



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE İZOLE UZUN KEMİK KIRIĞI TANISI ALMIŞ
HASTALARDA KETAMİN VE FENTANİL İLAÇLARININ
ANALJEZİK ETKİLERİNİN VAS SKORLARINA GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2020



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE İZOLE UZUN KEMİK KIRIĞI TANISI ALMIŞ
HASTALARDA KETAMİN VE FENTANİL İLAÇLARININ
ANALJEZİK ETKİLERİNİN VAS SKORLARINA GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI ALTINOK

Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erkman SANRI

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca bana çalışkanlığı, karakteri, disipliniyle örnek olan her zaman bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Arzu Denizbaşı Altınok'a

Klinik içerisinde kapısını her seferinde rahatlıkla çaldığım bana anlayışla çözümler üreten, eğitim hayatımda örnek olan Prof. Dr. Özge Ecmel Onur'a

Tarzi, bilimsel bakış açısı, vakalar üzerindeki yorumları, sorduğu sorularla beni araştırmaya ve öğrenmeye her daim yönlendirerek kendimi geliştirme yolumda büyük adımlar attıran Prof. Dr. Haldun Akoğlu'na

Tez sürecimin başından sonuna kadar her anında büyük emekleri olan, klinik içerisinde çalışmaktan en çok keyif aldığım kişilerden olan, yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Erkman Sanrı'ya

Kliniğe geldiği günden itibaren asistanların sesi ve abisi olan Uzm. Dr. Serhad Ömercikoğlu'na, eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği bulunan, kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; Doç. Dr. Sinan Karacabey'e, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Özpolat'a, Uzm. Dr. Erhan Altunbaş'a, Uzm. Dr. Kerem Ali Kabaroğlu'na, Uzm. Dr. Musa Adanç'a, Uzm. Dr. Melis Efeoğlu Saçak'a, ve Uzm. Dr. Hasan Demir'e

Birlikte çalıştığımız geçmişte asistanlığını tamamlamış olan ve halen asistan olarak devam eden; klinikte çok büyük emeği bulunan başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hemşire, sekreter ve diğer personellere

Bugünlere gelip hayallerimin peşinden gitmemde büyük emeği bulunan sevgili anne ve babama, tanıştığım günden itibaren hayatımın birlikte geçirdiğim her anından zevk aldığım; ruh eşim, hayat arkadaşım Av. Arb. Esra Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Muhammet Yılmaz

İstanbul, 2020

ÖZET

Giriş: Uzun kemik kırıkları acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Opioidlerin yan etki ve bağımlılık potansiyelleri nedeniyle uzun kemik kırığı tanısı almış hastalarda ağrı yönetimi için alternatif ajanlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı izole uzun kemik kırığı tanısı almış hastalarda, düşük doz ketamin ile fentanilin ağrı kesici etkinliklerini karşılaştırmak olarak belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, prospektif gözlemsel çalışma olarak bir üniversite hastanesi acil servis ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alım kriterlerini karşılayan izole uzun kemik kırığı tanısı almış hastalardan, ağrı kesici olarak düşük doz ketamin veya fentanil uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç (0. dk), 30. dk ve 60. dk ağrı düzeyleri ve gözlemlenen yan etkiler kayıt altına alınarak gruplar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Fentanil grubunda 52 hasta, ketamin grubunda 48 hasta olmak üzere toplamda 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Düşük doz ketamin ve fentanil tedavi grupları arasında ağrı kesici etkinlikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da tıbbi müdahale gerektirecek yan etki gözlemlenmemiştir.

Sonuç: İzole uzun kemik kırıklı hastaların ağrı yönetiminde, düşük doz ketamin ve fentanil tedavilerinin etkin ve güvenli tedaviler olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları; düşük doz ketamin ve fentanil tedavileri arasında analjezik etkinlik ve tıbbi müdahale gerektirir yan etkiler açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir. Gelecekte yapılacak olan ve bu iki tedavinin analjezik etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar literatüre ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Uzun kemik kırıkları, analjezi, VAS, ketamin, fentanil

ABSTRACT

Introduction: Long bone fractures are an important part of emergency visits. Alternative agents are needed for pain management in patients diagnosed with long bone fractures due to the potential side effects and addiction caused by opioids. This study aims to compare the analgesic efficacy of low dose ketamine and fentanyl in patients with an isolated long bone fracture.

Method: This single-center, prospective observational study was performed at the emergency department of a university hospital. Patients who were diagnosed with an isolated long bone fracture that met the inclusion criteria and who received low dose ketamine or fentanyl for pain management were included. The baseline (0 min), 30. min. and 60. min. pain scores and observed adverse events were recorded and compared between the two groups.

Results: A total of 100 patients, 52 patients in the fentanyl group, and 48 patients in the ketamine group were included in the study. There were no significant differences in analgesic efficacies or adverse events between low dose ketamine and fentanyl treatment groups. No side effects requiring medical intervention were observed in either group.

Conclusion: Our results suggest that low dose ketamine and fentanyl are effective and safe analgesic treatments for patients with isolated long bone fractures. Furthermore, there are no significant differences in analgesic efficacies or adverse events between the two treatment groups. The need for future randomized controlled trials comparing the analgesic efficiency of these two treatments is essential for the enlightenment of the literature.

Keywords: Long bone fractures, analgesia, VAS, ketamine, fentanyl

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı Tanımı	3
2.1.1. Akut ağrı	3
2.1.2. Kronik ağrı	4
2.2. Analjezi Tanımı	4
2.3. Ağrının Şiddetinin Tanımlanması	4
2.4. Ağrı Kesicilerin Tarihçesi	5
2.5. Ağrının Patofizyolojisi	5
2.6. Ağrı Sinyallerinin Sinirsel İşlenmesi	6
2.6.1. Transdüksiyon	6
2.6.2. İletim	6
2.6.3. Modülasyon	7
2.6.4. Desenden modülatör sistemler	7
2.7. Akut Kırıkların Yönetiminde Temel Prensipler	7
2.7.1. İlk değerlendirme	8
2.7.2. Radyografik değerlendirme	9
2.7.3. İmmobilizasyon	10
2.7.4. Ağrı yönetimi	10
2.7.5. Hasta eğitimi ve takip	12
2.8. Ağrı Kesici İlaçlar	12
2.8.1. Asetaminofen	12
2.8.2. NSAİİ	13
2.8.3. Opioidler	13
2.8.4. Adjuvanlar	14

2.9. Acil Serviste Ağrı Yönetimi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Araştırmanın Tipi.....	17
3.2. Araştırmanın Popülasyonu.....	17
3.3. Araştırmanın Yeri	17
3.4. Araştırmanın Zamanı	17
3.5. Araştırmanın Örneklemi	17
3.6. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	18
3.7. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	18
3.8. Etik Kurul Onayı.....	18
3.9. Veri Toplama	19
3.10. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	29
6. KISITLILIKLAR.....	32
7. SONUÇ.....	33
8. KAYNAKLAR	34
9.EKLER	36

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

VAS: Visual Analogue Scale(Görsel Analog Ölçeği)

VRS: Verbal Rating Scale(Sözel Derecelendirme Ölçeği)

NRS: Numerical Rating Scale(Sayısal Derecelendirme Ölçeği)

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

μ : Mü reseptörleri

κ : Kappa reseptörleri

COX: Siklooksijenaz

LOX: Lipoksijenaz

5HT: Serotonin

NE: Norepinefrin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

POCUS: Noktasal Odaklanmış Ultrason İncelemesi

LA: Lokal Anestezik

TCA: Trisiklik Antidepresanlar

KC: Karaciğer

GA: Güven Aralığı

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece

Dk: Dakika

mmHg: Milimetre civa

pSO₂:Periferik Oksijen Saturasyonu

mcg: Mikrogram

mg: Miligram

İKA: İnterkuartil aralık

Δ : Değerler arasındaki fark

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
AF: Atrial Fibrilasyon
TK: Trafik Kazası
STA: Sistolik Tansiyon Arteriyel
DTA: Diyastolik Tansiyon Arteriyel
OAB: Ortalama Arteriyel Basınç
SS: Solunum Sayısı
Sat: Satürasyon
Nbz: Nabız
VI: Vücut ısısı
SpO₂: Kan oksijen doygunluğu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Acil serviste kullanılan temel ağrı kesici ilaçlar tablosu

Tablo 2: İlaç gruplarına göre komorbid hastalıkların dağılımı

Tablo 3: İlaç gruplarına göre kırılan kemiklerin dağılımı

Tablo 4: İlaç gruplarına göre kırık yeri, kırık türü ve kırık sayısı dağılımı

Tablo 5: İlaç gruplarına göre kırık oluşma mekanizmalarının dağılımı

Tablo 6: İlaç gruplarına göre yan etki dağılımı

Tablo 7: İlaç gruplarının zaman noktalarındaki ağrı düzeyleri (VAS) ve değişimleri

Tablo 8: İlaç gruplarına göre 0. Dakika vital değerler

Tablo 9: İlaç gruplarına göre 30. dakika vital değerler

Tablo 10: İlaç gruplarına göre 60. Dakika vital değerler

Tablo 11: İlaç gruplarına göre zaman noktaları arasındaki vital değerlerin değişimi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Acil Serviste Ağrı Yönetimi Şeması

Grafik 2: Fentanil grubunda gözlemlenen yan etki dağılımı

Grafik 3: Ketamin grubunda gözlemlenen yan etki dağılımı

Grafik 4: 0, 30 ve 60. Dk VAS skorları ortalama ve %95 GA grafiği

Grafik 5: 0, 30 ve 60. Dk OAB değerleri ortalama ve %95 GA grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde hastane başvuru sayılarının büyük bir kısmı acil servis başvurularıdır ve bunların önemli bir kısmını da travmalar oluşturmaktadır [1]. Travma sonrası uzun kemik kırıkları ABD’de acil servis başvurularının yıllık % 3.5-4 kadarını oluşturmaktadır [2].

Akut ağrı, hastaneye sık bir başvuru nedenidir ve hızlı tedavi çok önemlidir. Opioidler, hastanelerde en sık kullanılan analjeziklerdir. Bununla birlikte, opioidler son derece bağımlılık yapan ajanlardır ve bazı hastalar kısa süreli opioid tedavilerine maruz kaldıklarında bile opioid bağımlılığı geliştirebilirler. Ayrıca opioidler ile solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi ve aşırı sedasyon gibi ciddi yan etkiler karşımıza çıkabilmektedir. Opioidlerin sık karşılaşılan akut yan etkileri arasında baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma görülmektedir. Bu nedenle, hastanelerde ağrıyı yönetmek için alternatif non-opioid analjezik ilaçlara ihtiyaç vardır [3].

Kas-iskelet sistemi yaralanmaları (uzun kemik kırıkları dahil), acil servislere başvuruların en yaygın nedenlerinden biridir. Aynı zamanda Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre kırıklar acil servisten taburcu olabilecek başlıca hastalardır [4]. Bu kadar sık başvuru nedeni olan uzun kemik kırıklarında ağrı yönetimi için ideal analjezik ajan doğru şekilde belirlenmelidir.

Fentanil bir sentetik opioid ilaçtır ve oldukça lipofiliktir. Mü (μ) ve kappa (κ) gibi opioid reseptörleri üzerinden güçlü aktivite gösterir. Morfine göre 100 kat daha potenttir. Yan etki olarak sıklıkla kaşıntı, bulantı, kusma, hipotansiyon ve kardiyovasküler değişiklikler görülebilir. Yüksek ve tekrarlayan dozları solunum depresyonu ve apneye yol açan Rijid Göğüs Sendromuna yol açabilir [5].

Ketamin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör bloke edici ve nöro-stimülan yan etkileri olan bir dissosiyatif anestezi ajanıdır. Son yıllarda yayınlanan sistematik derlemeler ve meta-analizlerin yanı sıra çok sayıda araştırma; ketaminin subanestezi dozlarında intravenöz olarak güçlü bir analjezik ve aynı zamanda sedatif olarak yararlı bir ajan olduğunu göstermiştir. Ayrıca ketaminin muhtemelen NMDA reseptörlerinin inhibisyonuna sekonder olarak anti-tolerans, anti-hiperaljezi ve anti-allodini özelliklerine sahip olduğu not edilmiştir. Tolerans, hiperaljezi ve allodini fenomeni, opioid direncinin ana bileşenleridir. Patolojik ağrı genellikle nöropatik ağrı, opioid

kaynaklı hiperaljezi ve allodini veya hiperaljezi sonucu santral sensitizasyon sonucunda oluşur. Bütün bu durumlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Düşük dozlarda kullanılan ketamin, disforik etkilere sahip değildir ve analjezik olarak kullanıldığında opioid kaynaklı bulantı ve kusma gibi yan etkilerin insidansını azaltmaktadır [6]. Düşük dozlarda kullanılan ketamin, seçilmiş vakalarda travmaya bağlı ağrı yönetiminde opioid kullanımına olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır [7-10].

Geleneksel dozda ketamin kullanımına bağlı olarak görülen yan etkiler, subdissosiyatif doz (düşük doz) ile karşılaştırıldığında, daha sık görülmektedir. Bunun yanı sıra düşük doz ketaminin; hava yolu reflekslerini koruması, spontan solunumu ve kardiyopulmoner stabiliteyi sağlaması gibi güvenli etkileri vardır. Bunlara ek olarak analjezik etkisinin de bulunması sebebiyle kılavuzların önerdiği bir uygulama yöntemidir. Subdissosiyatif doz ketaminin literatürdeki önerilen kullanım doz aralığı ise 0,1-0,6 mg/kg veya en yaygın olarak 0,3 mg/kg şeklindedir [3, 6-10].

Vizüel Analog Skalası (VAS) klinik çalışmalarda en sık kullanılan ağrı ölçülendirme yöntemlerindedir. Klinik çalışmalar incelendiğinde ketaminin analjezik olarak kıyaslandığı çalışmalarda sıklıkla VAS skorlaması kullanılmıştır [5, 6]. Ketamin, uzun zamandır anestezi ajanı olarak kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki düşük doz ketamin (subanestezi doz); opioid ajanlara iyi bir alternatif analjezik ilaç olmaya adaydır. Subanestezi doz (<1mg/kg) ketamin uygulamasının hastanın bilinç durumunu etkilemeden analjezik etki sağladığı gösterilmiştir. İdeal doz önerisi kesin olarak kitaplarda yerini almamış olsada yapılan çalışmalarda 1mg/kg altındaki dozlarda güvenli analjezik olarak kullanılabilceği gösterilmiştir [11].

Biz bu çalışmamızda; acil servise travmaya bağlı gelişen izole uzun kemik kırığı ile başvuran hastalarda, subanestezi doz ketamin infüzyonu ve fentanil infüzyonunun analjezik etkinliklerini ve yan etki profillerini karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Tanımı

Ağrı; “gerçek ya da potansiyel doku hasarına bağlı hoş olmayan bir duyuşsal ve duyuşsal deneyim” olarak tanımlanmaktadır. Acının her zaman hem fiziksel hem de duyuşsal bir bileşeni olduğu kabul edilir. Hem fizyolojik bir his hem de bu hisse karşılık duyuşsal bir tepkidir. Bazı durumlarda, belirgin doku yaralanması olmadığında da ağrı yaşanabilir. Ancak yaşanan bu ağrı daha az “gerçek” değildir. Yeni bilgiler ağrı deneyimini, periferik ve merkezi sinir sisteminin birden fazla alanında meydana gelen birçok faktörden etkilenen karmaşık bir nörobiyolojik deneyim olarak görmenin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu faktörlerin bazıları kolayca tanımlanabilirken bazıları henüz net değildir.

Ağrı deneyimi subjektiftir. Bu nedenle hastanın kendi tarifi, ağrısının değerlendirilmesi için altın standarttır. Ağrı nosiseptif, nöropatik veya idiyopatik olarak sınıflandırılabilir. Nosiseptif ağrı veya somatik ağrı; cilt ve derin doku yaralanmasından kaynaklanan ağrıdır. Viseral ağrı ise iç organların yaralanmasından kaynaklanan ağrı olarak tanımlanabilir. Viseral ağrı genellikle donuk, belirsiz veya dağımık olarak tanımlanırken, somatik ağrının daha iyi lokalize ve keskin veya yoğun olarak tanımlanması daha olasıdır [12, 13].

2.1.1. Akut ağrı

Akut ağrı kısa etkili ve genellikle sadece birkaç saniye, dakika, saat, gün veya en fazla hafta sürer. Akut ağrı sinyalleri, mesajların hızlı bir şekilde iletilebilmesi için miyelinli olan A-delta sinir lifleri boyunca iletilir. Bu lifler yaralanmanın yeri ve boyutunu işaret eder.

Akut ağrı, aniden oluşun ve altta yatan neden ortadan kaldırıldıktan sonra kaybolan ağrı tipidir. Buna göre akut ağrı, korunma ve sağkalım için bir mekanizma görevi görür. Çünkü herhangi bir sağlıklı organizmanın doğal tepkisi, ağrı hissini tetikleyen zararlı durumlardan kaçınmaya çalışmaktır. Belki de en net örnek ellerimizi

otomatik olarak sıcak cisimlerden uzağa çekmeye meyilli olduğumuzdur; bu da ciddi yanıklardan kaçınmamıza yardımcı olur [14].

2.1.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı; aylar veya yıllar boyunca devam eden ağrıdır ve genellikle zamanla kötüleşir ve şiddetlenir. Kronik ağrı sinyalleri, kronik ağrılar ve yanma hissini ileten C sinir lifi üzerinden taşınır. C sinir lifleri miyelinsizdir ve ağrı mesajlarını daha yavaş iletirler. Kronik ağrı, bir bilek burkulması gibi yaralanmadan, artırtten veya kanser gibi devam eden bir durumdan kaynaklanmış olabilir. Kronik boyun, sırt ve omuz ağrısı, diz, kalça gibi eklem ağrısı, kronik kas ağrısı, merkezi ağrı sendromu ve karpal tünel sendromu sık görülen kronik ağrı türlerinden bazılarıdır.

Ne yazık ki kronik ağrıda bireyin sinir sistemi, belirli bir durum veya olayın tetiklediği sinyallerle başlayan bu sürece adapte olmaktadır. Tetikleyici durum veya olayın düzeltilmesinden sonra bile ağrı sinyallerinin hala iletildiği görülmektedir. Halihazırda 116 milyon ABD vatandaşının kronik ağrıdan muzdarip olduğu ancak bunların sadece % 25'inin uygun tedavi gördüğü tahmin edilmektedir [14].

2.2. Analjezi Tanımı

Analjezi normalde zararlı olan uyaranlara cevaben gelişen ağrının olmaması durumudur. Analjezi periferik olarak (doku hasarı, reseptör veya sinir yerinde) veya merkezi olarak (omurilikte veya beyinde) üretilebilir. Farklı analjezik ajanlar bu bölgelerin tümünü veya sadece birini hedefleyebilir [13].

2.3. Ağrının Şiddetinin Tanımlanması

Ağrı deneyimi subjektif bir kavramdır. Bu deneyimi ölçmek için Görsel Analog Ölçeği (Visual Analogue Scale - VAS), Sözel Derecelendirme Ölçeği (Verbal Rating Scale - VRS) ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale - NRS) gibi çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda her üç ölçeğin de; geçerli, güvenilir ve klinik uygulamada pratik olduğu bulunmuştur [15].

Bizim çalışmamızda kullandığımız Visual Analogue Scale (VAS) ölçeği de akut ağrının değerlendirilmesinde güvenilirliği yüksek olarak bulunmuştur [16].

2.4. Ağrı Kesicilerin Tarihçesi

Ağrı kesicilerin geçmişi kısaca eski çağlardan ve aynı zamanda dünyanın birçok yerinden elde edilen afyon kullanımını hakkında kültürlerarası kanıtlarla başlar. Afyon (opium) kullanımının temeli antik çağlara kadar uzanmaktadır. Bitkinin kendisi antik Anadolu ve çevresindeki topraklara özgü olabilir. Afyonun ağrı kesici etkisi için kullanımı; Mezopotamya, Mısır, Yakın Doğu ülkeleri ve eski dünyanın geri kalanında olduğu gibi birçok erken toplumda oldukça yaygındı.

Modern çağda morfin kullanımının yanı sıra diğer afyon ve opioidlerle, özellikle eroin ve daha yakın bir zamanda kullanılmaya başlanan hidrokodon, oksimorfon ve oksikodon gibi ilaçlar ile çeşitli deneyimler elde edilmiştir. Bunlarla birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri gibi çeşitli ağrı kesici ilaçlarla olan tecrübeler, ağrı kesicilerin tarihinin kısa bir özetini oluşturmaktadır [14].

2.5. Ağrının Patofizyolojisi

Ağrı, dokulara zarar veren veya zarar verebilen süreçler sonucu üretilir. Bu tür zarar verici uyanarlara "zararlı" denir ve "nosiseptörler" olarak adlandırılan belirli duyuşal reseptörler tarafından tespit edilir. Nosiseptörler C-lifleri ve A delta-lifleri olarak tanımlanır. Nosiseptörler zararlı uyanarlara seçici olarak tepki verirler. Bu nosiseptörler, dorsal kök ganglionundaki hücre gövdeleri ile serbest sinir uçlarıdır ve omuriliğin dorsal boynuzunun yüzeyel katmanlarında sonlanır. Burada glutamat P maddesi ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) gibi nörotransmitterleri serbest bırakarak mesajları iletirler. Bu "acı" nörotransmitterleri, ikinci dereceli nöronun karşılık gelen reseptörlerinin aktivasyonunu sağlarlar. İkinci dereceden nöron, omuriliği kontralateral tarafa geçer ve talamusa ulaşana kadar spinothalamik yoldan ilerler. Talamusta üçüncü dereceden nöron aktif hale gelir ve sinir iletisi ağrının algılanmasını sağlayan somatosensoriyel kortekse ilerler. Spinal kord seviyesinde

sekonder nöronlar, spinal kordun ventral boynuzunda motor nöronların doğrudan aktivasyonuna yol açarak zararlı uyarılardan refleks geri çekilmeyi sağlar. Aynı şekilde, gelen ağrı bilgisini değiştirecek olan omurilik seviyesinde internöronlar vardır [17].

2.6. Ağrı Sinyallerinin Sinirsel İşlenmesi

Ağrı duyusuna yol açabilecek zararlı sinyallerin sinirsel işlenmesinde çeşitli adımlar tanımlanabilir [17].

2.6.1. Transdüksiyon

Transdüksiyon; zararlı uyarıların nosiseptörlerde elektrik sinyaline dönüştürüldüğü işlemdir. Nosiseptif afferent lifler periferik bir terminal ve bir merkezi terminal ile tipik olarak psödonipolar nöronlardır. Hücre gövdesi içinde (yani dorsal kök ganglionlarında) üretilen nörotransmitterler, sinir lifinin hem merkezi hem de periferik uçlarında aynıdır. Nörotransmitterler periferik olarak ağrı sinyalini üretmeye ve merkezi olarak ağrı algılanmasına yol açan olayları teşvik etmeye katılarak her iki uçta da salınır. Nörotransmitterlerin afferent liflerin periferik terminallerinden salınması aslında bu afferent nöronların bir "efferent" işlevidir. Nörotransmitter maddelerin periferik olarak salınması klasik "akson refleksine" yol açar. Bu refleks ağrı göstergesi olarak bilinen çevresel değişikliklere yol açar: kızarıklık, ödem ve hassasiyet.

2.6.2. İletim

İletim; tehlikeli sinyallerin işlenmesinin ikinci kısmıdır. Periferden gelen bilgi omuriliğe sonrasında talamusa ve son olarak da kortekse iletilir. Zararlı bilgi esas olarak farklı hızlarda hareket eden iki farklı primer afferent nosiseptif nöron türü aracılığıyla iletilir.

C-lifleri, 0.5 ila 2 m / sn hızında iletim yapan miyelinsiz liflerdir. Nosiseptif C lifleri mekanik, termal ve kimyasal uyarılar gibi çeşitli bilgileri iletir. Bu sebeple C-polimodal nosiseptörler olarak adlandırılırlar.

A-delta lifleri, 2 ila 20 m / sn hızında iletim yapan ince miyelinli liflerdir. Tüm lifler yüksek yoğunluklu mekanik stimülasyona yanıt verir ve bu nedenle yüksek eşikli mekanik reseptörler olarak adlandırılır.

2.6.3. Modülasyon

Modülasyon; tehlikeli uyarıların işlenmesinin üçüncü ve kritik öneme sahip basamağıdır. Bu işlem sinir sisteminde tehlikeli uyarılara cevap olarak meydana gelen değişiklikleri temsil eder. Omuriliğin dorsal boynuzundan alınan zararlı sinyallerin modifiye edilerek sinyalin daha yüksek merkezlere iletiminin seçici olarak inhibe edilmesine olanak verir.

2.6.4. Desenden modülatör sistemler

Desenden modülatör sistemler; desenden sistemin endorfinlerle aktive edilmesi, "opioid reseptörleri" olarak adlandırılan spesifik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu sistemler midbrain içindeki periaqueductal gri zon bölgesinde aktive olur. Bu tür nöronlar daha sonra medüller retiküler formasyondaki bölgelere (serotonin kaynağı) ve belirsiz devreler vasıtasıyla locus ceruleus(nöradrenalin kaynağı)'a ilerler. Bu desenden ağrı modülatör nöronlar ya omurilikte nörotransmitterleri salıverir; özellikle serotonin (5HT) ve norepinefrin (NE) ya da opioid peptidleri serbest bırakmak için (yine disinhibisyon yoluyla) omurilik boynuzu içindeki küçük opioid içeren internöronları aktive eder. Serbest bırakılan NE ve 5HT, gelen nosiseptif afferent sinyalinden ağrı vericilerin salınımını doğrudan engelleme ve ikinci dereceden ağrı aktarma hücrelerini engelleme görevi görür.

2.7. Akut Kırıkların Yönetiminde Temel Prensipler

Kırık şüphesi olan hastalar ciddi komplikasyonların olup olmadığını saptamak üzere ivedilikle değerlendirilmelidir. Herhangi bir nörovasküler hasarın eşlik ettiği yaralanmalar acil cerrahi konsültasyonu gerektirmektedir. Bununla birlikte birçok kırık komplike değildir ve cerrahi ihtiyacı olmadan başarılı bir şekilde yönetilebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [18, 19]

Komplike olmayan kırıkların akut yönetimi aşağıdaki adımları içerir [18]:

- İlk klinik değerlendirme
- Radyografik değerlendirme
- İmmobilizasyon
- Ağrı yönetimi
- Hasta eğitimi ve takibi

2.7.1. İlk değerlendirme

Anamnez: Hayatı veya ekstremitayı tehdit edici bir yaralanma yoksa değerlendirme ilk olarak ayrıntılı bir hikaye alma ile başlar. Analjezi bazen bundan önce gerekebilir. İyi bir anamnez şunları içermelidir:

- Yaralanmanın mekanizması
- Etkilenen bölgedeki önemli geçmiş yaralanmalar veya ameliyatlar
- Kronik tıbbi durumlar ve ilaçlar
- Eşlik eden yaralanmalar (Başka bir yerinizde ağrı var mı?)
- Allerjiler
- En son ne zaman yemek yediği

Fizik Muayene: İlk muayene nörovasküler durumun değerlendirilmesini, cilt bütünlüğünün bozulup bozulmadığını ve yumuşak doku hasarının belirlenmesini içermelidir. Palpasyonda maksimum hassasiyet alınan bölgeler muhtemel kırık alanlarını işaret eder ve daha spesifik radyografik incelemeler gerektirir. Bir kemik iki yerden kırılabilir veya bitişik eklem zarar görmüş olabilir. Bu nedenle tüm kemiği ve kemiği üstündeki ve altındaki eklemleri muayene etmek gereklidir.

Sık karşılaşılan yaralanma mekanizmalarını bilmek muayene esnasında yol göstericidir. Örneğin; ayak bileğinin inversiyon yaralanmaları malleol kırığının yanında proksimal beşinci metatarsal veya tarsal naviküler kemiğin kırılmasına neden olabilir. Hastalar bu şekildeki klasik yaralanmalara maruz kaldığında, kırılabilecek tüm kemikleri palpe etmek gerekir.

İskeleti olgunlaşmamış hastalarda, klinisyen fiziksel yaralanma olasılığı konusunda uyanık olmalıdır. Büyüme plağı kırıklarının doğru tanımlanması ve

tedavisi, büyüme durması veya asimetrik kemik büyümesi riskini en aza indirmek için esastır [18, 20].

2.7.2. Radyografik değerlendirme

Acil komplikasyonlar dışlandıktan ve hassasiyet alanlarının tespit edilmesinden sonra uygun radyografik çalışmalar elde edilir. Üç kuralın dikkate alınması yararlıdır:

- Her zaman yaklaşık 90 derece farklı en az iki görünüm elde edilmelidir. AP görünümü ve lateral görünüm çoğu kemiğin radyografik değerlendirmesinde standarttır.
- Radyografi, klinisyenin radyografide görülmeyen bölgelerde bir kırığı güvenle dışlamasına izin vermediği sürece tüm kemiği içermelidir. Önemli derecede hassas olan bitişik kemik veya eklemlerin radyografileri alınmalıdır.
- Herhangi bir fizik muayenede yüksek ihtimal bir kırık şüphesi varsa ilk radyografi sonuçları normal olduğunda, başka radyografik görüntüleri veya diğer görüntüleme türleri düşünülmelidir. Oblik görüntüler ve spesifik görüntülemeler (örn; skafoid grafisi) yardımcı olabilir. AP görüntü son derece normal iken sadece oblik görüntü ile kırık saptanabilir. Sağlam ekstremitenin karşılaştırmalı görüntüsü kırığın varlığını doğrulayabilir.

Stres kırığı, skafoid kırığı, epifiz kırığı, yaşlılarda kalça kırığı ve diğer birçok kemik yaralanması düz grafilerde görülmeyebilir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) bu gibi birçok olguda gizli kırıkları ortaya çıkardığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [18, 21].

Farklı yöntemler ve farklı ekstremitte kırıklarını içeren sekiz çalışmalık bir sistematik analize göre; ultrasonun ekstremitte kırığını saptama duyarlılığı yüzde 85 ila 100 arasında değişirken, özgüllüğü yüzde 73 ila 100 arasında değişmektedir [22]. Pediatrik distal önkol kırığı yönetiminde noktasal odaklanmış ultrason incelemesi (POCUS) çalışması yapan 16 çalışmanın meta-analizi yüzde 97 duyarlılık ve yüzde 95 spesifite bildirmiştir [23]. Hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda metakarpal ve falanks kırıkları için yapılmış farklı POCUS çalışmaları metakarpal kemikler için %92 ve 87; proksimal / orta falanks kemikleri için %79 ve 90 oranlarında hassasiyet ve özgüllükler bildirmiştir [24, 25].

2.7.3. İmmobilizasyon

Kırıkların immobilizasyonu vakaların çoğunluğunda faydalıdır. İmmobilizasyonun üç esas faydası bulunmaktadır; kırığın oynamasını veya redüksiyonun bozulmasını önler, ek yaralanma oluşmasına engel olur ve ağrıyı azaltır. Atelleme, alçı uygulaması, kol askısı gibi birçok immobilizasyon yöntemi vardır.

Akut ortamda atelleme, kırık etrafında gelişen yumuşak doku şişliği nedeniyle oluşan bozulmaların riskini azalttığı için immobilizasyonda tercih edilen metoddur. Akut yaralanmalara uygulanan alçının; bu şişliği tolere edemeyebileceği ve doku iskemisine, basınç ilişkili hasara ve hatta iyatrojenik kompartman sendromuna yol açabileceği belirtilmiştir [26]. Buna karşılık çoktan ödemlenmiş ekstremiteye uygulanan alçı ödem azaldıkça destek ve immobilizasyonda yetersiz kalacaktır. Bunlara ek olarak atellemenin diğer olası faydaları arasında göreceli uygulama kolaylığı, daha düşük cilt hasarı riski ve daha fazla hijyen olduğu belirtilmiştir [27].

Bazı anstabil kırıklarda stabiliteyi sağlayabilmek için akut alçılama veya operatif fiksasyon gerektiği belirtilmiştir. Bu kırıklar arasında redüksiyon gerektiren kırıklar, kırık dislokasyonları, segmental veya spiral kırıklar, radius ve ulnanın eş zamanlı kırıkları sayılabilir [18].

2.7.4. Ağrı yönetimi

Ağrı kesici ve ödem kontrolü akut kırıkların tedavisinin önemli hedeflerdendir. Başlangıçta hasta uyanıkken her 1-2 saatte bir 20 ila 30 dakika kadar buz torbası uygulanmalıdır. Uygulama ikinci gün günde 3-4 kereye kadar azaltılarak, 48-72 saat içinde sonlandırılabilir. Buz paketi doğrudan ateli tutan elastik bandaj veya alçıya uygulanabilir. Hasta kırık bölgesini üst ekstremitte kırığı için kalp seviyesinde veya üstünde, alt ekstremitte kırığı için kalçanın üstünde tutmalıdır. İmmobilizasyon, buz ve elevasyon optimal düzeyde yapılırsa bile analjezikler ağrının kesilmesi için gereklidir. Çoğu durumda asetaminofen veya ibuprofen yeterlidir. Bu özellikle daha az şiddetli kırığı olan çocuklar için geçerlidir. Yetişkinlerin, özellikle birden fazla veya büyük kemikler kırılmışsa narkotik analjeziklere ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir.

Genel olarak analjeziklere sadece yaralanmadan sonraki ilk 2 ila 5 gün boyunca ihtiyaç duyulur. Normal narkotik dozlarına rağmen ciddi ağrı varsa; vasküler yaralanma, kompartman sendromu veya enfeksiyon gibi kırık komplikasyonları eşlik ediyor olabilir. Ek olarak, cilde çok sıkı bir şekilde basan bir alçı ağrıya neden olabilir.

Son yirmi yılda araştırmacılar, şiddetli ve yetersiz tedavi edilen ağrının sürekliliğinin sinir sistemindeki anatomik ve fizyolojik değişikliklere yol açabileceğini keşfetmiştir. Nöral dokunun nöroplastisite olarak bilinen bir özellik olan tekrarlayan uyaranlara cevap olarak değişebilme yeteneği nedeniyle; doğru tedavi edilmediğinde akut ağrının kronik nöropatik ağrının gelişmesine yol açabileceği belirtilmiştir [18].

Multi-travma sonrası gelişen stres cevabı, elektif cerrahi sonrası gelişen stresten çok daha fazladır. Sitokin ve akut faz reaktanlarının salınımını içeren bu cevap; yüksek katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu seviyeleri, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, bozulmuş koagülasyon ve değişken immun sistem yanıtı gibi parametreleri içermektedir. Travmalı hastalarda ölümün büyük bir bölümünde bu süreç etkin rol oynadığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda yetersiz tedavi edilen akut ağrının bu cevabı arttırdığı ve morbiditenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Son olarak, travma hastasında tedavi edilmeyen ağrının ventilasyon, hemodinamik stabilite, gastrointestinal ve böbrek fonksiyonları gibi normal fizyolojik olaylar üzerindeki olumsuz etkilerini artırabileceği gösterilmiştir. Zaten bozulmuş olan bu sistemlerin daha da zarar görmesi morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Travma hastalarını içeren çalışmaların çoğu iyatrojenik travmaya (cerrahi) dayandığından, bu bulguları kazalara karışan hastalara uyarlarken özen gösterilmelidir. Bununla birlikte, travma mağdurlarında iyi sonlanım için uygun ağrı tedavisinin gerekli olduğu üzerinde artık daha fazla durulmaktadır [28].

Kırıkların trafik kazalarında görülme sıklığı yüksektir ve kazalar sırasında en önemli üç komplikasyondan biridir. Her yıl dünyanın dört bir yanındaki milyonlarca insan, hastaların sağlığını yıllarca tehdit eden kemik kırıklarından ve komplikasyonlarından zarar görmektedir. Acil serviste bu tür hastaların yönetiminde en önemli önlemlerin fiksasyon ve ağrı kontrolü olduğu belirtilmektedir [9].

2.7.5. Hasta eğitimi ve takip

Kırık yönetimini sık uygulayan kişiler, akut tedaviyi ve komplikasyonların uyarı işaretlerini özetleyen hasta bilgilendirme broşürlerini kullanmayı yararlı bulmaktadır.

Eğer sevk planlanırsa, vakayı kabul eden hekimle görüşmek iletişimi geliştirir ve sevk için uygun zamanlamayı sağlar. Sıklıkla, vakayı kabul eden ortopedi uzmanları hastayı kısa sürede görmeyi tercih ederler (1-3 gün). Birinci basamak hekimleri tarafından yönetilen çoğu hasta ilk ziyaretten yaklaşık 3 ila 5 gün sonra tekrar görülür. O zaman, şişliğin azalması muhtemeldir ve hasta genellikle alçı için hazırdır. Akut kırığa alçı uygulandıysa ertesi gün yeniden değerlendirme yapılması şiddetle önerilir. Bu değerlendirme, alçının çok sıkı hale gelmesi durumunda kesilmesine olanak verir (veya zaten kesilmişse bandaj gevşetilir) [18].

2.8. Ağrı Kesici İlaçlar

Tablo 1: Acil serviste kullanılan temel ağrı kesici ilaçlar tablosu

	Analjezik Etki Mekanizması	Metabolizma	Başlıca Yan Etkiler
Asetaminofen	COX inhibisyonu	Primer KC	Bulantı, kusma, KC yetmezliği
NSAİİ	COX / LOX inhibisyonu	KC + böbrek	GİS yan etkileri, hematolojik yan etkiler, KC ve böbrek yetmezliği
Opioidler	Opioid reseptör aktivasyonu	KC + böbrek	Bulantı, kusma, hipotansiyon, solunum ve SSS depresyonu
Ketamin	NMDA reseptör inhibisyonu	KC	Bulantı, kusma, taşikardi, solunum depresyonu(yüksek dozlarda)

KC: Karaciğer, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem

2.8.1. Asetaminofen

Asetaminofen ve metabolik selefi olan fenasetin; prostaglandin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan siklooksijenazın (COX) inhibisyonu yoluyla analjezik etkilerini gösterir. Asetaminofen asidik olmayan bir fenol türevidir için kan-beyin bariyerini kolayca geçer. Minimal antiinflamatuvar etkilerle birlikte analjezi ve antipirezi sağlar. Asetaminofen oral veya rektal olarak maksimum 65 mg/kg/gün

dozunda verilebilir. Asetaminofen ve NSAİİ genellikle şiddetli ağrıyı tedavi etmek için tek başlarına yeterli değildir. Uygun dozdaki güvenli profilleri onları travma hastalarında değerli yardımcı ilaçlar yapar [28].

2.8.2. NSAİİ

NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) güçlü COX inhibitörleridir. Birçok ağrılı durum için birinci basamak tedavidir. İlk başlarda neredeyse sadece periferde etki ettiği düşünülen NSAİİ'lerin aynı zamanda merkezi sinir sistemindeki prostaglandin sentezini de inhibe ettikleri, artık bilinmektedir. NSAİİ'lerin başlıca dezavantajları; düşük analjezik etkileri, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, böbrek ve gastrointestinal toksisiteleridir. Son zamanlarda üretilen selektif COX-2 inhibitörleri sayesinde COX-1 korunduğu için kanama ve ülser riskinin azaldığı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra aynı anda LOX (lipoksijenaz) ve COX (siklooksijenaz) inhibisyonu yapan yeni NSAİİ araştırma aşamasındadır [28].

2.8.3. Opioidler

Yüzyıllar boyunca ağrı giderme konusundaki geçmiş kayıtlar ışığında, opioidler şiddetli ağrının tedavisi için altın standarttır. Opioid analjezikler hedef hücre aktivitesini inhibe ederek etki gösterirler. Bu etkilere üç endojen opioid reseptörü aracılık eder: mü, delta ve kapa. Aktivasyonları için inflamatuvar mediatörler gerektiren periferik opioid bağlanma bölgeleri de tanımlanmıştır. Bu periferik reseptörlerin önemi tam olarak anlaşılammıştır. Baskın analjezik opioid bölgelerinin beyin sapı, talamus, ön beyin ve omurilik dahil olmak üzere SSS (Santral sinir sistemi)'de bulunduğu inanılmaktadır.

İleri sürülen opioid analjezi mekanizmalarından bazıları şunlardır:

Potasyum kanallarının aktivasyonu yoluyla membran hiperpolarizasyonu gerçekleşir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları baskılanarak nörotransmitterlerin terminal uçta salınımı azaltılır ve adenilat siklazın reseptör aracılı inhibisyonu sağlanır. Bu mekanizma sonucunda analjezik etki ortaya çıkar.

Opioidler seçici olarak ağrıyı ve nosisepsiyona karşı yanıtı azaltır. Motor veya diğer duyuşsal modaliteler üzerinde etkisi yoktur. Hastalar genellikle hala acı duyduklarını ancak kendilerini daha rahat hissettiklerini söylerler. Opioidler, özellikle kısa etkili opioidler uygulandığında bazen öfori veya disfori üretir. Analjezik etki bilinç kaybı olmadan gerçekleşse de uyuşukluk yaygındır ve aşırı doz bilinç kaybına neden olabilir.

Opioidler; oral, parenteral ve nöroaksiyal uygulamalara ek olarak, rektal, transdermal ve transmukozal olarak da uygulanabilir. Transmukozal uygulama, hepatik metabolizmanın ilk geçiş etkisinden korunduğu için, oral uygulamaya kıyasla, daha hızlıdır ve ağızdan hiçbir şey alamayan hastalarda kullanılabilir [28].

2.8.4. Adjuvanlar

2.8.4.1. Ketamin

Ketamin, genellikle bir genel anestezi indüksiyon maddesi olarak kullanılan bir fensiklidin türevi arilsikloheksilamindir. Ketaminin nöronal transmisyon üzerindeki etkisi diğer anesteziklere göre daha az tanımlanmış olsa da; muskarinik reseptörler üzerinde antagonist, sigma (opioid) reseptörleri üzerinde agonist etki ettiği gösterilmiştir.

Ketaminin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini nonkompetitif inhibisyonu ağrı araştırmaları konusunda büyük ilgi uyandırmıştır. Parenteral olarak uygulandığında ketamin; bir dakika içerisinde amnezi ve derin analjezi şeklinde “dissosiyasyon” hali oluşturur. Ketaminin opioidlere göre sahip olduğu başlıca avantajlar; spontan ventilasyonun ve hava yolu reflekslerinin daha iyi korunması ve kardiyovasküler sistemin uyarılmasıdır [28].

Son yıllarda yayınlanan sistematik derlemeler ve meta-analizlerin yanı sıra çok sayıda araştırma, ketaminin, subanestezik dozlarda intravenöz olarak güçlü bir analjezik ve aynı zamanda sedatif olarak yararlı bir ajan olduğunu göstermiştir. Ayrıca ketaminin muhtemelen NMDA reseptörlerinin inhibisyonuna sekonder olarak anti-tolerans, anti-hiperaljezi ve anti-allodini özelliklerine sahip olduğu not edilmiştir. Tolerans, hiperaljezi ve allodini fenomeni, opioid direncinin ana bileşenleridir. Patolojik ağrı genellikle nöropatik ağrı, opioid kaynaklı hiperaljezi ve allodini veya

hiperaljezi sonucu santral sensitizasyon sonucunda oluşur. Bütün bu durumlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Düşük dozlarda kullanılan ketamin, disforik etkilere sahip değildir ve analjezik olarak kullanıldığında opioid kaynaklı bulantı ve kusma gibi yan etkilerin insidansını azaltmaktadır [6]. Düşük dozlarda kullanılan ketamin, seçilmiş vakalarda travmaya bağlı ağrı yönetiminde opioid kullanımına olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır [7-10].

Ketamin kullanımına bağlı olarak görülen yan etkiler, geleneksel dozda subdissosiyatif doz (düşük doz) ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Bunun yanı sıra düşük doz ketaminin; hava yolu reflekslerini koruması, spontan solunumu ve kardiyopulmoner stabiliteyi sağlaması gibi güvenli etkileri vardır. Bunlara ek olarak analjezik etkisinin de bulunması sebebiyle kılavuzların önerdiği bir uygulama yöntemidir. Subdissosiyatif doz ketaminin literatürdeki önerilen kullanım doz aralığı ise 0,1-0,6 mg/kg veya en yaygın olarak 0,3 mg/kg şeklindedir [3, 6-10].

2.8.4.2. Lokal Anestezikler

Lidokain, lokal anestezi (LA) olarak ağrı kesici etkisi ile bilinmesine rağmen toksisite korkusu nedeniyle travmada kullanımı sınırlıdır [28].

2.8.4.3. Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA), primer olarak tercih edilmemekle birlikte travma hastalarında ağrıyı azaltabilir, depresyonu hafifletebilir ve uykuyu kolaylaştırabilir [28].

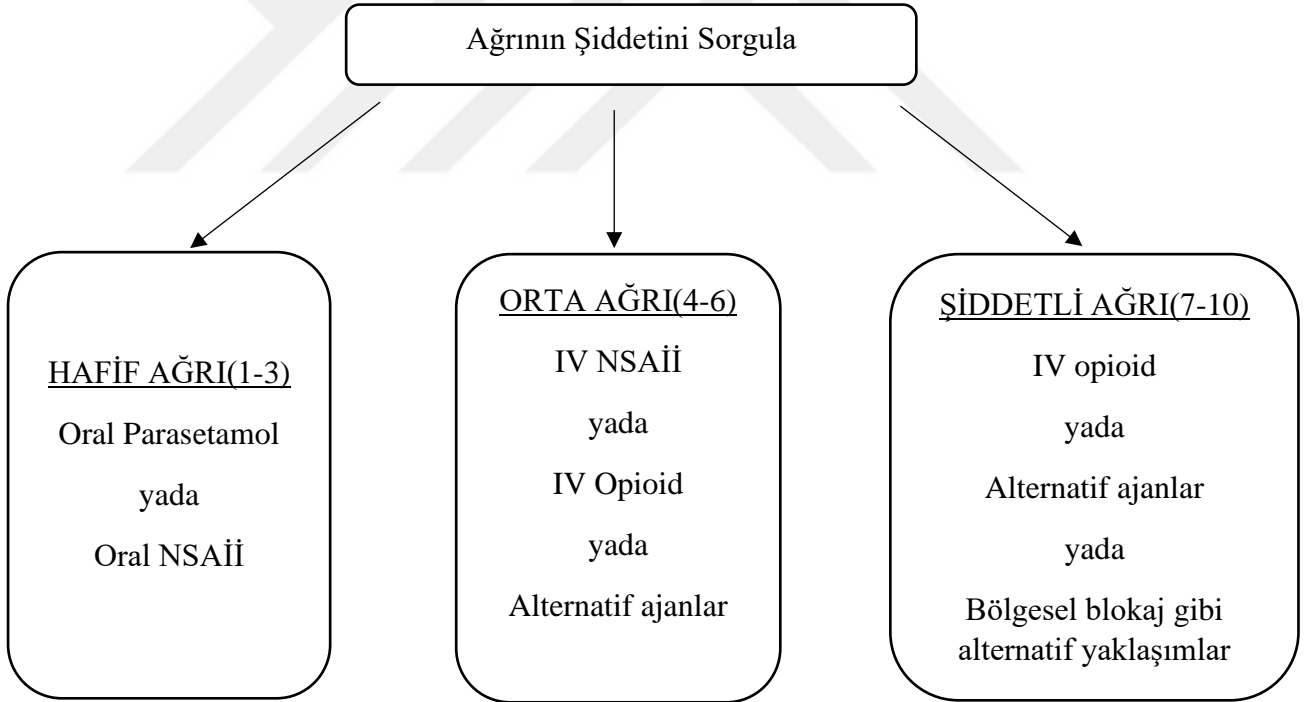
2.8.4.4. Antikonvülsanlar

Gabapentin, topiramet, lamotrigin, tiagabin ve okskarbazepin gibi daha yeni ajanlar, nöropatik ağrının tedavisinde kullanımı olmasına rağmen travma hastasında rutinde tercih edilmemektedir [28].

2.9. Acil Serviste Ağrı Yönetimi

Acil servis ünitelerinde ağrı yönetiminde oral, paranteral ajanlar veya bölgesel sinir blokları gibi farklı uygulamalar bulunmaktadır. Temel olarak ağrının şiddeti klinisyenlerin yaklaşımını belirlemektedir. Sıklıkla orta ve şiddetli ağrıda opioidler primer ilaç olarak tercih edilmektedir. Opioidlerin tolerans ve yan etkilerinden korunmak amacıyla ketamin gibi alternatif ajanların orta ve şiddetli ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir. Acil serviste önerilen ağrı yönetimi Şema-1'de gösterilmiştir [29, 30].

Grafik 1: Acil Serviste Ağrı Yönetimi Şeması



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma tek merkezli prospektif gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Popülasyonu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine Ağustos 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, acil serviste değerlendirildikten sonra izole uzun kemik kırığı tespit edilen ve fentanil veya subdisosiyatif dozda ketamin uygulanan hastalardan hasta alım ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya alınması uygun olan tüm hastalar, çalışma popülasyonu olarak kabul edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Yeri

Çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisinde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmanın Zamanı

Çalışma etik kurulu onayı alındıktan sonra Ağustos 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.5. Araştırmanın Örneklemi

Çalışma süresi boyunca acil servise izole uzun kemik kırıklı toplam 139 hasta başvurmuştur. Bu hastaların 39'u dışlama kriterlerine göre çalışmanın dışında bırakılmıştır. Bu sebeple çalışmaya 100 hasta dahil edilmiştir.

3.6. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Araştırma örneklemine aday hastalardan hasta alım kriterlerine uyanlar çalışmaya alınmış, dışlama kriterlerini karşıladıklarında ise çıkarılmışlardır. Aşağıdaki kriterlere sahip olan aday hastalar çalışma örneklemine dahil edilmişlerdir:

- 16 yaşından gün almış ve üstündeki hastalar
- Hemodinamik olarak stabil (SKB \geq 90 mmHg, OAB \geq 60mmHg) hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve onam formu imzalamış olanlar
- Çalışmada kullanılacak ilaçlara bilinen alerjisi olmayan, çalışmada kullanılacak ilaçların kullanımının kontraendike olduğu bir durumun olmadığı hastalar
- Aktif gebeliği veya gebelik ihtimali olmayan hastalar

3.7. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Çalışmaya katıldıktan sonra onayını geri çeken veya katılmaktan vazgeçen hastalar
- Çalışma yapılan ilaçlara karşı beklenmedik reaksiyon gösteren veya herhangi bir nedenle uygulanan ilacı alamayan hastalar
- Demans, Alzheimer's hastalığı veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan, alkol veya madde kullanan hastalar
- Redüksiyon işlemi dolayısıyla erken sedasyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Protokol no: 09.2018.452) ve çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek 1).

3.9. Veri Toplama

Hasta değerlendirilmesi esnasında aşağıdaki veriler daha 6nceden hazırlanmış olan veri toplama formuna kayıt edilmiştir:

- Yaş, cinsiyet, komorbidite gibi demografik verileri
- Yaralanmanın mekanizması
- Kırık kemiklerin adları
- Kırıkların t6r6, anatomik lokalizasyonu
- Analjezik olarak uygulanan ilaç ve varsa yan etkisi
- Hastaların başvuru anında ve takibinde bakılan vital bulguları: nabız sayısı (/dk), sistolik ve diyastolik arteriyal kan basınçları (mmHg), periferik oksijen saturasyonu (pSO₂%), solunum sayısı (/dk) ve ateş (°C).

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences) for MAC 25.0 programı kullanılmıştır. Verilerin dağılım normaliteleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve y6zde olarak, sayısal değişkenler ise ortanca ve interkuartil aralık olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar; kategorik veriler için Ki-Kare testi, sayısal veriler için Mann Whitney U Testi ile gerçekleştirilmiştir. P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya acil serviste izole uzun kemik kırığı tanısı almış ve analjezik ilaç olarak fentanil(1 mcg/kg) veya düşük doz ketamin(0,3 mg/kg) infüzyonu uygulanmış toplamda 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %52'si fentanil (n=52), %48'i ise ketamin (n=48) grubuna dahil edilmiştir. Bu hastaların medyan (İKA) yaşı 46,5 (32.2 – 65.2) yıldır. Fentanil grubunun medyan (İKA) yaşı 51,5 (33,0 – 73,7) ve ketamin grubunun ise 44,0 (30,0 – 60,0) yıl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,548).

Çalışmaya katılan hastaların %30'u (n=30) kadın, %70'i (n=70) erkek cinsiyettedir. Erkek hastaların %52,9'u (n=37) fentanil, %47,1'i (n=33) ketamin grubunda yer almaktadır. Kadın hastaların ise %50'si u (n=15) fentanil, %50'si (n=15) ketamin grubunda yer almaktadır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,793).

Hipertansiyon, çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık rastlanan komorbidite olarak kaydedilmiştir. Fentanil grubunun %28,8'inde ve ketamin grubunun %25'inde HT varlığı saptanmıştır. Hipertansiyon açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,665). Hastalarda diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), konjestif kalp yetmezliği (KKY), astım, atriyal fibrilasyon (AF), hipotiroidi, malignite gibi diğer komorbiditeler varlığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo-2).

Tablo 2: İlaç gruplarına göre komorbid hastalıkların dağılımı

n (%)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
HT	15 (28,8)	12 (25)	27 (27)	0,665
DM	8 (15,3)	6 (12,5)	14 (14)	0,678
KAH	4 (7,7)	3 (6,2)	7 (7)	0,778
KBY	4 (7,7)	0 (0)	4 (4)	0,051
KKY	2 (3,8)	2 (4,2)	4 (4)	0,935
Astım	5 (9,6)	1 (2,1)	6 (6)	0,113
AF	3 (5,8)	0 (0)	3 (3)	0,091
Hipotiroidi	1 (1,9)	1 (2,1)	2 (2)	0,954
Malignite	2 (3,8)	0 (0)	2 (2)	0,170

HT:Hipertansiyon , DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, AF: Atrial Fibrilasyon

Çalışmaya dahil edilen hastaların kırılan kemikleri değerlendirildiğinde; 35 hastada femur, 26 hastada tibia, 73 kişide fibula, 27 hastada humerus, 17 hastada radius, 17 hastada ulna fraktürü tespit edilmiştir. Kırık lokasyonları açısından sadece femur ve tibia lokasyonlarında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-3). Kırık yeri, kırık türü, kırık sayısı ve kırık mekanizması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo-4,5).

Tablo 3: İlaç gruplarına göre kırılan kemiklerin dağılımı

n (%)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
Femur	23 (44,2)	12 (25)	35 (35)	0,044
Tibia	9 (17,3)	17 (65,4)	26 (26)	0,039
Fibula	40 (77)	33 (35,4)	73 (73)	0,358
Humerus	12 (23)	15 (31,3)	27 (27)	0,358
Radius	9 (17,3)	8 (17)	17 (17)	0,932
Ulna	8 (15,3)	9 (18,8)	17 (17)	0,654

Tablo 4: İlaç gruplarına göre kırık yeri, kırık türü ve kırık sayısı dağılımı

n (%)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
Kırık Yeri				
Proksimal	23 (44,2)	15 (31,3)	38 (38)	0,182
Gövde	7 (13,5)	14 (29,2)	21 (21)	0,054
Distal	22 (42,3)	19 (39,6)	41 (41)	0,782
Kırık Türü				
Açık	3 (5,8)	5 (10,4)	8 (8)	0,392
Kapalı	46 (88,5)	40 (83,3)	86 (86)	0,460
Kırıklı Çıkık	3 (5,8)	3 (6,6)	6 (6)	0,919
Kırık Sayısı				
Tek yer	40 (77)	33 (68,8)	73 (73)	0,358
Parçalı	12 (23)	15 (31,3)	27 (27)	0,358

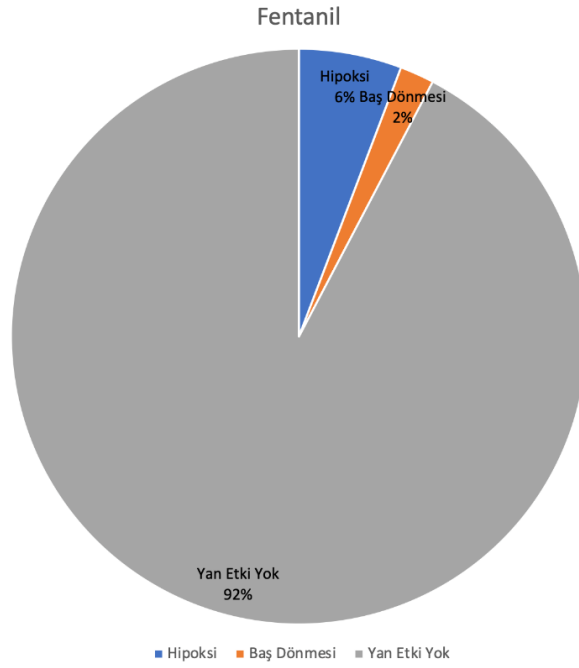
Tablo 5: İlaç gruplarına göre kırık oluşma mekanizmalarının dağılımı

n (%)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
Düşme	30 (57,7)	22 (45,8)	52 (52)	0,236
TK	19 (36,5)	16 (33,3)	35 (35)	0,737
Darp	1 (1,9)	3 (6,3)	4 (4)	0,270
Ezilme	2 (3,8)	7 (14,6)	9 (9)	0,610

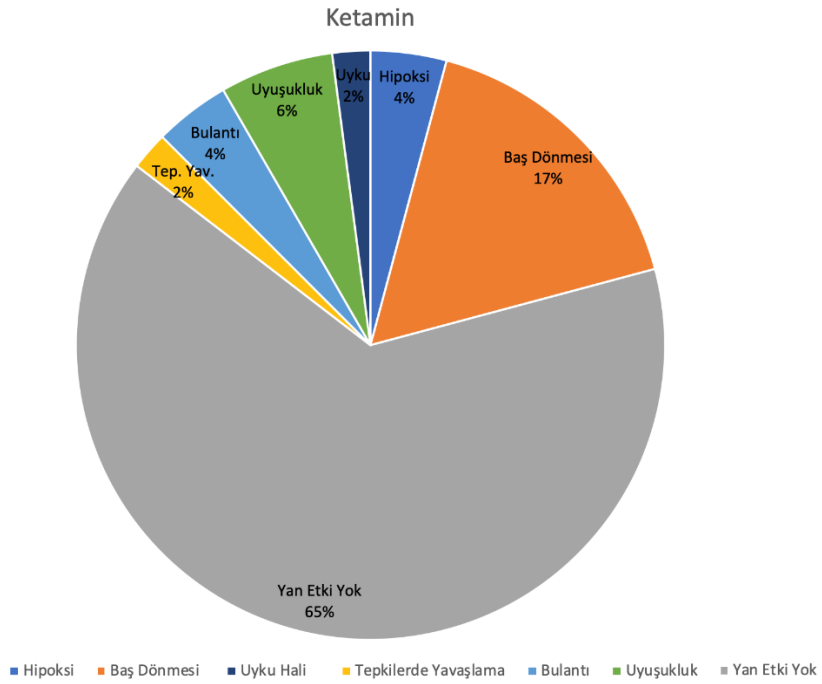
TK: Trafik Kazası

Çalışmaya dahil edilen hastalarda hipoksi, baş dönmesi, uyku hali, tepkilerde yavaşlama, bulantı, uyuşukluk hissi gibi yan etkiler görülmüştür. Görülen yan etkilerin yüzdesel dağılımı Grafik 2 ve 3’de gösterilmiştir. Gözlemlenen yan etkiler açısından hiçbir hastada tıbbi müdahaleye gerek duyulmamıştır. Bu yan etkilerden sadece baş dönmesi için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Toplam 9 hastada baş dönmesi görülmüştür. Bu hastaların 8 tanesi (%16,7) ketamin grubunda, 1 tanesi (%1,9) fentanil grubundadır (Tablo-6).

Grafik 2: Fentanil grubunda gözlemlenen yan etki dağılımı



Grafik 3: Ketamin grubunda gözlemlenen yan etki dağılımı



Tablo 6: İlaç gruplarına göre yan etki dağılımı

n (%)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
Hipoksi	3 (5,8)	2 (4,2)	5 (100)	0,713
Baş dönmesi	1 (1,9)	8 (16,7)	9 (100)	0,010
Uyku Hali	0 (0)	1 (2,1)	1 (100)	0,296
Tepkilerde Yavaşlama	0 (0)	1 (2,1)	1 (100)	0,296
Bulantı	0 (0)	2 (4,2)	2 (100)	0,137
Uyuşukluk	0 (0)	3 (6,3)	3 (100)	0,067

Çalışmamızda primer sonlanım noktası olan 0,30 ve 60.dakikalardaki VAS skorları ortalama ve %95 GA(güven aralığı) dağılımı Grafik 4’de gösterilmiştir. Bu değerler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bunun yanı sıra 0-30, 30-60 ve 0-60. Dakikalardaki VAS değer değişimleri (Δ VAS) hesaplanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 7).

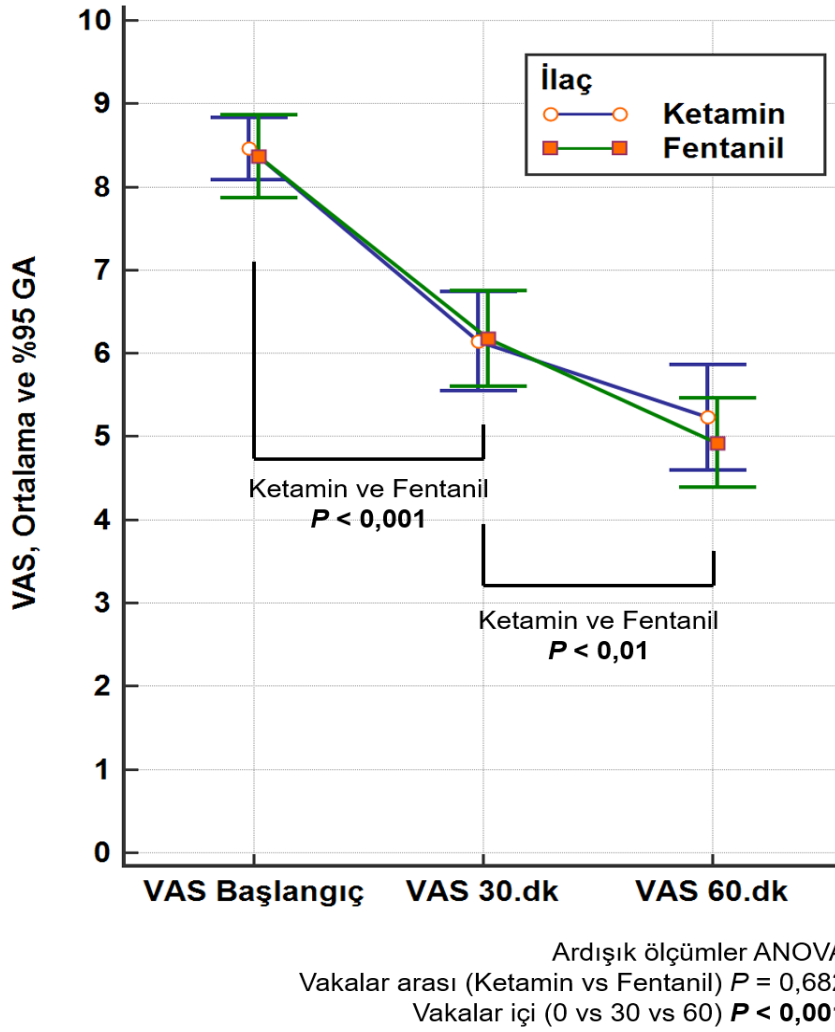
Tablo 7: İlaç gruplarının zaman noktalarındaki ağrı düzeyleri (VAS) ve değişimleri

Medyan(İKA)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
VAS 0.dk	9,0 (7,0 – 10,0)	9,0 (7,3 – 10,0)	9,0 (7,0 – 10,0)	0,319
VAS 30.dk	6,0 (4,3 – 8,0)	6,0 (5,0 – 8,0)	6,0 (5,0 – 8,0)	0,631
VAS 60.dk	5,0 (4,0 – 6,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,8)	0,347
Δ VAS 0–30.dk	2,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,8)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,759
Δ VAS 30–60.dk	1,0 (0 – 2,0)	1,0 (0 – 2,0)	1,0 (0 – 2,0)	0,461
Δ VAS 0–60.dk	3,5 (2,0 – 5,0)	3,0 (1,25 – 4,75)	3,0 (2,0 – 5,0)	0,453

İKA: İnterkuartil aralık, VAS: Visual Analog Skala (Görsel ağrı ölçeği)

Δ : Değerler arasındaki fark, dk: Dakika

Grafik 4: 0, 30 ve 60. Dk VAS skorları ortalama ve %95 GA grafiği



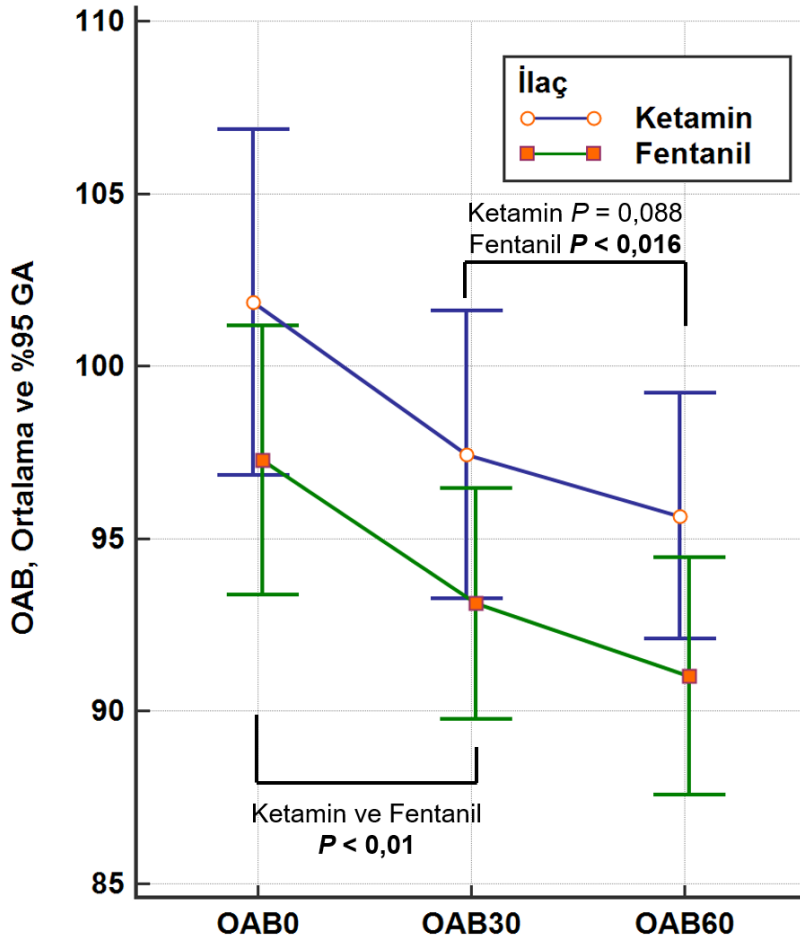
Çalışmamızda ikincil sonlanım noktası olan ketamin ve fentanil grubundaki hastaların 0, 30 ve 60. Dakikalarda vital bulgularının kıyaslanması amacıyla; sistolik tansiyon (STA), diyastolik tansiyon (DTA), ortalama arteryel basınç (OAB), nabız, solunum sayısı (SS), satürasyon(Sat) ve ateş değerleri kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen iki grubun da 0,30 ve 60. Dakika vital bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-8,9,10). Tüm vital bulgular arasında sadece 60. Dakika DTA değerleri karşılaştırıldığında $P=0,028$ hesaplanmıştır. Gruplar arasında 60. Dakika OAB değerleri için istatistiksel anlamlı fark saptanmadığından bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir

(Tablo-10). İki grubun 0, 30 ve 60. Dakika OAB değerleri ortalama ve %95 GA dağılımı Grafik 5’de gösterilmiştir.

İki grubun elde edilen vital bulguları doğrultusunda 0-30, 30-60 ve 0-60. Dakikalar arasındaki delta vital bulgular değerleri hesaplanmıştır. Yine bu değerler iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-11).

Grafik 5: 0, 30 ve 60. Dk OAB değerleri ortalama ve %95 GA grafiği



Ardışık ölçümler ANOVA
Vakalar arası (Ketamin vs Fentanil) $P = 0,086$
Vakalar içi (0 vs 30 vs 60) $P < 0,001$

Tablo 8: İlaç gruplarına göre 0. Dakika vital değerler

Medyan(İKA)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
STA	131,0 (117,0 – 148,8)	134,5 (127,3 – 150,0)	133,5 (124,0 – 150,0)	0,548
DTA	76,5 (70,3 – 84,8)	79,0 (74,0 – 93,8)	78,0 (72,3 – 90,0)	0,445
OAB	95,3 (88,3 – 104,2)	96,6 (89,1 – 114,4)	96,0 (88,8 – 109,8)	0,695
Nbz	84,0 (76,0 – 94,5)	79,5 (75,2 – 87,5)	81,5 (76,0 – 90,0)	0,317
SS	16,0 (14,0 – 20,0)	15,0 (12,5 – 18,0)	15,0 (14,0 – 20,0)	0,419
SpO ₂	97,5 (96,0 – 98,0)	98,0 (97,0 – 98,0)	98,0 (96,0 – 98,0)	0,866
VI	36,6 (36,3 – 36,9)	36,7 (36,4 – 37,0)	36,7 (36,4 – 36,9)	0,347

İKA: İnterkuartil aralık, STA: Sistolik tansiyon arteryel, DTA: Diyastolik tansiyon arteryel

OAB: Ortalama arteryel basınç, Nbz: Nabız, SS: Solunum sayısı,

SpO₂: Kan oksijen saturasyonu, VI: Vücut ısısı

Tablo 9: İlaç gruplarına göre 30. dakika vital değerler

Medyan(İKA)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
STA	128,0 (116,0 – 135,8)	128,0 (118,3 – 141,5)	128,0 (118,0 – 140,0)	0,452
DTA	74,0 (68,3 – 83,3)	79,0 (70,0 – 89,5)	75,5 (69,3 – 85,0)	0,161
OAB	91,3 (86,7 – 101,3)	94,5 (86,9 – 106,7)	93,3 (86,7 – 103,3)	0,331
Nbz	81,5 (76,0 – 88,0)	80,0 (74,0 – 88,8)	80,0 (75,3 – 88,0)	0,537
SS	16,0 (14,0 – 18,0)	14,5 (14,0 – 18,0)	16,0 (14,0 – 18,0)	0,319
SpO ₂	97,0 (96,0 – 98,0)	97,0 (96,0 – 98,0)	97,0 (96,0 – 98,0)	0,968
VI	36,7 (36,4 – 37,0)	36,7 (36,4 – 37,0)	36,7 (36,4 – 37,0)	0,968

İKA: İnterkuartil aralık, STA: Sistolik tansiyon arteryel, DTA: Diyastolik tansiyon arteryel

OAB: Ortalama arteryel basınç, Nbz: Nabız, SS: Solunum sayısı,

SpO₂: Kan oksijen saturasyonu, VI: Vücut ısısı

Tablo 10: İlaç gruplarına göre 60. Dakika vital değerler

Medyan(İKA)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
STA	124,0 (110,0 – 138,0)	126,0 (119,0 – 138,0)	124,0 (116,0 – 138,0)	0,233
DTA	74,0 (67,3 – 80,0)	79,0 (71,3 – 85,8)	75,5 (70,3 – 81,8)	0,028
OAB	90,0 (81,2 – 97,4)	93,3 (89,7 – 101,6)	92,7 (86,7 – 98,3)	0,324
Nbz	82,5 (75,3 – 88,0)	78,5 (72,0 – 85,8)	80,0 (74,0 – 87,8)	0,212
SS	16,0 (14,0 – 18,0)	14,5 (12,0 – 16,0)	15,5 (14,0 – 16,0)	0,548
SpO ₂	97,0 (96,0 – 98,0)	98,0 (96,3 – 98,0)	97,0 (96,0 – 98,0)	0,166
VI	36,7 (36,4 – 37,0)	36,6 (36,3 – 37,0)	36,6 (36,4 – 37,0)	0,829

İKA: İnterkuartil aralık, STA: Sistolik tansiyon arteryel, DTA: Diyastolik tansiyon arteryel

OAB: Ortalama arteryel basınç, Nbz: Nabız, SS: Solunum sayısı

SpO₂: Kan oksijen saturasyonu, VI: Vücut ısısı

Tablo 11: İlaç gruplarına göre zaman noktaları arasındaki vital değerlerin değişimi

Medyan (İKA)	Fentanil (n=52)	Ketamin (n=48)	Toplam (n=100)	P
Δ OAB 0 – 30.dk	-4,8 (-6,6 – -0,9)	-2,8 (-8 – 0,7)	-4 (-7,8 – 0)	0,636
Δ OAB 30 – 60.dk	-1,7 (-5,3 – 2,6)	-1,2 (-6,5 – 3,2)	-1,3 (-5,3 – 2,7)	0,874
Δ OAB 0 – 60.dk	-5,3 (-10,4 – -1,7)	-4,3 (-11,3 – 1,0)	-5,3 (-10,5 – -0,1)	0,629
Δ Nbz 0 – 30.dk	-2,0 (-7,0 – 2,8)	-2,0 (-5,0 – 2,75)	-2,0 (-6,0 – 2,8)	0,404
Δ Nbz 30 – 60.dk	0 (-6 – 4)	0,5 (-4,75 – 3,75)	0 (-5,8 – 4,0)	0,868
Δ Nbz 0 – 60.dk	-2 (-8 – 3)	-2,0 (-7,5 – 3,8)	-2,0 (-8,0 – 3)	0,590
Δ SS 0 – 30.dk	0 (-2 – 2)	0,0 (-2,0 – 2,0)	0 (-2 – 2)	0,899
Δ SS 30 – 60.dk	0 (-2 – 0)	0,0 (-1,0 – 0,0)	0 (-2 – 0)	0,173
Δ SS 0 – 60.dk	-1,5 (-2 – 0)	-1,0 (-2,0 – 1,0)	-1 (-2 – 0)	0,657
Δ SpO ₂ 0 – 30.dk	0 (-1 – 1)	0,0 (-1,0 – 0,0)	0 (-1 – 1)	0,407
Δ SpO ₂ 30 – 60.dk	0 (0 – 0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0 (0 – 0,8)	0,327
Δ SpO ₂ 0 – 60.dk	0 (-1 – 1)	0,0 (-1,0 – 1,0)	0 (-1 – 1)	0,898
Δ VI 0 – 30.dk	0,1 (0 – 0,2)	0,1 (0,0 – 0,2)	0,1 (0 – 0,2)	0,799
Δ VI 30 – 60.dk	0 (-0,2 – 0,2)	0,0 (-0,3 – 0,2)	0 (-0,2 – 0,2)	0,591
Δ VI 0 – 60.dk	0,1 (0 – 0,3)	0,0 (-0,2 – 0,2)	0 (-0,2 – 0,3)	0,175

İKA: İnterkuartil aralık, OAB: Ortalama arteryel basınç, Nbz: Nabız, SS: Solunum sayısı

SpO₂: Kan oksijen saturasyonu, VI: Vücut ısısı, Δ: Değerler arasındaki fark, dk: Dakika

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 100 hasta; fentanil ve ketamin tedavi grupları olmak üzere 2 grupta incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kırık yeri, kırık türü ve kırık sayısı, kırık mekanizmaları, tedavi öncesi ve sonrası vital parametreler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ketamin ve fentanil grubundaki hastaların tedavi öncesi, 30. dk ve 60. dk ağrı düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta da VAS skorları, başlangıç düzeyine göre ortalama >2 puan düşüş göstermiştir. Bu sebeple her iki ilaç da etkin analjezik ilaç olarak kabul edilmiştir.

Literatürde incelendiğinde, erişkin hastalarda, hastane içi ortamda, düşük doz ketamin ve fentanilin analjezik etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalara nadiren rastlanmaktadır. Bronsky E. ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanmış çalışmasında; ekstremitelerde kırıklı hastalarda hastane öncesinde uygulanan, düşük doz ketamin (0,3mg/kg) ile fentanil (2mcg/kg bolus) tedavilerinin analjezik etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında sistolik ve diyastolik kan basınçları, solunum sayısı, nabız, GKS (Glaskow koma skalası), yaşları gibi parametrelerde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada ketamin; NRS skorunu daha fazla düşürerek analjezik etkinlikte üstün çıkmıştır [31]. Benzer şekilde, biz de çalışmamızda; iki grubun demografik verileri ve tedavi öncesi-sonrası vital bulguları açısından ketamin ve fentanil grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak, bizim çalışmamızda ketamin ve fentanilin analjezik etkinlikleri arasında fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi (0.dk), 30. dk ve 60. dk. VAS değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. İki çalışma arasındaki bu farkın, tedavi ortamlarının ve tedavi şekillerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamıza dahil olan tüm hastalarda tedaviler infüzyon olarak uygulanmıştır. Bronsky E. ve ark.'nın çalışmasında ketamin infüzyon, fentanil ise bolus olarak uygulanmıştır. Literatürde, fentanilin bolus olarak uygulanmalarında ağrı hissini tekrar artırtabileceği belirtilmiştir. Hastane öncesi ve hastane içi; tedavi, izlem ve kayıt imkanları birbirinden farklıdır. Tüm bu durumlar çalışmaların sonuçları arasındaki farka katkıda bulunmuş olabilir.

Uzun kemik kırıklarında ketaminin analjezik etkinliğini değerlendiren bir başka çalışma ise; 2018 yılında yayınlanmış olan, Jahanian F. ve ark.'nın randomize kontrollü çift kör çalışmasıdır. Bu çalışmada düşük doz ketaminin ve morfinin tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba randomize edilmiştir. Randomizasyon sırasına göre hastalara, 0,1 mg/kg morfin veya 0,5 mg/kg ketamin uygulanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde tedavi öncesi, 30. dk, 60. dk, 90.dk, 120.dk, 180.dk ve 240. dakikalarda hastaların NRS skorları ve gelişen yan etkiler incelenmiştir.

Jahanian F. ve ark.'nın çalışmasında başlangıç değerlerine göre NRS skorunda 3 puanlık veya %50'lik düşüş başarı kriteri olarak kabul edilmiş. Çalışmanın sonucunda bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların tedavi öncesi, 30. dk, 60. dk ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ketamin alan hastaların daha fazla kurtarıcı analjezik ilaca ihtiyaç duyduğu da not edilmiştir [7].

2016 yılında yayınlanan ve literatüre ABD'den katkı sağlayan, Motov S. ve ark.'nın gerçekleştirdiği randomize kontrollü çift kör çalışmada; acil servise başvuran NRS skoru 5 ve üzeri olan hastalar; 0,3 mg/kg ketamin veya 0,1 mg /kg morfin tedavisi alacak şekilde 2 gruba randomize edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi (0.dk), 15. dk, 30. dk ve 60. dk. 90. dk ve 120. dk. ağrı skorları kaydedilmiş. 45 hasta ile yapılan çalışmada zaman noktalarına göre ağrı skorları benzer düzeylerde raporlanmıştır ve istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Gruplar arasında kurtarıcı tedavi ihtiyacı açısından da fark çıkmamıştır. Bu veriler ışığında yazarlar, 0,3 mg/kg iv ketamin uygulamasının acil serviste akut ağrıda morfin kadar etkili ve güvenilir olduğunu belirtmiştir [10]. Ketaminin analjezik etkinliği ve yan etkileri açısından, bizim çalışmamızın sonuçları ile Motov S. ve ark.'nın çalışmasının sonuçları uyumlu çıkmıştır.

Ketaminin; uzun kemik kırığı teşhis edilen hastalardaki analjezik etkinliğini inceleyen diğer bir çalışma ise; Majidinejad S. ve ark.'nın gerçekleştirdiği, 2014 yılında yayınlanan, randomize kontrollü çift kör bir çalışmadır. Hastalara, randomize olduğu gruba göre 0,1 mg/kg morfin veya 0,5 mg /kg ketamin tedavisi uygulanmıştır. Her iki grupta da 10. Dakikada NRS skoru, başlangıç skoruna göre ortalama >2 puan azalmıştır. Ağrı düzeylerindeki azalma miktarları arasında fark tespit edilmemiştir. Bu verilere göre iki ajan da analjezik olarak etkili kabul edilmiştir [9]. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Bizim çalışmamızda ketaminin, fentanille karşılaştırıldığında daha sık baş dönmesine sebep olduğu gözlemlenmiştir. Baş dönmesi; ketamin grubunda 8 hastada, fentanil grubunda ise 1 hastada tespit edilmiştir. Diğer yan etkilerin sıklığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve 2 grupta da acil müdahale gerektirecek klinik olarak ciddi yan etkiye rastlanmamıştır. Jahanian F. ve ark.'nın çalışmasında ketaminin; bulantı, kusma ve baş dönmesi gibi yan etkilere sebep olabileceği belirtilmiştir. Bu durum başka birçok çalışmalarda da kaydedilmiştir [7, 32, 33]. Yapılan çalışmalarda yan etkilerin doz ve ilacın verilmiş hızıyla ilişkili olabileceği ve daha fazla klinik çalışma yapılarak optimal doz ve popülasyonun belirlenebileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ketamine bağlı baş dönmesi gelişen 8 hastanın tamamında ketaminin yüksek infüzyon hızında uygulandığı tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılarak yapılan analizlere göre bizim çalışmamızda; demografik veriler, komorbid hastalıklar, kaza mekanizmaları ve vital bulguları açısından ketamin ve fentanil gruplarına dahil edilen hastalar istatistiksel olarak benzerdir. Uygulanan infüzyon tedavileri sonrasında iki grubun da ağrı puanlarındaki azalış istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Çalışmamızla eş bir çalışma literatürde bulunamadığından bizim çalışmamıza benzer çalışmalar yukarıda örnekler halinde tartışılmıştır. Tartışılan bu çalışmalarla bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki farkların tedavi uygulama şekilleri ve tedavi ortamlarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Biz bu çalışmamızın sonucunda acil serviste izole ekstremitte kırığı bulunan hastaların analjezi yönetiminde; düşük doz ketamin infüzyonunun fentanil infüzyonu ile karşılaştırıldığında analjezik etki, vital bulgulardaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Yan etki açısından ketamin uygulanan hastalarda baş dönmesinin daha fazla olmasının nedenini infüzyonun yüksek hızlı açılmasından kaynaklandığını tespit ettik. Düşük doz ketamini analjezik olarak uygulayacak hekimlerin infüzyon hızlarını daha yakından takip ederek bizim gözlemlediğimiz baş dönmesi yan etkisini azaltabileceğini düşünüyoruz.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Gözlemsel çalışmaların doğası gereğince sahip olduğu kısıtlılıklar çalışmamızda görülmüştür. Her ne kadar, uzun kemik kırıklarında düşük doz ketamin ve fentanil kullanımı konusunda mevcut güncel literatür ışığında geliştirilmiş standart klinik uygulama yaklaşımlarımız mevcut olsa da, bazı hastaların özelinde, hekim kararı ile bu yaklaşımların kısmen dışına çıkılabilmektedir. Toplamda sadece 8 hastada klinik protokolleri dışına çıkmıştır. Bu durumun sonuçlara etki etmiş olabileceğinden şüphelenmekteyiz. Buna ek olarak hastalara uygulanan kurtarıcı tedaviler kayıt altına alınmamıştır. Hastalara kurtarıcı tedavi uygulaması gerek ilaç etkinliklerini, gerekse yan etki potansiyellerini etkilemiş olabilir. Son olarak; çalışmamıza sadece travma sonrası uzun kemik kırıklı hastalar dahil edilmiştir. Bu sebeple çalışmamızın sonuçlarını diğer ağrı türleri için genellemek mümkün değildir.

7. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; erişkin hastalarda düşük doz ketamin, akut ağrı yönetiminde etkili bir analjezik ilaçtır. Opioidlerin bağımlılık yapıcı ve yan etki geliştirme potansiyelleri göz önünde bulundurulacak olursa, ketamin; uzun kemik kırıklı hastalarda güvenli ve etkin bir alternatif ağrı kesici olarak göze çarpmaktadır. Gelecekte yapılacak başka randomize kontrollü çalışmalar literatüre ışık tutacaktır.



8. KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü İstatistik, A., Raporlama ve Stratejik Yönetim Dairesi Başkanlığı., *KAMU HASTANELERİ İSTATİSTİK RAPORU - 2017*. . 2017.
2. Barata, I., et al., *Emergency ultrasound in the detection of pediatric long-bone fractures*. (1535-1815 (Electronic)).
3. Le Cornec, C., et al., *Is intravenously administered, subdissociative-dose KETamine non-inferior to MORPHine for prehospital analgesia (the KETAMORPH study): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 2018. **19**(1): p. 260.
4. Frouzan, A., et al., *Diagnostic accuracy of ultrasound in upper and lower extremity long bone fractures of emergency department trauma patients*. *Electron Physician*, 2017. **9**(8): p. 5092-5097.
5. Haske, D., et al., *Analgesia in Patients with Trauma in Emergency Medicine*. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(46): p. 785-792.
6. Vadivelu, N., et al., *Role of ketamine for analgesia in adults and children*. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016. **32**(3): p. 298-306.
7. Jahanian, F., et al., *Efficacy and Safety of Morphine and Low Dose Ketamine for Pain Control of Patients with Long Bone Fractures: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial*. *Bull Emerg Trauma*, 2018. **6**(1): p. 31-36.
8. Mahshidfar, B., et al., *Acute Pain Management in Emergency Department, Low Dose Ketamine Versus Morphine, A Randomized Clinical Trial*. *Anesth Pain Med*, 2017. **7**(6): p. e60561.
9. Majidinejad, S., M. Esmailian, and M. Emadi, *Comparison of Intravenous Ketamine with Morphine in Pain Relief of Long Bones Fractures: a Double Blind Randomized Clinical Trial*. *Emerg (Tehran)*, 2014. **2**(2): p. 77-80.
10. Motov, S., et al., *Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial*. *Ann Emerg Med*, 2015. **66**(3): p. 222-229.e1.
11. Pourmand, A., et al., *Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management*. *Am J Emerg Med*, 2017. **35**(6): p. 918-921.
12. Goldstein, N.E. and R.S. Morrison, *Evidence-Based Practice of Palliative Medicine E-Book: Expert Consult: Online and Print*. 2012: Elsevier Health Sciences.
13. CHARLES E. ARGOFF, M., M. ANDREW DUBIN, MS , and M. JULIE G. PILITSIS, PhD *General Pain Definitions*, in *Pain Management Secrets, 4th Edition*, M. CHARLES E. ARGOFF, Editor. 2018, ELSEVIER.
14. Stolberg, V.B., *Painkillers : History, Science, and Issues*. The story of a drug, ed. P.L. Myers. 2016, United States: Greenwood Publishing Group Inc.
15. Karcioğlu, O., et al., *A systematic review of the pain scales in adults: Which to use?* *Am J Emerg Med*, 2018. **36**(4): p. 707-714.
16. Bijur, P.E., W. Silver, and E.J. Gallagher, *Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain*. *Acad Emerg Med*, 2001. **8**(12): p. 1153-7.
17. Vanderah, T.W., *Pathophysiology of Pain*. *The Medical Clinics of North America*, 2007. **91**: p. 1-12.
18. PM, E. and H. RL., *Fracture Management for Primary Care, 3rd*. 2011, Philadelphia WB Saunders.
19. JC, D. and D.D. Jr, *DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practice, 3rd*. 2010, Philadelphia WB Saunders.

20. Malanga, G.A. and J.A. Ramirez-Del Toro, *Common injuries of the foot and ankle in the child and adolescent athlete*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2008. **19**(2): p. 347-71, ix.
21. Ahn, J.M. and G.Y. El-Khoury, *Occult fractures of extremities*. Radiol Clin North Am, 2007. **45**(3): p. 561-79, ix.
22. Joshi, N., et al., *Diagnostic accuracy of history, physical examination, and bedside ultrasound for diagnosis of extremity fractures in the emergency department: a systematic review*. Acad Emerg Med, 2013. **20**(1): p. 1-15.
23. Douma-den Hamer, D., et al., *Ultrasound for Distal Forearm Fracture: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0155659.
24. Aksay, E., et al., *Accuracy of bedside ultrasonography for the diagnosis of finger fractures*. Am J Emerg Med, 2016. **34**(5): p. 809-12.
25. Tuzun, H.Y., S. Turkkan, and A. Arsenishvili, *The effectiveness of bedside point-of-care ultrasonography in the diagnosis and management of metacarpal fractures: Contribution for management of metacarpal fractures*. Am J Emerg Med, 2016. **34**(3): p. 674.
26. Newton, E.J. and J. Love, *Acute complications of extremity trauma*. Emerg Med Clin North Am, 2007. **25**(3): p. 751-61, iv.
27. TJ., M., *Splint and casting*, in *The Sports Medicine Resource Manual*, B.A. Seidenberg PS, Editor. 2007, WB Saunders: Philadelphia. p. 152.
28. Cohen, S.P., P.J. Christo, and L. Moroz, *Pain management in trauma patients*. Am J Phys Med Rehabil, 2004. **83**(2): p. 142-61.
29. Abdolrazaghnejad, A., et al., *Pain Management in the Emergency Department: a Review Article on Options and Methods*. Adv J Emerg Med, 2018. **2**(4): p. e45.
30. Dellinger, J.E.P.R.P., *Critical Care Medicine Principles of Diagnosis and Management in the Adult*, in *Critical Care Medicine, 5th Edition* 2019, Elsevier: Philadelphia, PA
31. Bronsky, E.S., et al., *Intravenous Low-Dose Ketamine Provides Greater Pain Control Compared to Fentanyl in a Civilian Prehospital Trauma System: A Propensity Matched Analysis*. Prehosp Emerg Care, 2019. **23**(1): p. 1-8.
32. Zanos, P., et al., *Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms*. Pharmacol Rev, 2018. **70**(3): p. 621-660.
33. Beaudoin, F.L., et al., *Low-dose ketamine improves pain relief in patients receiving intravenous opioids for acute pain in the emergency department: results of a randomized, double-blind, clinical trial*. Acad Emerg Med, 2014. **21**(11): p. 1193-202.

9.EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın Dr. Muhammet Yılmaz tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı tarafından Acil Serviste tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Ast Dr Muhammet Yılmaz ’ı ilgili hastanenin (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği) acil servisinden bulabileceğimi ve 05396637946 no.lu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde kendim /yakınımnın “katılımcı”(denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir. Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası Ast. Dr. Muhammet Yılmaz Tel: 05396637946 İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi:

EK-2: Etik Kurul Onam Formu



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.452
	PROJE ADI	Acil Serviste İzole Uzun Kemik Kırığı Tanısı Almış Hastalarda Ketamin Ve Fentanil İlaçlarının Analjezik Etkilerinin VAS Skorlarına Göre Karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Arzu Denizbaşı ALTUNOK

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 01.06.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
	Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR	
	Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
	Gözle Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	

EK-3: Hasta Veri Toplama Formu

AD:	SOYAD:					
TC NO:	YAŞ:					
Uygulanan Ajan:	Yan Etki:					
Kronik Hast:						
Lokalizasyon	Femur	Tibia	Fibula	Humerus	Radius	Ulna

VİTALLER	0.Dakika		60. Dakika	
	TA:	Ateş:	TA:	Ateş:
	Nabız:	Sat:	Nabız:	Sat:
	Solunum Sayısı:		Solunum Sayısı:	
	30. Dakika			
	TA:	Ateş:		
	Nabız:	Sat:		
	Solunum Sayısı:			

Hastanın VAS skoru	0. Dakika	60. Dakika
	<p>Şekil 2. Vizüel (görSEL) analog skala (VAS) cetveli.</p>	<p>Şekil 2. Vizüel (görSEL) analog skala (VAS) cetveli.</p>
	30. Dakika	
	<p>Şekil 2. Vizüel (görSEL) analog skala (VAS) cetveli.</p>	



