.A.	1698894
19.E.E.	1553154
20.M.T.	1971367

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Sibel Seçkin PEHLİVAN'A** ait “**Torakotomide Düşük Doz Ketamin İnfüzyonunun Postoperatif Analjezik Tüketimine, Akciğer Fonksiyon Testlerine Ve Nöropatik Ağrı Üzerine Etkileri**” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :...../...../  
İmza

Başkan : .....

Üye : .....

Üye : .....

Üye : .....

Üye : .....