



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE TRAMADOL
KULLANILAN OLGULARDA HALOPERİDOL,
DEKSAMETAZON, VE ONDANSETRONUN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ARZU ARSLAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TAYFUN GÜLER**

ADANA, 2009



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE TRAMADOL
KULLANILAN OLGULARDA HALOPERİDOL,
DEKSAMETAZON, VE ONDANSETRONUN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ARZU ARSLAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TAYFUN GÜLER**

ADANA, 2009

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, asistanlık eğitim sürecindeki emekleri ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği sonsuz destek için hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Tayfun Güler'e, tezimi hazırlamamda bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan ve yardımcı olan Doç. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Doç. Dr. Hayri Özbek'e, Doç. Dr. Yasemin Güneş'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Doç. Dr. Murat Gündüz'e, ayrıca emekli olarak aramızdan ayrılan Prof. Dr. Hasan Akman, Prof. Dr. Anış Arıboğan ve başka bir üniversitede meslek hayatını devam ettirmekte olan Prof. Dr. Okan Balcıoğlu'na teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalları'nda görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması süresince, anlayış ve hoşgörülerini hep hissettiğim, moral kaynağım yavrularım Ceren ve Eren'e sevgiyle teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Emrah'a ve çok değerli aileme bana sağladıkları tüm imkânlar için şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı.....	3
2.2. Ağrı Sınıflaması.....	3
2.2.1. Akut Ağrı	3
2.2.1.1. Yüzeysel Ağrı.....	4
2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı.....	4
2.2.1.3. Visseral Ağrı	4
2.2.2. Kronik Ağrı.....	4
2.3. Ağrı Yolları.....	4
2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar	4
2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar	5
2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar	5
2.3.4. Spinotalamik Yol	5
2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları	6
2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar	6
2.4. Postoperatif Ağrı.....	7
2.4.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerinde Etkisi.....	7
2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	7
2.4.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri	8
2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	8
2.4.1.5. Hematolojik Etkileri	8
2.5. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	8
2.5.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).....	9
2.5.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler.....	9
2.5.1.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları	10
2.5.1.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları	10
2.5.1.4. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri	10
2.5.1.5. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar.....	10
2.6. Opioid Analjezikler.....	11
2.6.1. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	11
2.6.2. Opioid Reseptörleri.....	11
2.6.3. Opioidlerin Sınıflandırılması	12
2.6.4. Tramadol.....	13
2.7. Bulantı ve Kusma.....	14
2.7.1. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi Dışı Faktörler	17

2.7.1.1. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Hasta ile İlgili Faktörler.....	17
2.7.1.2. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Ameliyatla İlgili Faktörler.....	18
2.7.2. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi İle İlgili Etkenler ..	18
2.7.3. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Postoperatif Etkenler	19
2.7.4. Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Tedavisi	19
2.7.4.1. Antiemetik İlaçlar	20
2.8. Haloperidol	21
2.8.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması	21
2.8.2. Klinik Etkileri	22
2.8.3. Dozaj	22
2.8.4. Klinik Yan Etkileri.....	22
2.8.5. İlaç Etkileşimleri.....	23
2.9. Dekametazon	23
2.9.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması	24
2.9.2. Klinik Etkileri	24
2.9.3. Dozaj	24
2.9.4. Yan Etkileri.....	24
2.9.5. İlaç Etkileşimleri.....	24
2.10. Ondansetron	25
2.10.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması	25
2.10.2. Klinik Etkileri	25
2.10.3. Dozaj	26
2.10.4. Yan Etkiler.....	26
2.10.5. İlaç Etkileşimleri.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Seçimi	27
3.2. Preoperatif Dönem.....	27
3.3. Monitörizasyon	27
3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması	28
3.5. Anestezi Uygulaması	28
3.6. Postoperatif Ağrı Tedavisi	28
3.7 Parametrelerin Kaydı	29
3.7.1. Hemodinamik Parametreler	29
3.7.2. Postoperatif Bulantı Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	29
3.7.3. Postoperatif Kusma Düzeyinin Değerlendirilmesi	29
3.7.4. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	30
3.7.5. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi	30
3.7.6. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi.....	30
3.8. İstatistik ve Verilerin Sunumu	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler.....	32
4.2. Postoperatif Hemodinamik Değişiklikler	32
4.2.1. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri	32
4.2.2. Postoperatif Diastolik Arter Basıncı Değerleri.....	32
4.2.3. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri	33
4.2.4. Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri.....	33

4.3. Postoperatif Sözel Sayısal Skala (SSS) Değerleri	34
4.4. Postoperatif Bulantı Skoru Değerleri	34
4.5. Postoperatif Kusma Skoru Değerleri	35
4.6. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri	36
4.7. Postoperatif Tramadol Tüketim Miktarı	37
4.8. Postoperatif Hasta Konforu	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Postoperatif Analjezide Kullanılan Yöntemler.....	9
Tablo 2. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri	12
Tablo 3. Antiemetik İlaçlar ve Etki Yerleri	20
Tablo 4. Bulantı Skoru.....	29
Tablo 5. Kusma Skoru	30
Tablo 6. Sedasyon Skoru	30
Tablo 7. Olguların Demografik Verileri.....	32
Tablo 8. Postoperatif Sistolik Arter Basınç Değerleri (Ort.± SS; mmHg)	32
Tablo 9. Postoperatif Diastolik Arter Basınç Değerleri (Ort.± SS; mmHg).....	33
Tablo 10. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri (Ort.±SS; Atım/dk)	33
Tablo 11. Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri (Ort.±SS; %).....	33
Tablo 12. Postoperatif Sözel Sayısal Skala değerleri (SSS.....	34
Tablo 13. Postoperatif Bulantı Skoru Değerleri	35
Tablo 14. Postoperatif Kusma Skoru Değerleri.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Ağrı Yolları	7
Şekil 2. Tramadol'un Kimyasal Yapısı	13
Şekil 3. Kusma Merkezi ve Kemoreseptör Triger Zon	17
Şekil 4. Kemoreseptör Triger Zon	17
Şekil 5. Haloperidolün Kimyasal Formülü	22
Şekil 6. Deksametazonun Kimyasal Formülü	25
Şekil 7. Ondansetronun Kimyasal Formülü	26
Şekil 8. Postoperatif Bulantı Skoru Değerleri	37
Şekil 9. Postoperatif Kusma Skoru Değerleri	38
Şekil 10. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri	38
Şekil 11. Postoperatif Tramadol Tüketim Değerleri	39
Şekil 12. Postoperatif Hasta Konforu Değerleri	40

KISALTMA LİSTESİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
DAB	: Diastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
ETCO ₂	: End tidal karbondioksit
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
KAH	: Kalp atım hızı
KTZ	: Kemoreseptör Triger Zon
NIKB	: Noninvaziv kan basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
POBK	: Postoperatif bulantı ve kusma
VAS	: Visüel Ağrı Skalası
SAB	: Sistolik arter basıncı
SPO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
SSS	: Sözel sayısal skala
VRS	: Verbal rating skala
5-HT ₃	: 5-Hidroksitriptamin-3
SPSS	: Statistic Package for Social Science

ÖZET

Hasta Kontrollü Analjezi ile Tramadol Kullanılan Olgularda Haloperidol, Deksametazon ve Ondansetronun Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Abdominal laparotomi cerrahisinde postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile tramadol uygulanan hastalarda antiemetik profilaksi amacıyla kullanılan haloperidol, deksametazon ve ondansetronun bulantı ve kusma sıklığı ile tramadol tüketimi üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, çift kör planlanan çalışmamız Klinik İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra elektif laparotomi operasyonu uygulanacak 100 hasta üzerinde yürütüldü. Hastalar rastgele seçimle 25'er kişilik dört gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonundan sonra Grup H'ye 1,25 mg haloperidol, Grup D'ye 4 mg deksametazon, Grup O'ya 4 mg ondansetron, Grup S'ye (kontrol grubu) 2 ml % 0,9 serum fizyolojik intravenöz verildi. Genel anestezi, sevofluran ve azot protoksit ile sağlandı. Postoperatif analjezi tüm gruplarda 1,5 mg/kg iv tramadol yükleme dozundan sonra hasta kontrollü analjezi pompası ile bolus doz 0,2 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde sağlandı. Antiemetik ilaç dozları 8 saat aralıklarla tekrarlandı.

Tüm gruplarda kalp atım hızları, sistolik ve diyastolik arter basınçları, bulantı, kusma, ağrı ve sedasyon skorları, tramadol tüketimleri postoperatif ilk 24 saat süresince değerlendirildi.

Bulgular: Haloperidol, deksametazon ve ondansetronun bulantı sıklığını kontrol grubuna kıyasla azalttıkları ancak birbirlerine üstünlük sağlamadıkları saptandı. Kusma sıklığının ise sadece ekstübasyon aşamasında kontrol grubunda daha yüksek olduğu bulundu. Postoperatif 24 saatlik tüketilen tramadol miktarının gruplar arasında fark göstermediği ve kontrol grubu ile benzer olduğu, ağrı skorlarının yalnız 12. saatte haloperidol uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, sedasyon skorunun ise 60. dakikada haloperidol grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: Abdominal laparotomi cerrahisinde postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile tramadol uygulanan hastalarda antiemetik profilaksi amacıyla kullanılan haloperidol, deksametazon ve ondansetronun postoperatif bulantı ve kusma sıklığını azalttığı, antiemetik etkinliklerinin birbirine benzer olduğu, postoperatif tramadol tüketimi üzerine etkilerinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, Tramadol, Postoperatif bulantı ve kusma, Ondansetron, Deksametazon, Haloperidol.

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Haloperidol, Dexamethasone, and Ondansetron in Patients Receiving Tramadol in Patient Controlled Analgesia

Objective: It was aimed to compare the efficacy of haloperidol, dexamethasone and ondansetron on postoperative nausea and vomiting and on the consumption of tramadol in patients undergoing abdominal surgery with patient controlled analgesia (PCA) using tramadol.

Material and Method: Our study was held on 100 patients undergoing on elective laparotomy after having the approval of drug research ethical committee and patient written consent form. Patients were randomly divided into 4 groups (n=25). Patients were received 4 mg of ondansetron in Group O, 1.25 mg haloperidol in Group H, 4 mg dexamethason in Group D, and 2 ml 0.09% NaCl in Group S (control group), intravenously. General anesthesia was achieved with sevofluran and nitrous oxide. In all groups, following intravenous loading dose of 1.5 mg/kg tramadol, postoperative analgesia was achieved with a bolus dose of 0.2 mg/kg, which was administered with PCA with a lock-out of 10 minutes. Antiemetic drug doses were repeated every 8 hours.

Heart rates, systolic and diastolic blood pressures, vomiting and sedation scores, pain and nausea scores, and analgesia consumption were recorded in the first 24 hours postoperatively.

Results: Haloperidol, dexamethasone and ondansetron decreased nausea scores in a same extent. Vomiting scores were found higher in control group only during extubation. Tramadol consumption has no difference among the study groups during the first 24 hours. Pain scores were lower in haloperidol group than the control group only in 12th hour. Sedation score was higher in haloperidol group than the serum physiologic in the 60. minute.

Conclusion: Following elective laparotomy, in patients having tramadol PCA, prophylactic administration of haloperidol, dexamethason or ondansetron reduced the frequency of nausea in a same extent when compared to control group, but did not affect the tramadol consumption in the first 24 hours.

Key Words: Patient controlled analgesia, tramadol, postoperative nausea and vomiting, ondansetron, dexamethazone, haloperidol.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile birlikte başlayan ve doku iyileşmesiyle sonlanan akut bir süreçtir. Organ sistemleri üzerinde çeşitli olumsuz etkileri vardır. Organizmanın homeostazisi açısından, bunun ortadan kaldırılması önemlidir.¹ Majör cerrahi sonrasında gelişen ağrının tedavisinde farklı özelliklere sahip çok sayıda ilaç, çeşitli yöntemler ile kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden günümüzde en sık tercih edilenlerinden biri Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) yöntemidir.^{2,3}

HKA uygulamalarında lokal anestezikler, klonidin gibi alfa-2 agonistler, non steroid anti-inflamatuarlar ve sık olarak opioidler kullanılmaktadır. Tramadol, yan etkilerinin minimal olması nedeniyle bu amaçla güvenle kullanılan sentetik bir opioiddir.⁴

Tramadol, santral analjezik etkinliğini zayıf mü-opioid reseptörlere agonistik etkisi ile ortaya koyarken, noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını azaltır ve serotonin salınımının stimülasyonu sağlar.⁵

Tramadolün, etkili analjezik özelliği yanında, diğer tüm opioidlerde olduğu gibi çeşitli yan etkileri de vardır. Bunlardan en sık görülen ve hastayı rahatsız edeni bulantı ve kusmadır.^{6,7} Etkin postoperatif analjezi sağlamaya çalışırken, ortaya çıkabilecek bu tip yan etkilerin sıklığının azaltılması amacıyla HKA protokollerine antiemetik ilaç eklenmesi uygun olabilir. Bu amaçla, ondansetron, kortikosteroidler ve nöroleptikler gibi antiemetik etkinliği olan ilaçlar kullanılabilir.

Kortikosteroidlerin antiemetik etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle beraber, prostoglandin sentezinin santral inhibisyonu sonucu antiinflamatuvar etki ile cerrahi sahadan kalkan stimulusları azalttığı, barsaktan serotonin salınımını inhibe ettiği ve beyinde 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) dönüşümünü azalttığı ve böylece antiemetik etki gösterdiği bildirilmektedir.⁸⁻¹⁰

Bir butirofenon türevi olan haloperidol ise, kemotrigger zonu bloke ederek antiemetik etkinlik gösterir.¹¹ Aynı zamanda 5-HT3 antagonisti, alfa 1 agonist ve zayıf alfa 2 agonist özellikleri de vardır.^{12,13}

Bir 5-HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron sık kullanılan bir antiemetiktir. Ondansetron etkin bir antiemetik olmakla birlikte, tramadolün anajezik etkinliğini

azalttığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁴ Bunun yanı sıra tramadolün, diğer antiemetiklerle nasıl etkileştiği ile ilgili yeterli veri ise henüz yoktur.

Bu çalışmada, jinekolojik cerrahi geçiren ve HKA yöntemi ile tramadol uygulanan hastalarda antiemetik olarak eklenen ondansetron, bir kortikosteroid olan deksametazon ve nöroleptik bir ajan olan haloperidolün antiemetik etkinliklerini ve tramadol tüketimine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duydur.¹⁵ Ağrı, sık olarak noksiyöz uyarılar ile başlatılır.

Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara “noksiyöz uyarılar” denir. Santral sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştırarak ve yanıt verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan bu elektrokimyasal olayların bütününe “nosisepsiyon” adı verilmektedir.¹⁶

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemde geçmesi gereklidir.

a) Transdüksiyon: Sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

b) Transmisyon: Oluşan elektriksel aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.

c) Modülasyon: Nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

d) Persepsiyon: Diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.¹⁷

2.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrı, değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Aşağıda en sık kullanılan ağrı sınıflamalarından biri verilmektedir.

2.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.¹⁸

Hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılar akut ağrı nedeni olabilir. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır. Ağrı, şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur.¹⁹

2.2.1.1. Yüzeyel Ağrı

Cilt, cilt altı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.¹⁹

2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

2.2.1.3. Visseral Ağrı

İç organların veya onların örten oluşumların (parietal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört alt tipi tanımlanır:

- i. Tam lokalize visseral ağrı
- ii. Lokalize parietal ağrı
- iii. Yansıyan visseral ağrı
- iv. Yansıyan parietal ağrı

Çoğunlukla sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte dir.

Parietal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya parietal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansmasıyla ilgilidir.²⁰

2.2.2. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.²⁰

2.3. Ağrı Yolları

2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya

jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır.¹⁷

2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuza girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk 6 lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assenden ve desenden nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range = WDR).^{18,20}

Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar. I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara yanıt verir. II. laminaya *substantia gelatinosa*'da denir ve çok sayıda inter nöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII ve IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar. Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya yanıt olarak bilinir).²¹

2.3.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının

diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.²⁰

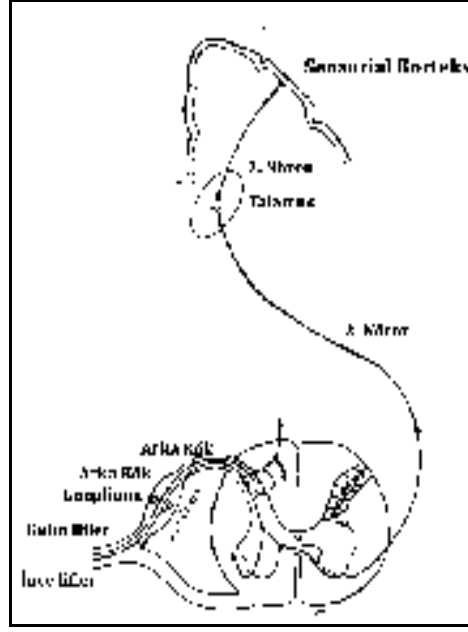
2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyusal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur.¹⁸

2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrı Yolları

2.4. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklindedir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarlarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler.^{16,19}

2.4.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerinde Etkisi

2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrı ile vücut O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse yanıt olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volumü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve

intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur.¹⁶

2.4.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemiye de arttırır.

2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusunun yanısıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu gözlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülserleri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler.¹⁶

2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Streste hormonal yanıt; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

2.4.1.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon gözlenir. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.²⁰

2.5. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif analjezide, klinik faktörler (cerrahi girişimin yeri, operasyon süresi, intraoperatif kullanılan ilaçlar), hastaya ait faktörler ve ekibe ait faktörler göz önünde bulundurularak hasta için en uygun analjezi yöntemi tercih edilmelidir.

Tablo 1. Postoperatif Analjezide Kullanılan Yöntemler¹⁵

-İntravenöz, intramusküler, oral,sublingual,rektal,intranazal,transdermal uygulamalar
-İntratekal uygulamalar(epidural analjezi, spinal analjezi)
-Lokal anesteziklerle infiltratif girişimler
-Transkutanöz elektriksel stimülasyon ve elektroakupunktur uygulamaları
-Hipnoz ve telkin yöntemleriyle psikolojik analjezi
-Hasta kontrollü analjezi
-Preemptif analjezi

2.5.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hastanın aktif rol oynamasını sağlar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA’de iki yöntem vardır: ²²

a) Bazal infüzyonlu HKA: Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilir.

b) Bazal infüzyonsuz HKA: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları ve kendilerine aralıklı olarak analjezik uyguladıkları yöntemdir

HKA’nin avantajları; analjezik ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulması, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması, hastanın fiziksel aktivitesine daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

2.5.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler

Terminolojik olarak, HKA konusunda sık kullanılan bazı terimler vardır: ^{23,24}

a) **Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için analjezik ilacın serum seviyesini analjezik etkinlik oluşturacak düzeye çıkarmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

b) **Bolus doz (Demand dose):** Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği doz miktarıdır. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (başarılı istek). Analjezik ilacın yan etkilerinden kaçınmak amacıyla hastanın her düğmeye basışında bolus dozunun hastaya uygulanmasına izin verilmez (başarısız istek). Analjezik yöntemin etkinliğinin sorgulanmasında başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu

istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında da hekime bilgi verir.

c) Bazal infüzyon: Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

d) Kilitli kalma süresi (Lockout time):HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller.

e) Limitler: Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer.

2.5.1.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları

Hasta kontrollü analjezinin birincil endikasyonu, parenteral analjezi ihtiyacı olan ve öngörülemeyen çeşitli ağrı paternleri olan hastalardır. Ayrıca, akut şiddetli ağrıda hızlı doz titrasyonu ve doz tespiti için uygulanabilecek bir yöntemdir.²⁵

2.5.1.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları arasında kullanılacak ilaçlara karşı allerji hikâyesi, ilaç bağımlılığı hikâyesi, mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar, psikiyatrik hastalar, deneyimsiz sağlık personeli, parenteral analjezik ihtiyacının 24 saatten az olduğu durumlar ve hastanın reddetmesi bulunur.²⁵

2.5.1.4. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri

HKA yöntemi intravenöz, intramusküler, subkütan, oral, rektal, epidural, intranazal ve sublingual yollarla uygulanabilir.

2.5.1.5. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar

Hasta kontrollü analjezide kullanılan ajanlar arasında opioidler, lokal anestezikler, non steroid antiinflamatuvarlar, klonidin, ketamin bulunur. Bunlar arasında en sık kullanılan ilaç grubunu opioid analjezikler oluşturur.²⁴

2.6. Opioid Analjezikler

2.6.1. Sistemik Etki Mekanizmaları

Opioidler *papaver somniferum*'dan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.²⁶ Santral sinir sistemine etkilerini daha çok μ reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duysal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmaz, kan basıncı, kalp ritmi ve kalp atım hızında doğrudan önemli etkiler göstermezler.

Tüm μ reseptör agonisti olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki doğrudan depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye yanıt verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar.

Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlar. Beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu (KTZ) uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler.

2.6.2. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'te tanımlanmıştır. Birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bugüne kadar 5 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; mü (μ) kappa (κ) sigma (σ), delta (Δ) ve epsilon (ϵ) reseptörleridir. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

Tablo 2. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 Respiratuar depresyon μ_2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kappa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres yanıt	Beta endorfin

2.6.3.Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir.⁴⁰

a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

b) Sentetik Opioidler

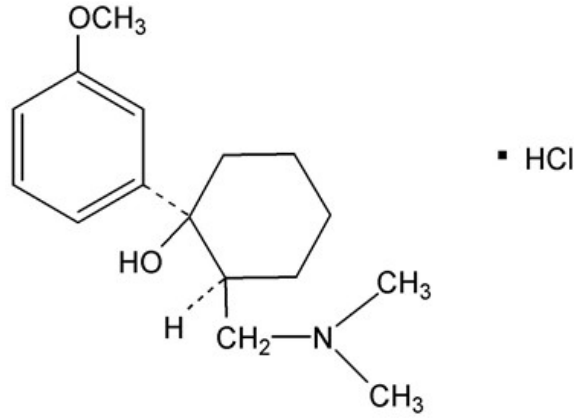
- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

c) Yarı Sentetik Opioidler

- Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroïn, dihidromorfon/morfinon.

2.6.4. Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS) - 2 - [(dimethylamino) methyl] - 1 - (3 - methoxyfenyl) cyclohexanol HCl yapısında, molekül formülü $C_{16}H_{25}O_2N$ HCl olan bir bileşiktir. Santral etkili analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör affinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1 / 10'u kadardır (Şekil 2).²⁷



Şekil 2. Tramadol'un Kimyasal Yapısı

Kodein'in sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alınıminin inhibisyonu ile oluşturur.²⁸ Tramadol'un santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezik etkisinin olduğu gösterilmiştir.²⁹

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

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

Tramadol, rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadol'un yapısındaki (+) enantiomer, mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınıminin inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınıminin inhibe, α_2 -adrenerjik reseptörleri stimüle eder.²⁸

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan O-demetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.³⁰ Tramadol'un eliminasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7,5 saat kadardır. Tavsiye edilen doz, iv 1-2 mg/kg,

veya oral olarak kapsül formunda 50-100 mg/4-6 saat, retard formunda ise 100-200 mg/12 saat'dir. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2-3 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat, günlük maksimum doz 400 mg kadardır.²⁸

Solunum sistemi üzerine etkileri: Tüm opioidler özellikle artmış pCO₂ gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO₂ ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolun bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO₂, ventilatuar CO₂ cevabı üzerine de etkisi yoktur.

Kalp - damar sistemi üzerine etkileri: Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropudur.³¹

Yan Etkileri: Tramadol kullanımına ait bildirilen sık yan etkiler; bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sedasyon ve baş ağrısıdır. Solunum depresyonu ise morfinle eş analjezik düzeyinde uygulansa bile morfinden daha az görülür. Yüksek dozlarda ayrıca konstipasyona ve konvülziyon gibi santral sinir sistemi eksitasyonlarına neden olabilir.³²

Tramadol'un oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu nalokson ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte nalokson nöbet riskini artırır. Tramadol'un bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır fakat kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık yapabileceği de bildirilmektedir. Tramadol serotonin alınımasını inhibe etmesinden dolayı monoamin oksidaz enzim inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır.³³

2.7. Bulantı ve Kusma

Bulantı, öğürme ve kusma lokal, bölgesel ve genel anestezi sonrası en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan biridir. Bulantı tek başına veya kusmanın da eşlik edebileceği subjektif, hoş olmayan bir duygudur. Genellikle epigastriumda ve boğazın arka kısmında hissedilir. Gastrik tonusun kaybolması duodenal kontraksiyon ve mide içeriğinin reflüsü ile birliktedir. Öğürme, ağız ve glottis kapalıyken, gastrik içerik boşalmadan diafram, eksternal interkostal kaslar ve abdominal kasların spazmodik,

senkron ve ritmik inspiratuar hareketi ile karakterizedir. Kusma, gastrik içeriğin ağızdan güçlü bir şekilde atılmasıdır ve abdominal kasların güçlü kontraksiyonu, diafram aşağı inmesi ve kardiyak sfinkterin açılması sonucunda oluşur.³⁴

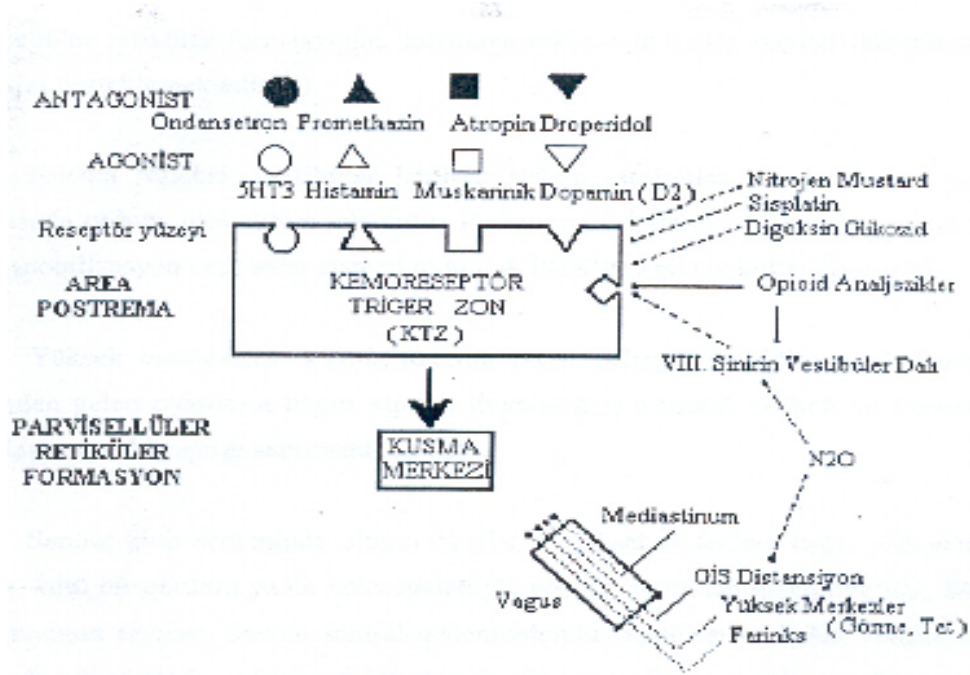
İnatçı bulantı ve kusmalar, dehidratasyona ve elektrolit imbalansına neden olabilir. Özellikle gününbirlik cerrahiden sonra hastanın taburcu edilmesini geciktirebilir. Tekrarlayan öğürme ya da kusmalar sütürlerde gerilme ve venöz basınçta artmaya neden olur. Deri flebi altına kanamayı artırarak flep kaybına yol açabilir.³⁵ Anestetik ve analjezik ilaçların rezidüel etkileri sonucunda hava yolu refleksleri deprese olmuş ise kusma sonucu pulmoner aspirasyon riski artar.³⁶

Bulantı-kusma, ağız yoluyla alınan toksinlerin tekrar atılması için önemli bir savunma mekanizmasıdır. Kusma; preeksiyon, ejeksiyon ve postejsiyon olmak üzere birbirini izleyen fazlara ayrılır. Preeksiyon fazı salivasyon, yutkunma, taşikardi gibi otonomik işaretler ve bulantı gibi prodromal semptomları, ejeksiyon fazı öğürme ve kusmayı içerir.³⁴

Midenin antrumu kasıldığında proksimali gevşer ve mide içeriği mide ve özofagus arasında sallanır. Öğürme sırasında diyaframın hiyatal bölümü gevşemediği için intratorasik basınç azalırken intraabdominal basınç artar. Tam tersine kusma sırasında diyaframın hiyatal bölümünün gevşemesi intraabdominal basıncın toraksa geçmesine olanak sağlar. Karın ön duvarının rektus abdominis ve eksternal oblik kasların kontraksiyonu, özofagus sfinkterinin gevşemesi intratorasik ve intragastrik basıncın artması peristaltizmi geri çevirir, açık bir glottis ve ağız gastrik içeriğin atılmasına yol açar. Postejsiyon fazında otonomik ve visseral yanıtlar geri döner ve vücut rahatlar. Bulantı olabilir veya olmayabilir.³⁵

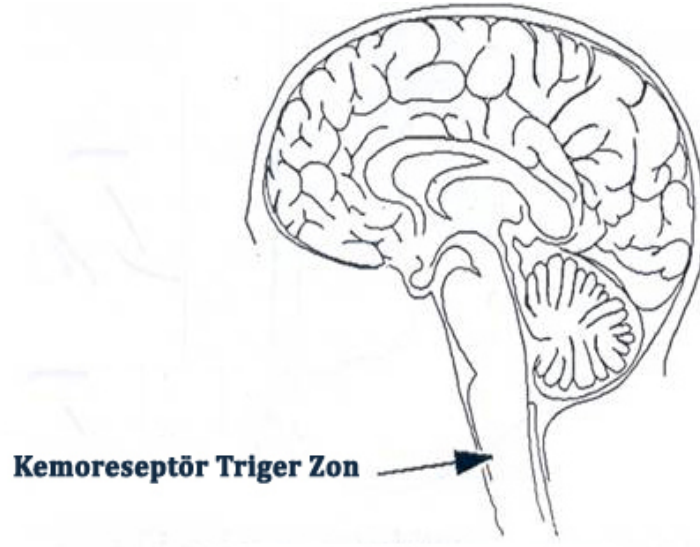
Kusma; respiratuar ve gastrointestinal sistem ile abdominal kasların koordinasyonunu içerir, kusma merkezi tarafından kontrol edilir. Anatomik çalışmalar kusma olayındaki visseral ve somatik sonuçlardan sorumlu motor yolun, parvisellüler retiküler formasyon olduğunu göstermiştir. Bu alan beyin sapındaki traktus solitariusu çok yakın olan lateral formasyonda yer alır. Kusma merkezinin ve traktus solitariusun elektriksel uyarımı hemen kusmaya neden olur. Bu merkezin hasarlanması ve çıkarılıp atılması hem apomorfinin, hem de doğrudan kimyasal uyanların neden olduğu kusmaya engel olur. Santral sinir sisteminde bulunan çeşitli alanların uyarılmaları kusma merkezini etkileyebilir. Bu uyarılar, yüksek kortikal merkezler ve area postrema

bulunan kemoreseptör triger zondan kaynaklanan afferent lifler olabileceği gibi, farinks, gastrointestinal yol ve mediastenden gelen uyarılar da olabilir. Beyin sapındaki *area postrema*, dopamin, opiyoid, serotonin ve 5-hidroksitriptamin reseptörlerini içerir. *Nucleus traktus solitari*, enkefalin, histamin ve muskarinik kolinerjik reseptörlerden zengindir. Bu reseptörler uyarıların kusma merkezine iletilmesinde önemli rol oynarlar (Şekil 3).³⁷



Şekil 3. Kusma Merkezi ve Kemoreseptör Trigger Zone

Kemoreseptör Triger Zon (KTZ), 4. ventrikülün tabanında, area postrema'da bulunan bir kemoreseptör bölgesidir. Bu bölgede kan - beyin bariyeri yoktur. KTZ, santral sinir sistemi içinden gelen duyuşal uyarıları ve periferden gelen birçok uyarıyı kusma merkezine gönderen bir istasyon görevi görür. Kusma merkezi, 4.ventrikül tabanında ve KTZ'nun hemen yanında yer alır (Şekil 4).³⁴



Şekil 4. Kemo reseptör Triger Zon

Postoperatif bulantı-kusmayı (POBK) etkileyen faktörleri, anestezi dışı ve anestezi ile ilgili olmak üzere iki ana başlıkta toplamak mümkündür.

2.7.1. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi Dışı Faktörler

2.7.1.1. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Hasta ile İlgili Faktörler

Yaş: Pediatrik hastalarda bulantı sıklığı erişkinlere göre daha yüksektir. Pediatrik grup içinde, 11–14 yaş grubunda POBK en yüksektir. Bazı araştırmacılara göre yaş arttıkça bulantı-kusma sıklığı azalmaktadır.¹³

Cinsiyet: Birçok çalışmada kadınlarda erkeklere oranla POBK sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Preadölesan yaş grubunda ve yetmiş yaşın üzerindeki hastalarda cinsiyet farkı kaybolmaktadır. Kadınlardaki bulantı-kusma sıklığında serum gonadotropinlerinin veya diğer hormonların rol oynadığı düşünülmektedir.³⁸

Obesite: Vücut ağırlığı arttıkça POBK insidansı da artmaktadır. Yağ dokusunda biriken anestetik ajanlar, kullanımları kesildikten sonra tekrar kan dolaşımına geçmektedir. Şişman hastalarda adipoz doku fazla olduğu için postoperatif yan etkiler daha sıktır. Gastrik rezidüel hacmin fazlalığı, özefajiyal reflü, safra kesesi ve diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının obes hastalarda daha sık görülmesi diğer sebeplerdir. Ek olarak şişman hastalarda maskeyle ventilasyon sırasında gastrik distansiyon daha fazla oluşmaktadır.¹³

Bulantı - Kusma Hikâyesi: Taşıt tutması veya POBK hikâyesi olan hastaların kusma eşiği daha düşüktür. Bu hastalarda emetik semptomlar daha kolay ortaya çıkar.³⁹

Anksiyete: Preoperatif anksiyetesi olan hastalarda stres hormonlarının artmasına bağlı olarak gastrik motilite ve gastrik sıvı miktarı artmakta, gastrik boşalma gecikmektedir.¹³

Gastroparezi: Gastrointestinal obstrüksiyon, kronik kolesistit, nöromusküler hastalıklar ve intrinsik nöropatilerde mide boşalma süresi gecikir, POBK sıklığı artar.¹³

2.7.1.2. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Ameliyatla İlgili Faktörler

Genel anestezi sonrası bulantı-kusma sıklığı cerrahi işlemle yakından ilgilidir. Yapılan çalışmalarda genel anestezi altında gününbirlik ameliyata alınan erişkin hastalarda en yüksek postoperatif bulantı-kusma sıklığı laparoskopik periovaryal girişim uygulanan kadınlarda (% 54), ikinci olarak da diğer laparoskopik girişimlerden sonra (% 35) görüldüğü bildirilmiştir.^{13,38}

Ayrıca, diş çekimi, uterus dilatasyonu, küretaj ve diz artroskopilerinde bulantı-kusma sıklığının benzer olduğu (% 16, % 12, % 22), litotripsi, baş-boyun, mide, duodenum ve safra kesesi ameliyatlarından sonra ise kusma insidansının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çocuklarda şaşılık, orşiopeksi ve ortakulak ameliyatları sonrası bulantı-kusma sıklığı artmaktadır.^{13,35,40}

Operasyon süresi: Uzun operasyonlarda emetik etkenlere daha fazla maruz kalındığı için POBK sıklığı yüksektir.¹³

2.7.2. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi İle İlgili Etkenler

Preanestezik Medikasyon: Premedikasyonda opioid kullanımı bulantı-kusmayı artırmakta, ek olarak atropin kullanımı bu sıklığı azaltmaktadır.^{35,40}

Gastrik Distansiyon ve Aspirasyon: Özellikle az deneyimli kişiler tarafından uygulanan pozitif basınçlı maske ventilasyonu sırasında oluşan gastrik distansiyon postoperatif dönemde kusmayı artırmaktadır.⁴¹

Anestezik Yöntem: Yapılan kontrollü çalışmalarda, bazı anestezik ajanların diğerlerine göre daha çok postoperatif kusmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri olan N₂O özellikle laparoskopik girişim geçiren kadınlarda potent inhalasyon ajanları ile birlikte kullanıldığında postoperatif kusma sıklığını artırır. Ketamin kullanımı endojen

katekolaminlerin salınımına yol açarak bulantı-kusma sıklığını artırır. Emetik semptomlar propofol kullanımıyla önemli derecede azalmaktadır. Ameliyatın sonunda nöromusküler bloğu geri döndürmek için kullanılan neostigmin, gastrointestinal sistem üzerinde kuvvetli muskarinik etki ile mide barsak peristaltizmini ve mide sekresyonunu artırarak POBK sıklığını artırır.⁴¹

2.7.3. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Postoperatif Etkenler

Ağrı: Visseral veya pelvik ağrı POBK'nın nedenlerinden biridir. Opioidlerle sağlanan analjezi nalokson ile antagonize edildiği zaman bulantı-kusma artmaktadır.⁴²

Baş dönmesi: Postoperatif dönemde gelişen postural hipotansiyon fark edilmeyen hipovoleminin ilk belirtisi olabilir. Bu hastalarda ayağa kalktıklarında KTZ'un medüller kan akımının azalmasına bağlı olarak baş dönmesi ve bulantı oluşur. Postoperatif dönemde vagal tonusun artması baş dönmesi ve bulantıyı artırır. Bu semptomlar yeterli hidrasyon ve/veya sempatomimetik aktiviteyle düzelmektedir.⁴¹

Mobilizasyon: Ani hareketler ve pozisyon değişiklikleri opioid alan hastalarda bulantı ve kusma oluşturmaktadır.

Oral alım: Postoperatif dönemde ilk oral alım zamanı bulantı-kusmayı etkiler. Postoperatif ilk 8 saat oral alım kısıtlamasının kısıtlama yapılmayanlara oranla bulantı kusmayı önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.⁴³

Opioidler: Postoperatif opioid kullanımı POBK'nın en sık nedenlerinden biridir. İntranazal, transdermal, oral, intratekal, subkütan, intramusküler, intravenöz veya epidural kullanımda bulantı-kusma sıklığı benzerdir.⁴⁴

2.7.4. Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Tedavisi

Postoperatif bulantı ve kusma tedavisinde bugünkü yaklaşım, nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılabilir.

Nonfarmakolojik Yaklaşım

Elektif ameliyatlardan önce 4-6 saat açlık, genel anestezi altındaki hastaya oral veya nazal gastrik tüp yerleştirilerek dolu mide içeriğini boşaltılması, uyanık hastada havayolunun fazla stimülasyonundan kaçınılması, yeterli ağrı kontrolü, hiperkarbinin önlenmesi, iyi hidrasyon ve oksijenasyonun sağlanması işlemleri postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkin nonfarmakolojik yöntemlerdir.³⁵

Farmakolojik Tedavi

POBK'nın primer olarak tedavisi antiemetik ilaçların kullanılmasıdır. Günümüzde etkin tedavi için kullanılan ilaçlar dört ana grupta değerlendirilebilir. Bunlar; antimuskarinikler (antikolinerjikler); antihistaminikler; dopamin (D2) reseptör antagonistleri ve serotonin antagonistleridir. Bu ana gruplara ek olarak, kortikosteroidler, sedatifler, anksiyolitikler, propofol, substans P (nörokinin-1) antagonistleri ve akupres (P6 noktasına uygulanan akupunktur) alternatif ve destekleyici tedavi yöntemleri arasında sayılabilir (Tablo 3).⁴⁵

Tablo 3. Antiemetik İlaçlar ve Etki Yerleri

İlaçlar	Dopamin	Muskarinik	Histamin	Serotonin
Flufenazin	++++	+	++	-
Klorpromazin	++++	++	++++	+
Proklorperazin	++++	-	-	-
Droperidol	++++	-	+	+
Haloperidol	++++	-	+	-
Domperidol	++++	++++	++++	-
Difenhidramin	+	++	++++	-
Prometazin	++	++	++++	-
Skopolamin	+	++++	+	-
Metoklorpramid	+++	-	+	-
Ondansetron	-	-	-	++++
Granisetron	-	-	-	++++
Zacoprid	-	-	-	++++
Tropisetron	-	-	-	++++
Amitriptilin	+++	+++	++++	-
Nortriptilin	+++	++	+++	-
Deksametazon	-	-	-	+

2.7.4.1. Antiemetik İlaçlar

Kusmayı başlatan motor uyarılar N.Vagus'un dorsal çekirdeğinden ve *Nucleus ambiguus*'tan gönderilir. Bu uyarılar kusma oluşumunda ortak yol olarak kabul edilmesine karşın, bu yolu bloke eden ve antiemetik özellik gösteren belli bir ajan bilinmemekle beraber, kusma merkezindeki farklı reseptörler üzerinden etki gösteren çok sayıda antiemetik ilaç vardır. Herhangi bir uyarının antagonize edilmesi ilgili reseptörün uyarılması ile olan kusmayı önlese de, kusmada etkin bütün reseptörleri antagonize edebilecek tek bir ilaç hala mevcut değildir. Kusma yanıtının oluşmasında dört ana nörotransmitter önemli rol oynar. Dört farklı reseptör tipi olduğuna göre

antiemetik ilaçların en az dört etki yeri olmalıdır. Antiemetik ilaçlar birden fazla reseptörü etkileyebilirler, fakat en fazla etkiyi bir ya da iki reseptörde gösterme eğilimindedirler. Bundan dolayı ilaçların kombinasyonu tek ilaçtan daha fazla antiemetik etkiye sahiptir.⁴³

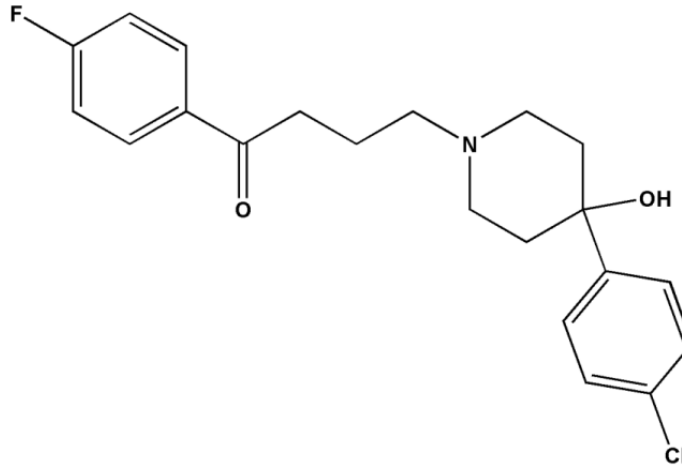
Bizim çalışmamızda etkinliklerini görmek istediğimiz ilaçlardan haloperidol, temelde bir dopamin reseptör antagonisti olmakla birlikte, zayıf bir histamin reseptör antagonistik etkisi olduğu da bilinir.

2.8. Haloperidol

Haloperidol bulantı-kusma, ajitasyon ve deliryumun tedavisinde kullanılan butirofenon derivesi bir nöroleptik ilaçtır.

2.8.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması

Haloperidolün kimyasal yapısı, 4-[4-(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4-florobutirofenon'dur. Kimyasal formülü $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ şeklindedir (Şekil 5). Butirofenonlar 4-fenilpiperidin türevleridir ve bir opioid ilaç olan meperidine benzeyen bir yapı gösterirler. Butirofenonlar 1950'li yılların sonununda Jansen tarafından bulunmuştur.¹¹



Şekil 5. Haloperidolün Kimyasal Formülü

Butirofenonlar, SSS'de dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Haloperidolün sedasyon, kas gevşemesi, hipotansiyon ve refleks taşikardi gibi etkileri α_1 -adrenerjik reseptör bloke edici etkisine

bağlıdır. Ekstrapiramidal yan etkilerin ise nigrositriatal dopaminerjik yolağın innerve ettiği bazal ganglion hücrelerindeki D2 dopaminerjik reseptörlerin blokajına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

2.8.2. Klinik Etkileri

Butirofenonlar güçlü antiemetiklerdir.⁴⁶ Yalnızca psikiyatride kullanılmayıp aynı zamanda cerrahi hastalarda ciddi ajitasyonu engellemekte de kullanılmıştır. Anestezik ajan olarak nörolept anestezide, antiemetik olarak genel anestezide, hipnotik sedatif olarak premedikasyonda ve derin sedasyonda, yoğun bakımda ajitasyon ve deliryumun tedavisinde kullanılır. Bunun dışında özellikle fenotiyazinlere dirençli olan veya alerjisi olan hastalarda psikoz tedavisinde kullanılır.¹¹

2.8.3. Dozaj

Deliryum ve ajitasyonun tedavisinde oral haloperidolün başlangıç dozu hastanın hemodinamik stabilitesine, eşlik eden semptomların yoğunluğuna bağlıdır. Yaşlı ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda 0,5 mg gibi küçük dozlarda başlanırken, stabil hastalarda 2-5 mg oral yolla günde üç dört kez verilebilir. Oral verilemediği durumlarda parenteral yol önerilir. Ajitasyon ciddiyetine bağlı olarak başlangıç iv bolus dozu 0,5-10 mg'dır. Sürekli infüzyonu (3-25 mg/sa) daha düzenli serum konsantrasyonu sağlar. Premedikasyon amacıyla kullanıldığında 2,5-5 mg intramusküler, antiemetik olarak 0,075 mg/kg, sedasyon için 0,05-0,1 mg/kg dozda kullanılır.¹¹

2.8.4. Klinik Yan Etkileri

Santral sinir sistem yan etkileri: Ajite hastalarda sakin ve uyumlu görünüşle sonuçlanan SSS depresyonu yapar. Hasta çevreye ilgisizdir ve ayrıca kataleptik hareketsiz bir durumdadır. Bu ilaçla amnezi görülmez, analjezik etkisi ise minimaldir. Ayrıca, haloperidol nöbet eşiğini azalttığından nöbet riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.¹¹ Kas rijiditesi, ateş, mental durum değişikliği ile karakterize nöroleptik malign sendrom seyrek olarak oluşabilir. Akut distonik reaksiyonlar, akatizi, tardif dizkinezi, parkinsonizm gibi ekstrapiramidal yan etkiler görülebilir. Ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle Parkinson hastalığında kesin kontrendikedir.

Kardiyovasküler sistem yan etkileri: Haloperidol, periferik $\alpha 1$ - bloke edici etkisine bağlı hafif bir hipotansiyona sebep olabilirken dopamin nörotransmitter fonksiyonundaki azalma ile de hipotansiyona sebep olabilir. Haloperidolun toksik dozu 'torsade de pointes' ile sonuçlanan QT aralığında uzamaya sebep olabilir.⁴⁷ Mitral kapak prolapsusu ve çeşitli aritmilerde uzamış QT intervaline neden olabileceğinden kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Plasentayı geçip fetal dolaşıma geçebilir. Gebe kadınlarda mutlaka gerekli ise kullanılmalı, doğumdan 1-2 hafta önce kesilmelidir.¹¹

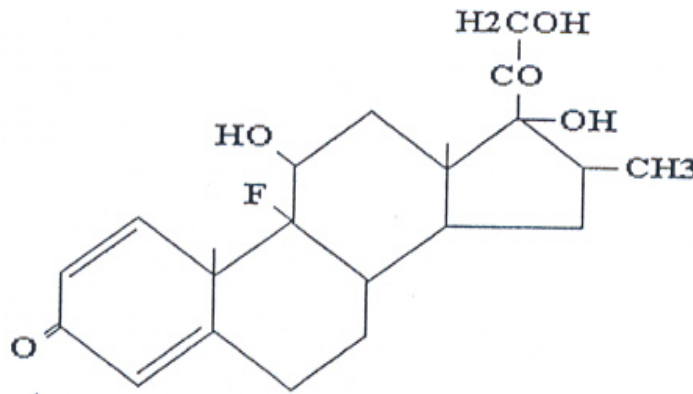
Solunum sistemi yan etkileri: Haloperidol yalnız başına verildiğinde solunum sistemine anlamlı etki oluşturmaz. Opioidlerle birlikte verildiğinde solunum depresyonu rapor edilmiştir, ancak hafif düzeydedir.¹¹

2.8.5. İlaç Etkileşimleri

Haloperidol, pek çok ilaçla etkileşim içinde olabilir. Bunlardan bazıları; epinefrin, lityum, metildopa, propranolol, rifampin olarak sayılabilir.

2.9. Deksametazon

Uzun etkili sentetik yapıda bir glikokortikoiddir. Kimyasal yapısı, 9 α -fluoro-16 α -metilprednizolon, kimyasal formülü ise C₂₂H₂₉FO₅ şeklindedir. Kimyasal yapısı adrenal kortikoidlerin genel yapısına çok benzerdir (Şekil 6).^{48,49}



Şekil 6. Deksametazonun Kimyasal Formülü

2.9.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması

Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. Transkordine afinitesi yoktur, çok az olarak albumine bağlanır. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır.⁵⁰ İntravenöz verildikten sonra deksametazon lineer olarak dağılır. İkinci pik enterohepatik resirkülasyona bağlıdır.⁵¹ Antiemetik etkisini nasıl gösterdiği tam bilinmemekle beraber, bu konuda çeşitli görüşler vardır. Bunlar; prostoglandin sentezinin santral inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar etki ile operasyon yerinden kalkan stimulusların azalması; santral sinir sisteminde permeabilite değişikliği olması ve bağırsaktan serotonin (5-HT₃) salınımının inhibe edilmesi olarak özetlenebilir.⁵²

2.9.2. Klinik Etkileri

Deksametazon güçlü antiinflamatuvar ve antiemetik etkileri olan bir kortikosteroidtir.⁵³ Kemoterapi alan hastalarda antiemetik olarak güvenli ve etkilidir.⁵⁴ Ayrıca, adenotonsillektomi ve jinekolojik cerrahide tek başına yeterli antiemetik etkinliğe sahiptir.^{55,56} Etkinliğinin geç ortaya çıkması ve uzun süre devam etmesi sebebi ile anestezi indüksiyonu öncesinde uygulanması tercih edilir.⁵⁷

2.9.3. Dozaj

Deksametazonun POBK tedavisinde önerilen etkin dozu erişkinler için 5-10 mg'dır.⁵⁸

2.9.4. Yan Etkileri

Deksametazonun bilinen en önemli yan etkileri arasında artmış enfeksiyon riski, glukoz intoleransı, gecikmiş yara iyileşmesi, yüzeysel gastrik mukoza ülserasyonu, dislipidemi, miyopati, kemik nekrozu, çocuklarda gelişme geriliği, glokom, psikoz, katarakt oluşumu, nadiren alerjik reaksiyonlar sayılabilirse de, antiemetik doz aralığında, bildirilmiş herhangi bir yan etkisi yoktur.⁵⁹

2.9.5. İlaç Etkileşimleri

Antikolinesterazlarla birlikte kullanıldığında miyastenia gravisli hastalarda ciddi güçsüzlüğe neden olabilir; kalsiyum kanal blokerleri deksametazon serum seviyelerini

arttırır; NSAİ ilaçların gastrointestinal sistem yan etkilerini arttırır; fenitoinin serum seviyelerini düşürebilir; warfarinin etkinliğini azaltabilir.⁶⁰

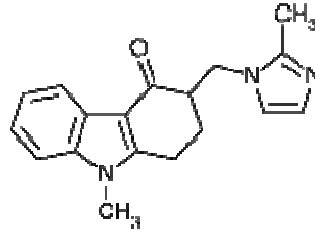
2.10. Ondansetron

Ondansetron selektif olarak serotonin (5-HT₃) reseptörlerini bloke ederek antiemetik etkinlik gösterir.

2.10.1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması

Ondansetron, 9 - methyl - 3 - [(2 - methyl - 1H - imidazol - 1 - yl) methyl] - 1, 2, 3, 9- tetrahydrocarbazol-4-one yapısında, molekül formülü C₁₈H₁₉N₃O olan bir bileşiktir (Şekil 7).

Periferik (abdominal vagal afferentler) ve santral 5-HT₃ reseptörleri (*nucleus tractus solitarius* ve *area postrema*’daki kemoreseptör tetik bölgesi), bulantı refleksinin başlamasında önemli rol oynarlar. Ondansetron bu reseptörleri antagonize ederek antiemetik etki gösterir. Bu esnada, mide-barsak motilitesini ve aşağı özofagus sfinkterinin tonusunu ise etkilemez.



Şekil 7. Ondansetronun Kimyasal Formülü

2.10.2. Klinik Etkileri

Tüm 5-HT₃ reseptör antagonistleri gibi, ondansetron da esas olarak kemoterapiye bağlı bulantı - kusmanın önlenmesi ve tedavisinde çok etkilidir. Bunun yanında, ondansetron POBK, radyoterapiye ve akut gastroenterite bağlı bulantı-kusma tedavisinde de kullanılır.

Ondansetronun bazı çalışmalarda postoperatif bulantıyı önlemede metoklopiramid ve droperidole üstünlüğü kanıtlanmıştır. Rutin profilaksiden çok, bulantı riski fazla

olanlarla (önceki ameliyatlarında bulantıdan çok şikâyetçi olmuş hastalar, laparoskopiler, nöroşirurji) bulantısı diğer önlemlerle durdurulamayanlarda uygulanır.⁶¹

Son zamanlarda, ondansetronun farklı klinik kullanım alanları olabileceği ile ilgili çeşitli araştırmalar göze çarpmaktadır. Bunlar, şizofreni,⁶² parkinsonizm⁶³ ve alkolizmdir.⁶⁴

2.10.3. Dozaj

İndüksiyondan önce 4 mg intravenöz olarak yavaş (2-5 dakikada) verilir. Yarılanma ömrü göreceli olarak kısadır ($2,8 \pm 0,6$ saat).⁶⁵ Postoperatif olarak da aynı doz, gerekirse 4 - 8 saatte bir tekrarlanabilir. Karaciğerde hidroksile ve sitokrom p - 450 enziminin yardımıyla konjuge olur. Karaciğer yetmezliğinde klirensi azaldığından daha düşük dozda uygulanır.⁶⁶

2.10.4. Yan Etkiler

İntravenöz enjeksiyonu ağrılı olabilir. Antiemetik etkisine ek olarak mide boşalma hızını artırır, barsak transit zamanını uzatır. Bu nedenle konstipasyon yapabilir. Sık görülen bir yan etki de baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Sedasyon, solunum depresyonu yapmaz, ekstrapiramidal yan etkileri yoktur.⁶⁷

2.10.5. İlaç Etkileşimleri

Ondansetronun bilinen önemli bir ilaç etkileşimi olmamakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, alkileyici bir ajan olan siklofosfamid ile farmakokinetik bir etkileşim içinde olabileceği bildirilmektedir.⁶⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü tez çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları tarafından yürütüldü.

3.1. Hasta Seçimi

Fakültemiz ilaç araştırmaları etik kurulu ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra elektif laparotomi operasyonu (abdominal histerektomi, abdominal myomektomi) uygulanacak ASA I - II grubuna giren, 18 - 65 yaşları arasında 100 hasta çalışmaya alındı. Önemli hepatik, renal, kardiyovasküler ve endokrin bozukluğu olan hastalar, HKA cihazını kullanma zorluğu olanlar, opiyoid alerjisi olanlar ve kronik opiyoid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Preoperatif Dönem

Tüm hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi. Hastalara ağrı (Verbal rating skala (VRS)=sözel sayısal skala=SSS), bulantı - kusma, sedasyon ve hasta konfor skorlaması, postoperatif dönemde kullanılacak infüzyon pompalarının kullanımı ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi. Hastalar operasyondan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına alındı. 18 Gauge intraket ile damar yolu açılarak % 0,9 serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Olgulara premedikasyon uygulanmadı.

3.3. Monitörizasyon

Ameliyat odasına alınan hastalar noninvaziv kan basıncı (NIKB), elektrokardiyogram (EKG) ve puls oksimetre ile monitorize edildiler. Monitorizasyonu takiben kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) bazal değerleri kaydedildi.

3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar rasgele seçimle 4 gruba ayrıldı. Hemodinamik monitorizasyon yapıldıktan ve bazal veriler kaydedildikten sonra, anestezi indüksiyonunu takiben;

Grup H (n=25) , haloperidol IV, 1,25 mg

Grup D (n=25), deksametazon IV, 4 mg

Grup O (n=25) , ondansetron IV, 4 mg

Grup S (n=25), % 0,9 sodyum klorür (serum fizyolojik) iv, 2 ml ile uygulandı.

Postoperatif ilk 24 saatte antiemetik tedavinin sürdürülmesi için Grup H hastalarına haloperidol (1,25 mg, IV, 3x1); Grup D hastalarına deksametazon (4 mg, IV, 3x1); Grup O hastalarına ondansetron (4 mg, IV, 3x1); Grup S hastalarına % 0,09 sodyum klorür uygulandı.

3.5. Anestezi Uygulaması

Anestezi indüksiyonunda tiyopental sodyum (4-5 mg/kg IV) ve kas gevşekliği için veküronyum bromür (0,1 mg/kg IV) kullanıldı. Anestezi idamesi ise % 1,5-2 konsantrasyonda sevofluran, % 33 O₂+% 67 N₂O karışımı içerisinde 6 L/dk akım ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrasında end-tidal karbondioksit (ETCO₂) 32 - 35 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü ventilasyon uygulandı (Drager Fabius GS).

Cilt kapatılmasına başlandığında sevofluran ve azot protoksit kapatıldı. Kas gevşekliği, atropin (0,015 mg/kg) ve birlikte uygulanan iv prostigmin (0,05 mg/kg) ile sonlandırıldı. Yeterli spontan solunumu olan ve basit emirlere uyan hastalar ekstübe edildiler. Ekstübasyon ve derlenme süreleri kaydedildi. Hastalar uyanık ve spontan solunumları yeterli bir şekilde postoperatif derlenme ünitesine alınarak 60 dakika süreyle izlendiler.

3.6. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Tüm olgulara periton kapatılırken 1,5 mg/kg tramadol yükleme dozu iv uygulandı. Postoperatif dönemde ağrı tedavisi iv HKA yöntemi ile uygulanan tramadol ile sağlandı. HKA protokolü için 100 cc % 0,9 sodyum klorür içine 400 mg tramadol konuldu. HKA bolus dozu 0,2 mg/kg ve kilitli kalma süresi 10 dk olarak ayarlandı.

Hasta kontrollü analjezi uygulamasına karşın ağrıdan şikâyet eden ve ek analjezik isteyen hastalara diklofenak sodyum 75 mg intramusküler olarak uygulandı. Hastaların 1 saat süresince birden daha fazla kusması olması durumunda ek antiemetik olarak 10 mg metpamid iv uygulanması planlandı.

3.7 Parametrelerin Kaydı

Hastaların hemodinamik parametreleri, bulantı ve kusma skorları, postoperatif ağrı ve sedasyon düzeyleri, hasta konforu, postoperatif 1., 5., 15., 30. dakika ve 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde izlenerek kaydedildi. Antiemetik ilaç kullanımı ve tramadole bağlı olduğu düşünülen yan etkiler (baş dönmesi, solunum güçlüğü, kaşıntı, bradikardi, hipotansiyon vs.), kullanılan toplam tramadol miktarı, ek analjezik ve antiemetik gereksinimi kaydedildi.

3.7.1. Hemodinamik Parametreler

KAH, SAB, DAB, postoperatif oksijen saturasyon değerleri (SpO₂) her hastada kayıt edildi.

3.7.2. Postoperatif Bulantı Düzeyinin Değerlendirilmesi

Postoperatif bulantı düzeyini değerlendirilmesinde 1-5 puan arasında değişen bulantı skoru kullanıldı (Tablo 4).⁶⁹

Tablo 4. Bulantı Skoru

1.	Bulantı yok
2.	Hafif bulantı
3.	Orta şiddette bulantı
4.	Şiddetli bulantı
5.	Çok şiddetli bulantı

3.7.3. Postoperatif Kusma Düzeyinin Değerlendirilmesi

Postoperatif kusma düzeyinin değerlendirilmesinde 1 - 5 puan arasında değişen kusma skoru kullanıldı (Tablo 5).⁶⁹

Tablo 5. Kusma Skoru

1.	Kusma yok
2.	Hafif Kusma
3.	Orta şiddette kusma
4.	Şiddetli kusma
5.	Çok şiddetli kusma

3.7.4. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı verbal rating skala [(VRS) = sözel sayısal skala (SSS)] ile değerlendirildi. Verbal rating skala, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. VRS sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır.¹⁴ Buna göre 0 değeri “ağrı yok” olarak değerlendirilirken 10 “hayal edilebilen” ya da “olabilecek en kötü ağrı” derecesi olarak sınıflandırılır. Hastadan ağrı derecesi bu skala kullanılarak, sözel olarak iletmesi istenir.

3.7.5. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hastaların sedasyon düzeyi 5 puanlık sedasyon skoru ile değerlendirildi ⁶⁹ (Tablo 6).

Tablo 6. Sedasyon Skoru

1.	Uyanık
2.	Hafif sedasyon
3.	Uykuya meyilli
4.	Uyuyor, fakat uyandırılabilir
5.	Derin uyku, uyandırılmıyor

3.7.6. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi

Hasta konfor skalası sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır. Buna göre 0 değeri “hasta rahat” olarak değerlendirilirken, 10 derecesi “hasta son derece rahatsız” olarak sınıflandırılır. Hastadan konfor derecesi bu skala kullanılarak, sözel olarak iletmesi istenir. VRS ile hastanın belirlediği rakam ağrı şiddeti hakkında fikir verir ancak hasta konforu hakkında (hastanın ağrı dolayısıyla kendini nasıl hissettiği) net bilgiler vermediği için hasta konforunun değerlendirilmesinde çok kullanılan bir değerlendirme yöntemidir.⁷⁰

3.8. İstatistik ve Verilerin Sunumu

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 paket program kullanılarak değerlendirildi. Gruplarda demografik veriler (yaş, ağırlık, operasyon süresi vs.) One - way ANOVA ile değerlendirildi. Veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) veya median $\pm$ ortanca şeklinde gösterildi. Hemodinamik verilerin analizinde Tekrarlayan Ölçüm Analizleri (Repeated Measure Analysis) kullanıldı. Düzenli verilerin (VRS, sedasyon) karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov - Simirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann - Whitney - U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler

Çalışmaya 100 hasta dahil edildi, olguların tümü çalışmayı tamamladı. Hastaların yaş, ağırlık, operasyon süresi, ekstübasyon süresi ve derlenme süreleri Tablo 7’de gösterilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 7. Olguların Demografik Verileri (Ort ± SS)

	Grup H	Grup D	Grup O	Grup S
Yaş (yıl)	46,2 ± 14,3	42,9 ± 9,6	44,7 ± 10,0	42,8 ± 7,3
Ağırlık (kg)	71,4 ± 14,8	63,7 ± 14,5	73,7 ± 21,0	72,6 ± 15,4
Operasyon süresi (dk)	72,1 ± 28,8	74,2 ± 28,1	68,0 ± 27,1	57,9 ± 23,0
Ekstübasyon süresi (dk)	2,3 ± 2,0	2,1 ± 1,2	2,4 ± 1,3	1,9 ± 1,1
Derlenme süresi (dk)	5,7 ± 2,8	5,3 ± 3,3	4,5 ± 2,4	5,3 ± 3,3

4.2. Postoperatif Hemodinamik Değişiklikler

4.2.1. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri

Hastaların postoperatif 0. dk, 5. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 2.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saat SAB değerlendirildi. Tüm gruplarda, 0. dakikadan 24. saate kadar geçen dönemde SAB değerlerinde bir azalma görülmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri (ort.± SS; mmHg)

		Grup H	Grup D	Grup O	Grup S
0	dk	132,9 ± 18,6	138,5 ± 17,2	135,1 ± 19,5	135,2 ± 16,9
5	dk	130,5 ± 22,6	134,1 ± 17,3	136,0 ± 22,6	131,4 ± 17,7
15	dk	127,2 ± 18,9	128,2 ± 14,7	131,4 ± 18,4	130,5 ± 15,9
30	dk	126,2 ± 17,9	124,0 ± 13,9	130,8 ± 17,7	131,4 ± 17,3
60	dk	127,6 ± 19,9	125,4 ± 15,8	124,1 ± 18,3	126,0 ± 27,9
2	saat	122,2 ± 18,8	120,8 ± 11,8	126,4 ± 20,0	125,3 ± 16,6
6	saat	115,6 ± 12,3	114,0 ± 11,2	115,2 ± 15,3	117,6 ± 13,3
12	saat	113,6 ± 7,6	114,8 ± 11,2	114,4 ± 16,6	116,0 ± 13,5
24	saat	116,8 ± 11,1	110,8 ± 14,7	115,6 ± 15,3	110,8 ± 12,2

4.2.2. Postoperatif Diastolik Arter Basıncı Değerleri

Tüm gruplarda diastolik arter basınç değerlerinde, 0. dakikadan 24. saate kadar geçen dönemde azalma saptandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Postoperatif Diastolik Arter Basıncı Değerleri (ort.± SS; mmHg)

		Grup H	Grup D	Grup O	Grup S
0	dk	78,6 ± 11,8	82,4 ± 14,3	81,0 ± 11,	83,7 ± 10,7
5	dk	76,6 ± 12,1	79,9 ± 11,8	77,6 ± 8,6	77,8 ± 8,04
15	dk	75,9 ± 10,89	76,3 ± 8,6	79,2 ± 10,3	77,2 ± 8,2
30	dk	71,2 ± 9,8	71,52± 7,7	76,3 ± 9,9	77,3 ± 10,0
60	dk	72,7 ± 9,0	73,28± 7,7	72,7 ± 10,0	76,56± 7,7
2	saat	71,8 ± 9,4	72,4 ± 7,7	72,64± 8,8	75,52± 9,3
6	saat	68,40± 6,9	69,6 ± 9,3	72,4 ± 7,8	70,8 ± 8,6
12	saat	67,6 ± 7,8	69,6 ± 8,9	69,8 ± 11,2	69,6 ± 8,4
24	saat	71,2 ± 7,8	68,4 ± 8,5	72,0 ± 7,6	68,8 ± 7,25

4.2.3. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri

Aynı dönemlerde yapılan kalp atım hızı ölçümlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri (ort.±SS; atım/dk)

		Grup H	Grup D	Grup O	Grup S
0	dk	82,8 ± 17,9	89,3 ± 14,2	83,8 ± 15,7	82,3 ± 12,5
5	dk	79,8 ± 16,8	82,6 ± 9,5	81,0 ± 16,0	76,8 ± 10,9
15	dk	75,4 ± 14,1	76,0 ± 10,8	72,0 ± 13,3	72,0 ± 8,9
30	dk	74,3 ± 11,4	73,8 ± 10,1	69,5 ± 11,2	72,8 ± 10,5
60	dk	74,3 ± 11,4	73,8 ± 10,1	70,8 ± 11,9	72,9 ± 8,7
2	saat	77,5 ± 10,4	76,2 ± 11,2	75,8 ± 12,1	76,0 ± 9,3
6	saat	83,5 ± 6,1	80,4 ± 6,3	80,7 ± 7,5	81,3 ± 5,3
12	saat	84,5 ± 8,0	81,4 ± 6,2	77,0 ± 21,8	83,1 ± 5,0
24	saat	84,1 ± 9,9	84,5 ± 8,1	83,4 ± 6,4	83,3 ± 6,7

4.2.4. Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri

Postoperatif 0. dk, 5. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatteki arteriyel oksijen satürasyon değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri (ort.±SS; %)

		Grup O	Grup H	Grup D	Grup S
0	dk	99,0 ± 1,5	99,1 ± 1,5	99,3 ± 1,2	99,1 ± 1,2
5	dk	99,1 ± 1,2	99,2 ± 1,4	99,1 ± 1,3	99,5 ± 0,8
15	dk	99,0 ± 1,6	99,3 ± 1,2	99,2 ± 1,4	99,4 ± 1,1
30	dk	99,0 ± 1,6	99,5 ± 0,9	99,4 ± 1,1	99,7 ± 0,8
60	dk	98,8 ± 1,6	99,2 ± 1,3	99,5 ± 0,9	99,5 ± 0,9
2	saat	98,5 ± 1,8	99,1 ± 1,2	99,5 ± 0,9	99,2 ± 1,0
6	saat	99,2 ± 1,0	99,6 ± 0,7	99,7 ± 0,5	99,5 ± 0,6
12	saat	99,6 ± 0,8	99,8 ± 0,3	99,8 ± 0,4	99,6 ± 0,5
24	saat	99,8 ± 0,5	99,7 ± 0,4	99,7 ± 0,4	99,7 ± 0,5

4.3. Postoperatif Sözel Sayısal Skala (SSS) Değerleri

SSS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, sadece grup H ile S arasında 12.saatte yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,004$). Grup H'de SSS değerlerinin Grup S'e göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Postoperatif Sözel Sayısal Skala değerleri (SSS)

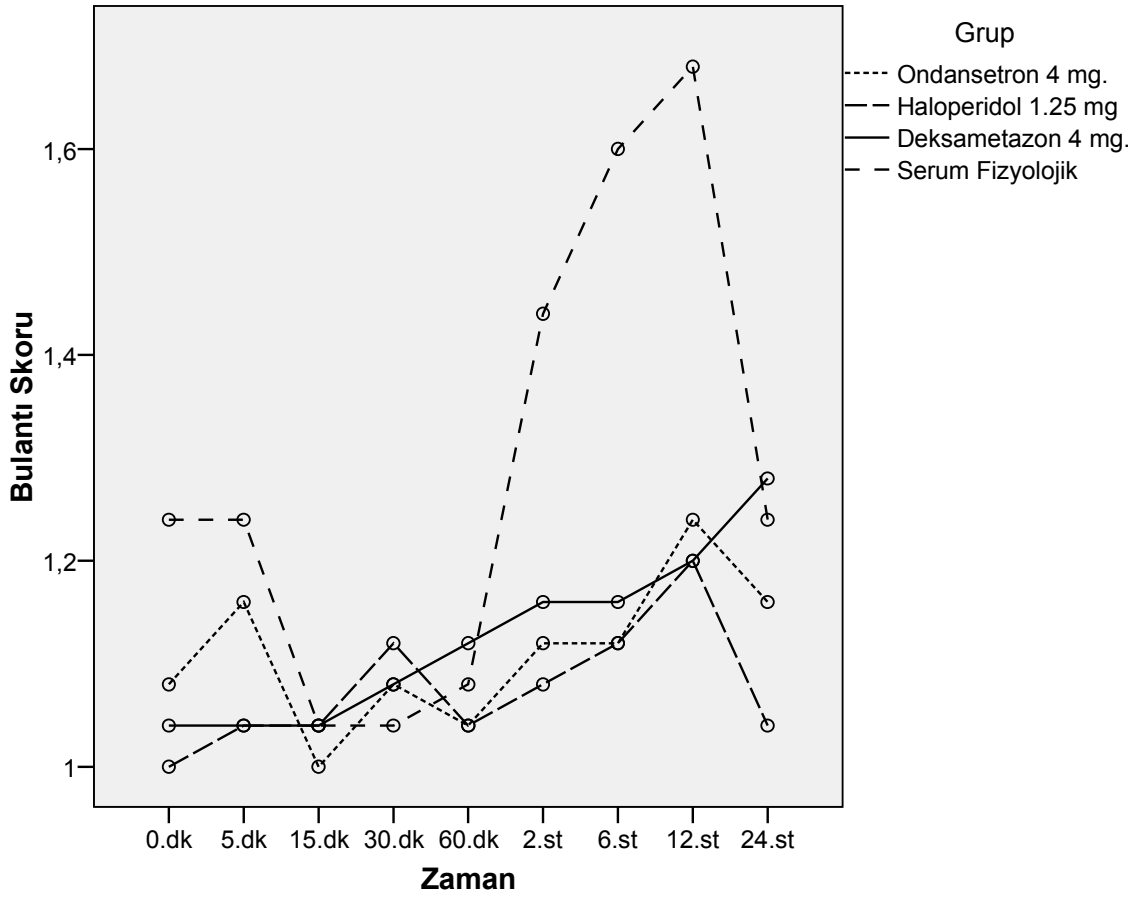
		Grup H	Grup D	Grup O	Grup S
0	dk	$0,5 \pm 1,5$	$0,2 \pm 0,6$	$0,5 \pm 1,4$	$1,0 \pm 2,0$
5	dk	$1,1 \pm 1,7$	$0,9 \pm 1,8$	$0,9 \pm 1,5$	$1,4 \pm 1,8$
15	dk	$1,5 \pm 1,9$	$1,5 \pm 2,3$	$1,2 \pm 1,7$	$1,8 \pm 2,2$
30	dk	$2,1 \pm 2,0$	$2,3 \pm 2,1$	$2,1 \pm 2,0$	$2,2 \pm 2,1$
60	dk	$2,0 \pm 1,7$	$2,9 \pm 2,1$	$2,8 \pm 1,7$	$3,0 \pm 1,8$
2	saat	$2,3 \pm 1,5$	$2,4 \pm 1,9$	$3,3 \pm 2,0$	$2,9 \pm 1,7$
6	saat	$1,4 \pm 1,6$	$1,4 \pm 1,3$	$1,5 \pm 1,7$	$2,3 \pm 1,5$
12	saat	$0,7 \pm 0,8^*$	$1,0 \pm 1,1$	$1,2 \pm 1,5$	$2,0 \pm 1,5^*$
24	saat	$0,9 \pm 0,7$	$1,2 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,9$	$1,4 \pm 1,4$

*: Grup H ile S arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,004$)

0: Ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı.

4.4. Postoperatif Bulantı Skoru Değerleri

Aynı dönemlerde yapılan postoperatif bulantı skoru değerlendirmelerinde, Grup O, Grup H ve Grup D arasında bir fark görülmezken Grup S'de bulantı skorlarının 2. saat ($p=0,05$), 6. saat ($p=0,01$) ve 12. saatte ($p=0,02$) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 8).



Şekil 8. Postoperatif Bulantı Skoru Değerleri

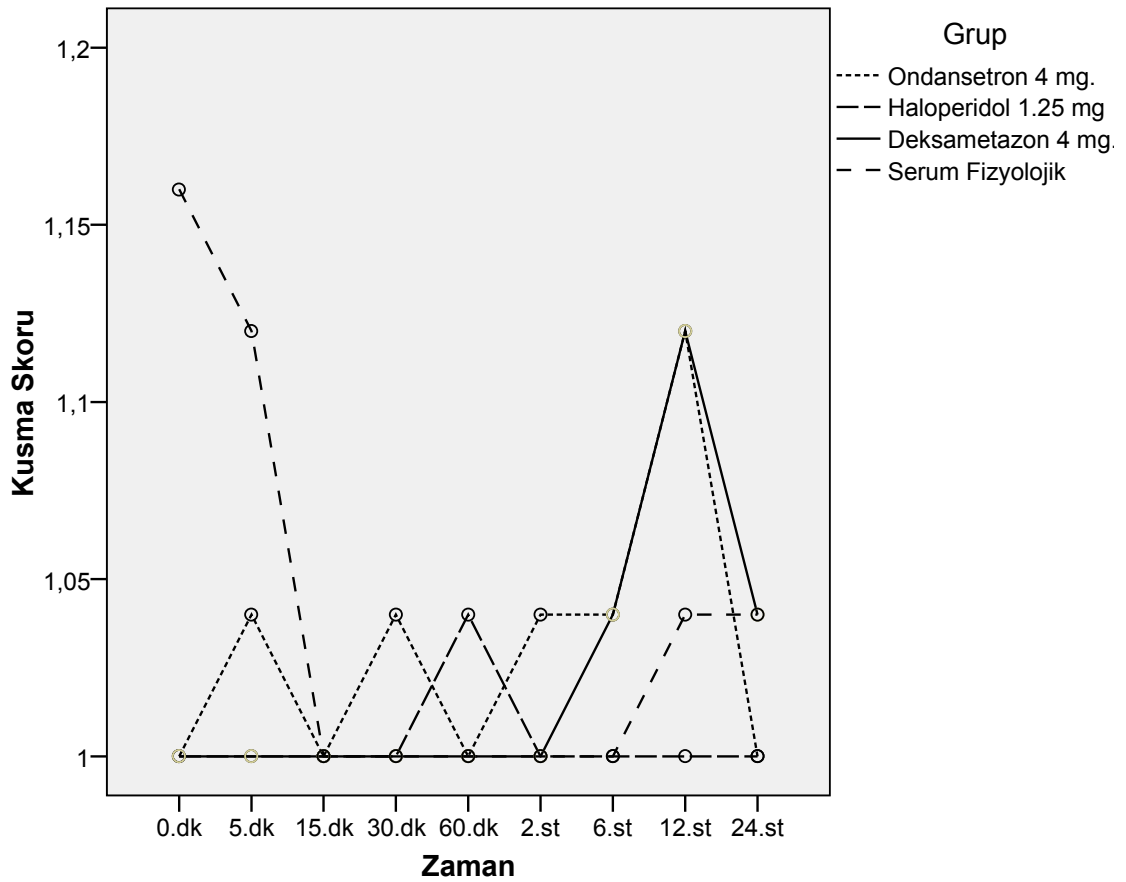
Tablo 13. Bulantı Saptanan Hasta Sayısı

Grup	Süre								
	0.dk	5.dk	15.dk	30.dk	1. st	2. st	6.st	12.st	24.st
H	0	1	1	2	1	1	2	4	1
D	1	1	1	1	1	1	2	3	6
O	2	3	0	1	1	3	3	3	3
S	3	4	1	1	2	7	9	12	4
p (Ki Kare)	0,14	0,20	0,55	0,97	0,71	0,05*	0,01*	0,02*	0,11

*Grup H, D ve O ile S arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,05$); ($p=0,01$) ve ($p=0,02$)

4.5. Postoperatif Kusma Skoru Değerleri

Aynı dönemlerde yapılan postoperatif kusma olguları değerlendirmelerinde, Grup O, Grup H ve Grup D arasında bir fark görülmezken Grup S’de kusma sayısının 0. dk’da ($p=0,03$) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 14).



Şekil 9. Postoperatif Kusma Skoru Değerleri

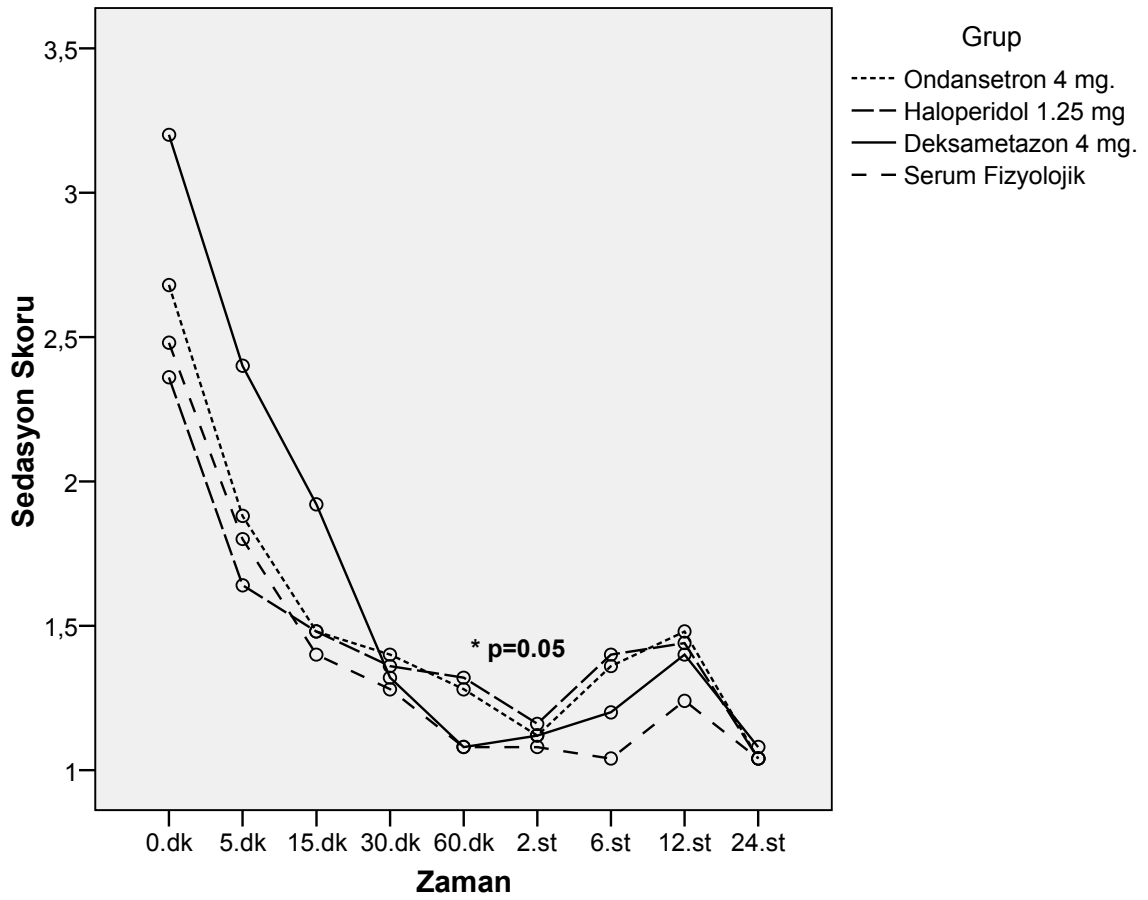
Tablo 14. Kusma Saptanan Hasta Sayısı

Grup	Süre								
	0.dk	5.dk	15.dk	30.dk	1. st	2. st	6.st	12.st	24.st
H	0	0	0	0	1	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	1	2	1
O	0	1	0	1	0	1	1	3	0
S	3	2	0	0	0	0	0	1	1
p (Ki Kare)	0.03*	0.24	0.39	0.39	0,39	0,39	0,58	0,38	0,58

*: Grup H, D ve O ile S arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,03$).

4.6. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri

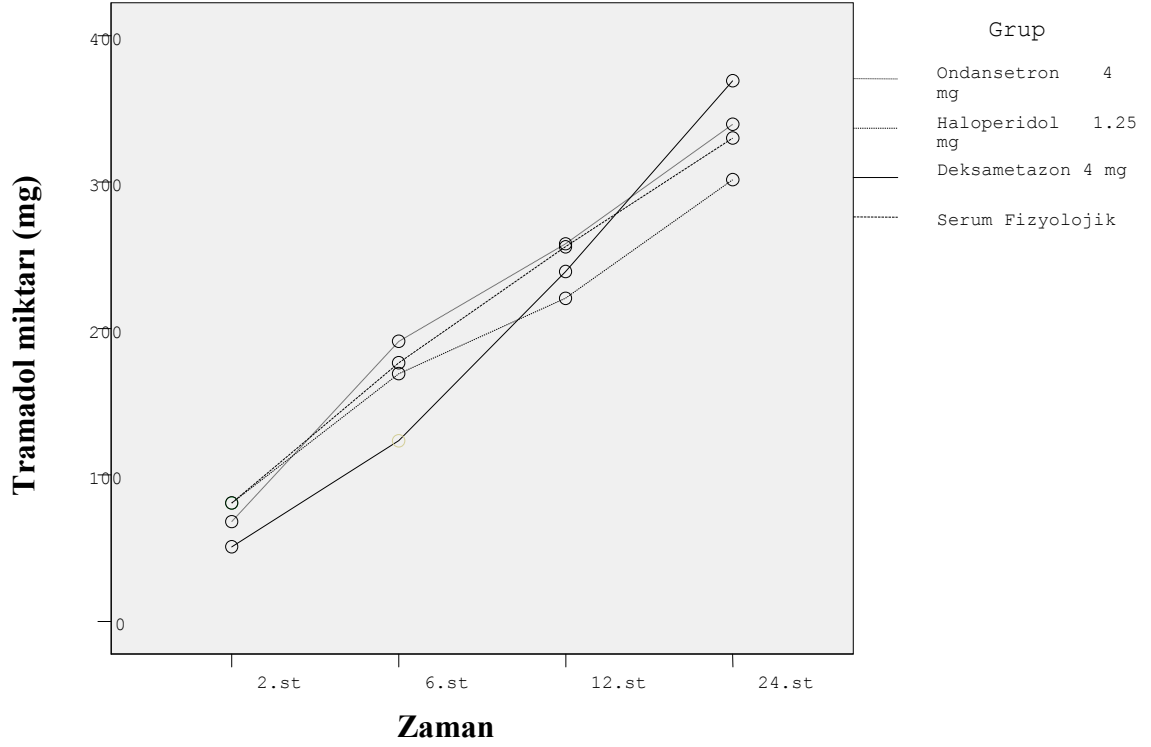
Postoperatif sedasyon skorları gruplararası karşılaştırıldığında postoperatif ortalama sedasyon değeri 60. dakikada Grup H’de Grup S’ye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,05$). Diğer değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 10).



Şekil 10. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri

4.7. Postoperatif Tramadol Tüketim Miktarı

Postoperatif tramadol tüketim miktarları gruplararası karşılaştırıldığında sadece 60. dakikada tramadol tüketiminin Grup D'te Grup O'e göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p=0,03$). Ancak ilerleyen saatlerde tüketim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 11).



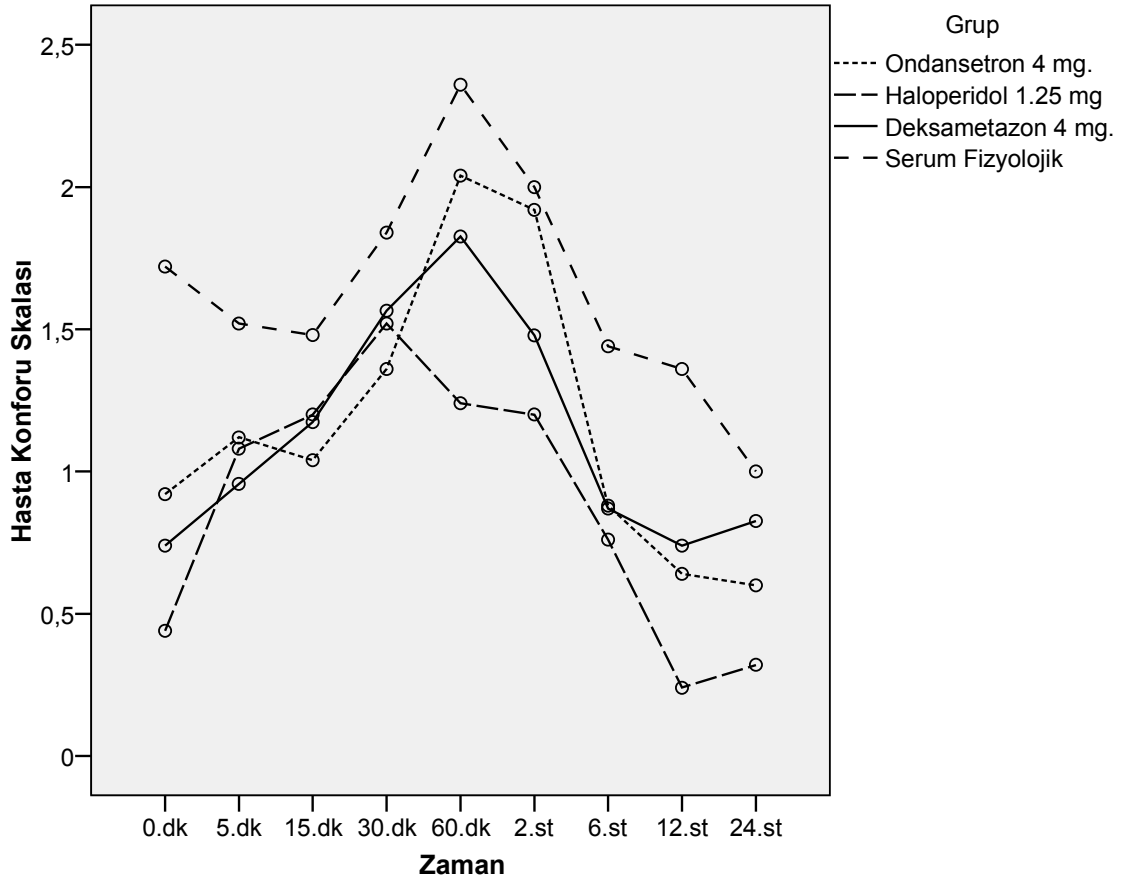
Şekil 11. Postoperatif Tramadol Tüketim Değerleri

4.8. Postoperatif Hasta Konforu

Postoperatif hasta konforu gruplar arasında karşılaştırıldığında; 0. dk, 60. dk., 12. ve 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Şekil 12).

0. dk'da Grup S'te, postoperatif hasta konforu değerlerinin Grup H ve Grup D'e göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,05$, $p=0,01$).

60. dk., 12. saat ve 24. saatte, postoperatif hasta konforu değerlerinin Grup S'de Grup H'ye göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,05$).



Şekil 12. Postoperatif Hasta Konforu Değerleri

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrının tedavisinde günümüzde sık olarak kullanılmakta olan hasta kontrollü analjezi yöntemi, hasta konforu ve analjezisini sağlayan etkin ve güvenilir bir yöntemdir.⁷¹ Hastanın kendi analjezik gereksinimini kendisinin belirleyebildiği bu yöntem, hem etkin bir analjezi sağlamakta, hem de analjeziklerin yüksek dozda kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkilerin sıklığını azaltmaktadır.⁷²

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında opioid ve nonopioid ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla tramadol en sık tercih edilen opioidlerdendir.⁷³ Tramadol, mü reseptörlerde agonist olarak ve santral sinir sisteminde 5HT₃ ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki eden bir opioid analjeziktir. Analjezik etkinliği morfin gibi güçlü opioidlerle kıyaslanabilir düzeydedir. Hasta kontrollü analjezide tramadolün morfin kadar etkin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Casali ve ark.⁷⁴ genel cerrahi ameliyatları yapılan hastalarda hasta kontrollü analjezi yöntemi ile postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan morfin ve tramadol arasında ağrının giderilmesi açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir. Stamer'in⁷⁵ batın cerrahisi geçiren ve postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü analjezi kullanılan 180 olgudaki tramadol ve morfini plasebo ile karşılaştırdıkları kontrollü çalışmada, tramadol kullanan hastaların % 66,7'sinde, morfin kullanılan hastaların % 75'inde etkin bir analjezi sağlandığı, bu oranın plasebo grubunda % 18 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada Vizüel ağrı skalası (VAS) skorlarının tramadol grubunda ortalama 39,2, morfin grubunda ise 35,9 olduğu saptanmış; postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezide tramadolün batın cerrahisi olgularında etkin olduğu ileri sürülmüştür. Benzer bir çalışmada Silvasti ve ark., mikrovasküler meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda iv hasta kontrollü analjezide tramadol ile morfin kullanımının VAS ile değerlendirildiğinde birbirlerine anlamlı bir üstünlük sağlamadığını göstermişlerdir. Unlugenc ve ark.⁷⁷, abdominal histerektomi uygulanan hastalarda, hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulanan tramadolün, petidin ve morfin ile elde edilen analjezi düzeyine benzer ağrı skorları sağladığını, buna karşılık tramadol grubunda ek analjezik gereksiniminin diğer iki gruptan biraz daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Majör cerrahiler sonrasında ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılan tramadolün etkin bir analjezi sağlayabilmesi, seçilen doz ve doz aralıklarına

da bağılıdır. Unlugenç ve ark.⁷⁷, çalışmalarında 1 mg/kg iv bolus yükleme dozundan sonra, 10 dk. kilitli kalma süresi ile hastaların kendilerine 0,2 mg/kg ek tramadol dozu yapabilmelerine izin verecek bir protokol kullanmışlardır. Casali ve ark.⁷⁴ majör genel cerrahi operasyonu geçiren olgularda tramadolün yükleme dozunu 0,5 mg/kg olarak belirlemişler, hasta kontrollü analjezi için 30 dakikalık aralıklar ile 2 mg bolus dozları saatte 15 mg tramadol infüzyonu ile destekleyerek etkin bir postoperatif analjezi sağladıklarını bildirmişlerdir. Silvasti⁷⁶ de mikrovasküler göğüs rekonstriksiyonu uygulanan hastalarda 10 mg yükleme dozundan sonra 5 dk. kitleme süresi ve 450 mikrogram/kg ek tramadol dozları ile morfin kadar etkin bir analjezi elde etmişlerdir. Pang ve ark.⁷⁸ çalışmasında genel anestezi altında elektif kalça veya diz artroplastisi uygulanan hastalarda, postoperatif ağrı tedavisi için tramadol ile hasta kontrollü analjezi yönteminde kullanılan rejim, yükleme dozunun ardından 10 dk.lık kilitli kalma süresi ile 30 mg tramadol ek dozlarına izin verecek şekilde tasarlanmıştır. Aynı çalışmacılar bir başka çalışmalarında hasta kontrollü analjezi yöntemi öncesinde tramadolün 2,5 mg/kg gibi daha yüksek yükleme dozlarının daha etkin bir analjezi sağladığını ileri sürmüşlerdir. De Witte'nin⁷⁹ çalışmasında hasta kontrollü analjezi ile kullanılan tramadolün yaklaşık 24 mg/saat dozlarda yeterli etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Arcioni¹⁴ boyun disseksiyonu ve mastoidektomi yapılan hastalarda hasta kontrollü analjezi ile (tramadol 30 mg. iv bolus, kilitli kalma süresi 10 dk.) etkin bir postoperatif analjezi sağlamıştır. De Witte ve ark.⁷⁹, hasta kontrollü analjezi pompası ile 24 mg iv bolus, kilitli kalma süresi 5 dk. olacak şekilde uygulanan tramadol ile etkili bir postoperatif ağrı tedavisi elde etmişlerdir.

Biz çalışmamızda, abdominal laparotomi uygulanan hastalarda operasyon bitmeden uygulanan 1,5 mg/kg yükleme dozunun ardından 10 dakika kilit süresi ile 0,2 mg/kg bolus tramadol uygulanmasına izin veren bir hasta kontrollü analjezi protokolünü tercih ettik ve bu teknik ile etkin bir postoperatif analjezi sağlandığını gözlemledik

Bu çalışmalardan çıkarılacak önemli sonuçlardan biri, hasta kontrollü analjezi uygulamalarında tramadolün analjezik etkinliğinin morfine yakın olduğudur. Etkinliğinin yeterli olmasının yanı sıra tramadolün morfin veya meperidin gibi konvansiyonel opioidlerden önemli farkı yan etki profilindedir. Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az

sedatif etkisi, daha az solunum depresyonu potansiyeli vardır. Bu farklılıklara karşın, tramadolün bilinen en önemli yan etkilerinden biri bulantı ve kusmadır.⁸⁰

Pang ve ark.⁷⁸ yaptıkları çalışmada, 30 mg tramadol ile başladıkları hasta kontrollü analjezi yönteminde % 48 oranında bulantı, % 28 oranında kusma saptadıklarını, bu oranların Stamer ve Vickers'in çalışmalarından çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Stamer ve ark.⁷⁵ çalışmalarındaki bulantı-kusma oranlarının daha düşük oluşunu operasyon bitiminden önce droperidol ve metoklopramid uygulamasına bağlamışlardır. Vickers ve ark.⁸⁰ çalışmasında da 100 mg bolus tramadol dozundan sonra gereksinim oldukça uygulanan 50 mg'lık ek dozların oldukça yüksek oranda bulantı, ağz kuruluğu ve kusmaya neden olduğu belirtilmiştir.

Görüldüğü üzere, ameliyat sonrası hastaların en önemli yakınmalarından biri olan ağrıyı tedavi ederken kullanılan ilaçlar, özellikle tramadol aynı zamanda diğer şikâyet konusu olan postoperatif bulantı- kusma sıklığını arttırabilmektedir. Majör abdominal cerrahi işlemleri, tek başına bile %20-70 bulantı kusma sebebi iken, opioid kullanımı ile bu sıklık daha da artmaktadır.⁸¹ Hedeflenen ise; postoperatif ağrının giderilmesi ve bulantı ve kusmanın azaltılması olmalıdır.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi veya azaltılması için çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunların arasında günümüzde kullanılanlardan bazıları, haloperidol, ondansetron ve deksametazondur. Bu ilaçların her birinin diğerlerinden farklı mekanizmalarla postoperatif bulantı ve kusma tedavisinde etkili olduğu kabul edilmektedir.

Bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirilmesi için hasta kontrollü analjezi protokollerinde antiemetik olarak bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron sıklıkla kullanılmaktadır. Ondansetron, antiemetik etkisini, kemoreseptör trigger zon ve enterik nöronlarda 5-HT₃ reseptörlerini seçici ve yarışmalı olarak antagonize ederek gösterir.⁸² Buna karşılık postoperatif bulantı ve kusma profilaksisi için uygulanacak ondansetron dozu ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.⁸³ Amerikan İlaç ve Gıda Dairesince (Food and Drug Administration) önerilen doz 4 mg iken, bir metaanaliz çalışmasında 8 mg'ın daha etkili olduğu gösterilmektedir.⁸⁴ Zareta ve ark.⁸⁵ kulak burun boğaz cerrahisi geçiren 200 hastada postoperatif bulantı kusma tedavisinde 4 mg ile 8 mg ondansetron dozlarının benzer etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada Duru ve ark.⁸⁶ jinekolojik cerrahi geçiren 85 hastada postoperatif bulantı -kusma

tedavisinde 50 mcg/kg ile 100 mcg/kg ondansetron dozlarının etkinliğini benzer bulmuşlar. Bu nedenle etkinlik ve yan etki profili benzer bulunan bu iki doz için tercih yapılacaksa düşük doz tercih edilmesi daha mantıklı olabilir.

Bizim çalışmamızda da 4 mg ondansetron kullanıldı. Ne var ki, ondansetronun göreceli olarak düşük eliminasyon yarı ömrü ($2,8 \pm 0,6$ saat) postoperatif 4. saatten sonra antiemetik etkinliğin azalmasına yol açmaktadır. Etkinliğin devamı için postoperatif dönemde doz tekrarlanması ya da ilacın cerrahi işlem sonunda uygulanması gerekir. Biz de çalışmamızda 8 saat aralıklarla ek doz yaparak postoperatif bulantı- kusma sıklık ve şiddet skorlarını minimize etmeye çalıştık.

Ondansetronun perioperatif kullanımının etkinliği çok sayıda çalışmacı tarafından araştırılmıştır. Sadhasivam ve ark.⁸⁷ modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılan 54 hastada postoperatif bulantı kusmayı önlemek için cerrahi sonunda bir grup hastaya plasebo, diğer grup hastaya ise 4 mg. i.v. ondansetron uygulamışlar; ondansetron kullanımı ile postoperatif bulantı ve kusma sıklığı ve antiemetik gereksiniminin ilk 24 saatte belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Cherian ve ark.⁸⁸, sezaryen seksiyon uygulanan hastalarda cerrahinin sonlanmasından hemen önce i.v. 4 mg ondansetrona ek olarak hasta kontrollü analjezi'ye eklenen 8 mg ondansetronun postoperatif bulantı-kusma sıklığını istatistiksel olarak önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Millo ve ark.⁸⁹ çalışmalarında total abdominal histerektomi uygulanan 142 olguda anestezi indüksiyonundan önce 4 mg ondansetron uygulanmış, postoperatif dönemde ise hasta kontrollü analjezi yöntemi için hazırlanan enjektöre her bir 1 mg bolus morfin için 0,13 mg ondansetron ilave edilmiştir. Bu uygulama, cerrahi sonrasındaki ilk 24 saatte ondansetron grubundaki olguların % 39'unda bulantı-kusma profilaksisinde başarı sağlamıştır.

Buna karşılık ondansetron kullanımının postoperatif bulantı-kusma sıklığını azaltmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Davies ve ark.⁹⁰ yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada total abdominal histerektomi sonrası hasta kontrollü analjezi yöntemiyle morfin uygulanan hastalarda ondansetronun antiemetik etkisini değerlendirmişlerdir. Anestezi indüksiyonundan sonra verilen 4 mg ondansetronun 8 saat sonra tekrar edildiği bu çalışmada; ondansetron uygulanan hastaların % 15'inde, plasebo uygulanan hastaların ise % 30'unda bulantı ve kusma görülmesine karşın bulantı ve kusma skorlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak fark

göstermediği saptanmıştır. Çalışma sonucunda uygulanan dozlarda ondansetronun hasta kontrollü analjezi ile morfin uygulanan hastalarda bulantı ve kusmayı anlamlı derecede azaltmadığı sonucuna varmışlardır.

Ondansetronun tramadol ile postoperatif analjezi sağlanan hastalarda ortaya çıkan bulantı ve kusma üzerine etkisi de araştırılmıştır. Tramadol kullanımında postoperatif bulantı ve kusma sıklığının, hasta kontrollü analjezi kullanımına izin vermeyecek kadar yüksek olabileceğini belirten De Witte ve ark.⁷⁹ lumbar laminektomi sonrası hasta kontrollü analjezi ile tramadol uygulanan hastalarda ondansetronun antimetik etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında bulantı ve kusma skorları arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Anestezi indüksiyonunda uygulanan 4 mg. ondansetronun postoperatif bulantı kusmayı azaltmadığı sonucuna varmışlardır. Broome ve ark.⁹¹ yakın zamanda yapılan çalışmalarında da, ondansetronun tramadole bağlı bulantıyı azaltmada başarısız olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ondansetron kullanılan olgularda bulantı skorlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında 2, 6 ve 12. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu. Kusma skorları ise kontrol grubundan farklı değildi.

Farklı etki mekanizmaları ile farklı uygulama alanları olan bir diğer ajan haloperidoldür. Antidopaminerjik yolla antiemetik etki göstermekle birlikte haloperidol, antiseretonerjik ve antihistaminik etkiye de sahiptir. Haloperidol, bir butirofenon grubu elemanıdır ve son zamanlarda palyatif tedavide kullanılacak antiemetik seçeneklerden biri olarak kabul edildiği öne sürülmektedir.⁹² Etkisi kısa sürede başlar ve 3 saat gibi kısa bir sürede sonlanır. Düşük dozlarda potent bir antiemetik olarak bilinir. Gerçekten de, postoperatif bulantı - kusma tedavisinde 0,625 - 1,25 mg gibi düşük dozlar önerilir. Daha yüksek dozlarda letal aritmi, QT uzamaları, sedasyon, ekstrapiramidal semptomlar gibi yan etkileri bildirilmiştir.⁹³

Antiemetik etki gösterecek en düşük dozu araştıran çalışmalardan birinde, 0,25, 0,5, 1 ve 2 mg haloperidol değerlendirilmiş ve plasebodan farklı olan ve etkili en düşük dozun 0.5 mg olduğu öne sürülmüştür.⁹⁴ Dozla ilgili diğer haloperidol çalışmalarından birinde, Tramer⁹⁵ 1 ve 2 mg haloperidolün güçlü antiemetik etkinlik gösterdiğini bulmuştur. Benzer şekilde, daha yüksek dozları karşılaştıran bir başka çalışmada, Büttner⁴⁷ çalışmasında gastrointestinal yakınması olan 261 hastaya 1 ve 2 mg im olarak haloperidol kullanmış ve 0-2, 2-4, 4-8, ve 8-12 saatler arasında yapılan gözlemlerde

etkinliğin ilerleyen zamanlarda azalmakla beraber devam ettiğini görmüştür. Bu durum, verilen doz miktarından ziyade, kısa yarılanma ömrü ile açıklanabilir.

Postoperatif uygulanan hasta kontrollü analjezi sırasında, kullanılan opioidlere sekonder gelişen bulantı ve kusmada haloperidol ve benzerlerinin antiemetik etkinliği araştırılmıştır. Haloperidol gibi bir butirefenon olan droperidol ile yapılan çalıştırmalarda, Sharma ve ark.⁹⁶ morfin+droperidol grubunda sadece morfin uygulanan gruba oranla daha az hastada antiemetik gereksinimi olduğunu bildirmişlerdir. Ng ve ark.⁹⁷ haloperidol gibi bir butirefenon olan droperidol ile tramadolü birlikte kullandıkları olgularda bulantı sıklığının önemli oranda azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada çalışmacılar, elektif kolorektal veya baş-boyun cerrahisi uygulanan hastalarda, 10 mg bolus tramadol dozları ile hasta kontrollü analjezi yöntemini, aynı doz tramadolü 0,1 mg droperidol ile kombine ettikleri rejimi karşılaştırmışlardır. İkinci grupta hem bulantı, hem de kusma skorlarının daha düşük olduğunu, ilk grupta % 30 oranında antiemetik tedavisi gerekirken, 2. grupta antiemetik gereksinimi olmadığını ve 2. grup olguların hiç kusmadıklarını saptamışlardır.⁹⁷ Tramer⁹⁵, hasta kontrollü analjezi ile profilaktik olarak antiemetik kullanımını incelediği bir metaanalizde de, profilaktik olarak en sık kullanılan antiemetik ajanın droperidol olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda da, 1,25 mg haloperidol postoperatif erken dönemde (2, 6 ve 12. saatlerde) postoperatif bulantının önlenmesi açısından kontrol grubuna göre daha başarılı bulundu.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçlardan birisi de bir glukokortikoid olan deksametazondur. Deksametazonun antiemetik etkinlik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber prostaglandin antagonizması, endorfin salınımı, membran stabilizasyonu ve antiinflamatuvar etkinliğinin rolü olduğuna inanılmaktadır.⁹⁸ Deksametazonun hangi dozda postoperatif bulantı-kusma'yı önlediği henüz net değildir. Erdem ve ark.⁹⁹ 4 mg ve 8 mg deksametazon dozlarının postoperatif bulantı-kusma da etkili olduğunu ancak 8 mg'lık dozun kortizol düzeyinde baskılanmaya yol açtığı için 4 mg'lık dozun daha güvenli olduğunu belirtmişlerdir. Liu ve ark.⁶¹ majör jinekolojik cerrahi geçiren olgularda minimum efektif deksametazon dozunun 2,5 mg olduğunu ve bunun 5 - 10 mg deksametazon dozuyla benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Tiroidektomi uygulanan kadın hastalarda yapılan bir diğer çalışma 5 mg deksametazonun en etkin doz olduğunu göstermektedir.³⁹ Çalışmalar,

deksametazonun etkin doz aralığının 2,5 mg-10 mg olduğu konusunda birleşmektedirler.

Doza ek olarak, etkinlik açısından bir diğer çalışılan konu ilaç yarılanma ömrüdür. Deksametazonun yarılanma ömrü 4,5 - 6,5 saat arasındadır. Rezidüel antiemetik etkisi ise 8 - 12 saat arasında değişmektedir.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda uygulanan doz 4 mg, uygulama aralığı ise 8 saat idi. Böylece antiemetik etki gösteren minimale yakın bir doz kullanılarak hem yan etkilerden kaçınılmaya, hem de etkin bir antiemetik etki elde edilmeye çalışılmıştır.

Literatür verileri, kullanılabilecek antiemetiklerin her birinin belli ölçülerde etkili olduğunu doğrulamaktadır. Burada akla gelebilecek bir diğer soru, bunlardan hangisi daha etkili olduğudur. Yapılan bir çalışmada, Güngör ve ark.¹⁰¹ laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda 5 mg, deksametazonu postoperatif bulantıyı önlemede 1,25 mg, droperol kadar etkin bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise Rothenberg¹⁰² günübirlik laparaskopi operasyonu geçiren hastalarda droperidol ve deksametazonun antiemetik etkinliklerini karşılaştırmış ve etkinliklerinin benzer olduğunu göstermiştir. Bu veriler bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumludur. Deksametazon ve ondansetronu karşılaştıran bir diğer çalışmada, Gurbet ve ark.¹⁰³ iki ajanın antiemetik etkinliklerinin birbirine benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Aouad ve ark.'da¹⁰⁴ yaptıkları bir çalışmada jinekolojik operasyona alınacak 93 hastada profilaktik amaçlı 1 mg haloperidol, 4 mg iv ondansetron ve plasebonun etkilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, erken dönemde 1 mg haloperidol ile ciddi yan etki olmaksızın güçlü antiemetik etkinin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Gupta¹⁰⁵ ve ark.'ları 4 mg ondansetron ile % 77, 1 mg droperidol ile % 68 ve 4 mg deksametazon ile % 55 oranında postoperatif bulantı kusma sıklığında düşme sağlamışlardır. Benzer bir çalışmada Henzi ve ark.'ları⁸ bu üç ajanı karşılaştırmışlar ve postoperatif bulantı-kusma semptomlarını azaltmada deksametazonun, ondansetron ve droperidole eşdeğer etkinlik gösterdiğini bulmuşlardır. Apfel ve ark.'nın¹⁰⁶ 5000 hastada yaptığı çift kör, randomize, kontrollü çalışmada 4 mg ondansetron, 4 mg deksametazon, 1,25 mg droperidol, propofol kullanımlı TİVA, nitroz oksit yerine hava, fentanil yerine remifentanil tek başına veya kombine olarak postoperatif bulantı-kusma'yı engellemek amacı ile karşılaştırılmıştır. Kullanılan tüm ilaçların ve kombinasyonlarının antiemetik tedavide etkin olduğu bulantı kusma görülme sıklığının % 26 oranında azaldığı gösterilmiştir.

Tüm bu veriler, haloperidol, ondansetron ve deksametazonun, tek başına kullanıldıklarında birbirlerine belirgin bir üstünlükleri olmadığını göstermektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada postoperatif ilk 24 saatte ondansetron grubunda 9 hastada, haloperidol grubunda 6 hastada, deksametazon grubunda ise 10 hastada bulantı epizodları görülmekle beraber bulantı şiddeti ile sıklığı serum fizyolojik grubuna göre düşüktü. Ancak üç grupta da sadece birer hastada ek antiemetik ihtiyacı oldu. Kontrol grubunda ise 14 hastada tekrarlayıcı ve şiddetli bulantı atakları oldu. Postoperatif 2. 6. ve 12. saatlerde kontrol grubunda diğer üç gruba göre daha fazla bulantı görüldü. Bu farkın hasta kontrollü analjezi yöntemi ile postoperatif analjezi için kullanılan tramadol miktarındaki artmayla ilgili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda postoperatif ilk 24 saatde ondansetron grubunda 5 hastada, haloperidol grubunda 1 hastada, deksametazon grubunda 4 hastada kusma epizodları görüldü. Kontrol grubunda ise 3 hastada kusma atakları oldu. Kusma yalnız ekstübasyon aşamasında serum fizyolojik grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunu da operasyon sonunda uygulanan tramadol yükleme dozunun veya anestezik ajanların erken dönemdeki etkisi olabileceği şeklinde yorumladık. Kontrol grubundaki bulantı ve kusma ataklarının diğer gruplara göre daha şiddetli olduğu görüldü. Bu grupta 4 hastanın antiemetik ajan (metoklopramid 10 mg iv) gereksinimi olmuştur.

Özetle çalışmamızda antiemetik amaçla kullanılan ondansetron, haloperidol ve deksametazonun postoperatif bulantı üzerinde kontrol grubuna göre postoperatif 2. 6. ve 12. saatlerde daha etkin oldukları ancak birbirleri ile kıyaslandığında üstünlük taşımadıkları saptandı. Kusma skoru açısından üç ilaç karşılaştırıldığında yalnız ekstübasyon aşamasında plesabodan daha etkin oldukları, ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık olmadığı belirlendi.

Postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde sık olarak kullanılan ondansetrona ilişkin çekincelerden birisi de opioidlerin analjezik etkinliğini değiştirmelerine yönelik endişelerdir. Tramadol zayıf bir opioid olup analjezik etkisini esas olarak spinal korda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederek ve 5-HT₃ salınımını artırarak gösterir.^{107,108} Serotonin ağrı kontrol mekanizmalarında anahtar rol oynayan bir medyatördür ve 5HT_{1A-D}, 5HT_{2A-C}, 5-HT₃ ve 5HT₄ spesifik reseptörler yoluyla nosisepsiyonu etkiler. Serotonin reseptörleri primer afferent lifler (periferik serbest

uçları ve santral olarak spinal uçları) ve dorsal kök süperfisiyal lamina nöronlarında bulunmaktadır.¹⁰⁹ Bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron, kemoreseptör triger zon ve enterik nöronlarda serotonin subtip (5-HT₃) reseptörlerini seçici ve yarışmalı olarak antagonize ederek etki gösterir.¹⁴

Ondansetron ve tramadolün postoperatif dönemde birlikte kullanımının serotonerjik transmisyonu ortaya çıkaran 5HT₃ reseptörlerinde karşılıklı zıt etki gösteren modifikasyonlara neden olduğu, ondansetronun neden olduğu reseptör antagonizmasının tramadolün oluşturacağı analjeziyi yavaşlatabileceği düşünülmüştür.¹⁴ Bu amaçla Arcioni ve ark.¹⁴ boyun diseksiyonu ve mastoidektomi yapılan hastalarda 0,1 mg/kg'lık ondansetron infüzyonunu hasta kontrollü analjezi'de (tramadol 30 mg iv bolus kilitli kalma süresi 10 dk.) plasebo ile karşılaştırmıştır. Ondansetronun tramadol üzerine etkisini göstermek için aralıklı bolus yerine sürekli ondansetron konsantrasyonu sağlamak amaçlı infüzyon kullanılmıştır. Ondansetron grubunda ilk 12 saatte tüketilen tramadol miktarı ortalama 406 mg, kontrol grubunda ise ortalama 190 mg olarak bulunmuştur. Ondansetron grubunda tramadol tüketiminin istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

De Witte ve ark.⁷⁹, lumbar laminektomi yapılan hasta kontrollü analjezi pompası uygulanan ve postoperatif ağrı tedavisi tramadol ile sağlanan (24 mg iv bolus, kilitli kalma süresi 5 dk.) 40 hastada, antiemetik profilaksi amacıyla kullanılan 4 mg. ondansetronu plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır.. Sonuçta ondansetron grubunda postoperatif ilk saat boyunca kümülatif tramadol tüketiminin ondansetron grubunda (ortalama 155 mg.), kontrol grubuna (ortalama 86 mg) kıyasla % 50 daha fazla olduğu saptanmıştır. Maroof ve ark.¹¹⁰ radikal masteidektomi yapılan 50 hastada yaptığı çalışmalarında 5-HT₃ antagonisti ondansetron dorsal kök nöronları seviyesinde nosiseptif yanıtı değiştirerek tramadol etkinliğini azaltabildiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ondansetron uyguladığımız grupta 24 saatlik tramadol tüketiminin ortalama 339 mg olduğunu, kontrol grubunda tüketilen miktar olan 330 mg'dan istatistiksel olarak farklı olmadığını saptadık. Çalışmamızdaki diğer ajanlardan haloperidol grubunda tramadol tüketim miktarını ortalama 301,5 mg, deksametazon grubunda ise ortalama 369,1 mg olarak bulduk. Gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Deksametazonun antiemetik etkisi yanında, antiinflamatuvar etkisi de bilinir. Bu dual etkili ajanın, prostaglandin sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstererek postoperatif ağrının şiddetini ve postoperatif analjezik tüketimini azaltabileceği öne sürülmüştür.¹¹¹ Foulkes ve ark.¹¹² deksametazonun postoperatif ağrı üzerine de etkisinin olduğu, deksametazonla ameliyat sahasının irriye edilmesinin, mikro-dissektomilerde opioid analjezik kullanımını azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığını öne sürmüştür. Ancak Güneş ve ark.¹¹³ da hasta kontrollü analjezide, morfin-ondansetron ve morfin-deksametazon infüzyonlarının, morfinin analjezik etkinliğini değiştirmediklerini göstermişlerdir. Gurbet ve ark.¹⁰² majör jinekolojik cerrahi geçiren postoperatif analjezinin morfinli hasta kontrollü analjezi ile sağlandığı hastalarda yaptıkları çalışmada deksametazon ve ondansetron arasında postoperatif kullanılan morfin miktarı ve ağrı skorlarının benzer olması, deksametazonun antiemetik ve antiinflamatuvar etkilerinin birbirinden farklı ve bağımsız mekanizmalarla olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında deksametazon grubunda tüketilen analjezik ilaç miktarında ve ağrı skorlarında bir azalma olmadı. Bu nedenle bu iki etkinin birbirinden bağımsız olabileceğini düşündük.

Haloperidolün postoperatif opioid tüketimi üzerine etkileri de çalışılmıştır. Dağ⁹⁴ ,farklı haloperidol dozları ile yaptığı tez çalışmasında haloperidol dozlarının postoperatif morfin tüketimine etkisi olmadığını ve VAS (vizüel ağrı skalası) skorlarında da farklılık saptanmadığını belirtmiştir. Haloperidol gibi bir butirifenon türeviden olan droperidol ile yapılan bir çalışmada postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi ile tramadol ve tramadol+droperidol kullanılmıştır. Gruplar arasında analjezi etkinliği benzer olup VRS skorları arasında farklılık tanımlanmamıştır.⁹⁷

Bizim çalışmamızda ondansetron, haloperidol ve deksametazon uygulanan gruplar arasında tramadol tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Opioidlerin postoperatif dönemde kullanımı, doza bağlı olarak sedasyon oluşturabilir. Tramadolün etkisi sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için postoperatif dönemde sedasyon oluşumu seyrek olur.⁸⁰ Özyalçın ve ark.¹¹⁴ hasta kontrollü analjezi yöntemi ile yaptıkları çalışmalarında tramadol; petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağladığı, daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır. Pang ve ark.'nın¹¹⁵ yaptıkları

çalışmada kalça ve diz artroplastisi uygulanan hastalarda hasta kontrollü analjezide tramadol ve morfini karşılaştırmışlar ve morfin uygulamasının tramadole göre daha fazla sedasyona neden olduğunu bulmuşlardır. Vickers^{ve} ark.⁸⁰ yaptıkları başka bir çalışmada abdominal cerrahi sonrası morfin ve tramadolü karşılaştırmışlar ve tramadolün morfiden daha az sedasyona neden olduğunu göstermişlerdir. De Witte ve ark.⁷⁹ yaptığı çalışmada HKA ile tramadol uygulanan hastalarda sedasyon skorları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Arcionive ark.¹⁴ yaptığı çalışmada benzer sonuç elde edilmiştir. Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı birçok çalışmada belirtilmiştir.¹¹⁶

Bizim çalışmamızda postoperatif analjezi sağlamak için hasta kontrollü analjezi ile tramadol uygulanan hastaların sedasyon düzeyinin yüksek olmadığını (düşük sedasyon skoru) tespit ettik.

Antiemetik etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılan haloperidolün istenmeyen etkilerinden olan sedasyon ve ekstrapiramidal semptomlar postoperatif dönemde bazı hastalarda olumsuz sonuçlara yol açabilir. Neidhart ve ark.¹¹⁷ 258 hastaya 4 mg haloperidol ile, Dryberg ve ark.¹¹⁸ ise 548 hastaya 5 mg. haloperidol uyguladıkları çalışmalarda herhangi bir ekstrapiramidal bulguya rastlanmamıştır. Doz 1,25 mg'a düşürüldüğünde antiemetik etkinlik sürmekte, huzursuzluk gibi istenmeyen etkiler, ise devam etmemektedir. Dağ⁹⁴ hasta kontrollü analjezi ile iv. morfin kullanılan 250 hastada 0,5, 1 ve 2 mg haloperidolün postoperatif bulantı-kusmayı önlemede etkili olduğunu 0,25 mg grubunun ise kontrol grubundan farksız olduğunu, kullanılan dozlarda ilaca bağlı sedasyon ve tardiv diskinezi, tremor gibi ekstrapiramidal yan etki görülmediğini bildirmişlerdir Bu yan etkilerin daha çok antipsikotik tedavi dozlarında olabileceğini belirtmişlerdir.

Haloperidol gibi butirofenon grubu olan droperidolün HKA yönteminin bir parçası olarak morfin ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada postoperatif ilk 12 saatte aşırı sedasyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle daha az opioid kullanılarak droperidolün antiemetik etkisinden yararlanmayı sürdürmenin daha akılcı olduğu önerilmiştir.^{119,120} Tang ve ark.na¹²¹ göre droperidol, plasebo ile karşılaştırıldığında en etkili antiemetiktir. Ancak 2,5 mg gibi yüksek dozlarda kullanıldığında ekstrapiramidal yan etkiler ve uyanmada gecikmeye yol açabilmektedir.

Bizim çalışmamızda haloperidolün sedasyon ve ekstrapiramidal semptomlar gibi istenmeyen yan etkileri gözlenmedi. Sadece bir hastada, postoperatif 60. dk'da sedasyon skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Haloperidol ile sedasyon oluşmamasını haloperidolün antiemetik etki oluşturan en düşük dozunun kullanılmasına bağladık.

Çalışmamızda kullandığımız deksametazonun antiemetik doz aralığında, bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur.⁸ Deksametazonun sedasyon oluşturuucu etkisi olmadığı bilinmekte olup bizim çalışmamızda da sedasyon oluşumu gözlenmedi.

Kullandığımız bir diğer antiemetik ajan olan ondansetronun sedasyon ve solunum depresyonu yapmadığı, ekstrapiramidal yan etkilerinin de bulunmadığı bilinmektedir. Ancak konstipasyon, baş dönmesi ve baş ağrısına neden olabileceği bildirilmiştir.⁵⁴ Biz çalışmamızda kullandığımız dozlarda belirtilen yan etkileri gözlemedik.

Çalışmamızda sedasyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Sonuç olarak antiemetik olarak kullandığımız ajanların hemodinamik parametreler, sedasyon skoru ve postoperatif tramadol tüketimi üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda uygulanan ajanların antiemetik etkinliği, sadece ekstübasyon sırasında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi. Ekstübasyon sırasında plasebo grubunda kusan hasta sayısı, diğer üç çalışma grubuna kıyasla daha fazla oldu. Çalışmanın diğer izlem dönemlerinde ise gruplar arasında kusma sıklığı açısından farklılık izlenmedi.

Bulantının önlenmesi açısından ise, erken dönemde (2. 6. ve 12. saat), plaseboda daha etkili olarak bulunsalar da, çalışma ilaçlarımız birbirlerinden farklı bir etkinliğe sahip değillerdi.

Çalışmamızda ağrı skorları açısından, haloperidolün kontrol grubuna göre 12. saatteki VRS ölçümü düşük bulundu. Benzer şekilde, hasta konforu yönünden de haloperidol, 0. ve 60. dakika ile 12 ve 24. saatlerde kontrol grubuna nazaran daha etkili olarak bulundu.

Çalışmamızda uygulanan diğer antiemetik ajanların hasta konforu açısından kontrol grubuna üstünlükleri saptanmadığı için, antiemetik olarak kullanılan

haloperidolün özellikle erken dönemde hasta konforu ve ağrı skoru üzerindeki önemli etkileri nedeniyle en başarılı antiemetik ajan olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Majör jinekolojik cerrahi sonrasında postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü analjezi yöntemi ile tramadol uyguladığımız hastalarda, postoperatif bulantı ve kusmayı önlemek için profilaktik olarak kullandığımız antiemetik ilaçlardan; haloperidol, deksametazon ve ondansetronun:

- (1) Postoperatif bulantıyı kontrol grubuna göre etkin bir şekilde önlediği,
- (2) Postoperatif bulantı ve kusmada etkinliklerinin benzer düzeyde olduğu,
- (3) Postoperatif tüketilen tramadol miktarını değiştirmedeği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Yücel A.** Hasta kontrollü analjezi. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık and Matbaacılık. **1998**.
2. **White PF.** Use of patient-control led analgesia for management of acute pain. JAMA, **1988**; 259: 243-47
3. **Leihman KA.** New Developments in patient-controlled postoperative analgesia. Ann Med. **1995**; 27: 271-82
4. **Tuncer S, Barışkaner H, Aydemir T, Yosunkaya A, Otelcioğlu Ş.** Intraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol hidroklorid kullanımı. Ağrı **1999**; 1: 14-18.
5. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, SHank RP, Codd EE, Vaught JL.** Opioid and and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol. an atypical opioid analgesic. J Pharmacol Exp THER, **1992**; 260: 275-285
6. **Woodhouse A, Mather LE.** Nause and vomiting in postoperative patient-controlled analgesia enviroment. Anesthesia, **1997**; 52: 770-75
7. **Tramer MR, Walder B.** Efficasy and advers effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. Anesth Analg **1999**; 88: 1354-1361
8. **Henzi I, Walder B, Tramer M.** Dexamethasone fort he prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. Anesth Analg **2000**; 90: 186-94
9. **Splinter WM, Roberts DJ.** Dexamethasone decreases vomiting by children after tonsillectomy. Anesth Analg **1996**; 83: 913-6
10. **Splinter WM, Roberts DJ.** Profilaxis for vomiting by children after tonsillectomy: dexamethasone versus phenazine. Anesth Analg **1997**; 85: 534-7
11. **Kayaalp O.** Tıbbi farmakoloji, 5.baskı. Ankara: Feryal matbaacılık, **1990**; 1857-8
12. **Keeny GMC.** Risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anesthesia **1994**; 49: 6-10
13. **Lerman J.** Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth **1992**; 69: 24-32
14. **Arcioni R, Della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A.** Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT₃ spinal receptor involvement in acute pain in humans. Anesth. Analg. **2002**; 94: 1553-1557

- 15. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. *Anestezi El Kitabı*, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, 1998; 448-449.**
- 16. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. In: Barash P G, Culler B F, Stoelting R K. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, **1995**; 1547-1577
- 17. Esener Z.** Klinik anestezi. 2. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, **1997**; 759-769.
- 18. Ferrante FM, Vadebonconer TR.** Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993**; 485-518
- 19. Cousins M.** Acute and postoperative pain. In: Wall P.D., Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. **1994**; 357-385
- 20. Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed, London: Appleton and Lange Publishing, **1998**; 344-350.
- 21. Wall PD, Melzac R.** Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc., **1994**; 361-385.
- 22. Cook TM.** The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. *Anaesthesia* **2001**; 56: 1211-2
- 23. Collier CE.** Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. *Manuel of post Anaesthesia Care*. Philadelphia: WB Saundres Company, **1992**; 195-211
- 24. Macintyre PE.** Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* **2001**; 87: 36-46
- 25. Bruera E, Ripamonti C.** Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. **1997**; 11: 373-384
- 26. Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed, London: Appleton and Lange Publishing, **1998**; Nonvolatil anestezi ajanlar, Opioidler: 164-168
- 27. Biasi G, Manca S., Manganelli S, Marcolongo R.** Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, **1998**; 13: 13-19
- 28. Hardman JG, Limbird LE.** Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA. Ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, **2001**; 291-621
- 29. Pang WW, Huang PY, Chang Dp, Huang MH.** The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, **1999**; 24: 246-249

- 30. Pang WW, Mok MS, Chang Dp, Huang MH.** Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*, **1998**; 23: 580-583.
- 31. Vogel W, Burchardi H, Sihler K.** The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Drug Res*, **1978**; 28: 183-186.
- 32. Schug SA.** The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag*. **2007**; 3: 717-23.
- 33. Raffa RB, Friderichs E.** Profile of tramadol and tramadol analog. In: C Bountra, R Munglani, K Schmidt, Editors. *Pain-Current Understanding. Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery*. New York: Marcel Dekker, **2003**; Pp 731-742.
- 34. Andrews PLR.** Physiology of Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69: 2-19.
- 35. Watcha MF, White PF.** Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* **1992**; 77: 162-84.
- 36. Güler G, Tercan E, Esmaoğlu A, Akın A, Boyacı A.** Laparoskopik Kolesistektomilerde Anestezi Yönteminin Bulantı-Kusma sıklığına Etkisi. *Anestezi Dergisi* **1999**; 7: 155-158.
- 37. Rose JB, Watcha MF.** Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patient. *BJA* **1999**; 83: 104-17.
- 38. Kottila K.** The Study of Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1): 20-23.
- 39. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG.** Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. **2003**; 98: 46-52.
- 40. Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M.** Granisetron ve Granisetron + Deksametazon'un Postoperatif Antiemetik ve Analjezik Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean. Cem. Mecmuası* **2001**; 29: 113-127.
- 41. Wetchler BV.** Postoperative Nausea and Vomiting in Day-Case Surgery. *BJA* **1992**; 69 (7suppl): 33-39.
- 42. Wetchler BV.** Outpatient Anaesthesia: What are the Problems in the Recovery Room? *CJA* **1991**; 38: 890-4
- 43. Watcha MF.** The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* **2000**; 92: 931-934.
- 44. Rabey PG, Smith G.** Anaesthetic Factors Contributing to Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69: 40-45.

- 45. Alkış N, Yılmaz AA, Şalvız EA.** Postoperatif bulantı kusma; risk faktörleri ve tedavi. *Anestezi Dergisi* **2007**; 15: 203-213.
- 46. Lim BSL, Pavy TJG, Lumsden G.** The antiemetic and dysphoric effects of droperidol in the day surgery patient. *Anaesth Intensive Care* **1999**; 27: 371-4.
- 47. Büttner M, Walder B, Von Elm E, Tramer MR.** Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? *Anesthesiology* **2004**; 101:1454-63.
- 48. Fuji Y, Tanaka H, Toyooka H.** Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-dexamethasone combination in women undergoing breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* **1998**; 42: 1038–1042.
- 49. Goldfien A.** Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical Pharmacology*, 7th edition. Connecticut, Stamford: Appleton & Lange, **1998**; 635–643.
- 50. Kayaalp SO.** Endokrin sistem farmakolojisi. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ankara (10. baskı) **2002**; ss: 1154–1372.
- 51. Czock D, Keller F, Rasche FM and Häussler U.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* **2005**; 44: 61-98.
- 52. Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ.** Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy--a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1980; 9: 193-8.
- 53. Liu K, Hsu CC, Chia YY.** The effective dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* **1999**; 89, 1316–1318.
- 54. Han YY, Sun WZ.** An evidence-based review on the use of corticosteroids in peri-operative and critical care. *Acta Anaesthesiol Sin.* **2002**; 40: 71-9.
- 55. Fuji Y, Tanaka H, Toyooka H.** The effects of dexamethasone on antiemetics in female patients undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* **1997**; 85: 913–917.
- 56. Splinter WM, Roberts DJ.** Dexamethasone decreases vomiting by children after tonsillectomy. *Anesth Analg* **1996**; 83: 913–916.
- 57. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS.** The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* **2000**; 91: 136-9
- 58. Ashraf S, Habib MBBCH MSc FRCA, Tong J. Gan MB FRCA.** Evidence - based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can. J. Anesth.* **2004**; 51: pp 326–41.

- 59. Noone, T.** An overview of steroid use and its potential side- effects. *Nursing Times*; **2006**; 102: 17, 24–27.
- 60. Erişim:** ([Http://www.umm.edu/altmed/drugs/dexamethasone-037000.htm#Drug Interactions](http://www.umm.edu/altmed/drugs/dexamethasone-037000.htm#Drug%20Interactions)), **2009**, Erişim tarihi: 10.01.2009
- 61. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL.** Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg.* **1999**; 88: 1370-9.
- 62. Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, Wang XY, Yao SM, Ma AQ.** Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* **2006**; 88: 102–10.
- 63. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E.** Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist". *Neurology* **1995**; 45: 1305–8.
- 64. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB.** Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* **1994**; 18: 879-85.
- 65. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ.** Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology.* **1997**; 87: 1277-89.
- 66. Figueredo E, Canosa L.** Prophylactic ondansetron for post-operative emesis: meta-analysis of its effectiveness in patients with and without a previous history of motion sickness. *Eur J Anaesthesiol.* **1999**; 16: 556-64.
- 67. Abali H, Celik I.** Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile and cost. *Cancer Invest.* **2007**; 25: 135-9.
- 68. Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburg J, Hussein A, Ross M, Rubin P, Fehdrau R, Cavanaugh C, Berry D, McKinstry C, Peters WP.** Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* **1998**; 42: 497-503
- 69. Melzack R.** Measurement of nausea. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 157-160.
- 70. Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology.* 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, 2004.
- 71. The Royal College of Surgeons of England and the College of Anaesthetists.** Report of the working party on Pain after surgery. London: HMSO, 1990.

- 72. Kucukemre F, Kunt N, Kaygusuz K, Kiliccioglu F, Gurelik B, Cetin A.** Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22: 378-85.
- 73. Tuncer S, Barışkaner H, Aydemir T, Yosunkaya A, Otelcioğlu Ş.** Intraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol, hidroklorid kullanımı. *Ağrı* **1999**; 1: 14-18.
- 74. Casali R, Lepri A, Cantini Q, Landi S, Novelli GP.** Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. *Minerva Anesthesiol*, **2000**; 66: 147-52.
- 75. Stamer UM, Majer C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA.** Tramadol in the management of postoperative pain: a double blind placebo-and active drug-controlled study. *J Anaesthesiol* **1997**; 14: 646-654.
- 76. Silvasti M, Startling N, Pitkanen M, Rosenberg PH.** Comparison of intravenous patient controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvaskuler breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol*, **2000**; 17: 448-55.
- 77. Unlugenç H, Vardar MA, Tetiker S.** A Comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth and Analg* **2008**; 106:309-312.
- 78. Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH.** Comparison of patient-controlled analgesia (HKA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth* **1999**; 46: 1030-1035.
- 79. De Witte JL, Schoenmackers B, Sesler DI, Deloof T.** The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth. Analg* **2001**; 92; 1319-1321.
- 80. Vickers MD, Paravicini D.** Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. **1995**; 12: 265-71.
- 81. Ünlügenç H, Tetiker S, Işık G.** Addition of remifentanil to patient-controlled tramadol for postoperative analgesia: a double-blind, controlled, randomized trial after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* **2008**; 5: 1-8.
- 82. Bunce KT, Tyers MB.** The Role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *BJA* **1992**; 69: 60-62.
- 83. Watcha MF.** Postoperative nausea and emesis. *Anesth Clin N Am* **2002**; 20:709-22.
- 84. Tramer M, Moore A, McQuay H.** Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total iv anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* **1997**; 78: 256-9.

- 85. Zarate E, Watcha MF, White PF, Klein KW, Sa Rego M, Stewart DG.** A comparison of the costs and efficacy of ondansetron versus dolasetron for antiemetic prophylaxis. *Anesth Analg* **2000**; 90: 1352-8.
- 86. Duru B, Alanoğlu Z, Döner E, Uysalel A.** The antiemetic efficacy of prophylactic 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists in laparoscopic gynecologic surgery. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* **2004**; 24:624-632.
- 87. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V.** The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* **1999**; 89: 1340-1345.
- 88. Cherian VT, Smith I.** Prophylactic ondansetron does not improve patient satisfaction in women using HKA after caesarean section. *Br J Anaesth* **2001**; 87: 502-4.
- 89. Millo J, Siddons M, Innes R, Laurie PS.** Randomised double-blind comparison of ondansetron and droperidol to prevent postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* **2001**; 56: 60-5.
- 90. Davies PR, Warwick P, O'Connor M.** Antiemetic efficacy of ondansetron with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* **1996**; 51: 880-2.
- 91. Broome IJ, Robb HM, Raj N.** The use of tramadol following day-case oral surgery. *Anaesthesia* **1999**; 54: 266-96.
- 92. Critchley P, Plach N, Grantham M.** Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* **2001**; 22: 631-4.
- 93. Barton MD, Libonati M, Cohen PJ.** The use of haloperidol for treatment of postoperative nausea and vomiting: a double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth* **1975**; 42: 508-12.
- 94. Dağ T.** Haloperidolün postoperatif bulantı kusma üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne*, **2007**.
- 95. Tramer MR.** A rational approach to the control of postoperative nausea vomiting evidence from systematic reviews. Part II. Recommendation prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45: 14-9.
- 96. Sharma SK, Davies MW.** Patient-controlled analgesia with a mixture of morphine and droperidol. *Br J Anaesth* **1993**; 71: 435-6.
- 97. Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET.** Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* **1997**; 44: 810-815.

- 98. Huang JC, Shieh JP, Tang CS, Tzeng JI, Chu KS, Wang JJ.** Low-dose dexametazone effectively prevents postoperative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery. *Can J Anaesth* **2001**; 48:973-7.
- 99. Erdem T, Toprak H, Durmuş M, Borazan H, Ersoy M.** Bulantı kusma profilaksisinde kullanılan farklı deksametazon dozlarının serum kortizol düzeyine etkisi. *Selçuk Tıp Dergisi* **2006**; 22: 173-179
- 100. Watwill M, Thörn SE, Löqvist A, Wattwill L, Gupta A, Liljegren G.** Dexamethasone is as effective as ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* **2003**; 47: 823-7.
- 101. Güngör İ, Çekmen N, Akçabay M, Arslan M.** Comparison of the efficiency of dexamethasone and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* **2003**; 4: 17-20.
- 102. Rothenberg DM, McCarthy RJ, Peng CC, DA, Yvankovich AD.** Nausea and vomiting after dexamethasone versus droperidol following outpatients Laparoscopy with a propofol-based general anesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* **1998**; 42:637-42.
- 103. Gurbet A, Türker G, Sayan S, Güler E, Özcan B.** Comparison of dexamethazone and ondansetron for prevention nausea and vomiting after major gynecological surgery. *T Klinik Anest. Reanimasyon* **2004**; 2:62-68.
- 104. Aouad MT, Sidik –Sayyid SM, Taha SK, Azar MS, Nasr VG, Hakki MA.** Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* **2002**; 88: 234- 40.
- 105. Gupta A, Wu CL, Elkasabany N, Krug CE, Parker SD, Feisher LA.** Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **2003**; 99:488-95.
- 106. Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M.** A factorial trial six interventions for the prevention postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* **2004**; 350:2441-51.
- 107. Driessen B, Reimann W.** Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* **1992**; 105: 147–51.
- 108. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W.** Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* **1992**; 260: 275–85.
- 109. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN, Mylecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR.** Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* **1986**; 25(6):563-76.

- 110. Maroof M, Mored Ahmed S, Bano S, Khan RM.** Ondansetron inhibits the analgesic effect of tramadol hydrochlorid. *Anesth. Analg*, **1996**; 82: 296.
- 111. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B.** Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* **1998**; 87: 319-23.
- 112. Foulkes GD, Robinso JS Jr:** Intraoperative dexamethasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clin Ortop* **1990**; 261: 224-228.
- 113. Güneş Y, Ünlügenç H, Gündüz M, Özbek H, Özalevli M.** Laminektomilerde hasta kontrollü analjezide morfin-ondansetron ve morfin-deksametazon infüzyonlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* **2003**; 31: 231-236.
- 114. Özyalçın, Yücel, Erdine;** postoperatif analjezide *tramadol*, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz HKA, *Türk Anestezi reanimasyon Mec.***1993**; 52: 207-213
- 115. Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH.** Comparison of patient-controlled analgesia (HKA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth* **1999**; 46: 1030-1035.
- 116. Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF:** Tramadol infusion postthoracotomy pain relief: A placebo-controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg* 2002; 94: 523-528.
- 117. Neidhart JA, Gagen M, Young D, Wilson HE.** Specific antiemetics for specific cancer chemotherapeutic agents: haloperidol versus benzquinamide. *Cancer* **1981**; 47: 1439 -43.
- 118. Dyrberg V.** Haloperidol (Serenase®) in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **1962**; 6: 37- 47.
- 119. Kaufmann MA, Rosow C, Schnieper P, Schneider M.** Prophylactic antiemetic therapy with patient-controlled analgesia: a double-blind, placebo-controlled comparison of droperidol, metoclopramide, and tropisetron. *Anesth Analg* **1994**; 78: 988-94.
- 120. Roberts CJ, Millar JM, Goat VA.** The antiemetic effectiveness of droperidol during morphine patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* **1995**; 50: 559-62.
- 121. Tang J.** A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy. *Anesthesia&Analgesia*, **1996**; IARS.

ÖZGEÇMİŞ

Adı - Soyadı : Arzu Arslan
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.12.1970- İstanbul
Medeni Durumu : Evli
Adres : Sümer Mahallesi 100 sok. Özanlar Apt. Kat 10 Daire
20 SEYHAN-ADANA
Telefon : 0322-2244288
Faks : -
E-Mail : karyaceren@yahoo.com.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ADANA
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Edremit SSK Hastanesi 1995-1997
Adana SSK Hastanesi 1997-2003
Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD 2003-2009
Dernek Üyelikleri : Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
Türk Tabibler Odası
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce