

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ : ÖZCAN ERDEMLİ

İNTRAOPERATİF TRAMADOL FENTANİL'E EŞDEĞER
Mİ?

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rahşan Dilek Zengin

ANKARA-2005

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ : ÖZCAN ERDEMLİ

İNTRAOPERATİF TRAMADOL FENTANİL'E EŞDEĞER
Mİ?

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rahşan Dilek Zengin

ANKARA-2005

TEŐEKKÜR

Asistanları olarak kliniğine başladığımız ilk günden itibaren bizlerden hiçbir yardımını esirgemeyen; bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bizlere örnek olmuş, zor günlerimizde bizlere destek olan, klinik şefim Doç. Dr. Özcan ERDEMLİ'ye, tezimin yapılması ve yazılması esnasında hiçbir emeğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr Pınar DURAK'a, sabırları ve emekleri için şef yardımcılarım, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, yoğun bakım hemşirelerine, sekreterimiz Sultan BALCI'ya, teknik bilgileri ile her zaman yanımda olan Mak. Yük. Müh Deniz MORAN'A ve maddi manevi benden hiçbir desteğini esirgemeyen, başarıma her zaman inanan aileme teőekkürü borç bilirim.

KISALTMALAR

ANOVA	Analysis of Variance
ASA	American Society of Anesthesiologist (Amerikan Anesteziyoloji Topluluğu)
CO ₂	Karbondioksit
DAB	Diastolik Arter Basıncı
FPS	Faces Pain Scale (Yüz Ağrı Skalası)
GH	Growth Hormon
HKA	Hasta kontrollü analjezi
i.m	İntramusküler
i.v.	İntravenöz
MAO	Monoamino oksidaz
MPQ	McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Sorgulaması)
N ₂ O	Azotprotoksit
NRS	Numerical Rating Scales (Numerik Ağrı Şiddeti Skalası)
OAB	Ortalama Arter Basıncı
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü)
SSS	Santral Sinir Sistemi
VAS	Vizüel Analog Skala

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genel Anestezi	3
Genel Anestezi Yöntemleri	3
Dengeli Anestezi.....	4
Dengeli Anestezide Opioid Kullanımı.....	4
Dengeli Anestezide Genel Prensipler.....	5
2.2. Endotrakeal Entübasyona Hemodinamik Yanıt.....	6
2.3. Ağrı.....	7
Ağrı Sınıflaması.....	7
Akut Ağrı.....	7
Akut Ağrı Mekanizmaları.....	7
Postoperatif Ağrı.....	8
Postoperatif Ağrının İstenmeyen Etkileri.....	8
Postoperatif Ağrıya Preemptif Yaklaşım.....	9
Ağrı Ölçüm Yöntemleri.....	10
2.4. Analjezik Ajanlar.....	12
Fentanil.....	12
Fentanilin Etki Mekanizması.....	13
Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri	13
Fentanilin Dozajı ve Uygulaması.....	14
Fentanilin Solunum Sistemi Üzerine Etkisi.....	14

Fentanilin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	14
Fentanilin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	15
Fentanilin Diğer Etkileri	15
Tramadol.....	16
Tramadolün Etki Mekanizması.....	16
Tramadolün Farmakokinetik Özellikleri.....	17
Tramadolün Dozajı ve Uygulaması.....	18
Tramadolün Solunum Sistemine Etkisi.....	19
Tramadolün Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	19
Tramadolün Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	19
Tramadol'ün Diğer Etkileri.....	19
Tramadol'ün Klinik Etkinliği.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	42
7. ÖZET.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44

1. GİRİŞ

Anestezinin başlangıç tarihi olarak kabul edilen 1846'dan önce, cerrahi girişimlerin sayısı çok sınırlı olup, bunların hemen hepsi ekstremiteler veya vücudun yüzeysel kısımlarında yapılan, genellikle de amputasyon, apse açılması veya sistostomi gibi acil girişimlerdi (1). Kısa etkili barbitüratların intravenöz (i.v.) anestezi olarak kullanılmaya başlanması ve dengeli anestezi kavramının popüler olması, intraoperatif opioid kullanma fikrini ilgi odağı haline getirmiştir. Opioidlerin ve sedatif-hipnotik ajanların anestezi sırasında potent bir inhalasyon ajanı ile birlikte kullanılması, anestezi için gerekli olan inhalasyon anesteziğinin miktarını azaltmış, kardiovasküler ve diğer organ sistemlerinde daha az depresyona sebep olmuş ve daha iyi bir derlenme sağlamıştır (2).

Sentetik bir opioid ve morfinden 100 kat daha potent olan fentanilin, bir inhalasyon anesteziği ile kombinasyonu dengeli anestezinin bir parçası olarak hala popülerliğini korumaktadır. Ancak fentanilin intraoperatif olarak kullanılan dozu artırsa solunumu baskılayıcı etkisi de artmakta, bu da ekstübasyonu planlanan hastalarda ciddi bir sorun oluşturmaktadır (2).

Anestezi idamesinde N₂O'un (azot protoksit) analjezik özelliklerinden yararlanılmaktadır. Aynı zamanda N₂O, kullanılan inhalasyon anesteziğinin ve intravenöz ajanın miktarını da azaltmaktadır (3). Ancak barsak lümenine diffüze olarak abdominal distansiyona neden olması ve bulantı ve kusmaya eğilim yaratması nedeniyle laparoskopik cerrahide kullanımı tartışmalıdır (3,4,5). N₂O'un kullanılmaması, analjezi sağlayacak intraoperatif opioid ihtiyacını arttırmaktadır. Opioid tüketiminin artması, opioid yan etki insidansını, korkulan yan etkilerden dolayı opioid tüketiminin azaltılması ise postoperatif ağrı insidansını arttırmaktadır.

Tramadol santral etkili, sentetik, morfinden 10 kat daha az potent analjezik bir ajandır. Tramadol hem zayıf bir opioid agonisti, hem de monoamin nörotransmitter geri alım inhibitörüdür. Bu çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlar (6). Etki şekli sadece opioid reseptörleri ile olmadığı için,

postoperatif dönemde opioid yan etki riski belirgin derecede dūşüktür. Özellikle solunum merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemli bir opioid yan etkisi olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir sorundur (7).

Tramadol akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmakta olup bunlarla ilgili yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Ancak tramadol'un preemptif ve intraoperatif olarak kullanımını ile ilgili literatürde rastlanan çalışmaların sayısı azdır.

Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalarda eş etkinlikteki tramadol ve fentanilin preemptif ve intraoperatif olarak kullanımının intraoperatif hemodinami, intraoperatif analjezik tüketimi, postoperatif derlenme ve postoperatif ağrı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genel Anestezi

Anestezi terimi ilk defa “Mandragora” bitkisi katılan şarabın etkisini tanımlamak amacıyla Yunan filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır (8).

Amerikan Anestezi Bord'u anesteziyi; cerrahi, obstetrik, tanı ve tedavi prosedürleri sırasında oluşan ağrının hissedilmemesini sağlayan tedavi uygulaması olarak tanımlarken, aynı zamanda da anestezi monitörlerinin ve hemostazis düzenlenmesinin de önemini vurgulamaktadır. Ağrının hissedilmemesi için bilinçsizlik veya tam farkında olmama veya duyu kaybı olması gerekli değildir. Ağrının hissedilmemesi lokal veya rejyonel anestezi ile de sağlanabilmektedir. Bu işlemler sırasında hasta uyanık veya sedatize edilmiş olabilir. Amerikan anesteziyoloji topluluğuna (ASA) göre genel anestezi sırasında hasta bilinçsiz, farkında olma ve diğer duyumlardan uzak, dikkatli şekilde monitörize edilmiş, anesteziyolog tarafından kontrol ve tedavi ediliyor olmalıdır (9). Genel anestezi sırasında elde edilmesi öngörülen 6 ana amaç vardır. Bunlar; bilinç kaybı, analjezi, amnezi, hareketsizlik ve otonom sinir sisteminin zararlı uyarılara karşı yanıtının zayıflaması ve anksiyetenin azaltılmasıdır (10).

Genel Anestezi Yöntemleri

Anestezi uygulaması genel anestezi, lokal anestezi ve rejyonel anestezi olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Genel anestezi yöntemleri ise inhalasyon (sadece N₂O ve volatil ajanlar kullanılır), intravenöz (intravenöz anestezipler tek başına ya da N₂O ile birlikte kullanılır), kombine anestezi (rejyonel ve genel anestezi birlikte kullanılır), dengeli anestezi (inhalasyon veya intravenöz yolla verilen çeşitli ilaçlar birlikte kullanılır) şeklinde sınıflandırılır (9).

Dengeli Anestezi

Dengeli anestezi terimi ilk kez 1926 yılında Lundy tarafından kullanılmıştır (2). Dengeli anestezi uygun anestezi duruma ulaşabilmek için inhalasyon veya intravenöz yolla verilen çeşitli ilaçların birlikte kullanılmasıdır. İdeal bir anestezi ajanı emin ve güvenli olmalı, iyi bir kas gevşemesi sağlamalı, ameliyat sonrası dönemde ağrıyı azaltmalı, kaliteli ve hızlı bir derlenme sağlamalıdır. Hiçbir anestezi ajanı bunu tek başına yapamamaktadır. Bu yüzden dengeli anestezide bir çok ajan birlikte kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanılan dozlar ve ortaya çıkabilecek yan etkiler azalacak ve ilacın yetersiz kalması durumu söz konusu olmayacaktır (11).

Dengeli Anestezide Opioid Kullanımı

İdeal bir opioid, etki için hızlı bir titrasyona izin vermeli, ağrılı uyarana karşı oluşan istenmeyen yanıtı korumalı, idamede yeterli olmalı, kardiyovasküler fonksiyonları deprese etmemeli, spontan solunumun zamanında uygun bir şekilde dönmesine izin vermeli, ağrıyı keserken solunumu baskılamamalıdır (2).

Morfin ve fentanil, anestezi pratiğinde intraoperatif analjezide en yaygın olarak kullanılan iki ilaç olmuştur. Fentanil, sufentanil ve alfentanil sentetik opioidlerdir ve yapısal olarak fenilpiperidine benzerler. Bu ilaçların farklılıkları etkinliklerinden, etki başlama sürelerinden, plazmadan uzaklaştırılma hızlarından ileri gelmektedir. Tek, küçük dozda intravenöz boluslarını takiben analjezik etki süreleri karşılaştırıldığında morfin>fentanil>sufentanil>alfentanil>remifentanil şeklindedir. Bu sıralama basit gibi görünse de uygulanan dozun miktarına ve uygulama süresine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; fentanilin analjezik ve sedatif etkileri, az miktarda ve tek dozda verildiğinde kısa sürelidir. Bunun sebebi kandan ve diğer dokulardan hızla redistribüsyonudur. Ancak yüksek dozlarda ve infüzyon şeklinde verildiğinde redistribüsyonunda değişiklik olmakta, dirençli ilaç haline gelmekte ve morfinden daha uzun etkili olmaktadır. Sufentanil ve alfentanilde ise bu özellik daha azdır (12). Sufentanil ve alfentanilin plazma konsantrasyonları fentanile göre daha

hızlı azaldığından, bu ilaçların infüzyonlarının sonlandırılmasından sonra derlenme daha hızlı olacaktır(2).

Dengeli Anesteziye Genel Prensipler

Dengeli anesteziye opioid ilavesi preoperatif ağrı ve anksiyeteyi azaltır. Hava yolu ile ilgili girişimlerde somatik ve otonomik yanıt baskılar, hemodinamik stabiliteyi düzenler, inhalasyon anesteziğine olan ihtiyacı azaltır ve hızlı postoperatif analjezi sağlar. Opioidler sinerjistik etki göstererek cilt kesisi gibi ağrılı bir uyarı sırasında bilinç kaybı için ihtiyaç duyulan propofol ve diğer sedatif ve hipnotik ajanların dozunu azaltırlar. Opioidler stres yanıt aktive olmadan önce verilmelidirler. Fentanil ve sufentanil için bu zaman cerrahi uyarıdan 4-6 dakika önce, remifentanil ve alfentanil için ise 1-2 dakika öncedir. Stres yanıt aktive olduğu ve katekolaminler salındığı zaman opioidler hemodinamik stabiliteyi sürdürmede zorlanırlar (2).

2. 2. Endotrakeal Entübasyona Hemodinamik Yanıt

Trakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri hemen her sistemde görülebilir ve bazıları çok zararlı sonuçlar verebilir. Laringoskopi ve trakeal entübasyon hastaların koruyucu hava yolu reflekslerini bozarak hipertansiyon ve taşikardiye eğilim yaratır (13). Kalp hızında yaklaşık 20 atım/dakika, sistolik basınçta 50, diastolik basınçta 30 mmHg dolayında artış olup bu değişiklikler laringoskopiyle başlamakta, 1-2 dakika içinde maksimuma ulaşmakta ve 5 dakika sonrada laringoskopi öncesi değerlere inmektedir. Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematür ventriküler atımlarda görülebilmektedir (14). Bu etkiler normal sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken, hipertansif ve/veya iskemik kalp hastalığı olan, sınırda koroner ve miyokardiyal rezervi olan hastalarda ciddi sorun yaratmaktadır. İntrakranial vasküler anomalisi veya torasik aort travması olan hastalar da risk altındadır (15).

Laringoskopi ve entübasyona alınan kardiyovasküler yanıt bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks artışı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hemodinamik değişiklikleri ortadan kaldırmak için derin anestezi, topikal anestezi ve prekürarizasyon uygulanabilir (14); opioidler, (laringoskopiden 4-5 dakika önce fentanil 3-4 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 2-3 dakika önce alfentanil 10-20 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 1 dakika önce remifentanil 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$) (13), intravenöz 1,5 mg kg^{-1} lidokain, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatörler, α ve β adrenerjik blokerler, ganglion blokerleri (13,14,15), magnezyum sülfat (16) gibi çeşitli ajanlar kullanılabilir.

Laringoskopi ve entübasyon hava yolunda direnç artışı ile beraber solunum yolu ve kaslarında spazma neden olabilir. Hipoksi ve hiperkapni oluşabilir. İntrakranial ve intraoküler basınçta artış meydana gelebilir (15).

2.3. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (IASP) ağrıyı “Gerçek ya da olası bir doku hasarı ile ilişkili, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan bir duyu” olarak tanımlamıştır (17).

Ağrının Sınıflandırılması

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür. Zamanına göre; akut ve kronik, kaynaklandığı bölgeye göre; somatik, visseral, sempatik, mekanizmasına göre; nosiseptif, nöropatik, deaferentasyon, reaktif ve psikosomatik, duyu şekline göre; yanıcı, batıcı, sızlama ve kolik şeklinde sınıflandırılabilir (18).

Akut Ağrı

Akut ağrı ani başlar ve hastanın hekime başvurması için bir uyarı işlevi görür. Akut ağrı doku yaralanması sonucu oluşur ve süresi bellidir (18). Akut ağrının nedenleri arasında postoperatif ağrı, travma, yanık, enfeksiyon, iskemi ve enflamasyon sayılabilir (19). Çoğu zaman birkaç günlük veya haftalık tedavi sonucu nedenin ortadan kaldırılmasıyla ağrı geçer. Eğer yanlış tedavi edilirse veya tam iyileşme sağlanamazsa kronikleşir (20).

Akut Ağrı Mekanizmaları

Ağrı sistemi görsel ve işitsel sistemler gibi duysal sistemlerin bir analogudur. Nosiseptörler adı verilen özelleşmiş sinir sonlanmalarından oluşmuştur ve bu sonlanmalar periferik sinir sisteminde ağrılı uyarıyı tanıyan özel reseptörlerdir. Primer nosiseptif afferent lifler, A-delta ve C lifleri ağrılı uyarılarla ilgili bilgileri spinal kordun arka boynuzuna iletirler. Daha sonra nosiseptif uyarılar spinotalamik yol, spinoretiküler yol, spinomezensefalik yol gibi çıkan yollar aracılığıyla supraspinal merkezlere taşınırlar. Bilgi son olarak beyinin çeşitli kortikal ve subkortikal merkezlerinden geçerek bilinçli algı, bilinçsiz aktiviteler, bilinçli ya da bilinçsiz

motor, endokrin, duygusal algı yanıtı olarak sonuçlanır. İnen yolaklar, SSS (Santral Sinir Sistemi) nin yüksek merkezlerinde nosiseptif bilginin değişik düzeylerde modifiye edilmesini sağlar (21).

Postoperatif Ağrı

Ameliyat sonrası ağrılar cerrahi travma ile başlayıp giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sonlanan bir akut ağrı biçimidir (18). Postoperatif ağrı oluşmadan ortaya çıkacağı bilindiği için koruyucu (preemptif) bir tedavi uygulanabilir ve bu özelliği nedeniyle de diğer ağrı sendromlarından farklılık gösterir. Postoperatif ağrının oluşmasında bir çok etken rol oynar. Ameliyat yeri, süresi, intraoperatif travmanın derecesi, hastanın ameliyata fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanması, ameliyat ile ilgili ciddi komplikasyonlar, ameliyat öncesi, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında anestezi uygulamaları, ameliyat sonrası bakımın niteliği ve kalitesi, hastada ameliyat öncesi görülen ölüm korkusu, fiziksel güçsüzlük korkusu, anestezi korkusu, cerrahi korkusu, ağrı korkusu, hastane korkusu olarak sıralanabilir (19).

Perioperatif Ağrının İstenmeyen Etkileri

Ameliyat sonrası dönemde hastaların ağrı oluşacağı veya ağrısını şiddetlendireceği korkusuyla derin nefes almamaları ve öksürmekten kaçınmaları cerrahinin oluşturabileceği solunum fonksiyon bozukluklarını daha da arttırmaktadır. Ağrı sempatik nöronlarda uyarı yaparak taşikardiye, atım volümünde, kalp işinde ve oksijen tüketiminde artışa neden olarak miyokard iskemisi ve infarktüs riskini artırır. Ağrıyı şiddetlendireceği düşüncesiyle fiziksel aktivitenin azaltılması derin ven trombüsü riskini arttıracaktır. Ağrı; bulantı, kusma, idrar retansiyonu riskini de arttırmaktadır. Ağrı katabolik hormonların salınımını artırırken, anabolik hormonların salınımını azaltmaktadır. Ağrı süresi uzadığında hastalarda korku ve anksiyete oluşmakta, uykusuzluk, kızgınlık ve öfke gelişebilmektedir. Hastanın hastanede kalış süresi uzamakta, üretkenliği azalmakta ve uzun süre toplum dışı

kalmasına yol açmaktadır. Bütün bu istenmeyen yanıtlar iyi bir analjezik yaklaşımla önlenmektedir (17).

Postoperatif Ağrıya Preemptif Yaklaşım

Postoperatif ağrıdan korunmanın iki yolu vardır. Bunlardan ilki cerrahi sırasında ve postoperatif periyodun başlangıcında oluşan zararlı uyarının etkili yok edilmesi ikincisi ise antinosiseptif tedavinin derlenirken değil de cerrahi başlamadan önce verilmesidir (22).

Postoperatif ağrıya geleneksel yaklaşım cerrahi tamamlanmadan ve ağrı başlamadan tedaviye başlamaktır (17). Cerrahi; preemptif analjezinin belki de en etkin olduğu klinik durumlardan bir tanesidir; çünkü yoğun ağrılı uyarının başlama zamanı bilinmektedir (23).

Preemptif analjezi kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için rejyonel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceği idi. 1983 yılında Wolf tarafından yapılan deneysel çalışmaların sonucunda dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir (22).

Preemptif analjezi; hasar sonrası ilk olarak zararlı uyarının spinal korda ulaşmasının önlenmesi ile santral duyunun engellenmesidir. Eğer santral duyu önlenirse afferent sinyaller daha az algılanır ve daha az ağrı oluşur. Santral duyunun önlenmesi için cerrahi bölgede oluşan ağrılı uyarının spinal korda ulaşması engellenmelidir. Bunun için genel anesteziyi rejyonel veya sistemik analjeziklerle desteklemek ve ajanları da cerrahi insizyon öncesi vermek gerekir. Hakim olan klinik görüş cerrahi öncesi analjezinin postoperatif ağrıyı azalttığıdır. Bununla birlikte postoperatif ağrının azalmasının muhtemel mekanizmaları arasında analjezik ilacın etkilerinin

postoperatif dönemde de sürmesi, kullanılan ajanların anti-inflamatuar etkileri, cerrahi sırasında kullanılan genel anestezi miktarının azaltılması sayılabilir (24).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanyl, meperidin), Lokal anestezi (lidokain, bupivakain) ve nonsteroid antiinflamatuar (NSAI) (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam), ketamin, tramadol gibi ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir (24).

Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrının şiddetinin ölçülmesi, tedavinin dozunun ve başarısının saptanabilmesi için gereklidir. Ağrı sübjektif bir duygudur, psikolojik, kültürel ve diğer değişikliklerin etkileri önemlidir. Bu nedenle objektif yöntemlerle kolaylıkla ölçülemeyebilir, yine de değişik ağrı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (20).

Numerik Ağrı Şiddeti Skalası (Numerical Rating Scales, NRS): Kategori skalasında ağrı, hafiften dayanılmaz dereceye kadar 5 kategoriye ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer. Sayısal skalada, 0 (ağrı yok) –100 (olabileceği kadar şiddetli) veya 0-10 arasında değerlendirme yapılır (25).

Vizüel Analog Skala (VAS): Bu yöntem bir ucu ağrısız diğer ucu olabilecek kadar şiddetli ağrı olarak işaretlenmiş 10 cm lik bir hat üzerinde hastanın kendi ağrısını işaretleme esasına dayanır. Hastanın daha önce geçirdiği en şiddetli ağrıyı gözünün önüne getirmesi, bunu 10 olarak kabul etmesi ve ona göre ağrıyı değerlendirilmesi ve işaretlemesi istenilir. Bu işaretin ağrısız noktaya uzaklığı cm olarak ölçülür ve bu sayı VAS skoru olarak belirlenir. Basit ve etkin bir yöntemdir ancak ağrının sadece şiddetini gösterir (18).

McGill Ağrı Sorgulaması (McGill Pain Questionnaire, MPQ): Ağrıyı sensorial, affektif ve kognitif yönlerden inceleyen 20 çeşit soru içerir. Hasta kendi ağrısına en

uygun olanları işaretler. Güvenilir, geçerli, uygulaması kolay, tedavi sonuçlarını değerlendirmeye yardımcıdır ve bir çok dilde örneği vardır (25).

Yüz Ağrı Skalası (Faces Pain Scale, FPS): Bir seri yüz resminden oluşmuş bir skala şeklindedir. Her biri değişik bir yüz ifadesini göstermektedir. Hastalar bundan ağrılarını en iyi ifade eden yüz şeklini seçmektedirler. Daha çok çocuklarda kullanılır (26).

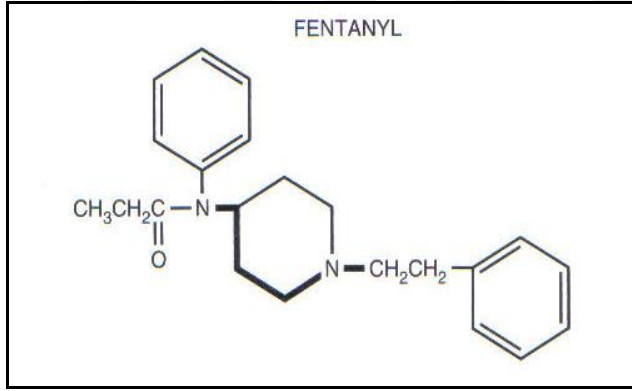
Bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan VAS tır. MPQ nun kullanımı sınırlıdır çünkü ülkeden ülkeye ağrı ifade biçimleri değişiklik göstermektedir bu yüzden de her dilde kullanımı mümkün olmamıştır (17).

Ağrı değerlendirme skalaları ağrı değerlendirilmesinin sadece bir parçasıdır. Hastanın ağrısını nasıl yansıttığını gösterir. Bunun yanında ağrının yeri, yoğunluğu, niteliği, seyri, arttıran ve azaltan nedenler, birlikte görülen semptomlar, günlük yaşama etkisi de değerlendirilmelidir (27).

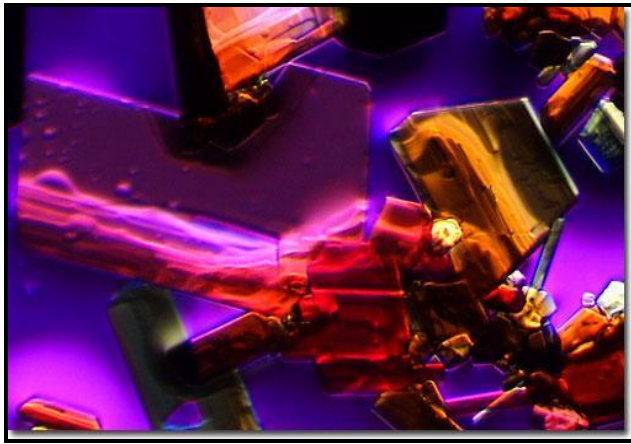
2.5. Analjezik Ajanlar

Fentanil

Fentanil günümüzde klinik uygulamada en sık kullanılan opioidlerden biridir. Kuvvetli bir aminopiperidin opioid jenerasyonunun ilk örneğidir. Klinik uygulamaya 1960 ların ortasında katılmıştır (28). Kimyasal yapısı şekil 2.1 de (29), moleküler yapısı ise resim 2.2 de görüldüğü gibidir (30). Klinik etkinliği morfininkinin 100-300 katıdır. Yüksek tedavi indeksi, düşük yan etki insidansı vardır. Plazma konsantrasyonları ile analjezik etkisi arasında direk bir ilişki vardır (28).



Şekil 2.1. Fentanilin kimyasal yapısı



Resim 2.1. Fentanilin moleküler yapısı

Fentanilin Etki Mekanizması

Opioidler santral sinir sistemindeki presinaptik ve postsinaptik sterospesifik reseptörlere agonistik etki göstermektedirler. Bu reseptörlerin bir çok tipi vardır (μ (mü), κ (kappa), δ (delta), ϵ (epsilon), σ (sigma)) (2). Opioidlerin farmakolojik etkileri bağlandıkları reseptöre ve reseptör olan ilgisine göre değişiklik göstermektedir. μ_1 reseptörleri daha çok analjeziden sorumlu iken, μ_2 reseptörleri hipoventilasyon, bradikardi, fiziksel bağımlılık, öfori ve ileus gibi yan etkilerden sorumludur. Fentanil yüksek lipofilik etkiye sahip bir opioiddir ve beyin, medulla spinalis ve düz kaslardaki μ reseptörlerine agonistik etki göstermektedir (31).

Fentanilin Farmakokinetiği

Fentanilin farmakokinetiği üç kompartımanlı dağılım modeli ile açıklanabilir. Dağılım süresi 1.7 dakika, yeniden dağılım süresi 13 dakika ve atılım yarı ömrü 219 dakikadır. Akciğerlerde ilk geçiş etkisine uğrar (~%75). Fentanilin % 80 i plazma proteinlerine bağlanır ve fizyolojik pKa sı (>%90) yüksek olduğu için büyük oranda iyonize formda bulunur (2). Yüksek lipit çözünürlüğü fentanilin biyolojik membranlardan hızla geçmesine ve etkinin hızlı başlamasına yol açarken; iskelet kası, yağ dokusu gibi inaktif dokulara redistribüsyonuna da olanak sağlayarak etki süresinin kısa olmasına neden olur. Fentanilin yüksek dozları veya uzun süre uygulamaları redistribüsyon alanlarının satüre hale gelmesine yol açarak, bu ajanın uzun etkili bir opioide dönüşmesine yol açar (32). Fentanil büyük oranda karaciğerde, dealkilasyon ve hidrosilasyon yolu ile metabolize edilir. Yüksek bir hepatik klirensi vardır. Metabolitleri enjeksiyondan 1.5 dakika sonra plazmada saptanabilir. Ana metaboliti norfentanildir. Metabolitlerin etkileri açık değildir ancak bu etkinin minimal olduğu düşünülmektedir. Fentanilin çok az bir kısmı idrarla değişmeden atılır (2).

Fentanilin Dozajı ve Uygulaması

Anestezi indüksiyonu fentanilin 2-6 $\mu\text{g kg}^{-1}$ yükleme dozunun sıklıkla tiyopental veya propofol gibi bir sedatif-hipnotik ajan ve kas gevşeticiyle kombinasyonu ile sağlanır (2). Maksimum düzeyde fentanil etkisi, plazma konsantrasyonunun zirveye ulaşmasından 3-5 dakika sonra ortaya çıktığından, laringoskopi işleminden yaklaşık 3 dakika önce uygulanmalıdır (2,32). Anestezinin idamesi O_2 içinde N_2O (% 60-70) ve düşük konsantrasyonda potent inhalasyon ajanına her 15-30 dakikada bir, ilave 25-50 μg fentanil boluslarıyla veya 0,5-5 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ fentanil infüzyonu ile sağlanır (2). 1-2 ng mL^{-1} fentanil plazma konsantrasyonları analjezi sağlar (28). Yüksek doz fentanil (50-100 $\mu\text{g kg}^{-1}$ i.v.) kardiyak anestezide tek anestezi ajanı olarak kullanılabilir (2).

Fentanilin Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Fentanilin tekrarlanan dozları veya devamlı infüzyonu spontan solunumda anlamlı bir depresyonla sonuçlanır. Solunum depresyonu yaklaşık 5 dakika da zirveye ulaşır. Bu durum plazma konsantrasyonu ve analjezik etkinliği ile paralel seyreder (32). Plazma fentanil konsantrasyonunun 2.0 ng mL^{-1} üzerindeki dozları solunumda anlamlı bir azalma oluşturur. Solunum depresyonu cerrahinin tipi, ağırlı uyarının derecesi, yaş, bireysel farmakodinamik yanıt gibi bir çok faktörden etkilenir (33). Fentanil, duyarlı kişilerde toraks rijiditesine bağlı solunum güçlüğüne neden olabilir. Santral etkiye bağlı oluşan bu yan etki yüksek dozların hızlı verilmesi ile izlenebilir ve kas gevşeticilerle antagonize edilebilir. (2).

Fentanilin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Klinikte yüksek doz fentanil uygulaması belirgin bir hemodinamik stabilite sağlar (32). Bir çok çalışmada fentanil'in miyokardial kontraktileti etkilemediği ya da minimal etkilediği gösterilmiştir (2). Fentanilin yüksek dozları vagusa bağımlı bradikardiye neden olur. Arteriyel kan basıncı; bradikardi, venodilatasyon ve sempatik reflekslerin azalması sonucu düşmektedir (29).

Fentanilin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Morfin ve meperidin gibi fentanil de, ana safra kanalı basıncını arttırır. Fentanil özellikle ambulatuvar olgularda bulantı ve kusmaya neden olabilir, mide boşalmasını geciktirebilir (32).

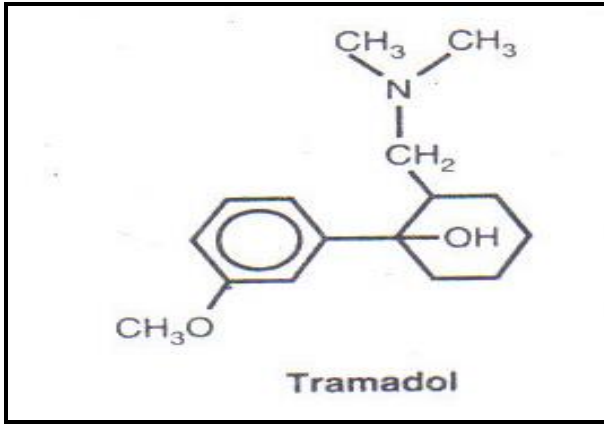
Fentanilin Diğer Etkileri

Fentanil cerrahiye karşı oluşan hormonal yanıtı düzenlemede morfinden daha etkilidir ve cerrahiye karşı oluşan hiperglisemik yanıtı önler ve kortizol ve GH (Growth Hormon) yanıtını halotandan daha iyi düşürebilir. Fentanilin stres yanıtı karşı oluşan hormonal değişiklikleri kontrol etmesindeki etkinliği doz bağımlıdır (2).

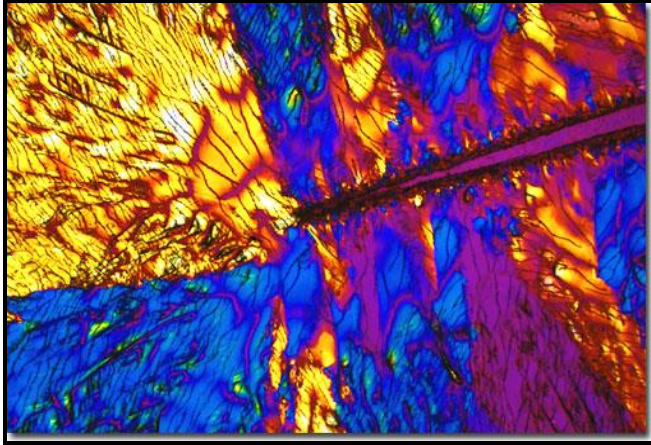
Fentanilin intrakraniyal basınç üzerine etkileri çelişkilidir. Fentanil anestezi indüksiyonu sırasında intraoküler basınçta oluşan artışları da önlemiştir. Fentanilin neden olduğu kaşıntı sıklıkla fasiyal kaşıntı şeklindedir fakat jenarilize hale de dönüşebilir (2).

Tramadol

Tramadol μ agonist aktiviteye sahip bir sikloheksanol derivesidir. Kodein'in sentetik 4-fenil-piperidin analogudur. 1970'in sonlarından beri postoperatif veya kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (34). Kimyasal yapısı şekil 2.2 de (35), moleküler yapısı ise resim 2.2 de görüldüğü gibidir (36).



Şekil 2.2. Tramadolün kimyasal yapısı



Resim 2.2. Tramadolün moleküler yapısı

Tramadolün Etki Mekanizması

Tramadol sentetik, iki ayrı etki etki mekanizmasına sahip santral etkili bir analjezik ajandır. Selektif olarak μ reseptörlerine bağlanır; δ -K reseptörlerine afinitesi çok

düşüktür (6). Analjezik etkinliğinin ancak %30'unun naloksan tarafından antagonize ediliyor olması başka bir etki mekanizmasının varlığını düşündürmektedir. Tramadol supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe etmektedir. Bu etki mekanizması sayesinde de ağrı iletimini yavaşlatmakta ve azaltmaktadır (7). Tramadol rasemik bir karışım olarak üretilmiştir ve iki enantiomeri vardır. (±)Tramadol ve (-) Tramadol. Bu enantiomerlerin farklı opioid reseptörlerine bağlanma ve monoamin geri alınımını inhibe etme özellikleri vardır (35). (±)-enantiomerin μ reseptörlerine afinitesi fazla olup serotonin geri alınımını daha fazla inhibe ederken, (-)-enantiomer noradrenalin geri alınımını inhibe etmektedir (37).

Tramadolün Farmakokinetik Özellikleri

Tramadol, tabletlerinin veya kapsüllerinin oral verilmesinden sonra hızla emilir. Plazmada 15-45 dakika içinde tespit edilir ve pik plazma seviyesine ortalama 2 saatte ulaşır. Tek doz alındığında biyoyararlanımı yaklaşık olarak %68 iken birden fazla kullanımlarında biyoyararlanım %90 lara ulaşmaktadır(6) Tramadolün yüksek bir doku afinitesi vardır. Dağılım volümü intravenöz enjeksiyonlarda 203 L, oral alımlarda 306 L dir ve %20 oranında proteinlere bağlanır (38).

Tramadol karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Genç erişkin gönüllülerde oral dozun yaklaşık %85'i metabolize olur. Sadece O-demetil tramadol isimli metaboliti farmakokolojik olarak aktiftir. Oral veya intravenöz uygulamalarda ortalama eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir. Oral dozun yaklaşık olarak % 90'ı böbrekler tarafından atılır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 2 kat artar. Karbamezepin ile birlikte kullanımında karaciğer enzim indüksiyonundan dolayı yarı ömrü azalır (39).

Tramadolün Dozajı ve Uygulaması

Deneysel ağrı modellerinde tek doz oral 100 mg tramadol ile oluşturulan antinosiseptif etkinin gücünün, hızlı enjeksiyonla intravenöz olarak verilen 1 gr parasetamolle aynı olduğu; ancak ağrı süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Çift kör kontrolü çalışmalarda oral 100 mg tramadolün plaseboya göre güçlü bir analjezi sağladığı gösterilmiştir. Maksimum etkisi ilacın verilmesinden 1-4 saat sonra ortaya çıkmakta ve 3-6 saat sürmektedir. Tramadolün iki enantiomeri de sinerjistik etki ile analjezi oluşturmaktadır (6).

Tramadol orta derecede ya da şiddetli ağrı tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Erişkinlerde ve adolosanlarda her 4-6 saatte bir 50-100 mg dozunda kullanılmalıdır. Maksimum doz günde 400 mg'ı aşmamalıdır. Oral ya da parenteral kullanılabilir. HKA (Hasta kontrollü analjezi) de önerilen dozu 100 mg bolusu takiben her 10-20 dakikada bir 50 mg maksimum doz 250 mg oluncaya kadar verilir. Daha sonra doz saatte 50-100 mg maksimum doz günlük 600 mg olacak şekilde ayarlanır. Karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Çocuklarda önerilen dozu başlangıç olarak 1-2 mg kg⁻¹ dir (36). Monoamino oksidaz (MAO) inhibitörü alan hastalarda, alkol, hipnotik, santral etkili analjezik, opioid zehirlenmelerinde kontrendikedir(6).

Tramadolün dengeli anestezide kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. Padmasuta tramadolün 1.5-2 mg kg⁻¹ bolus dozunu takiben gerektiğinde 10-20 mg tramadol ilavesiyle yeterli analjezi sağlandığını bildirmiştir. Rothhammer ve ark. kısa süreli minör jinekolojik cerrahide tramadolün 3.75-16.67 mg dk⁻¹ dozunda devamlı infüzyon şeklinde kullanılmasıyla, etkili bir postoperatif analjezi sağlanabileceğini bildirmişlerdir. (39).

Tramadolün Solunum Sistemine Etkisi

Opioid analjezikler solunum merkezinin CO₂'e hassasiyetini azaltarak etki gösterirler. Bu etki solunum hızında ve tidal volümde bir düşüşe ve alveolar CO₂ miktarında artışa yol açar. Tramadol opioidlerden farklı olarak önerilen dozlarda cerrahi geçiren erişkinlerde ve çocuklarda klinik olarak anlamlı olmayan solunum depresyonu yapar. Ancak doz aşıldığı zaman anlamlı solunum depresyonu meydana gelir (7). Tramadol tedavisi alan çocuklarda tramadol oksijen saturasyonunda anlamlı değişikliğe yol açmamıştır. Tramadol'ün inspiratuar-ekspiratuar oksijen farkına, end tidal CO₂ konsantrasyonuna, dakika volümüne ve solunum sayısına etkileri plasebo ile benzerdir (6).

Tramadolün Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tramadolün kalp hızı ve kan basıncına etkileri değişkendir ama bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir, enjeksiyondan 5-10 dakika sonra görülür ve geçicidir. Benzer olarak postoperatif dönemde de devamlı infüzyonda ya da hasta kontrollü analjezide kan basıncında ve kalp hızında klinik olarak anlamlı olmayan değişikliklere yol açmıştır (6).

Tramadolün Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Tramadol kolon motilitesini çok az etkilerken, üst gastrointestinal sistem motilitesine ve barsak düz kas tonusuna etkisi yoktur. Oddi sfinkterinde anlamlı bir etkisi yoktur ve zayıf spazmolitik özelliği vardır (40). Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında daha az kabızlığa yol açmaktadır (38). Mide pH'sı üzerine de etkilidir ve mide asit sekresyonunu azaltarak mide pH'sını arttırmaktadır (41).

Tramadolün Diğer Etkileri

Tramadol genellikle klinik kullanımda iyi tolere edilir. En çok görülen yan etkiler bulantı (% 6.1), sersemlik (% 4.6), yorgunluk (%2.3), terleme (%1.9), kusma (% 1.7),

ağız kuruluğu (%1.6) dur. Yan etkiler hastaların yaklaşık %15 inde meydana gelir. Diğer opioidlerden farklı olarak önerilen dozlarda solunum depresyonu yapmaz (39).

Sağlıklı gönüllülerde tramadol terlemeye neden olur, titreme eğiğini düşürür. Bu etkiler sadece parsiyel olarak naloksan tarafından geri çevrilir (7).

Tramadol'ün Klinik Etkinliği

Parantral ya da oral tramadol ortopedi, batın cerrahisi, kalp cerrahisi gibi çeşitli cerrahi girişimlerden sonra oluşan orta ya da ciddi postoperatif ağrının tedavisinde kullanılmaktadır. 4-6 saat içerisinde ağrının şiddetini %48.6-57,6 oranında azaltmaktadır. Tramadol tedavisi ile doz bağımlı olarak postoperatif titremenin de ciddiyetinde ve görülme sıklığında azalma görülmektedir.

50mg ve ya 100mg intravenöz tramadol'ün, 25mg veya 50mg dipyrone ile hasta kontrollü analjezide birlikte kullanımı 0.75mg veya 1.5mg prtramidden daha etkilidir. Tramadol'ün 10mg saat⁻¹ dozunda sürekli infüzyonunun günde 4 kez, 2mg parasetamolle kombinasyonu tek başına tramadolle sağlanan analjeziden daha üstün analjezik etki sağlar.

Tramadol günübirlik anestezide etkin bir postoperatif analjezi sağlar. Büyük çok merkezli yapılan bir çalışmada perioperatif oral ve intravenöz 100 mg tramadol ilk 24 saatlik dönemde intraoperatif 100 µgr fentanil-16mg kodein-1000 mg parasetamol kombinasyonundan daha üstün bir analjezi sağladığı gösterilmiştir. 91 hastada yapılan bir araştırmada 100 mg intraoperatif ve postoperatif tramadol, 500 mg naproksen sodyuma benzer bir analjezi sağlamıştır. 60 laparoskopik cerrahi hastasında, indüksiyonda yapılan 1.5 mg.kg⁻¹ dozundaki tramadol; 10mg intravenöz ketorolak ile karşılaştırıldığında, ketorolak'a üstün bir analjezi sağladığı gözlenmiştir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik komitesinin yazılı izni alındıktan sonra 1.09.2004 -1.04.2005 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroentorolojik cerrahi ameliyathanesinde genel anestezi altında elektif laparoskopik kolesistektomi ameliyatı planlanan 20-75 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II grubu 120 hasta dahil edildi.

Kardiovasküler, pulmoner, allerjik, renal hastalığı ve epilepsi hastalığı olanlar, bilinen gebelik ve gebelik şüphesi olanlar, 100 kilogramın üzerinde olan hastalar, laparoskopik başlayıp açık kolesistektomiye dönen hastalar, fentanil ve tramadol'e allerjisi olan hastalar, opioid alışkanlığı, bağımlılığı olan hastalar, MAO (Mono amino oksidaz) inhibitörü, SSRI (Selektif seratonin geri alım inhibitörü), Triptofan, Karbamezapin tipi ilaç kullanan hastalar, Kodein gibi narkotik analjezik kullanan hastalar ve zor entübasyon olan hastalar çalışma dışı tutuldular.

Preoperatif vizitte yazılı ve sözlü onamları alınan hastalara, 10 cm vizüel analog skala (VAS) kullanımı hakkında bilgi verilerek; ameliyat sonrası dönemde ağrılarını nasıl değerlendirecekleri ve tedavi edilecekleri anlatıldı.

Premedikasyonda 0.05 mg kg⁻¹ midozolam, 0.5 mg atropin uygulanarak ameliyat odasına alınan hastalara, 18-20 gauge'lik intravenöz kanülle damar yolu açıldı. 5-7 mg kg⁻¹ h⁻¹ hızla %0,9 luk NaCl solüsyonu infüze edildi. Standart monitorizasyon operasyon süresince D II derivasyonunda EKG, non invazif kan basıncı, pulse oksimetre ile SPO₂, kapnograf ile end tidal CO₂ monitorizasyonu yapıldı.

Hastaların bazal kalp hızı, non invaziv kan basıncı değerleri, solunum sayısı ve SPO₂ değerleri kaydedildi.

Hastaların yaş, kilo, cinsiyet, ASA değerleri, sigara ve alkol kullanım öyküleri, işlem öncesi VAS değerleri kaydedilerek rastgele Grup F_B (Fentanil Bolus), Grup F_i (Fentanil İnfüzyon), Grup T_B (Tramadol Bolus), Grup T_i (Tramadol İnfüzyon) gruplarına ayrıldı.

Grup F_B ve Grup F_i de, 2 µgr kg⁻¹ fentanil intravenöz yavaş olarak uygulandıktan 5 dakika sonra 1.5 mg kg⁻¹ propofol ve 0.6 mg kg⁻¹ rokuronium ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra %50 oksijen %50 hava karışımı içinde %1.5-2 den sevofluran idamesi ile MAC (Minimal Alveolar Konsantrasyon) değeri 1 olacak şekilde ayarlandı. F_i grubunda entübasyondan hemen sonra 0.5 µgr kg⁻¹ saat⁻¹ fentanil infüzyonuna başlandı ve infüzyon hasta solutulmaya başlayıncaya kadar devam etti. Her iki gruba da kas gevşetici ihtiyacı olduğunda 0.15 mg kg⁻¹ rokuronium ilavesi, uyanıklılık belirtileri varlığında (hipertansiyon, taşikardi, terleme, gözyaşı, pozitif pupil refleksi) 0.5 µgr kg⁻¹ fentanil ilavesi uygulandı.

Grup T_B ve Grup T_i de, 2 mg kg⁻¹ tramadol intravenöz yavaş olarak uygulandıktan 5 dakika sonra 1.5 mg kg⁻¹ propofol ve 0.6 mg kg⁻¹ rokuronium ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra %50 oksijen %50 hava karışımı içinde %1.5-2 den sevofluran idamesi ile MAC (Minimal Alveolar Konsantrasyon) değeri 1 olacak şekilde ayarlandı. T_i grubunda entübasyondan hemen sonra 0.5 mgr kg⁻¹ saat⁻¹ tramadol infüzyonuna başlandı ve infüzyon hasta solutulmaya başlayıncaya kadar devam etti. Her iki gruba da kas gevşetici ihtiyacı olduğunda 0.15 mg kg⁻¹ rokuronium ilavesi, uyanıklılık belirtileri varlığında (hipertansiyon, taşikardi, terleme, gözyaşı, pozitif pupil refleksi) 0.5 mgr kg⁻¹ tramadol ilavesi uygulandı.

Her 4 grupta da fasya kapatıldıktan sonra hasta solutulmaya başlandı. Hastaların solunumları döndükten sonra neostigmin ve atropin ile kas bloğu döndürüldü. Sevofluran kapatılarak hastaların refleksleri yeterli olduğunda ekstübe edildi. Derlenme odasına alınan hastalardan VAS değeri ≥ 5 olan hastalara analjezik olarak 1mg kg⁻¹ meperidin intramuskuler (i.m.) olarak uygulandı. Ağrısı geçmeyen

hastalara ise 75 mg diklofenak sodyum i.m. olarak ilave edildi. Bulantısı olan hastalara 10 mg i.v. metoklopramid uygulandı.

Hastaların entübasyon öncesi ölçümlerinde kalp hızı, non invaziv kan basıncı ve SPO₂ değerleri entübasyon sonrası ölçümlerde ise kalp hızı, non invazif kan basıncı değerleri, terleme, gözyaşı ve pupil reflekslerinin olup olmadığı kaydedildi. Sevofluran kapatıldıktan sonra göz açma süresi kaydedildi. Derlenme odasındaki dönemde ise kalp hızı, non invaziv kan basıncı değerleri, solunum sayısı ölçüldü, VAS değerleri, analjezik ve antiemetik ihtiyacı kaydedildi.

Ölçüm zamanları bazal (tb), analjezik ilaç verildikten 5 dakika sonra (tiö), indüksiyondan hemen sonra (tis), entübasyon sonrası 1. dakika (te1), 3. dakika (te3), 5. dakika (te5), 10. dakika (te10), 20. dakika (te20), 30. dakika (te30), 40. dakika (te40), 50. dakika (te50), 60. dakika (te60), 70. dakika (te70), ekstübasyon sonrası (tek) olarak belirlendi. Derlenme odasında ise 5. dakika (td5), 15. dakika (td15), 30. dakika (td30), 60. dakika (td60) olarak belirlendi.

Elde edilen veriler kodlanarak SPSS for Windows 10.01 ortamında bilgisayara kaydedildi. 4 farklı grubun ölçümle belirlenmiş değişkenlerinin ortalamaları parametrik verilerde ANOVA (analysis of variance), non parametrik verilerde ise Kruskal Wallis varyans analizi kullanılarak hesaplandı. Aynı grubun farklı zamanlarındaki ölçümlerinde parametrik verilerde tekrarlanan ölçüm varyans analizi, non parametrik verilerde Fridman testleri kullanıldı. ANOVA, Kruskal Wallis, tekrarlanan ölçüm varyans analizi, Fridman testleri sonrasında fark bulunduğu durumlarda bu farkın hangi ikiliden kaynaklandığı Post Hoc çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Ölçümle belirlenmiş değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bütün testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Olgular cinsiyet, yaş, kilo, ASA değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Demografik özellikler.

	GRUP F _B	GRUP F _i	GRUP T _B	GRUP T _i
Olgu Sayısı	30	30	30	30
Cinsiyet (erkek/kadın)	7/23	8/22	9/21	8/22
Yaş (yıl)	51.86±13.07	52.10±13.91	50.16±12.73	51.26±14.23
Kilo (kg)	73.73±12.66	73.16±11.15	75.33±12.57	74.86±12.08
ASA(ASA I/ ASA II)	19/11	20/10	21/9	19/11

± : standart sapma (SS)

Olguların ameliyat ve anestezi süreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Ameliyat ve anestezi süreleri.

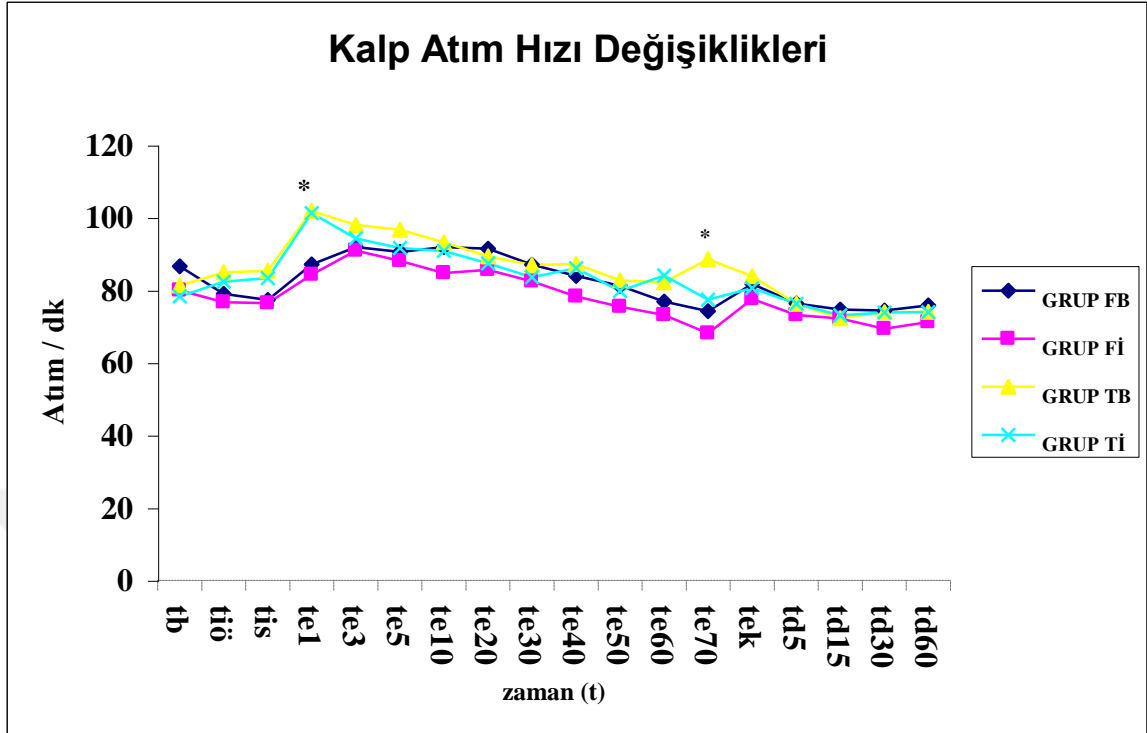
	GRUP F _B	GRUP F _i	GRUP T _B	GRUP T _i
Ameliyat süresi(dakika)	46.00±17.32	50.70±18.83	47.10±21.91	52.26±19.95
Anestezi süresi(dakika)	55.43±17.28	61.36±19.68	56.20±20.93	61.73±18.92

± : standart sapma (SS)

KALP ATIM HIZI (KAH)

Entübasyon sonrası 1. dakikada (te1) kalp hızı değerleri, giriş değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında Grup T_B ve T_i deki artış, Grup F_B ve F_i deki artışa oranla daha fazlaydı ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.1.).

Entübasyon sonrası 70. dakikada (te70) Grup T_B de kalp hızı değerlerinde daha önceki ölçümlerine göre artış meydana geldi. Bu artış kendi içinde tekrarlayan ölçümlerine göre anlamlı değilken ($p>0.05$), Grup F_B-F_i ve T_i ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.1.).



tb: bazal, tiö: analjezik ilavesinden 5 dakika sonra, tis: induksiyondan hemen sonra, te1: entübasyon sonrası 1. dakika, te3: entübasyon sonrası 3. dakika, te5: entübasyon sonrası 5. dakika, te10: entübasyon sonrası 10. dakika, te20: entübasyon sonrası 20. dakika, te30: entübasyon sonrası 30. dakika, te40: entübasyon sonrası 40. dakika, te50: entübasyon sonrası 50. dakika, te60: entübasyon sonrası 60. dakika, te70: entübasyon sonrası 70. dakika, tek: ekstübasyon sonrası, td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

* İstatistiksel olarak anlamlı artış $p < 0.05$.

Grafik 4.1. Grupların kalp atım hızı değişiklikleri.

SİSTOLİK ARTER BASINCI (SAB)

Analjezik ilavesinden 5 dakika sonra (tiö) yapılan ölçümde, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında Grup F_B ve F_i de sistolik arter basıncında azalma meydana gelirken; Grup T_B ve T_i de artış meydana geldi. Bu dört grup karşılaştırıldığında sadece Grup F_B de meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Grafik 4.2.).

İndüksiyondan hemen sonra (tis) alınan ölçümler, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında sistolik arter basınç değerlerinde her dört grupta da azalma

meydana geldi. Ancak sistolik arter basıncındaki bu azalma Grup F_B ve F_i de Grup T_B ve T_i'ye göre daha anlamlıydı ($p<0.01$) (Grafik 4.2.).

Entübasyon sonrası 1. dakikada (te1) alınan ölçümler, (tis) de alınan ölçümlerle karşılaştırıldığında sistolik arter basınç değerlerinde her dört grupta da artış meydana geldi. Ancak sistolik arter basıncındaki bu artış Grup T_B ve T_i de, Grup F_B ve F_i'ye göre daha fazlaydı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.2.).

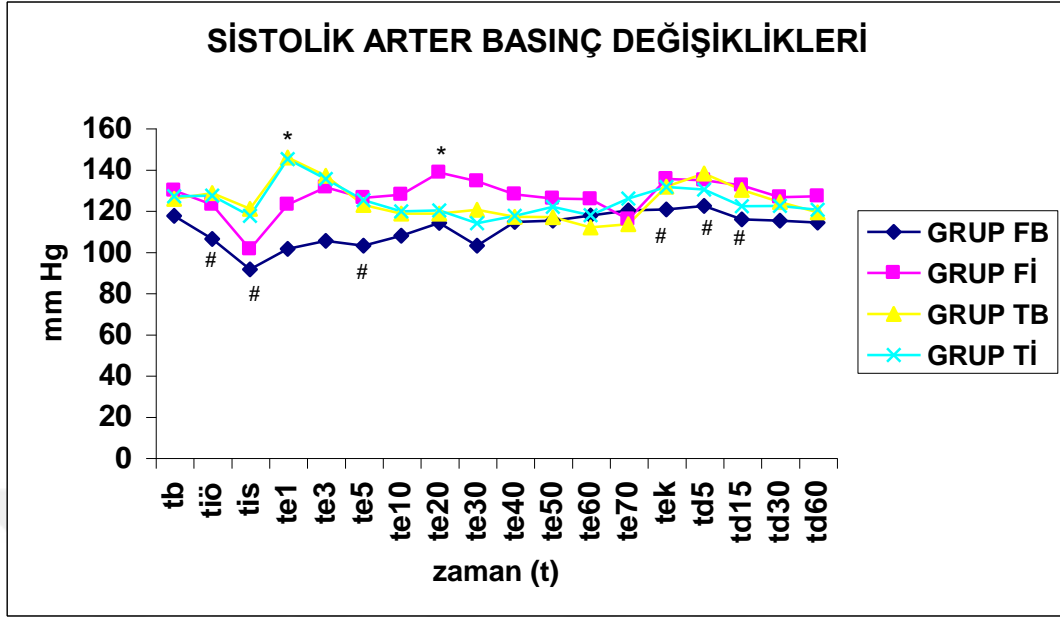
Entübasyon sonrası 3. ve 5. dakikalarda (te3,te5) alınan ölçümler de sistolik arter basıncı değerleri bazal değerlerine yaklaşırken, Grup F_B de sistolik arter basıncı değerleri diğer üç gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,01$). Entübasyon sonrası 10. dakikada (te10), Grup F_B nin sistolik arter basıncı değerleri sadece Grup F_i den alınan ölçümden anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$) (Grafik 4.2.).

Entübasyon sonrası 10. ve 20. dakikalarda (t10,t20) alınan ölçümler de sistolik arter basıncı değerleri Grup F_i de diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$) (Grafik 4.2.).

Ekstübasyon sonrası alınan ölçümlerde (tek) sistolik arter basıncı değerleri ekstübasyon öncesi ölçümlerine göre daha yüksekti. Grup F_B sistolik arter basıncında Grup F_i ye göre daha az bir artış meydana geldi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Grafik 4.2.).

Derlenme odasında alınan 5. dakikadaki ölçümde (td5), sistolik arter basıncı değerleri Grup F_B de, Grup F_i ve T_B'ye göre, Grup T_i de ise Grup F_i ve T_B den daha düşüktü ve düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Grafik 4.2.).

Derlenme odasında alınan 15. dakikadaki ölçümde (td15), sistolik arter basıncı değerleri Grup F_B de Grup F_i ,T_B, T_i 'ye göre, Grup T_i de ise Grup F_i ,T_B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü ($p<0,05$) (Grafik 4.2.).



tb: bazal, tiö: analjezik ilavesinden 5 dakika sonra, tis: indüksiyondan hemen sonra, te1: entübasyon sonrası 1. dakika, te3: entübasyon sonrası 3. dakika, te5: entübasyon sonrası 5. dakika, te10: entübasyon sonrası 10. dakika, te20: entübasyon sonrası 20. dakika, te30: entübasyon sonrası 30. dakika, te40: entübasyon sonrası 40. dakika, te50: entübasyon sonrası 50. dakika, te60: entübasyon sonrası 60. dakika, te70: entübasyon sonrası 70. dakika, tek: ekstübasyon sonrası, td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

* :İstatistiksel olarak anlamlı artış $p < 0.05$. # : İstatistiksel olarak anlamlı azalma $p < 0.05$.

Grafik 4.2. Grupların sistolik arter basınç değişiklikleri

DİASTOLİK ARTER BASINCI (DAB)

Analjezik ilavesinden 5 dakika sonra (tiö) yapılan ölçümde, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında Grup F_B, F_I ve T_I de diastolik arter basıncında azalma meydana gelirken; Grup T_B ve de artış meydana geldi. Bu dört grup karşılaştırıldığında sadece Grup F_B de diastolik arter basıncında meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Grafik 4.3.).

İndüksiyondan hemen sonra (tis) alınan ölçümler, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında diastolik arter basınç değerlerinde her dört grupta da azalma meydana geldi. Ancak diastolik arter basıncındaki bu azalma Grup F_B ve F_I de Grup T_B ve T_I'ye göre daha anlamlıydı ($p < 0.01$) (Grafik 4.3).

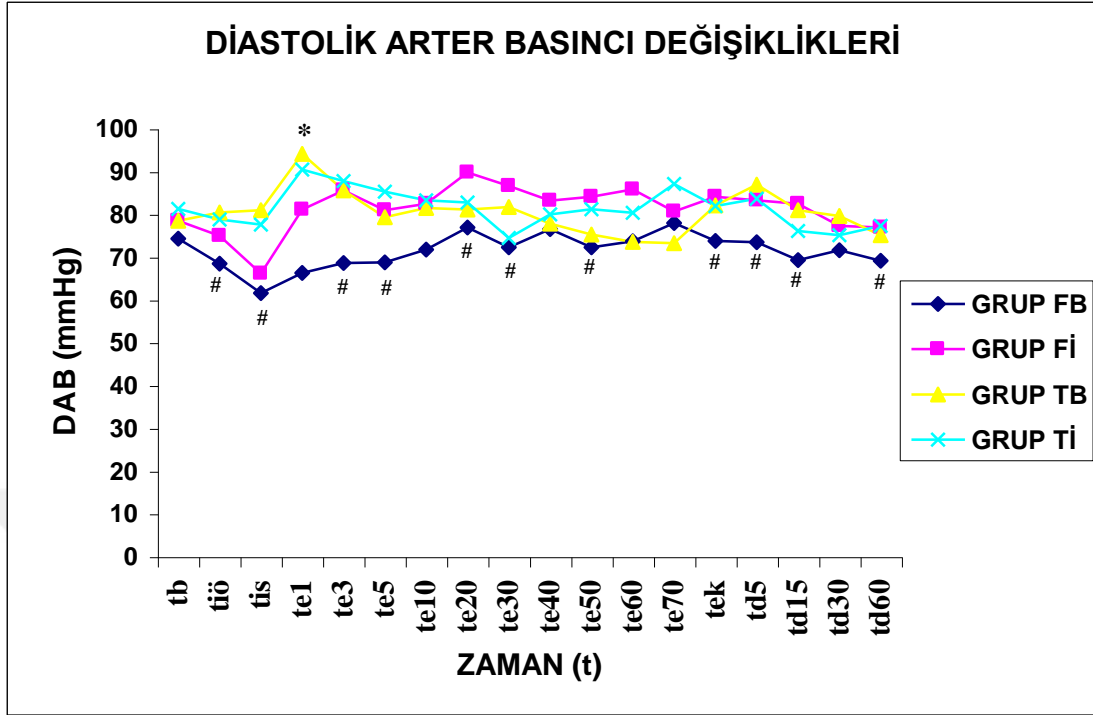
Entübasyon sonrası 1. dakikada (te_1) alınan ölçümler (tis) de alınan ölçümlerle karşılaştırıldığında diastolik arter basınç değerlerinde her dört grupta da artış meydana geldi. Ancak bu artış Grup T_B ve T_i de, Grup F_B ve F_i den, Grup F_i de ise Grup F_B den daha fazlaydı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.3.).

Entübasyon sonrası 3, 5 ve 20. dakikalarda (te_3 , te_5 , te_{20}) alınan ölçümlerde diastolik arter basınç değerleri bazal değerlerine yaklaşırken Grup F_B de diastolik arter basınç değerleri Grup F_i den daha düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$) (Grafik 4.3.).

Entübasyon sonrası 30. dakikada (te_{30}) alınan ölçümlerde diastolik arter basınç değerleri Grup F_B ve T_i de, Grup F_i den daha düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.3.).

Entübasyon sonrası 50. dakikada (te_{50}) ve ekstübasyon sonrasında alınan ölçümlerde diastolik arter basınç değerleri Grup F_B de, Grup F_i den daha düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.3.).

Derlenme odasında 5, 15 ve 60. dakikalarda (td_5 , td_{15} , td_{60}) alınan ölçümlerde diastolik arter basınç değerleri Grup F_B de, Grup F_i , T_B ve T_i daha düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.3.).



tb: bazal, tiö: analjezik ilavesinden 5 dakika sonra, tis: indüksiyondan hemen sonra, te1: entübasyon sonrası 1. dakika, te3: entübasyon sonrası 3. dakika, te5: entübasyon sonrası 5. dakika, te10: entübasyon sonrası 10. dakika, te20: entübasyon sonrası 20. dakika, te30: entübasyon sonrası 30. dakika, te40: entübasyon sonrası 40. dakika, te50: entübasyon sonrası 50. dakika, te60: entübasyon sonrası 60. dakika, te70: entübasyon sonrası 70. dakika, tek: ekstübasyon sonrası, td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

* :İstatistiksel olarak anlamlı artış $p < 0.05$ # : İstatistiksel olarak anlamlı azalma $p < 0.05$.

Grafik 4.3. Grupların diastolik arter basınç değişiklikleri.

ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB)

Analjezik ilavesinden 5 dakika sonra (tiö) yapılan ölçümler, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında Grup F_B ve F_i de ortalama arter basıncında azalma meydana gelirken; Grup T_B ve T_i de artış meydana geldi. Bu dört grup karşılaştırıldığında sadece Grup F_B de meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Grafik 4.4).

İndüksiyondan hemen sonra (tis) alınan ölçümler, bazal değerleri ile karşılaştırıldığında ortalama arter basınç değerlerinde her dört grupta da azalma meydana geldi. Ancak ortalama arter basıncındaki bu azalma Grup F_B ve F_i de Grup T_B ve T_i 'ye göre daha anlamlıydı ($p < 0.01$) (Grafik 4.4).

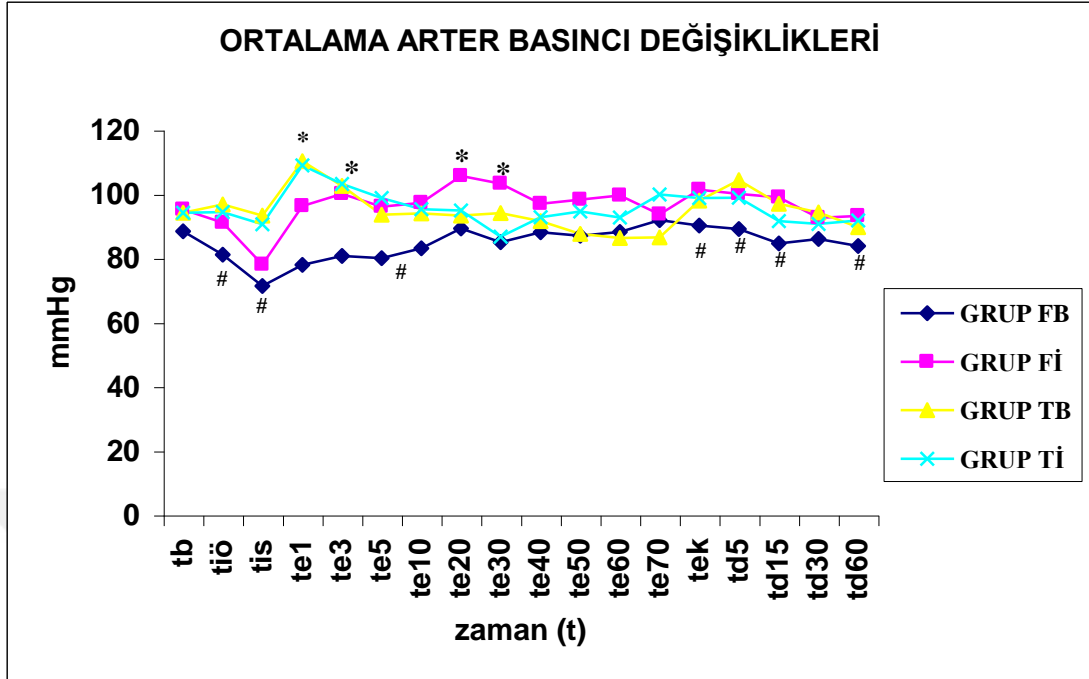
Entübasyon sonrası 1 ve 3. dakikalarda (te_1 , te_3) alınan ölçümler, (tis) de alınan ölçümlerle karşılaştırıldığında ortalama arter basınç değerlerinde her dört grupta da artış meydana geldi. Ancak bu artış Grup F_i , T_B ve T_i de Grup F_B 'ye göre daha fazlaydı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.4.).

Entübasyon sonrası 3 ve 5. dakikalarda (te_3 , te_5) alınan ölçümlerde ortalama arter basınç değerleri bazal değerlerine yaklaşırken, Grup F_B de alınan ölçümler diğer 3 gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$) (Grafik 4.4.).

Entübasyon sonrası 10 ve 20. dakikalarda (te_{10} , te_{20}) alınan ölçümlerde ortalama arter basınç değerleri Grup F_i de diğer gruplardan daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$) (Grafik 4.4.).

Ekstübasyon sonrasında (tek) alınan ölçümlerde ortalama arter basınç değerlerinde dört grupta da artış meydana geldi. Ancak bu artış Grup F_i de Grup F_B 'ye göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.05$) (Grafik 4.4.).

Derlenme odasında 5, 15 ve 60. dakikalarda (td_5 , td_{15} , td_{60}) alınan ölçümler de ortalama arter basınç değerleri diğer üç grupla karşılaştırıldığında Grup F_B de daha düşüktü, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.4.).



tb: bazal, tiö:analjezik ilavesinden 5 dakika sonra, tis: induksiyondan hemen sonra, te1: entübasyon sonrası 1. dakika, te3: entübasyon sonrası 3. dakika, te5: entübasyon sonrası 5. dakika, te10: entübasyon sonrası 10. dakika, te20: entübasyon sonrası 20. dakika, te30: entübasyon sonrası 30. dakika, te40: entübasyon sonrası 40. dakika, te50: entübasyon sonrası 50. dakika, te60: entübasyon sonrası 60. dakika, te70: entübasyon sonrası 70. dakika, tek: ekstübasyon sonrası , td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

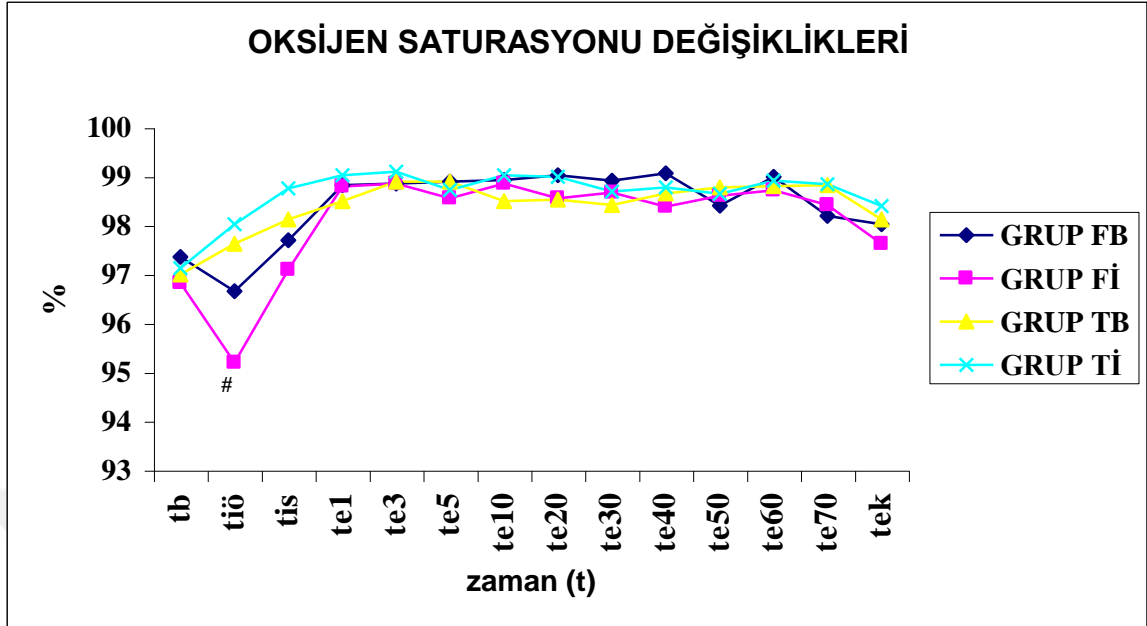
* :İstatistiksel olarak anlamlı artış $p<0.05$. # : İstatistiksel olarak anlamlı azalma $p<0.05$.

Grafik 4.4. Grupların ortalama arter basınç değişiklikleri.

OKSİJEN SATURASYONU (SpO_2)

Analjezik ilavesinden 5 dakika sonra t(iö) yapılan ölçümler, bazal değerleri (tb) ile karşılaştırıldığında Grup F_B ve F_i de oksijen saturasyonu değerlerinde azalma meydana gelirken; Grup T_B ve T_i de artış meydana geldi. Bu dört grup karşılaştırıldığında sadece Grup F_B de meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) (Grafik 4.5.).

Ekstübasyon sonrasında (tek) alınan ölçümler daha önceki ölçümler ile karşılaştırıldığında dört grupta da oksijen saturasyonu değerlerinde azalma meydana geldi. SpO_2 değerleri Grup T_B ve T_i de daha yüksekti. Ancak 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Grafik 4.5.).



tb: bazal, tiö:analjezik ilavesinden 5 dakika sonra, tis: indüksiyondan hemen sonra, te1: entübasyon sonrası 1. dakika, te3: entübasyon sonrası 3. dakika, te5: entübasyon sonrası 5. dakika, te10: entübasyon sonrası 10. dakika, te20: entübasyon sonrası 20. dakika, te30: entübasyon sonrası 30. dakika, te40: entübasyon sonrası 40. dakika, te50: entübasyon sonrası 50. dakika, te60: entübasyon sonrası 60. dakika, te70: entübasyon sonrası 70. dakika, tek: ekstübasyon sonrası
 #: İstatistiksel olarak anlamlı azalma $p < 0.05$.

Grafik 4.5. Grupların oksijen saturasyonu değişiklikleri

Gaz Kapanınca Göz Açma Süreleri

Gazlar kapanınca göz açma süresi Grup F_B ve F_i de Grup T_B ve T_i 'ye göre daha kısa olmasına rağmen dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.Grupların gaz kapanınca ortalama göz açma süreleri

	GRUP F_B	GRUP F_i	GRUP T_B	GRUP T_i
Göz açma süresi (dk)	8.60±3.28	9.93±3.75	10.03±3.36	10.23±2.93

± : standart sapma (SS)

İntraoperatif Analjezik Tüketimi

İntraoperatif analjezik tüketimi açısından gruplar karşılaştırıldığında Grup F_B ile Grup T_B arasında ve Grup F_i ile Grup T_i arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$). Grup F_B ve Grup T_B nin analjezik tüketimi Grup F_i ve Grup T_i den

daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) Grup T_B ve T_i de kas gevşetici ihtiyacı Grup F_B ve F_i den daha fazlaydı ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Grupların intraoperatif analjezik tüketimi.

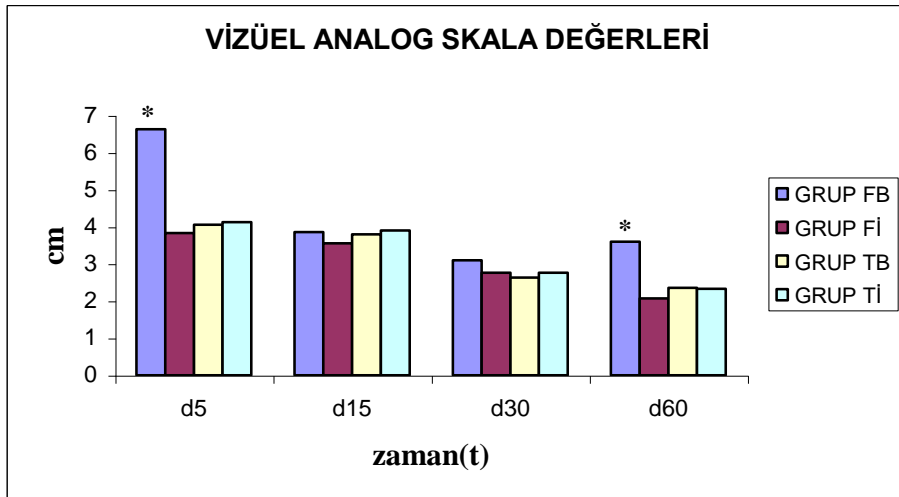
	GRUP F_B	GRUP F_i	GRUP T_B	GRUP T_i
İntraoperatif analjezik tüketimi	8.13±16.80 [#]	40.58±26.50	9.06±17.22 [#]	33.10±13.89
İntraoperatif kas gevşetici ihtiyacı(n)	4	2	8*	10*

± : standart sapma (SS) #. Gruplar arası istatistiksel anlamlı azalma ($p<0,05$). * : Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı artış $p<0.05$.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Derlenme odasında 5.dakikada (td5), gruplar arası VAS skorları karşılaştırıldığında Grup F_i , T_B ve T_i de VAS skorları düşükken, Grup F_B de yüksekti. Grup F_B ile Grup F_i arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Grafik 4.6.).

Derlenme odasında 60.dakikada (td60), gruplar arası VAS skorları karşılaştırıldığında Grup F_i , T_B ve T_i de VAS skorları düşükken, Grup F_B de anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$) (Grafik 4.6.).



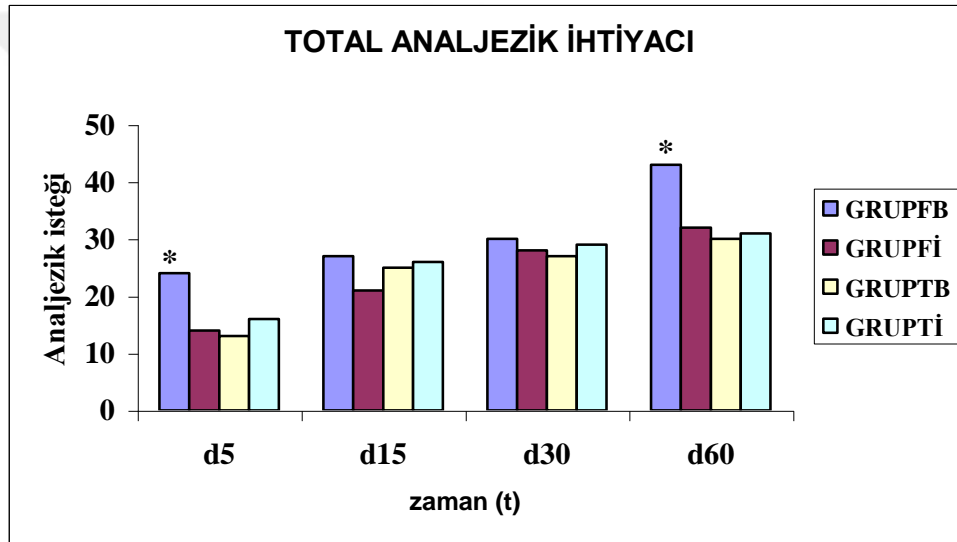
td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

* : Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı artış $p<0.05$.

Grafik 4.6. Grupların vizüel analog skala değerleri

Postoperatif Analjezik İhtiyacı Ve Tüketimi.

Derlenme odasında 5. dakikada (d5), analjezik ihtiyaçları açısından gruplar karşılaştırıldığında analjezik ihtiyacı olan toplam hasta sayısı Grup F_B de diğer üç gruptan anlamlı derecede fazlaydı (p<0.05). Derlenme odasında 60. dakikada (td60), analjezik ihtiyaçları açısından gruplar karşılaştırıldığında analjezik ihtiyacı olan toplam hasta sayısı Grup F_B de diğer 3 gruptan anlamlı biçimde fazlaydı (p<0.05). (Grafik 4.6.).



td5: derlenme odasında 5. dakika, td15: derlenme odasında 15. dakika, td30: derlenme odasında 30. dakika, td60: derlenme odasında 60. dakika.

* :İstatistiksel olarak anlamlı artış p<0.05.

Grafik 4.7. Grupların derlenme odasında total analjezik ihtiyacı

Yan Etkiler

Hastalarda preoperatif dönemde Grup F_B ve F_i de fentanil ilavesi sonrası bulantı olmazken, Grup T_B de tramadol ilavesi sonrası üç, Grup T_i de ise iki hastada bulantı oldu ve bulantıları metoklopramid uygulaması ile geçti. Gene preoperatif dönemde induksiyondan sonra Grup F_B ve F_i de eritamatöz döküntüler görülmezken, Grup T_B de iki, Grup T_i de ise üç hastada eritamatöz döküntü oluştu. Bu hastalara i.v. olarak antihistaminik uygulandı.

Postoperatif dönemde görülen yan etkiler açısından gruplar arasında fark yoktu. (p>0.05) (tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Postoperatif yan etkiler

	GRUP F_B	GRUP F_i	GRUP T_B	GRUP T_i
Bulantı	12	14	8	5
Başdönmesi	3	7	4	2
Terleme	0	1	0	0
Titreme	0	0	1	1



5. TARTIŞMA

Laparoskopik kolesistektomi ameliyatları günübürlük anestezinin sıklıkla uygulandığı cerrahi girişimlerdir. Hastanede kalış süresinin kısa olması ve buna bağlı olarak da maliyetin az olması gibi avantajları vardır. Günübürlük cerrahide kullanılacak anestezi ajan hızlı ve kolay bir indüksiyon, etkin bir intraoperatif amnezi ve analjezi sağlamalı, derlenmesi kısa, yan etkileri az ve maliyeti ucuz olmalıdır (42). Etkinin hızlı başlayıp, çabuk bittiği anestezi ajanlar hızlı bir derlenme sağlarken, yeterli postoperatif analjezi sağlayamamaktadırlar. Bu ajanların kullanımı postoperatif ağrıya önceden müdahale etme konusunda anestezisti zorlamaktadır. (43).

Anestezi idamesinde analjezik özelliklerinden yararlanan N₂O'un bulantı, kusmaya eğilim yaratması ve barsak lümenine diffüze olarak abdominal distansiyona yol açması nedeniyle laparoskopik cerrahide kullanımı tartışmalıdır. (3,4,5). N₂O'in kullanılmaması, analjezi sağlayacak intraoperatif opioid ihtiyacını arttırmaktadır.

Sentetik bir opioid olan fentanilin intraoperatif olarak kullanılan dozu artıkça solunumu baskılayıcı etkisi de artmakta, bu da ekstübasyonu planlanan hastalarda ciddi bir sorun oluşturmaktadır (2). Tramadol hem zayıf bir opioid agonisti, hem de monoamin nörotransmitter geri alım inhibitörüdür. Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlar (6). Etki şekli sadece opioid reseptörleri ile olmadığı için, postoperatif dönemde opioid yan etki riski belirgin derecede düşüktür. Özellikle solunum merkezi baskılanması çok azdır (7).

Çalışmamızda, analjezik ilavesinden 5 dakika sonraki dönemde bazal değerleri ile karşılaştırıldığında fentanil gruplarında (F_B-F_i) kalp atım hızında (KAH), sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama arter (OAB) basınçlarında azalma meydana gelirken, tramadol gruplarında (T_B-T_i) artış meydana gelmiştir. Bu dönemde sadece F_B grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,01). Tramadol grubunda tansiyon ve nabız değerlerinde meydana gelen bu artışı tramadolün opioid benzeri etkileri yanında özellikle noradrenalin, serotonin başta olmak üzere monoamin geri alımını inhibe etmesine bağlayabiliriz

Bigat ve ark. indüksiyondan 5 dakika önce bir gruba i.v 2 mg kg⁻¹ tramadol, diğer gruba ise i.v. 2 µg kg⁻¹ fentanil uygulamışlar ve entübasyon ve ekstübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı karşılaştırmışlar. Analjezik ilavesinden 5 dakika sonra fentanil grubunda SAB, DAB, OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır (44). Bizim çalışmamızdaki fentanil uyguladıktan 5 dakika sonraki sonuçlarımız da bu çalışma ile benzerdi.

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda postoperatif dönemde hastalara 100 mg veya 1.5 mg kg⁻¹ i.v. tramadol uygulamışlar ve takiben tramadolün kalp hızı ve kan basıncı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Tramadolün hemodinamik etkilerinin uygulanmasından sonraki ilk 5-10 dakikalık dönem içinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Kan basıncında 6-9 mm Hg lık bir artış saptamışlar ve bu artışın değişken ve geçici olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (39). Bizim tramadol uyguladıktan 5 dakika sonraki sonuçlarımız da bu çalışmaların bulguları ile benzerdi.

İndüksiyondan hemen sonra alınan ölçümlerde hem fentanil gruplarında hem de tramadol gruplarında SAB, DAB, OAB da azalma meydana geldi ancak sadece fentanil gruplarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). İndüksiyon döneminde propofol ve kas gevşeticilerin hipotansif etkileri tramadol gruplarında semptomimetik etki ile kısmen korunmuş olsada, fentanil gruplarında bu durum korunamadı.

Benzer biçimde Besler ve ark 3 mg kg⁻¹ tramadol ve serum fizyolojik uyguladığı ve 5 mg kg⁻¹ tiyopental ve 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum ile indüksiyon yaptıkları çalışmalarında (45) ve Tuncer ve ark. 1.5 mg kg⁻¹ tramadol, 5 mg kg⁻¹ tiyopental ve 1.5 mg kg⁻¹ süksünilkolin kullanarak indüksiyon yaptıkları çalışmalarında (46) SAB, DAB, OAB değerlerinde anlamlı değişiklikler saptamamışlardır.

Çalışmamızda entübasyon sonrası 1.dakikada KAH, SAB, DAB ve OAB da dört grupta da artış meydana gelmiştir. Tramadol gruplarındaki artış fentanil grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.01). Bu da tramadolün

entübasyona refleks yanıtı baskılamada fentanile göre yetersiz olduğunu düşündürmüştür.

Benzer biçimde Van den Berg ve ark. induksiyondan hemen önce sırasıyla plasebo veya 3 mg kg^{-1} tramadol veya 0.3 mg kg^{-1} nalbufin veya 1.5 mg kg^{-1} meperidin vererek laringoskopi ve entübasyona kardiyovasküler yanıtı araştırdıkları çalışmada, en çok kalp hızı ve kan basıncında artışa plasebo grubunu takiben tramadol grubunun sebep olduğunu ve tramadolün, entübasyona refleks kronotropik ve inotropik etkiyi baskılayamadığını göstermişlerdir (47). Pang ve ark induksiyondan hemen önce bir gruba $3 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil veya diğer gruba 3 mg kg^{-1} tramadol uygulayarak yaptıkları çalışmada induksiyon ve entübasyon sonrası hemodinamik değişiklikleri kaydetmişler. Laringoskopi ve entübasyon sonrası kalp atım hızında yükselmenin tramadol grubundan daha fazla olduğunu ve iki grup arasında farkın anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Entübasyon sonrası SAB, DAB, OAB ölçümlerinin her iki grupta da yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tiyopental induksiyonundan hemen önce verilen 3 mg kg^{-1} tramadolün hemodinamik verilerde yükselmeyi önlemede fentanilden daha iyi olmadığı sonucuna varmışlardır (48). Bizim çalışmamızda da entübasyon sonrası elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalarla benzerdi.

Çalışmamızda ekstübasyona kadar olan dönemde KAH, SAB, DAB, OAB her dört grupta da bazal değerlerine yakın seyretti. Sadece T_B grubunda entübasyonun 70. dakikasında KAH da anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Ameliyat sürelerini incelediğimizde 70. dakikanın sevofluran idamesinin kesilip, anestezinin yüzeyelleştiği ve ekstübasyona hazırlandığı dönem olduğu gözlemlendi. Sevofluranın etkisinin ortadan kalkmasıyla F_B grubu hemodinamik etkileri tek başına baskılamakta yeterli iken T_B grubunun bu hemodinamik etkileri tek başına baskılamakta yetersiz kaldığı gözlemlendi. Ekstübasyon sonrasında dört grupta da SAB, DAB, OAB değerleri ekstübasyon öncesine göre yüksek olsa da F_B grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktü ($p<0.05$).

Derlenme odasındaki ölçümlerde F_B grubunda DAB, OAB değerlerinin F_I ye oranla daha düşük olması, F_B grubunda daha çok analjezik ihtiyacının olmasına ve

uygulanan meperidinin tansiyon deęerlerinde dūřuklūęe neden olmasına baęlandı. T_i grubunda ilk 15 dakikalık periyodda SAB deęerlerinin dięer gruplardan anlamlı bięimde daha dūřuk olmasını tramadolūn etkisinin devam etmesine ve infūzyon uygulaması ile daha kararlı bir durum saęlamasına baęlanabilir.

Analjezik ilavesinden 5 dakika sonraki dōnemde oksijen saturasyonu (SpO₂) deęerleri bazal deęerleri ile karřılařtırıldıęında fentanil gruplarında tramadol gruplarına gōre daha dūřuktū ve bu dūřuklūk istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Ekstūbasyon sonrasında ise tramadol gruplarında SpO₂ deęerleri daha yūksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı deęildi. Fentanil, solunumu tramadole gōre anlamlı Őekilde baskılasa da bu deęer her iki dōnemde de desatūrasyon deęerlerinin ūstūndeydi.

Benzer Őekilde Tarkkila ve ark. plasebo, 0.6 mg kg⁻¹ tramadol ve oksikodon vererek solunuma etkilerini araştırdıkları ęalıřmalarında oksikodonun solunumu anlamlı derecede baskılamak, tramadolūn bu dozundaki etkilerini plasebo grubuyla benzer bulduklarını bildirmişlerdir (49). Tarradel ve ark. postoperatif dōnemde plasebo, 100 mg meperidin ve 100 mg tramadolun analjezik ve solunum sistemine etkilerini araştırdıkları ęalıřmada meperidinin sedasyon ve solunum depresyonu yaptığını ama tramadolūn solunum depresyonu yapmadığını gōstermişlerdir (50).

Intraoperatif kas gevřetici ve analjezik ihtiyaęları karřılařtırıldıęında kas gevřetici ihtiyaęı tramadol gruplarında, kullanılan analjezik miktarı ise infūzyon gruplarında daha yūksekti (p<0.05). Ameliyat sūreleri arasında anlamlı fark olmamasına raęmen kas gevřetici ihtiyaęının tramadol gruplarında anlamlı yūksek bulunması aynı MAC deęerlerinde tramadolūn fentanil kadar yeterli sinerjistik etki gōsterememesine baęlandı. Intraoperatif analjezik kullanımının infūzyon gruplarında yūksek olması analjezik infūzyon protokolūne baęlandı. Ameliyat sūreleri ęok uzun olmadıęı ięin bolus gruplarında kullanılan bařlangıę dozlarının infūzyon protokol dozlarının altında kalmasına baęlı olabileceęi dūřūnūldū.

Göz açma süreleri açısından grupları karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel fark olmasada ($p>0.05$) göz açma süresi Grup F_B de en düşüktü. Grup F_i de, Grup F_B den yüksek olması Grup F_i de fentanilin daha fazla tüketilmesine ve fentanilin birikici etkisinden dolayı sedasyon oluşturmaya bağlanabilir. Tramadol gruplarında ise göz açma süreleri fentanil gruplarına göre daha yüksekti. Bu durum ağrının fentanil gruplarına oranla, tramadol gruplarında daha az olmasından kaynaklanan rahatlamaya bağlandı. Bir diğer olası neden de tramadol gruplarında analjezik ilavesi sonrası bulantı gelişmesi üzerine Grup T_B de üç Grup T_i de ise iki hastaya metoklopramid ilavesi yapılması, ya da tramadol gruplarında indüksiyon sonrası eritamatöz döküntü gelişmesi üzerine Grup T_B de iki, Grup T_i de ise üç hastaya antihistaminik ilavesi yapılması ile gerek antiemetik, gerekse antihistaminik ilacın sedasyon yapıcı etkileri olabilir.

Benzer şekilde Pang ve ark. hasta kontrollü analjezide mililitresinde 20 mg tramadol veya 20 mg tramadol + metoklopramidi karşılaştırdıkları çalışmalarında tramadol'e metoklopramid ilavesinin bulantı, kusma insidansını azaltırken sedasyon insidansını arttırdığını göstermişlerdir (51).

Hastalar derlenme odasına geldiklerinde ve derlenme odasında 60. dakika takiplerinde VAS değerleri, Grup F_B de diğer üç gruptan anlamlı derece yüksekti ($p<0.05$). Bununla paralel olarak ilk analjezik ihtiyacı ve 60 dakikalık süre sonunda total analjezik ihtiyacı Grup F_B de diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Grup F_i de intraoperatif analjezik tüketimi en fazla olduğu için derlenme odasındaki ilk VAS değeri en düşük olmasına rağmen 60 dakikalık süre sonunda tüketilen toplam analjezik miktarı tramadol gruplarından daha fazlaydı. Derlenme odasındaki ilk VAS değerleri ve ilk analjezik ihtiyacı Grup T_B de Grup T_i ye nazaran daha düşük olmasına rağmen 60 dakikalık süre sonunda toplam analjezik ihtiyaçları birbirine çok yakındı. Tramadol infüzyonunun etkisinin maksimum olması için intraoperatif total analjezik tüketiminin üzerinden yaklaşık bir saatlik bir süre geçmesi gerekmiştir. Bu bulgular ışığında fentanilin preoperatif kullanımının tramadolla karşılaştırıldığında tek başına ağrıyı baskılamada tramadolden daha iyi olmadığını ve preemptif özelliğinin olmadığı saptandı. Tramadolün ise preoperatif

kullanımının postoperatif ağrıyı baskılamada daha iyi olduğu ve preemptif özelliğinin olduğu düşünüldü.

Çalışmamızı destekler tarzda Koçak ve ark. bir gruba induksiyondan 15 dakika önce 1.5 mg kg⁻¹ i.v. tramadol diğer gruba ise cilt dikişleri atılmaya başlandığı anda 1.5 mg kg⁻¹ i.v. tramadol uygulayarak yaptıkları çalışmada cilt dikişi sırasında uygulanan tramadol grubunda postoperatif 15. dakikadaki VAS skor değerlerini, 30.dakikadaki VAS skorundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve preoperatif uygulamanın postoperatif ağrı üzerine daha etkili olduğunu saptamışlardır. Bunun nedeni isetramadolün maksimum analjezik etkisinin başlaması için zaman kazanılmış olması ve preemptif analjezi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (52).

Benzer şekilde Wordliczek ve ark. postoperatif dönemde tramadol ihtiyacını araştırmak amacıyla bir gruba induksiyondan önce 100 mg i.v. tramadol, diğer gruba periton kapandıktan hemen sonra 100 mg i.v. tramadol, diğer gruba ise operasyondan hemen sonra 100 mg i.v. tramadol uygulamışlardır. Postoperatif tramadol ihtiyacını induksiyon öncesi tramadol uygulanan ve periton kapatıldıktan sonra tramadol uygulanan gruplarda, postoperatif tramadol uygulanan gruptan anlamlı derecede düşük bulmuşlar. HKA ihtiyacı ise induksiyon öncesi tramadol uygulanan grupta, periton kapatıldıktan sonra tramadol uygulanan gruba ve postoperatif tramadol uygulanan grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (53).

Tverskoy ve ark. postoperatif ağrı üzerine fentanil ve ketaminin preemptif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, ağrı eşiğinin kontrol grubuna göre ketamin grubunda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), fentanil grubunda ise çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) yükseldiğini saptamışlar (54). Ketamin ve fentanili karşılaştıran bu çalışmada fentanil üstün gibi göründe de bizim çalışmamız fentanilin preemptif etkinliğini vurgulayan çalışmaları desteklememektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preemptif ve intraoperatif fentanil uygulamasının endotrakeal entübasyon ve ekstübasyona refleks yanıtı baskılamada yeterli olmasına rağmen derlenme döneminde analjezik tüketiminin fazla olduğu ve solunumu baskıladığı gözlemlendi. Preemptif ve intraoperatif tramadol uygulamasının, solunumu baskılamaması ve etkin bir postoperatif analjezi sağlamasına rağmen, entübasyon ve ekstübasyona refleks yanıtı önlemede ve hemodinamiyi korumada fentanile üstün olmadığı sonucuna varıldı.



7. ÖZET

Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalarda eş etkinlikteki tramadol ve fentanilin preemptif ve intraoperatif olarak kullanımının intraoperatif hemodinami, analjezik tüketimi, postoperatif derlenme ve postoperatif ağrı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya yerel etik komitesinin yazılı izni ve hasta onamı alındıktan sonra laparoskopik kolesistektomi ameliyatı planlanan 20-75 yaş arası, ASA I-II grubu 120 hasta dahil edildi ve rastgele dört gruba ayrıldı.

Standart monitörizasyon sonrası, induksiyon Grup F_B (Fentanil bolus) ve F_i (Fentanil infüzyon) de, $2 \mu\text{gr kg}^{-1}$ fentanil, Grup T_B (Tramadol bolus) ve T_i (Tramadol infüzyon) de, 2 mg kg^{-1} tramadol sonrası propofol ve rokuronium ile sağlandı. İdamede oksijen, hava ve sevofluran kullanıldı. Entübasyon sonrası, hasta solutulana kadar F_i grubunda $0.5 \mu\text{gr kg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ fentanil, T_i grubunda $0.5 \text{ mgr kg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ tramadol infüzyonuna başlandı. İhtiyaçları olduğunda fentanil grubuna, $0.5 \mu\text{gr kg}^{-1}$ fentanil, tramadol grubuna 0.5 mgr kg^{-1} tramadol ilavesi uygulandı. Postoperatif VAS değeri ≥ 5 olan hastalara i.m. meperidin uygulandı.

Analjezik ilavesi sonrası fentanil gruplarında SpO_2 değerlerindeki düşüklük, induksiyondan hemen sonra fentanil gruplarında SAB, DAB, OAB da anlamlı azalma, entübasyon sonrası 1.dakikada tramadol gruplarında KAH SAB, DAB ve OAB da anlamlı artış gözlemlendi. ($p < 0.05$). Ekstübasyon sonrasında F_B grubunda SAB, DAB, OAB düşüklük, derlenme odasında 5 ve 60. dakikalarda F_B grubunda VAS değerlerinde yükseklik ve buna paralel olarak ilk analjezik ve total analjezik ihtiyacının fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Sonuç olarak; preemptif ve intraoperatif kullanılan tramadol, solunumu baskılamaması ve preemptif analjezik olarak etkin olmasına rağmen, entübasyon ve ekstübasyona refleks yanıtı önlemede ve hemodinamiyi korumada eşdeğer dozda fentanile üstün olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Greene NM. Anesthesia and the development of surgery (1846-1896). *Anesth Analg* 1979; 58(1):5-12.
2. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (eds). *Anesthesia*. 5th edition. New York: Churchill Livingstone;2000, 274-376.
3. Girish PJ. Anesthesia for laparoscopic surgery. *Can J Anaesth* 2002; 49:11R.
4. Sood J, Kumra VP. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Ind J Surg* 2003; 65(3):232-240.
5. Gharaibeh H. Anaesthetic management of laparoscopic surgery. *Easten Med. Health J* 1998; 4(1):185-188.
6. Scott L, Perry C. Tramadol a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60 (1):139-176.
7. Tramadol çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. *Ağrı ek* 2002;14 (4): 3-16.
8. Morgan E, Murray M. The practice of anesthesiology. In: Foltin J, Boyle PJ, Lebowitz H (eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th edition. New York: Mc Graw Hill;2002, 151-178.
9. Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89:3–16.
10. Braden H. General anesthetic agents. In: Grynspan D, Naraine V, Nguyen E (eds). *Anesthesia and resuscitation*. MCQE;2000, 15-20.
11. Dr.Roughie's questions and answers.
<http://www.pbgv.org/Images/PDF/DrRoughie/Anesthesia.pdf> (20.01.2005).
12. Bramhall J. Remifentanil clinical use of an evanescent opioid.
<http://faculty.washington.edu/bramhall/Resources/full%20texts/remifentanil.Html> (13.03.2005).
13. Morgan E, Murray M. Airway management. In: Foltin J, Boyle PJ, Lebowitz H (eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th edition. New York: Mc Graw Hill;2002, 59-85.
14. Kayhan Z. Endotrakeal entübasyon. *Klinik Anestezi Genişletilmiş* 3. Baskı. Ankara: Logos; 2004, 243-273.

15. Stone DJ, Gal TJ. Airway management. In: Miller RD (eds). Anesthesia. 5th edition. New York: Churchill Livingstone;2000, 1414-1452.
16. James MFM, Beer RE. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anaesth Analg* 1989; 68: 772-776.
17. Ready LB. Acute perioperative pain. In: Miller RD (eds). Anesthesia. 5th edition. New York: Churchill Livingstone;2000, 2323-2350.
18. Erdine S. Ağrı'nın tanımı. Ağrı sendromları ve tedavisi 2. Baskı. Gizben 2003, 1-10.
19. Crews CJ. Acute pain syndromes. In: Ross A (eds). Practical management of pain. 3th edition. USA: Mosby;2000, 169-196.
20. Morgan E, Murray M. Pain management. In: Foltin J, Boyle PJ, Lebowitz H (eds). Clinical Anesthesiology. 3th edition. New York: Mc Graw Hill;2002, 309-358.
21. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Ross A (eds). Practical management of pain. 3th edition. USA: Mosby;2000, 107-116.
22. Kissin I. Preemptive analgesia: Why it's effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84:1015-1019.
23. Gottschalk A, Smith D. New concepts in acute pain therapy: Preemptive Analgesia. <http://www.aafp.org/afp/20010515/1979.html> (5.02.2005).
24. Niv D, Devor M. Preemptive analgesia: Can it prevent subacute postoperative pain? In: Ross A (eds). Practical management of pain. 3th edition. USA: Mosby;2000, 1986-2000.
25. Doleys DM, Doberty DC. Psychological and behavioral assessment. In: Ross A (eds). Practical management of pain. 3th edition. USA: Mosby;2000, 406-427.
26. Suggested Pain Rating Scale Techniques American Medical Association, [http://www.ama-cmeonline.com/pain_mgmt/module05/06tool/#\(05.02.2005\)](http://www.ama-cmeonline.com/pain_mgmt/module05/06tool/#(05.02.2005)).
27. Murdock J, Conn D. Acute Pain. Oxford Handbook of Anesthesia, Oxford University Press;2002, 971-991.
28. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v opioids during the peroperative period. *Br J Anaesth* 1998; 81:38-50.

29. Morgan E, Murray M. Nonvolatile Anesthetic Agents. In: Foltin J, Boyle PJ, Lebowitz H (eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th edition. New York: Mc GrawHill;2002, 151-178.
30. Davidson MW. Fentanyl photomicrograph.
<http://micro.magnet.fsu.edu/pharmaceuticals/pages/fentanyl.html>(29.01.2005)
31. Barkin RL. Pharmacologic management of acute and chronic pain: Focus on drug interactions and patient-specific pharmacotherapeutic selection. *South Med. J* 2001; 94(8):756-812.
32. Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds): *Clinical Anesthesia*. 3th edition. Lippincot Raven;1997, 329-358.
33. Peng WH, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90(2):576-599.
34. Radbrunch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996; 15(1):8-29.
35. Dayer P, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs Suppl.1*. 1994; 47:3-7.
36. Davidson MW. Tramadol photomicrograph.
<http://micro.magnet.fsu.edu/pharmaceuticals/pages/tramadol.html>(29.01.200).
37. Eggers KA. Editorial tramadol. *Br J Anaesth* 1995; 74(3):247-249.
38. Shipton EA. Tramadol present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28(4):363-374.
39. Lee CR, McTavish D. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46(2):313-340.
40. Wilder CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:71-75.
41. Minami K, Ogata J, Horishita T. Intramuscular tramadol increases gastric pH during anesthesia. *Can J Anesth* 2004; 51(6):545-548.
42. Vleyen J, White P. Outpatient anesthesia. In: Miller RD (eds). *Anesthesia*. 5th edition. New York: Churchill Livingstone;2000, 2213-2240.
43. Joris J, Kaba A, Lamy M. Transition between anesthesia and postoperative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics. *Acta Anaesth Belg* 2001; 52:271-279.

44. Bigat Z, Kayacan N, Akbaş M ve ark. Tramadol entübasyon ve ekstübasyonda oluşan hemodinamik yanıtı önler mi? Türk Anest Rean Der Dergisi 2003;31:214-218.
45. Besler M, Devrim S, Akyıldız A ve ark. Endotrakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıt üzerine tramadolün etkisi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000; 28:270-273.
46. Tuncer S, Barışkaner H, Aydemir T ve ark. İntraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol hidroklorid kullanımı. Ağrı 1999; 11(1):14-18.
47. Van den Berg AA, Halliday EM, Soomro NA et al. Reducing cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation: a comparison of equipotent doses of tramadol, nalbuphine and pethidine, with placebo. Middle East J Anesthesiol 2004; 17(6):1023-1036.
48. Pang WW, Lei CH, Chang DP, Tung CC, Huang MH. The effects of tramadol versus fentanyl in attenuating hemodynamic response following tracheal intubation. Acta Anaesthesiol Sin. 1999; 37(4):191-196.
49. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. J Clin Anesth 1997; 9:582-585.
50. Tarradel R, Pol O, Farré M et al. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patient undergoing orthopedic surgery. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1996, 18(3): 211-218.
51. Pang WW, Wu HS, Lin CH et al. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia Can J Anesth 2002; 49:1029-1032.
52. Koçak ZÖ, Atıcı Ş, Cinel İ, Altuncan AA ve ark. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgularda tramadolün postoperatif ağrı üzerine etkisi. MEÜ Tıp Fak Derg. 2001; 2(1): 61-66.
53. Wordliczek J, Banach M, Garlicki J et al. Influence of pre-or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. Pol J Pharmacol 2002; 54: 693-697.
54. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A et al. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. Anesth Analg 1994; 78:205-209.