

763839

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

**POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMİNE DİAZEPAM,
DİAZEPAM + TRAMADOL PREMEDİKASYONLARININ
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.FUNDA YARBA GÖK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. FUAT GÜLDOĞUŞ

SAMSUN-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	32
TARTIŞMA VE SONUÇ	49
KAYNAKLAR	57

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo I. Opioid reseptörlerin sınıflandırılması.	13
Tablo II. Grupların yaş, vücut ağırlığı, operasyon süresi, hastanede yatış süresi.	32
Tablo III. Grupların preoperatif anksiyete skorları ve eğitim düzeyleri.	32
Tablo IV. Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde kalp atım hızları.	34
Tablo V. Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ortalama arter basınçları.	37
Tablo VI. İntraoperatif SpO ₂ değerleri.	39
Tablo VII. İntraoperatif analjezik (fentanil) tüketim miktarı.	40
Tablo VIII. Ekstübasyon süresi.	40
Tablo IX. Göz açma süresi.	40
Tablo X. Sesli yanıt verme süresi.	40
Tablo XI. Grupların postoperatif dönemdeki solunum sayıları.	41
Tablo XII. Grupların görsel ağrı skalası değerleri.	42
Tablo XIII. Grupların postoperatif dönemde HKA cihazı ile kullandıkları toplam meperidin miktarları.	43
Tablo XIV. Grupların HKA cihazından kaydedilen istek sayıları.	44
Tablo XV. Grupların 24 saat sonunda toplam istek sayıları.	45
Tablo XVI. Gruplarda 24 saat sonunda kullanılan toplam ek analjezik miktarı.	46
Tablo XVII. Grupların postoperatif sedasyon skorları.	47
Tablo XVIII. Gruplarda postoperatif komplikasyonların sayısı ve sıklığı.	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde kalp atım hızları.	35
Şekil 2. Grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ortalama arter basınçları.	38
Şekil 3. İntraoperatif SpO ₂ değerleri.	39
Şekil 4. Grupların postoperatif dönemdeki solunum sayıları.	41
Şekil 5. Grupların görsel ağrı skalası değerleri.	42
Şekil 6. Grupların postoperatif dönemde HKA cihazı ile kullandıkları toplam meperidin miktarları.	43
Şekil 7. Grupların HKA cihazından kaydedilen istek sayıları.	44
Şekil 8. Grupların 24 saat sonunda toplam istek sayıları.	45
Şekil 9. Gruplarda 24 saat sonunda kullanılan toplam ek analjezik miktarı.	46
Şekil 10. Grupların postoperatif sedasyon skorları.	47

ÖZET

Çalışmamızda hem anksiyolitik premedikasyon hem de preemptif analjezinin postoperatif analjezik tüketimi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi; bu amaçla, preoperatif diazepam ve diazepam + tramadol alan grupla, plasebo alan grubun Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) izlemi ile postoperatif analjezik tüketimini karşılaştırmayı planladık.

Elektif total abdominal histerektomi (TAH) planlanan, 25-60 yaş arası ASA I-II, 90 kadın hasta çalışmaya alındı. Kronik ağrısı olan, daha önce uzun dönem opioid kullanan, opioidlere karşı bilinen allerjisi olan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi bozukluğu olan ve HKA cihazını kullanamayacak durumda olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Operasyondan önceki gece hastalar değerlendirilerek, HKA cihazını nasıl kullanacakları ve vizüel analog skala (VAS) anlatıldı. Hastaların anksiyeteleri Durumluk Kaygı Envanteri ile (STAI-1) değerlendirildi. Hastalara operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce rastgele bir gruptan premedikasyon verildi. Çalışmaya alınan olgular verilen premedikasyona göre 3 gruba ayrıldı. Grup D: Operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce oral 10 mg diazepam alan hastalar. Grup T: Operasyondan önceki gece oral 10 mg diazepam ve operasyondan 1 saat önce oral 10 mg diazepam ve 50 mg tramadol alan hastalar. Grup P: Operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce oral plasebo alan hastalar.

Ameliyat odasına alınan hastalara EKG, non- invaziv kan basıncı, puls oksimetre ile periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitorizasyonları uygulandı, periferik damar yolu açıldı. Anestezi indüksiyonu 1µg/kg fentanil, kirpik refleksi kaybolana kadar yaklaşık 2 mg/kg propofol ile yapıldı. Nöromusküler blokaj için 0.2 mg/kg sisatrakuryum uygulandı ve 3 dakika sonra entübasyon gerçekleştirildi. İdame % 33 O₂/% 66 N₂O karışımı içinde % 0.8-1 konsantrasyonunda izofluran ile sağlandı. Entübasyondan sonra ve intraoperatif 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda ve ekstübasyondan önce kalp atım hızı, ortalama kan basıncı ve periferik oksijen satürasyon değerleri kaydedildi. Gerektiğinde ek kas gevşetici dozu (0.03 mg / kg) yapıldı. İntraoperatif takip sırasında taşikardi (1 dakikadan uzun süren ve preoperatif kalp hızının % 20' sinden fazla artış) ve hipertansiyon (1 dakikadan uzun süren preoperatif sistolik arter basıncı değerinin % 20' sinden fazla artış) gibi yetersiz anestezi göstergeleri durumunda izofluran konsantrasyonu % 0.2 arttırıldı, 5 dakika içinde düzelme olmadığında fentanil (1µg/kg) yapıldı ve yapılan ek fentanil dozu kaydedildi. Cerrahi

sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için neostigmin (0.03 mg/kg) ve atropin (0.015 mg/kg) yapıldı. Hastaların solunumu yeterli olduğunda ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyon zamanı, (anestezi ilaçların kesilmesinden ekstübasyona kadar olan süre) göz açma zamanı, (anestezi ilaçların kesilmesinden “gözünüzü açınız” komutana yanıt alınana kadar olan süre) ve sesli yanıt verme zamanı (anestezi ilaçların kesilmesinden adınız nedir sorusuna cevap alınana kadar geçen süre) kaydedildi.

Postoperatif tüm olgulara petidin 2 mg/ml ile hazırlanmış HKA cihazı (Eczacıbaşı-Baxter AP II) ile i.v analjezi uygulandı. HKA için yükleme dozu 20 mg (operasyon masasında uygulandı), bolus doz 10 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika, 1 saatlik limit 30 mg olacak şekilde ayarlandı. Hastalar ayılma odasında ilk bir saat 10, 20, 30, 45, 60. dakikalarda, serviste 2, 4, 6, 8, 12, 24. saatlerde kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum sayısı, ağrı değerleri, sedasyon skorları, kullanılan analjezik miktarı, analjezik istek sayıları, ek analjezik miktarı, baş dönmesi, bulantı, kusma, kaşıntı, terleme, ağız kuruluğu gibi yan etkiler açısından takip edildi. Ayrıca postoperatif ilk 1 saat periferik oksijen saturasyonları kaydedildi. Hastaların ağrı değerleri visüel analog skala (VAS) (0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı) ile değerlendirildi. Postoperatif herhangi bir dönemde VAS değeri 4 ve üzerinde olduğunda i.v 20 mg petidin uygulandı, ek analjezik miktarı olarak kaydedildi. Sedasyon skorları (0= uyanık, 1= uykulu ama sözel uyarı ile uyandırılabilir, 2= uykulu ama fiziksel uyarı ile uyandırılabilir, 3= ciddi uyuyor, koopere değil) değerlendirildi.

Grupların ilk bir saatte VAS değerleri ve bütün zamanların sonunda kullanılan meperidin miktarı, HKA cihazından kaydedilen istek sayıları, kullanılan ek analjezik miktarı tramadol + diazepam alan hastalarda, diazepam ve plasebo alan hastalardan daha düşüktü. Diazepam alan hastalarda toplam kullanılan meperidin miktarı, istek sayıları, ek analjezik miktarı plasebo grubuna göre daha azdı.

Sonuç olarak; orta veya büyük cerrahi planlanan, cerrahi sonrası şiddetli ağrı beklenen operasyonlarda gerek diazepamın anksiyolitik etkisinin, gerekse tramadolun preemptif analjezik etkisinin postoperatif ağrı üzerine etkili olduğunu; her iki ajanın postoperatif kullanılan analjezik miktarını, yan etki sıklığında artışa neden olmaksızın azalttığını saptadık. Bu bulgular ışığında operasyon öncesinde tek başına anksiyolitik ya da analjezik kullanımı yerine, analjezik + anksiyolitik kombinasyonunun, stresle mücadele ve postoperatif analjezi için daha etkin olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Diazepam, Tramadol, Analjezik tüketimi

ABSTRACT

We designed this study to determine the effects of both anxiolytic premedication and pre-emptive analgesia on postoperative analgesic consumption. Subjects were assigned to receive diazepam, diazepam plus tramadol and placebo to compare analgesic consumption with patient controlled analgesia (PCA) monitoring.

A total of 90 ASA I-II patients aged 25-60 years scheduled to undergo total abdominal hysterectomy were enrolled into the study. Exclusion criteria included a history of chronic pain, long term use of opioid medication, a known allergy to opioids, liver and kidney disfunction, and inability to use of PCA device. All patients were instructed on the use of the PCA device and the Visual Analogue Scale (VAS). Patients anxiety assessed with the State Trait Anxiety Inventory (STAI-1). The patients were randomly divided into two groups according to which premedication given. In Group D, the patients received oral diazepam 10 mg at the night before surgery and one hour before surgery. In Group T, the patients received oral diazepam 10 mg at the night before surgery and diazepam 10 mg plus tramadol 50 mg one hour before surgery. In Group P, the patient received oral placebo at the night before surgery and one hour before surgery.

On arrival in the operating room ECG, non-invasive blood pressure, pulse oxymetry (SpO_2) monitoring and peripheral venous catheter were applied to all patients. Anesthesia was induced using fentanyl $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ and propofol approximately 2 mg.kg^{-1} till the tear reflex loosening. cis-atracurium 0.2 mg.kg^{-1} given for neuromuscular blockade and intubation was made after 3 minutes. Isoflurane at concentration 1-2 % in a mixture of O_2 33 % and nitrous oxide 66 % was used for maintenance of anesthesia. Heart rate, mean blood pressure and pulse oxygen saturation were recorded after intubation and at 10th, 15th, 20th, 25th, 30th, 45th, 60th, 90th minutes and before extubation. Additional cis-atracurium 0.03 mg.kg^{-1} was titrated as needed. Concentration of isoflurane was increased 0.02 % when inadequate anesthesia signs like tachycardia, an increase of heart rate more than 20 % of preoperatively level, and hypertension, an increase of systolic blood pressure more than 20 % of preoperatively level. Whether there was no promotion in 5 minutes, fentanyl $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ was used. Additional sum of fentanyl was recorded. At the conclusion of surgery neostigmine 0.03 mg.kg^{-1} and atropine

0.015 mg.kg⁻¹ were used to antagonize the neuromuscular blockade. Extubation was performed when adequate respiration. The extubation time, duration from stopping anesthetic gasses to extubation, eye opening time, duration from stopping anesthetic gases to responding of “open your eyes” remote, and verbal response time, duration from stopping anesthetic gases to answering to the question of what is your name, were recorded.

PCA devise (Eczacıbaşı-Baxter AP II) prepared at 2 mg/ml petidine concentration was used for i.v analgesia to all cases postoperatively. PCA devise was adjusted with loading doses 20 mg given at operating room, bolus doses 10 mg, lockout time 15 minutes, one hour limitation 30 mg. In the recovery room at 10th, 20th, 30th, 45th, 60th minutes in one hour and in the department at 2th, 4th, 6th, 8th, 12th, 24th hours the patient were monitored with parameters that heart rate, mean blood pressure, breathing rate, pain condition, sedation scale, sum of analgesic that used, analgesic request number, sum of additional analgesic and aduers effects like vertigo, nausea, vomiting, sweating. Also pulse oxygen saturation was recorded in one hour postoperatively. Pain condition of the patients were assessed with visual analogue scale (VAS). Whenever VAS level was 4 or more postoperatively, petidine 20 mg was given intravenously and recorded to be sum of additional analgesic. Sedation was assessed using the following criteria; 0= alert; 1= sleepy but rousable by verbal command; 2= asleep often, but rousable by physically command; 3= asleep and uncooperative.

VAS scores in one hour, petidine consumption at any time point assessed, request number recorded by PCA devise and sum of the additional analgesic use were lower in the patients given tramadol plus diazepam than the patients given diazepam and placebo. The sum of petidine use, request numbers and the sum of additional analgesic were lower in the patients given diazepam than the patients given placebo.

In conclusion, we determined that both anxiolytic effect of diazepam and pre-emptive effect of tramadol affected on postoperative pain and postoperative analgesic consumption decreased by all of two agents without any increase of incidence of aduers effects in mild and major surgery. Therefore on the way of these findings, we assumed that it was better effective analgesic plus anxiolytic combination preoperatively for challenging stress and postoperative analgesia in stead of anxiolytic or analgesic use lonely.

Keywords: Diazepam, Tramadol, Analgesics consumption.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı; hekimlerin çalıştıkları alanlar farklı olsa da, hekimlerin hastalarından en sık duydukları yakınmalardan biridir. Dolayısıyla insanoğlunun var oluşundan bu yana tanıdığı bu hoş olmayan yaşantıyla, bazen koruyucu veya uyarıcı bir mekanizma, bazen yaşam kalitesini ileri derecede bozan bir belirti, kimi zaman da ruhsal acının ifadesi olarak karşılaşılabiriz. MÖ. 5. yüzyılda yaşamış olan Hipokrat, “ağnyı dindirmek ilahi bir sanattır” diyerek hekimliğin kutsal yönünün insan acılarını dindirme eyleminden kaynaklandığını vurgulamıştır.

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk ader. Anksiyete ve postoperatif ağrı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir^{1,2,3} ve benzodiazepinlerin rutin olarak kullanılmasına karşın bu premedikasyonun postoperatif ağrı skorları ve analjezik tüketimi gibi postoperatif süreç üzerine etkileri hakkında çok az klinik bilgi vardır. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına ve operasyon sonrasında daha fazla opioid gereksinimine neden olur. Hastalar içinde bulunduğu gerginliği be şekilde aşmaya çalışırlar. Preoperatif anksiyetenin postoperatif klinik seyir üzerine etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır⁴.

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani preemptif analjezi kavramı ise Crile tarafından, ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarandan korunmak için rejonel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi. Preemptif analjezi, cerrahiden sonraki ağrıyı önlemek için cerrahiden önce uygulanan analjezik yöntemdir. Bu etki, çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bazı klinik sonuçlar bu görüşü desteklemekte ise de, bazı çalışmalarda etkili bulunmamıştır⁵. Çeşitli çalışmalarda, postoperatif ağrı tedavisinde, tramadolun antinosiseptif etkisi gösterilmişse de, cerrahi sonrası ağrı tedavisinde preemptif analjezik etkisi açık değildir^{6,7}.

Çalışmamızda hem anksiyolitik premedikasyon hem de preemptif analjezinin postoperatif analjezik tüketimi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi; bu amaçla, preoperatif diazepam ve diazepam + tramadol alan grupla, plasebo alan grubun Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) izlemi ile postoperatif analjezik tüketimini karşılaştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI:

İbn-i Sina ağrıyı “bedene zararı olanı hissetmektir” şeklinde tanımlamıştır⁸. Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en çok kabul gören tanıma göre; “Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir”. Objektif komponentleri olmasına rağmen ağrı her zaman subjektiftir⁹.

Ağrı, basit bir nöroseptör uyarısının korku, anksiyete, depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden çok büyük ölçüde etkilenen merkezi modülasyonu ile ortaya çıkan çok kompleks tablodur. Ağrı, hoş olmayan bir duyu ve aktif veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan emosyonel bir deneyim veya zararın adı olarak tanımlanabilir.

Ağrı olayı ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt komponentlerini içerir. Genelde kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır.

Ağrı Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi:

Ağrı ve nosisepsiyon nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla birlikte ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır¹⁰. Aktif doku hasarı bölgesi ile ağrının algılandığı bölge arasında ki kompleks elektrokimyasal olaylar nosisepsiyon olarak adlandırılır. Nosisepsiyon, ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyusal süreçtir ve doku hasarı hakkında bilgiyi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır^{11,12,13,14}.

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

- Transdüksiyon; noksiyus stimulusların duyusal sinir uçlarında elektrik aktivitesine dönüştürülmesi.

- Transmisyon; Nosiseptör tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesi.
- Modülasyon; Çeşitli nöral etkileşimler ve nosiseptif iletim spinal kord düzeyinde bir değişime uğrar ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilir.
- Persepsiyon; dönüşüm, iletim, ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır¹⁵.

Periferden beyin korteksine ağrı impulsları taşıyan yollar kısaca şu şekilde oluşur. Ağrı impulsları dokulardan A-delta (myelinli) ve C grubu (myelinsiz) ufak çaplı duyu sinir lifleri içinde omiriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki ikinci nöronlara taşınır. Dorsal ganglionlardaki primer afferent nöronlar ise vertebral foremenlerde yerleşmiştir. Her nöronun bir aksonu ve her aksonun iki dalı mevcuttur. Bunlardan biri periferde, diğeri medulla spinalisin dorsal boynuzuna gider. Burada ikinci nöronla sinaps yapar ve çapraz yapıp spinotalamik yol ile talamusa ulaşır. Burada üçüncü nöronlarla sinaps yapar sonuçta internal kapsül ve korona radiata ile postsentral gyrus ve serebral kortekse ulaşır^{16,17}.

Ağrının anatomofizyolojisini dört grupta incelemek mümkündür;

- 1-Nosiseptörler ve çevresi,
- 2- Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi,
- 3-Nosiseptif impulsların afferentleri (anterolateral afferent traktus, retiküler cevher ve talamus),
- 4-Ağrılı uyarıları değiştiren, inhibe eden supraspinal ve spinal antinosiseptif sistemler¹⁰.

1-Nosiseptörler ve Çevresi

Nosiseptörler; tüm deri, deri altı dokularda bulunan, serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda yerleşmiştir. Sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin son uçlarından oluşur. A-delta liflerinin uçları uyarının tipine göre termal ve mekanik nosiseptörler, C liflerinin uçları ise polimodal nosiseptör adını alır. A-delta liflerinin uçları mekanik ve termal uyarılara yanıt verirken, C lifleri mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur. A-delta lifleri boyunca, 5-30 m/sn hızla iletilen afferent sinyaller, keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirirken (ilk ağrı), C lifleri 0.5-2 m/sn iletim hızı ile künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler (ikinci ağrı)^{10,11,12}.

İskelet kasında, mekanik ve polimodal reseptör özelliklerine sahip A-delta afferent üniteleri ve polimodal yanıt özelliğine sahip C lifleri mevcuttur. İskelet kasının ağrısı iyi lokalize edilemez.

Visseral nosiseptörler, sessiz ve polimodal reseptörleri içeren özel reseptörlerdir. Somatik reseptörler gibi visseral nosiseptörler de dorsal boynuzdaki afferent nöronların aksonlarından oluşan serbest sinir uçlarıdır. Bu lifler çoğunlukla efferent sempatik sinirlerle birlikte seyredip iç organlara ulaşırlar. Torasik ve lumbal bölgedeki dorsal boynuz nöronlarının büyük çoğunluğu hem visseral hem de somatik afferentlerden uyarı almaktadır. Böylece yansıyan ağrı fenomeni oluşur. Kesme ve yanma ile ağrı oluşmazken, bu reseptörler traksiyon, distorsiyon ve iskemiye duyarlıdır^{15,16}.

Nosiseptör ve çevresindeki düz kaslar, kapillerler, afferent sempatik sinir uçları, mekanik uyarılar dışında endojen algenik maddelerle de uyarılırlar. Bu maddeler şunlardır;

- Dokudan salınanlar; serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araziidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostaglandinler.
- Plazmadan salınan kininler.
- Sinir uçlarından salınan P maddesidir¹⁷.

2-Medulla Spinalis Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi

Nosiseptif uyarılar arka kök ganglionlardaki bipolar nöronların periferik uzantıları aracılığı ile arka köke, oradanda santral uzantılarıyla medulla spinalise taşınırlar. Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalın miyelinli (medial) ve ince miyelinli (lateral) lifler olarak ikiye ayrılır. Ağrı lifleri karşı taraf ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce bir alt veya üste çıkabilir. Bu yola lissauer yolu denir¹⁰.

Medulla spinalisteki gri madde Raxed' e göre on laminaya ayrılmıştır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur. Böylece bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve assendan-dessendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yapar. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifik veya geniş dinamik spektrumludurlar. Nosiseptif nöronlar I. laminada, geniş dinamik nöronlar ise daha çok VI. laminada yer alırlar. Visseral afferentler ise primer olarak V. ve daha az olarak I. laminada sonlanırlar. Böylece somatik ve visseral afferentler arasında santral konverjans oluşur. Buna ağrı yansıması da denilir¹⁶.

Dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 grupta incelenir.

- 1- Projeksiyon Nöronları.
- 2- Lokal Eksitator Ara Nöronlar.
- 3- İnhibitör Ara Nöronlar.

Eksitator nörönlör ağırlı uyarınları projeksiyon nörönlörüne ileterek eksite olmalarını sağırlar. Projeksiyon nörönlörü da oluşan sinyal impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. İnhibitör nörönlör geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nörönlörünün da inhibisyonuna neden olurlar.

Dorsal boynuzda ağırlı sinyallerini geçirmede başlıca iki tip nörotransmitter görev almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptitlerdir. Glutamat; A-delta terminal uçlarından salgılanır ve dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Nöropeptidler ise C lifleri eksitasyonu ile meydana gelir, projeksiyon hücrelerinde ise çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyona neden olurlar. Bu nöropeptidler P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve calcitonin gene related peptid (CGRP)'dir^{10,15}.

Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan **Kapı Kontrol Teorisi**; ağırlı uyarının spinal kord da kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir. Bu teoriye göre; ağırlı uyarınlör bir kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğı Substantia Gelatinosa (SG) da sonlanmaktadır. SG hücrelerinin uyarılması, transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek bilginin beyine iletilmesini engellerler. Kalın lifler (A-beta) SG hücrelerini uyararak T hücrelerini inhibe ederek iletimi engellemektedir. Yani kapıyı kapatmaktadır. İnce lifler (A-delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek, T hücrelerini ise uyararak iletimi kolaylaştırmakta, yani kapıyı açmaktadır. Bu teori Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) ve Dorsal Cord Stimulation (DCS) gibi geniş çaplı lifleri uyarıan tedavi yöntemlerine temel oluşturur.

3-Nosiseptif İmpulsaların Afferentleri:

Ağırlı uyarıan spinal korddan üst merkezlere nosiseptif çıkıcı sistemler ile iletilir. Başlıca üç yol mevcuttur.

- Spinoalamik yol: Lamina I, V ve VII nörönlöründen köken alır ve talamusta sonlanır. Bu lifler ağırlı impulsaları en hızlı ileten liflerdir ve talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsalar daha çok sensoryal uyanmayı sağılayıcı nonspesifik limbik ve kortikal etki oluştururlar.
- Spinoretiküler yol: Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponstaki retiküler

- çekirdek gruplarına uzanır veya kolleteraller verir. Liflerin bir kısmı da talamusun intralaminer çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kolleterallerde karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlanır. Spinoretiküler sistem ağırlı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir.
- Spinomezensefalik yol: Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları, anterolateral sistem içinde spinoretiküler yola çok yakın olarak yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri maddeye yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla sinaps yapar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır^{10,15}.

4-Antinosiseptif İnici Sistemler

Kapı kontrol teorisinden sonra bilim adamları sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağırlı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiğini söylemişlerdir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağırlı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar başlıca üç gruba ayrılır.

- Mezensefalik periakuaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar, dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik inhibisyon oluştururlar.
- Bulbus ve pons'ta lateral yerleşimli, noradrenalin nörotransmitter olarak kullanan çekirdekler, dorsal funiculus yoluyla dorsal boynuz nosiseptif nöronlarına projekte olurlar. Kısmen diensefalik endorfin nöronları ile inhibitör etkinlik gösterirler.
- Antinosiseptif spinal segmental mekanizma; enkefalinerjik ve dinorfin taşıyan nöronlar, C ve A-delta liflerinden gelen kolleterallerle uyarılırlar ve hem postsinaptik hem presinaptik inhibisyona yol açarlar.

Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon enkefalinler ve GABA

ile daha uzun süreli inhibisyon ise endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Ağrı inhibisyonundaki monoaminlerin rolü katekolaminler ve serotonin geri alımını bloke eden antidepresanların analjezik etkisini açıklamaktadır^{10,11,12}.

Serebral Korteks

Üst merkezler sensoryal diskriminatif (somatosensoryal korteks) ve affektif komponent (singulat korteks) olarak ayrılabilir. Ancak bu, olayı çok basitleştirmektir ve hala korteksin ağrı algılanmasındaki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Ağrının sensoryal diskriminatif yönü ağrılı uyarının yerinin belirlenmesi ve tanımlanması ile ilgili özellikleridir. Ağrının her zaman subjektif olan şiddet ve benzeri özellikleri sensoryal diskriminatif komponenti oluşturur.

Buna karşın ağrıda hoş olmayan hisler ve diğer duygusal ögeler afektif motivasyonel komponenti oluşturur. Ağrının kişiden kişiye farklılık göstermesine neden olur. Ağrının bu iki yönü birbiri içine kolaylıkla karışmaktadır.

Ağrı algılanmasındaki kortikal stimülasyonun rolü de yine farklılıklar göstermektedir. Pozitron emisyon tomografisiyle yapılan çeşitli çalışmalarda ağrılı uyarının sensoryal, motor, premotor, frontal, parietel, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir. Tam olmamakla birlikte parietal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğunu düşündürmektedir¹⁹.

AĞRI SINIFLAMASI

Merksey'e göre, tıptaki özellikle ağrı konusundaki sınıflama sistemleri, anlaşılır olsa da sürekli ve sabit olamamaktadır. En önemli gereksinim pratikliklerdir. Ağrının daha ayrıntılı olarak ele alınması, değerlendirilmesi bu sınıflamalarla daha da kolaylaşmaktadır.

1. Fizyolojik - klinik ağrı.
2. Süresine göre ağrı sınıflaması: Akut ve kronik ağrı.
3. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflaması: Somatik, visseral ve sempatik ağrı.
4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması: Nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı olarak 5 grupta incelenebilir²⁰

AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrının tek bir global skorla izlenmesi güçtür. Ağrı değerlendirmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti ile ilgili semptomları, duygusal etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemde hareket yeteneği, yüz ifadesi davranışları, renk değişikliği önemlidir^{19,20,21}.

Objektif Değerlendirmeler:

1-Fizyolojik ölçümler: Kan basıncı, nabız, kardiyak output gibi parametrelerdeki artışın ortaya konması.

2-Biyokimyasal Testler: Kan şekeri, plazmada kortizol, ve katekolamin düzeylerinde artışlar gibi.

3-Solunumsal Parametrelerde Değişiklikler: Solunum hızının artması.

4-Nörolojik Ölçümler: Kronik ağrıda kullanılırlar.

Subjektif Değerlendirmeler:

I-Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler

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

2-Kategori Derecelendirme Skalaları: Artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimeden oluşur. Melzack ve Torgerson tanımlayıcı kelime olarak; hafif, huzursuz edici, korkunç, işkence edici gibi kelimeleri sıralamışlardır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları mevcuttur. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri de tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir^{9,16,21}.

3-Sayısal Derecelendirme Skalaları (Numerik Reading Skala: NRS).

4-Kutu Skalası.

5-Kategori ve VAS Skalalarından Üretilen Ölçümler.

II-Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler

1-Mc Giil Ağrı Anketi (MPQ).

2-MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ).

3-West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri.

4-Kısa ağrı envanteri^{9,21}.

POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Derecesi ve hastada neden olduğu rahatsızlık, hastadan hastaya büyük değişiklik göstermektedir.

Postoperatif ağrının meydana gelişi, nitelik, yoğunluk ve süresi şu faktörlerle belirlenir^{13,16}.

- Operasyonun yeri, süresi, niteliği, insizyon şekli ve cerrahi travmanın büyüklüğü.
- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı.
- Operasyona bağlı ciddi komplikasyonun olup olmaması.
- Operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasındaki anestezi kalitesi.
- Operasyon sonrası bakımın kalitesi.

Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar:

Postoperatif disfonksiyonların bir kısmı direkt ya da indirekt olarak postoperatif ağrı ile ilişkilidir. Bunların en önemlileri pulmoner, dolaşımsal, gastrointestinal, üriner sistem ve tromboembolik komplikasyonlar, istenmeyen psikolojik ve emosyonel reaksiyonlardır. Bunlar geçici ya da uzun süreli olabilir¹⁶.

Pulmoner Komplikasyonlar:

Pulmoner disfonksiyon özellikle torasik ve intraabdominal cerrahiden sonra ortaya çıkan en sık ve en önemli komplikasyondur. Postoperatif ağrı abdominal ve torasik kas hareketlerinin kısıtlanması ve refleks kas spazmına neden olarak ventilasyon perfüzyon oranını bozar. Göğüs duvarı kompliansında azalma tidal volümü (TV) ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) azaltır. Vital kapasitedeki azalma ile derin nefes alma, öksürme ve sekresyon atımı engellenebilir. Bu patofizyolojik süreçler çok sigara içenlerde, yaşlılarda ve daha önceden pulmoner hastalığı olanlarda daha şiddetli ve hızlı meydana gelir^{16,17,22}.

Dolaşımsal Komplikasyonlar :

Nosiseptif uyarıyla meydana gelen postoperatif ağrı, segmental ve suprasegmental refleks yanıtlara neden olarak sempatik nöronları stimüle eder. Böylece kardiyak output, kan basıncı, metabolizma ve miyokardiyal O₂ tüketiminde artışa neden olur. Bu etkiler sağlıklı insanlarda tolere edilirken, koroner arter hastalarında miyokard iskemisi ve infarkt riskini artırır^{16,23}.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem Komplikasyonları:

Postoperatif dönemde organlardan ve somatik yapılardan kaynaklanan ağrılı uyaranlar bulantı, kusma ve ileusa yol açabilirler. Kutenovisseral ve visserovisseral refleksler segmental hiperaktiviteye ve gastrointestinal fonksiyonun daha da inhibe olmasına neden olur. Kontrol altına alınamayan postoperatif ağrı, üretra ve mesanenin hipomotilitesi ile sıklıkla idrar retansiyonuna neden olur^{16,23}.

Tromboembolik Komplikasyonlar:

İmmünglobülin sentezinde azalma ve fagositozda zayıflama sonucu bağışıklık sistemi güçsüzleşir ve enfeksiyonlara direnç azalır. Ağrı nedeniyle; hareketsizlik trombüs oluşumunu hızlandırır. Ayrıca artmış sempatik aktivite ile alt ekstremitelerde kan akımı azalır ve derin ven trombozu oluşur. Sonuçta strese bağlı lenfopeni, granülositoz, azalmış natürel killer hücre, T hücre aktivitesinde azalma ve makrofajlardaki peptid ve immünglobülin sentez ve salınımında da azalma ortaya çıkar¹⁶.

Nöroendokrin ve Metabolik Değişiklikler:

Postoperatif ağrıya bağlı suprasegmental refleks yanıtlar, sempatik tonusta artışa, hipotalamik stimülasyona, katekolamin ve katabolik hormon (cAMP, glukagon, aldesteron, renin, anjiyotensin II) sekresyonunda artışa ve anabolik hormon (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, growth hormon, insülin, testesteron) salınımında azalmaya neden olur. Yağ oksidasyonu ve lipolizis artar, protein katabolizması yaygınlaşır, akut faz reaktanları artar. Hiperglisemi, glukoz intoleransı, insülin rezistansı, glukoneojenolizis ve glukoneojenolizis artışı meydana gelir. Eğer bu durum sürekli devam ederse katabolik bir durum söz konusudur ve negatif nitrojen balansı ile sonuçlanır^{16,24}.

Psikolojik ve Emosyonel Etkiler:

Uzun süreli ağrı, hastanın ruh sağlığı üzerinde de önemli bozulmalar yapabilir. Endişe ve korku burada kısır döngü oluşturup ağrıyı arttırabilir. β endorfinin; ruhsal değişiklik, immün supresyon, kompleman serbestleşmesi periferik vasküler direncin azalması ve şoka eğilim gibi çeşitli sistemik etkileri mevcuttur¹⁶.

Ağrıda Genel Tedavi Yöntemleri:

- 1-Sinir Blokları
- 2-Sensoryal Stimülasyon
- 3-Fizik Tedavi Yöntemleri
- 4-Radyofrekans Termokoagülasyon
- 5-Psikolojik ve Cerrahi Girişimler
- 6-Farmakolojik Yöntemler

Sinir bloklarında amaç; ağrılı uyarının santral sinir sistemine ulaşarak ağrı şeklinde algılanmasını önlemektir. Geçici blok uygulandığında, ilacın etkisi kalktığında iletim normale döner. Epidural ve intratekal yöntemle adrenal korteks ve medullaya giden afferent lifler bloke edilerek stres yanıt azaltılabilir. Kalıcı yöntemler ise daha çok kronik ağrılarda uygulanır.

Stimülasyon yöntemleri; hafif bir ağrının daha güçlü bir ağrıyı kaldırabileceği, bunun için ağrılı uyarana, karşı uyaran uygulaması ile ortaya çıkacak ağrı cevabını bloke etme, prensibine dayanır. Akut ve kronik ağrıda uygulanabilir. Hiperstimülasyon analjezisi, akupunktur, elektrik stimülasyonu şeklinde uygulanabilir.

Fizik tedavi yöntemlerinin; ağrı tedavisinin yanı sıra fonksiyon kaybının önlenmesi veya fonksiyonun kazanılmasına yararları vardır¹⁸.

Farmakolojik Yöntemler:

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntem farmakolojik yöntemdir. Temel prensipler:

- Oral kullanım ilk tercih olmalı.
- Analjezikler belli aralıklarla ve ağrı başlamadan verilmeli.
- Tedavinin yan etkileri bilinmeli, gerekirse tedavi edilmeli.
- Gerekğinde adjuvan ilaç verilmeli.
- Hasta tedavi süresince dikkatli ve sürekli izlenmeli.

OPİOİD ANALJEZİKLER VE RESEPTÖR TERMİNOLOJİSİ

Papaver Sonmiferum'dan elde edilen opium deriveleri yüzyıllardan beri başta ağrı giderilmesi olmak üzere birçok nedenle kullanılmaktadır. Esas aktif madde olan Morfin 1806'da izole edilmiş olup, aynı zamanda bu grubun prototipidir. Opium (afyon) alkaloidlerinden olan morfin ve kodein, morfine benzer etki oluşturan sentetik ve semisentetik ilaçlar, santral ve periferik sinir sisteminde doğal olarak bulunan bazı endojen peptidler ve bunların agonist ve antagonistlerinin tümüne opioid adı verilir.

Opioid analjezikler yapısal olarak üç boyutlu kompleks bileşiklerdir ve iki optik izomer halindedir. Genelde L-izomeri analjezi meydana getirir. Opioid bileşiğinin yapısıyla analjezik etkisi olup olmaması arasında yakın bir ilişki vardır.

Opioid analjezikler doğal, yarısentetik ve sentetik olmak üzere üç gruba ayrılırlar:

1-Doğal alkaloidler: Morfin, kodein, tebain.

2-Yarı sentetik opioid analjezikler: Hidromorfon, oksimorfon, hidrokodeon, oksikodon, heroin.

3-Sentetik opioid analjezikler.

- Morfinon grubu
- Fenilpiperidin grubu (meperidin, fentanil)
- Fenilheptilamin grubu (difenilhepton, heptenon).

Bütün nörofizyolojik fonksiyonları deprese eden genel anesteziklerden farklı olarak bu grup ilaçların santral sinir sistemindeki etkileri daha selektiftir. Opioidler, özellikle santral sinir sistemi ve diğer dokularda bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak ve endojen ağrı baskılayıcı sistemleri aktive ederek etki ederler¹². Opioid reseptörleri, dorsal kök ganglionundaki primer afferent duyuşal liflerin periferik terminalleri ve spinal kordun dorsal boynuzundaki yüzeyel tabakalarında yer alır. Beyinde özellikle limbik yapılarda, talamik çekirdek ve visseral fonksiyonu kontrol eden nöral alanlarda da bulunurlar²⁵. Opioid reseptörlerinin birçok tipi tanımlanmıştır. Majör olanları: Mü, delta, kappa, sigma, epsilon, lambdadır. Opioidler hem spinal kord hem de yüksek merkezlerdeki reseptörlerini etkileyerek, analjezi yanında, sedasyonda oluşturlar. Spesifik etkileri, reseptörlere olan afinitelerine göre değişir^{12,26}.

Endojen ve ekzojen opioidler, santral sinir sistemi dışındaki spesifik reseptörlerde etkili olarak antinosisepsiyon oluşturabilirler. Özel durumlara bağlı olarak, üç farklı reseptör tipi (mü, delta ve kappa) periferik dokuda aktif olmaktadır. İnflamasyonlu hiperaljezik durumlar periferik opioid antinosiseptif etkilerine özellikle duyarlı

durumlardır. Bu etkiler için en uygun mekanizma primer afferent nöronlar üzerinde yerleşmiş opioid reseptörlerin aktivasyonu gibi görünmektedir²⁵.

Tablo I: Opioid reseptörlerin sınıflandırılması.

Reseptör	Klinik Etki	Agonistleri
Mü 1(μ)	Supraspinal analjezi Öfori Bradikardi Sedasyon	Morfin
Mü 2(μ)	Spinal analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık Konstipasyon	Morfin
Kappa(κ)	Supraspinal analjezi Spinal analjezi Sedasyon Öfori Düşük bağımlılık potansiyeli	Morfin Nalbufin Butorfanol
Delta(δ)	Supraspinal-spinal analjezi Epileptojenik	B-endorfin Leu-enkefalin
Epsilon(ϵ)	Afektif davranış	B-endorfin
Sigma(σ)	Disfori Halüsinasyon Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin

Opioid analjezikler etkilerinin gücünden, uygulamalarının kolaylığından ve ucuz olmalarından dolayı ağrı tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Opioidler orta ve şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Yüksek dozda opioid reseptörlerinin devamlı blokajı ise toleransa neden olur. Şayet tolerans gelişirse, diğer bir opioide de çapraz tolerans olabilir. En önemli kural, uygun dozda analjezikle beraber en az yan etki olmalıdır. Bağımlılık çok nadiren olur. 12000 hastada sadece 4 hasta da bağımlılık olmuş ve bunlardan sadece 1 tanesi major bağımlı kalmıştır. Postoperatif ağrı tedavisinde kısa süreli ve ortalama dozda opioid tedavisinde; merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem yan etkileri ön plandadır. Sedasyon, baş dönmesi, miyozis solunum depresyonu, kabızlık, bulantı ve kusma gibi bulgular doza bağlıdır. Opioid toleransı ve fiziksel bağımlılık bu dozda pek görülmez. En çok korkulan yan etki solunum depresyonudur.

TRAMADOL HCL

Tramadol, aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioiddir. Tramadol, (+)cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanol hidroklorid enantiomerin rasemik bir karışımıdır. Opioid özelliği olan ve ağrının monoaminerjik spinal inhibisyonunu aktive eden santral etkili bir analjeziktir^{20,22,23}.

Etki mekanizması:

Tramadolün nasıl analjezi yaptığı tam olarak anlaşılmış değildir. Analjezik özellikleri vardır fakat bu etkisi klinikte kullanılan μ opioid agonistlerinden farklıdır. Başlangıçta opioid bir analjezik olarak düşünülmüş olmasına karşın μ opioid reseptörlerine karşı affinitesi zayıftır. Farelerde ki kuyruk testinde antinosiseptif aktivitesi naloksan tarafından tamamen antagonize edilir. Fakat hem tramadolün hem de morfinin farelerde intraserebroventriküler enjeksiyonundan sonra antinosiseptif etkisi gösterilememiştir. Tramadolün, karaciğerde polimorfik sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize olmasıyla meydana gelen M₁ metaboliti (O-demetil tramadol) opioid reseptörlerine yüksek afinitelidir. Daha sonra tramadolun norepinefrin geri alımını inhibe ettiği ve serotonin sekresyonunu arttırdığı bulunmuştur. Artmış monoaminerjik transmisyonun, tramadolun analjezik etkisine katkısı, tramadolun intratekal uygulanmasının yohimbin ve ritanserinin tarafından antagonize edilmesiyle desteklenmektedir. Tramadolün antinosiseptif etkilerinin α -2 adrenoreseptörler tarafından antagonize edilmesi, tramadolun postsinaptik α -2 adrenoreseptörlerin indirekt aktivasyonu yoluyla, ağrının monoaminerjik spinal modülasyonunu yaptığı ve böylece uyarıların beyine ulaşmasını engellediğini düşündürmektedir. Tramadolun enantiomerlerinden herbiri çeşitli reseptörlere değişik afinite gösterirler. (+) tramadol, μ reseptörlerinin selektif agonistidir ve serotonin geri alımını, (-) tramadol ise noradrenalin geri alımını inhibe eder. Bu iki enantiomerin aktiviteleri birbirini tamamlayıcı ve sinerjistikdir. Böylece tramadolun analjezik etkisini oluştururlar^{27,28}.

Endikasyonları ve kontrendikasyonları:

Tramadol yetişkinlerdeki orta ile ağır derecedeki ağrılarda endikedir. Tramadol; oral, rektal, epidural, i.v ve i.m uygulanabilir. Meperidin ile aynı analjezik potense sahiptir. Analjezik potansi i.v uygulamada, nalbufinin beşte biri, fentanilin binde biri ve morfinin onda biri kadardır. 50- 50 mg i.v tramadol, cerrahiye takiben orta derecedeki ağrılarda 5-15 mg i.v morfine eşdeğer analjezi sağlar. Torakotomi sonrası, ağrı tedavisinde 150 mg i.v yapılan tramadolun analjezik etkisinin 2 mg epidural morfin ve beraberinde 0.2 mg/h hızla

gönderilen epidural morfin infüzyonundan farkı olmadığı ortaya konmuştur²⁹. Histerektomiden sonra orta derece olarak ifade edilen ağrıda 50 mg i.v tramadol, 5 mg i.v morfinin analjezik açıdan farklı olmadığı ortaya konmuştur³⁰. Bu analjezik özelliklerinden dolayı tramadol, Dünya Sağlık Teşkilatı' nın kanserli hastalardaki ağrı tedavisinde 2. basamak olarak gösterilmesine neden olmuştur. Bu özellikleriyle orta şiddetli akut ve kronik ağrıların tedavisinde opioid analjeziklere alternatif olarak kullanılabilir. Tramadolun, monoaminerjik transmisyonu arttırmasından dolayı bu ilaç monoaminooksidaz inhibitörü alan hastalarda kontrendikedir.

Farmakokinetik:

Tramadol oral kullanımda 15-45 dakika içinde plazmaya geçer ve 20-60 dakika içerisinde etkisi başlar. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşması ortalama 2 saattir. Biyoyararlanımı tek dozdan sonra % 68, tekrarlayan dozlarda % 90-100' dür. Regüler dozlarda 2 gün içinde bazal seviyeye ulaşılır. İ.v kullanımda etkinin başlama süresi 5-10 dakika olup % 16'sı değişmeden atılır. İ.m kullanımda % 100 iken, rektal kullanımda bu oran % 78 dir. i.v ve i.m olarak kullanılan tramadolun maksimum analjezik etkisi 1-2 saatte ortaya çıkar^{27,31}. Tramadol % 20 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve eliminasyon yarı ömrü 5.1-5.9 saattir.

Tramadolun M₁ metabolitinin μ opioid reseptörüne afinitesinin, tramadole göre 4-200 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bileşimin yarı ömrü 6.7 saattir. Buna karşın M₁ metaboliti, tramadolun analjezik etkisine katkıda bulunmamaktadır. Diğer 10 metabolitinin hiçbirisi farmakolojik olarak aktif değildir.

Tek doz tramadolun laktasyondaki kadınlarda süt içine % 0.1 oranında geçtiği bulunmuştur. Bu miktarın infantta önemli etkiler oluşturmayacağı düşünülmektedir²⁷.

Metabolizma ve eliminasyon:

Tramadolun metabolizmasının % 86'sı karaciğerdedir. Atılımın % 90'ı böbrek % 10'u feçes yoluyla olur^{27,31}. Tramadol, karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak iki ana metabolik yola girer, N ve O-demetilli bileşenleri oluşur (faz I reaksiyonları). O-demetilli bileşenleri tekrar konjuge olur (faz II reaksiyonları). Faz I'den 5, faz II'den 6 metabolit oluşur.

Yan Etkiler:

En sık görülen yan etkiler bulantı, sedasyon, sersemlik, baş dönmesi, kusma, baş ağrısı ve terlemedir. Görülen yan etkileri azaltmak için i.v enjeksiyonlar yavaş yapılmalıdır. Tramadol intoksikasyonunda diğer opioidlere benzer şekilde myozis, bulantı, kusma, kardiovasküler kollaps, solunum depresyonu görülebilir. Tedavide semptomatik tedavi yanında naloksan kullanılabilir^{27,31}. Diğer opioidler gibi μ reseptörlerinin stimülasyonu ile kas rijiditesine neden olabilir. Ancak bu etki morfinden daha azdır.

Tramadol ile solunum depresyonu morfinden azdır ve opioidler tarafından oluşturulan solunum depresyonundan farklı özellikleri vardır. Halotan anestezisi altında, spontan soluyan hastada 0.5-2 mg/kg i.v yapılan tramadol solunum hızında (end-tidal CO₂ konsantrasyonunda değişme yapmadan) düşme yapar²⁸. Bu yüzden tramadolun solunum depresyonu yapmadığı kabul edilir. Major abdominal cerrahiden sonra spontan olarak soluyan hastalarda epidural lidokainle kombine edilen 100 mg tramadol ya da 4 mg morfinin karşılaştırılmasında hasta ortam havası solurken, morfin alan grupta arteriyel oksijen basıncında düşme olmuş fakat tramadol alan grupta olmamıştır. Önerilen dozlarda respiratuar depresyon sıra dışı kabul edilir ve doğumda uygulandığında yenidoğanda respiratuar depresyon görülmemiştir³².

Her ne kadar tramadol, stabil bir hemodinami sağlasa da i.v enjeksiyondan sonra geçici hemodinamik etkiler bildirilmiştir. Anestezi sırasında 4-6 dakika süreli, sistolik arter basıncında 10-14 mmHg, diastolik arter basıncında 10-12 mmHg'lık artışlar bildirilmiştir. Postoperatif olarak 1.5 mg/kg tramadolun i.v uygulanması ile kan basıncında sadece 6-9 mmHg'lık artış yapar³³.

Tramadolun gastrointestinal yan etkileri bulantı, kusma ve konstipasyon olarak rapor edilmiştir ama opioidlere göre daha azdır. Morfinin aksine daha çok periferik enterik opioidler ve serotonerjik sistem aracılığı ile olmaktadır. Kemoreseptör triger zon üzerinden bulantı ve kusmaya neden olabilir^{27,34}. Endoskopik retrograde kolonjiopankreografi (ERCP) esnasında, hastalara tramadolun i.v verilmesi ile safra kanalı sfinkter kontraksiyonlarının bazal basıncı, süresi, frekansı ve amplitüdü değişmemiştir.

Kronik renal yetmezlikli ve kreatin klirensi 30 ml/dk dan az olan hastalarda, tramadolun dozu maksimum günlük 200 mg ve 12 saatlik bölünmüş dozlarda tavsiye edilmektedir. Hepatik sirozlu hastalarda eliminasyon yarı ömrü 2 kat uzar ve tramadol dozu her 12 saatte 50 mg dan daha fazla azaltılmalıdır^{27,31}. Hepatik enzimler indüklendiği zaman (mesela karbamazepin 400 mg günde 2 kez verildiğinde) tramadol dozu artmış hepatic klirensi karşılamak için 2 katına çıkartılır.

Tramadol, diğer opioidler gibi nöbet aktivitesine neden olabilir. Epilepsi, trisiklik antidepressan ve serotonin geri alımını inhibe eden ilaç kullananlarda konvülsiyon riski daha fazladır. Tramadole bağlı nadiren hallüsinasyon ve konfüzyon olduğu bildirilmektedir^{27,34}. Tramadolun genel anestezinin yüzeysel olduğu durumlarda analjezik desteği olarak kullanılması postoperatif hatırlamayı arttırdığı için tavsiye edilmez^{35,36}.

Tramadolun bağımlılık potansiyeli düşüktür. Tedavi süresi 6 aya kadar uzayan hastalarda bile hafif fiziksel bağımlılık gözlenmiş fakat analjezik etkisine tolerans gelişimi saptanmamıştır^{27,28,31,37}.

Tramadol klinik kullanılan i.v dozlarda kötüye kullanım için düşük potansiyel taşır fakat reçete edilmesi kontrole tabi ilaçlardandır. Morfinin 15-30 mg i.m dozu opioid bağımlı olmayanlarda tavsiye edilen dozdur ve subjektif etkiler, myozis meydana gelir. Tersine tramadolün, opioid olarak tavsiye edilen dozu 300 mg'dır. Morfin benzeri etkiler ve myozis meydana gelmez. Nalbuphin, buprenorfin ve morfine tolerans ve kros tolerans gelişebilir. Artrit meydana getirilmiş ratlarda 4 gün, günde 2 kez tramadol uygulanmasından sonra böyle bir etki görülmemiştir³⁸. Tramadol mesane boynundaki düz kaslarda kontraksiyon ve üriner retansiyon yapabilir^{27,34}.

PETİDİN HCL (MEPERİDİNE):

1938 yılında ilk geliştirilen pür sentetik narkotik ajandır. Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek üzere çalışan araştırmacılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen fark edilen bir fenilpiperidin türevidir.

Petidin, santral etkili μ agonist analjeziktir. Opioid aktivitesi dışında atropine benzer etkileri vardır. Sinir uçlarına noradrenalinin geri alımını inhibe eder ve bu yan etkilerinin bir kısmından sorumludur. Analjezik gücü morfin ve kodein arasındadır. Subkutan verilen 75-100 mg petidin, aynı yoldan verilen 10 mg morfine eşit derecede analjezi sağlar. Etkisi morfinden daha çabuk başlar, daha kısa sürer. Solunum merkezinin medüller depresyonu dozla orantılıdır. Yüksek dozlarda vazomotor merkezi deprese eder. Morfinin aksine lokal histamin salınımına neden olur³⁹.

Farmakokinetik:

Petidin; oral, i.m, i.v, intratekal ve epidural olarak kullanılabilir. Hangi yolla uygulanırsa uygulansın iyi absorbe edilir. Ancak i.m injeksiyonundan sonra absorbsiyon hızında bir düşüş görülebilir. Plazma pik konsantrasyonu 45 dakika içinde oluşur. Oral uygulananından sonra, ilacın yaklaşık % 50'sinin ilk geçişte metabolize edilmesi nedeniyle

plazma pik konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşılır. Meperidin, % 70 gibi morfinden daha yüksek oranda plazma proteinlerine (özellikle α_1 asit glikoproteine) bağlanır. Başlıca karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir⁴⁰.

Petidin uterus kontraksiyonlarını etkilemez ve teropötik dozlarda doğum süresini uzatmaz. Oksitosik ilaçların etkisini azaltmaz. Bazen uterus kontraksiyonlarının frekans, süre ve amplitüdünü arttırabilir. Bu etkilere bağlı olarak obstetride tercih edilen bir analjeziktir. Morfin ve petidin i.v opioid analjezisi alan annelerin sütünde bulunmuştur^{41,42}. Fakat yenidoğanda önemli sayılabilecek solunum depresyonu yayınlanmamıştır.

Kardiovasküler Sisteme Etkileri:

Kardiak irritabiliteyi azaltan kinidin benzeri etkisi vardır. Ventriküler disritmileri önler ya da varolanı kontrol altına alır. Kan basıncını etkilemez, ancak bazen damar duvarı kaslarının relaksasyonu, histamin salınımı ya da yüksek dozlarda vazomotor depresyona bağlı olarak kan basıncını düşürebilir. Kalp hızını arttırabilir⁴³.

Gastrointestinal Sisteme Etkileri:

Petidin safa yollarındaki etkisi iki yönlüdür⁴⁴. Düşük petidin konsantrasyonlarında, safa kanalında elektrik stimülasyon ile inhibitör etki meydana gelirken, daha yüksek konsantrasyonlarda eksitator etki oluşmuş ve spontan kontraksiyonlar alınmıştır.

Petidin ince ve kalın barsağın peristaltik kasılmalarını inhibe eder ancak bu etki morfine göre daha azdır³⁹. Fentanil ve meperidin her ikisi de, dengeli anestezi sırasında antroduodenal aktiviteyi azaltmış, fakat postoperatif dönemde relatif olarak erken iyileşme (0.5 - 2 saat) meydana getirmiştir. Her iki opioid de gastrik pH' ı arttırmaktadır.

Solunum Sistemine Etkileri:

Verilen dozla orantılı olarak solunum depresyonu ve apne yapabilir, öksürük refleksini etkilemez ancak laringeal refleksler baskılanır. Bronşlara etkisi yoktur fakat spazm varsa gevşetir. Antikolinerjik etkisi nedeniyle astmatik hastalarda tercih edilebilir. Sekresyonları orta derecede azaltır⁴⁶.

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkileri:

Karaciğer üzerine doğrudan yan etkisi yoktur fakat karaciğer yetmezliğinde farmakokinetiği değişmektedir. Morfine göre daha az oranda idrar retansiyonu yapar. Petidin klinik farmakolojisi böbrek yetmezliği olanlarda önemli oranda değişir. Aktif

metabolitleri renal ekskresyona bağımlıdır. Renal yetmezlikli hastalarda normeperidin birikimine sekonder SSS toksisitesi gelişir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bile 1500 mg/gün' ün üzerindeki dozlarda kullanılmamalıdır⁴⁰.

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Petidin SSS eksitasyonuna (tremor, kas çekilmeleri ve nöbet benzeri davranışlar) neden olabilir. Bu etkiden sorumlu olan N-demetilasyon ile meydana gelen baş metabolit normeperidindir. Petidinden 2 kat daha fazla SSS eksitasyonlarına ve konvülsiyonlara neden olmaktadır. Naloksan uygulanmasıyla petidinin bu istenmeyen etkilerinden kaçınılabilir⁴⁷. Özellikle yüksek dozlarda ve kronik kullanımında bu etkilerin oluşması kolaylaşmaktadır. Bu nedenle epilepsi öyküsü olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Naloksan, petidinin aşırı dozuna bağlı konvülsiyonları alevlendirebilir. MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında şiddetli solunum depresyonu ya da eksitasyon, deliryum, hiperpreksi ve konvülsiyon gibi SSS stimülasyon belirtilerine yol açabilir⁴⁸.

Metabolizma ve Eliminasyon:

Karaciğerde meperidinik aside hidrolize olurken aynı zamanda da N-demetilasyonla normeperidine dönüşür. Normeperidin ise normeperidinik asite hidrolize edilir. Sirozlu hastalarda, petidin ile normeperidinin biyoyararlanımı % 80 gibi yüksek oranlara ulaşarak yarı ömrü uzar. Petidinin % 5'i ise değişmeden idrarla atılır. İdrarla atılımı lineer pH'a bağlıdır. Normal pH'da idrarla atılan oranı % 1 iken, asidik idrarla atılan oran % 4'e çıkar. Gebe, neonatal ve oral kontraseptif kullananlarda ilacın değişmeden atılan miktarı artmaktadır⁴⁰.

Yan Etkileri:

Ortostatik hipotansiyona bağlı baş dönmesi ve terleme sık olarak ortaya çıkan yan etkilerdir. Ağız kuruluğu, tolerans ve ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle anestezi indüksiyonu sırasında taşikardi, hipotansiyon, ürtiker gibi yan etkiler sıklıkla meydana gelir⁴⁰. Petidine tolerans gelişimi morfine göre daha yavaştır. SSS stimülasyon belirtilerine yol açabileceği için MAO inhibitörü alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar petidin kullanılmamalıdır. Karaciğer hastalığı, koma, MAO inhibitörü kullananlarda ya da aşırı dozun semptomları varlığında % 5'lik 500 ml dektroz içinde 10 gr arjinin HCL'in 30 dakika infüzyonu ile idrar asidik hale getirilmelidir³⁹.

Opioid Analjezik Uygulama Yöntemleri:

1-Direkt Yöntemler: Epidural, subaraknoid, intraventriküler.

2-İndirekt Yöntemler: Oral, rektal, i.v, i.m, sublingual, subkutan, transdermal.

Minumum etkin analjezik konsantrasyon (MEAK); ilaç-reseptör konsantrasyonuyla plazma ilaç arası dengenin ve buna bağlı olarak tam analjezinin oluştuğu, ilaç konsantrasyonudur¹⁸.

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA):

1960'lı yıllarda küçük dozlarda intravenöz opioid uygulanmasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra, analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği bir sistem geliştirilmiştir. HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. HKA yöntemi en sık, aralıklı i.v uygulama olarak kullanılsa da; değişik yollardan da verilebilir. HKA uygulamasının en önemli dezavantajı deneyimli personel istemesi özel set ve pahalı cihaz olması sayılabilir. En önemli avantajı ise daha az ilaç kullanılmasıdır.

HKA cihazında maksimum doz ve aralıklı verilen doz doktor tarafından belirlenir. Hasta yalnızca belirlenen aralıkta istediği kadar analjezisini sağlar. Bu yöntemde yükleme dozu oldukça önemlidir Aralıklı yapılan dozlara bolus uygulama denilir. Devamlı infüzyon yöntemi de bolus uygulamayla birlikte ya da tek başına uygulanabilir. Ayrıca 4 saatlik limit (doz) ve total miktar da doktor tarafından cihaza girilir ve cihaz kilitlenir⁴⁹.

Hasta her butona bastığında analjezik alıyorum diye psikolojik rahatlama görülse de sadece doktorun ayarladığı miktar kadar analjezik hastaya gitmektedir. Böylece hastanın anksiyetesi kalkar ve daha az ilaç gereksinimi olur. Sonuçta opioide bağlı komplikasyonlar azalmaktadır⁵⁰. Aralıklı uygulamada (Bolus yöntem); hastanın aralıkların uzamasına bağlı ya da gece uyurken ağrı duyması olasıdır. Devamlı infüzyon uygulamasında; özellikle gece uyurken solunum depresyonu tehlikesi vardır. Bu nedenle tercih edilmez.

HKA'nın riskleri hem insan faktöründen hem de aletten kaynaklanabilir. İnsan ile ilgili yanlış programlama; aletle ilgili ise; hava alarmı, sarj-batarya sorunu, taşıma sorunları olabilir.

PREEMPTİF ANALJEZİ

Santral sensitizasyon ve hipereksitabilitenin gelişimi cerrahi insizyondan sonra meydana gelir ve bu durum postoperatif ağrının katlanarak artmasıyla sonuçlanır. Analjezik

tedaviyle bu santral olayların yerleşmesinin engellenmesi kısa dönemde (postoperatif ağrı ve hızlı iyileşme gibi) ve uzun dönemde (kronik ağrının insidansının azalması gibi) faydalı etkilerle sonuçlanabilir⁵¹.

Doku hasama bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferel sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokularda hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemtif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan antinoseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunu engelleyebileceğini savunmuştur⁵².

Preemtif analjezi kavramından, postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipereksitabilitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinoseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır. Preemtif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanil, meperidin), lokal anestezikler (lidokain, bupivakain) ve nonsteroid antiinflatuarlar (NSAİ) (indometazin, diklofenak, diflusal, parasetamol, tenoksikam). Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

Opioidler eğer preoperatif olarak verilirlerse postoperatif verilmelerine göre ağrıyı daha iyi kontrol edebilirler. Hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar bunu destelemektedir. İnhalasyon anestezisi kullanılan lumbar disk cerrahisinden sonra, ortalama ilk analjezik gereksinim zamanı, opioid premedikasyonu uygulanan grupta, benzodiazepin premedikasyonu uygulanan gruba göre daha uzun bulunmuştur⁵³. Posterolateral torakotomi için, cerrahi insizyondan önce, epidural fentanil uygulanan hastalarda, postoperatif ağrı şiddeti ve postoperatif morfin ihtiyacı, insizyondan sonra fentanil uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur⁵⁴.

Preemtif analjezi uygulamalarında, tedavinin sadece insizyondan önce yapılması yeterli değildir. Şiddetli noksiyöz uyarıların cerrahi işlem sonrasında da doku hasarına bağlı

olarak salınan kimyasal maddeler nedeniyle de oluşacağı ve buna bağlı santral sensitizasyon gelişeceği söz konusudur. Bu yüzden noksiyöz uyarıların etkili bir şekilde blokajına cerrahi girişimden önce başlanılmalı, perioperatif ve postoperatif dönemde sürdürülmelidir.

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Erken postoperatif devrede tatmin edici bir analjezi premedikasyonda opioid uygulanması ile elde edilebilir. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra suprese edilmesi için yüksek dozlarda opioid uygulanması gerekir. Ancak, profilaktik olarak uygulanan düşük dozda opioid bu santral hipereksitebilitiyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonal bloklarla önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid antienflamatuar ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinir. Prostoglandinlerin cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperalezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi enflamatuar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak uygulanır.

PREMEDİKASYON

Anestezinin yönetimi, hastanın preoperatif psikolojik hazırlanması ve bazı spesifik farmakolojik yanıtları alabilmek için seçilen ilaç ya da ilaçların hastaya uygulanması ile başlar. Anestezi yönetiminin başlangıcındaki bu psikolojik ve farmakolojik komponent premedikasyon olarak adlandırılır⁵⁵. İdeal olan, bütün hastaların preoperatif döneme anksiyeteden uzak, sedatize fakat kolaylıkla uyandırılabilir ve kooperasyonu iyi durumda girmeleridir⁵⁶.

Psikolojik Premedikasyon:

Psikolojik premedikasyon anestezinin preoperatif viziti hasta ve aile bireyleri ile yaptığı görüşme ile sağlanır. Preoperatif dönemdeki olaylar dizisinin ve planlanan anestezinin hastaya doğru bir şekilde anlatılması anksiyetenin nonfarmakolojik antidotudur^{56,57}. Preoperatif vizitte anestezinin psikolojik gücü oldukça fazladır. Preoperatif olarak anestezi tarafından ziyaret yapılan hastaların anksiyetesinin, hiç ziyaret yapılmadan sadece farmakolojik premedikasyon alan hastalarla karşılaştırıldığında daha

düşük bulunduğu gösterilmiştir. Egbert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anesteziist tarafından yapılan preoperatif vizitin anksiyeteyi azaltmada barbitüratlardan daha etkili olduğunu göstermişlerdir⁵⁸. Bilgilendirme ve psikolojik olarak ameliyata hazırlamanın, ameliyat sonrası analjezik gereksinimini azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı, bulantı, kusma gibi postoperatif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir⁵⁹.

Ameliyata ilişkin gerçekçi beklentileri olan, yeterli bilgi edinmiş, katılımcı tutum gösteren, preoperatif anksiyete düzeyi normal sınırlar içinde olan hastaların ameliyat sonrası uyumları daha iyi olmaktadır. Ameliyat öncesi ileri düzeyde anksiyetesi olan hastalar gibi, kaygısız, ilgisiz gözükten hastalar da psikiyatrik yönden riskli bireylerdir.

Bununla beraber zaman yetersizliği ve bazı hastalarda yaşanan kooperasyon güçlükleri preoperatif görüşmenin anksiyolitik değerini sınırlamaktadır.

Farmakolojik Premedikasyon:

Farmakolojik premedikasyon tipik olarak anestezi indüksiyonundan 1 ile 2 saat önce oral ya da i.m olarak yapılır. Bunun dışında hastanede yatan hastalara operasyon öncesi gece de premedikasyon uygulanabilmektedir. Gününbirlik cerrahide premedikasyon yakın preoperatif periyotta i.v olarak yapılabilir. Farmakolojik premedikasyonun amaçları birden çoktur ve her hastanın kendine özel ihtiyaçları açısından bireyselleştirilmelidir. Farmakolojik premedikasyonun istenilen amaçlarını elde edebilmek için kullanılacak ilaç ya da ilaç kombinasyonları çok çeşitlidir ve ilaç seçimi sıklıkla anesteziistin daha önceki tecrübelerine göre yapılmaktadır⁵⁶.

Farmakolojik premedikasyonun primer amaçları:

- 1-Anksiyetenin önlenmesi.
- 2-Sedasyon.
- 3- Amnezi.
- 4-Sekresyonların azaltılması.
- 5-Gastrik asit pH'ının önlenmesi.
- 6-Sempatik sinir sistemi refleks yanıtlarının önlenmesi.
- 7-Anestezi gereksiniminin azaltılması.
- 8-Allerjik reaksiyonlara karşı profilaksi.

Farmakolojik premedikasyonda kullanılacak ilaç ya da ilaçlar ve bu ilaçların dozları ancak hastanın psikolojik ve fizyolojik durumu değerlendirildikten sonra seçilir. İlaç ve doz

seçiminde birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Yenidoğanlar, yaşlılar, azalmış bilinç düzeyi olan hastalar, intrakranial patolojisi olanlar, ileri pulmoner hastalığı olanlar, hipovolemisi olan hastalar, preoperatif anksiyete ve sedasyon için depresan ilaç almaması gereken hastalardır. Ameliyathaneye taşınma sırasında ve preoperatif bekleme odasında uyur durumda olmak isteyen hastalar, böyle bir durumun premedikasyonun ne istenilen ne de güvenli bir amacı olmadığı yönünde ikna edilmelidir.

Herbir hastada farmakolojik premedikasyonun istenilen amaçlarını elde edebilmek için farklı sınıflarda ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar hasta rahatlığı açısından eğer mümkünse oral yoldan verilmelidir. İlaçların 150 ml'ye kadar su ile alınması mide sıvısını önemli ölçüde artırmamaktadır.

Spesifik durumların varlığı, premedikasyon kararını etkileyebilir. Ayaktan gelen cerrahi geçirecek hastaların premedikasyonu erken mobilizasyonu ve aynı gün hastaneden taburcu olmayı engelleyebilir. Majör cerrahi geçirecek hastalara özellikle hipertansiyon veya koroner arter hastalığı varlığında, myokardial iskemiye neden olabilecek kan basıncı ve kalp hızı artışıını önlemek için kesinlikle premedikasyon verilmelidir. Aynı zamanda cerrahi sırasında gastrik içeriğin aspirasyon riski olan özel durumdaki hastalara da premedikasyon verilmelidir. İntrooral veya bronkoskopik muayene için, antiemetik özelliği olan antikolinergiklerin uygulanması faydalı olabilir. Antikolinergiklerin transdermal uygulanması sedasyona aşırı ağız kuruluğuna neden olmaksızın, bulantıyı azaltmada faydalı bulunmuştur^{56,57}.

DİAZEPAM

Bilinen en eski benzodiazepindir. Benzodiazepinlerin prototipidir. 1950'lerde kullanıma girmiştir. Anesteziye premedikasyon amacıyla kullanımı yaygındır. Son yıllarda diazepamın kullanımı sınırlıdır, özellikle parenteral kullanımda midazolam tercih edilmektedir. İstinalar olsa da, diazepamın sedasyon ve/veya anksiyeteyi azaltmadaki etkinliği, plasebo kontroll çalışmalarda gsterilmiřtir⁶⁰.

Farmakokinetik:

Tek doz diazepam sonrası plazmada iki aşamalı azalma meydana gelir. Vasküler dağılım volümü ile ilgili olarak kısa bir fazdan sonra, doku dağılımı ve vasküler dokular tarafından alıma bağlı alfa fazı ile plazma düzeyinde hızlı azalma olur. Damardan zayıf dokular tarafından alıma bağlı yavaş azalma fazı, beta fazını oluşturur. İlaç vücut dokularına kolayca dağılır. Alfa fazı 30-60 dakika arasında iken, beta fazı 43 ± 13 saattir. İlacın yarı

ömrü 7-10 saattir. Metabolitlerinin yarı ömrü ise 48 saat veya daha fazladır. İlacın % 98'i plazma proteinlerine bağlanır⁶¹.

Diazepamın farmakokinetiği yiyecek alımıyla değişir. Yapılan bir çalışmada, diazepam i.v olarak verilmiş, 5 saat sonra, hastalara suyu takiben, ağırlıklı olarak karbonhidrat veya yağ içeren yemek verilmiştir. Diazepam seviyesi her iki grupta da yüksek bulunmuştur.

Bütün benzodiazepinler gibi, diazepamın eliminasyon yarı ömrü yaşlı hastalarda genç hastalardakinden daha uzundur. Diazepamın intravenöz veya oral uygulanmasından sonra, eliminasyon yarı ömrü 20 yaşındaki bir hastada 20 saat iken, 80 yaşındaki bir hastada yaklaşık 90 saat olarak bulunmuştur. Eliminasyon yarı ömründeki bu uzama, ilacın başlangıç dağılım volümü ile ilişkilidir⁶².

Metabolizma:

Diazepam mikrozomal enzimler tarafından karaciğerde metabolize edilir. Önce demetilasyon ile N-desmetildiazepam'a transformasyon gerçekleşir. Desmetildiazepam majör metabolittir ve enjeksiyondan 2 saat sonra plazmada tespit edilir, 36 saat sonra plazma seviyesi azalır. Daha sonra desmetildiazepamın oksazepam hidrosilasyonu meydana gelir. Desmetildiazepam ve oksazepam her ikisi de aktif metabolittir, diazepamın etkisinin uzamasından sorumludurlar. Oksazepam glukuronidle atılım ürününe dönüşür. Metabolitler başlıca idrarla atılır. Diazepamın klirensi 0.2-0.5 ml/kg/dk' dır. Karaciğer hastalığında ilacın etki süresi uzar, proteine bağlanma azalır, ilacın dağılım volümü ve serbest fraksiyonu artar. Renal hastalık varlığında ise, ilacın serbest fraksiyonunda artış meydana gelir^{61,62}.

Etki mekanizması:

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın inhibitör etkisini arttırdığı ileri sürülmektedir. GABA reseptörlerinin uyarılması klor iyon kanallarının açılarak hücre içine klor girişine yol açar ve hücre membranının hiperpolarizasyonuna neden olur.

Diazepamın etkisi santral sinir sistemi aktivitesi üzerine doza bağımlı azaltıcı etkidir. Amnezik, anksiyolitik, sedatif, hipnotik, santral kas gevşemesi, antikonvülsan etki meydana gelir. Kas gevşetici özelliği kas spazmlarının çeşitli formlarının tedavisinde klinik olarak etkilidir.

Diazepam serebral kan akımını orta derecede azaltır. İlacın orta derecedeki dozları retrograd amnezi oluşturabilir. Diazepam hayvanlarda nöbet eşiğini arttırmış ve lokal anesteziklerin neden olduğu nöbetlere karşı koruyucu işlevi olduğu gösterilmiştir⁶³.

Dozaj ve uygulama:

Oral olarak uygulandığında, barsaklardan iyi absorbe olur ve alınımindan 60 dakika sonra pik seviyesine ulaşır⁶⁴. 70 kg ağırlığında 20 yaşındaki yetişkin bir hastada 10-20 mg i.v enjeksiyonu efektif sedasyon oluşturur. Bu doz her dekatta % 10 azaltılmalıdır. İntravenöz enjeksiyonundan sonra ağrı ve tromboflebit oluşabilmesi nedeniyle sadece oral kullanımı ile sınırlandırılmıştır. 10 mg diazepamın, mevcut en geniş vene enjeksiyonu sonrası, enjeksiyondan 2-3 gün sonra % 23 hastada ve 7-10 gün sonra % 39 hastada trombozis ve tromboflebit meydana gelmiştir. Ağrı ve tromboflebitten sorumlu olan, enjektabl formunda solübilite için bulunan propilen glikoldür. İ.m uygulandığında önceden tahmin edilemeyen etkiler oluşabilir. Diazepamın gluteal bölgeye özellikle, kas yerine yağ içine enjeksiyonu, düşük plazma seviyesi ile sonuçlanır⁶².

Diazepamın sedasyon için potensi midazolamın 1/2 - 1/4'ü kadardır. Bir çalışmada midazolamın 0.05-0.15 mg/kg i.v uygulanmasıyla meydana gelen sedasyonun, diazepamın 0.1-0.3 mg/kg i.v uygulanmasıyla meydana gelen sedasyona benzediği bulunmuştur.

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri:

Kardiovasküler sistem üzerine minimal depresan etki gösterirler. Sistemik kan basıncında bir miktar azalma meydana gelir. Bu etki çoğunlukla periferik vazodilatasyon yapmasına bağlıdır⁶².

Solunum sistemi üzerine etkileri:

Diazepam klinik dozlarda bir miktar solunum depresyonu yapar. Anestezi indüksiyonu sırasında hızlı intravenöz uygulamada veya opioid ile verilirse geçici apne görülebilir⁶¹. Diazepam plasental bariyeri hızla geçer.

DURUMLUK VE SÜREKLİ KAYGI ENVANTERİ (STAI):

Preoperatif anksiyete ölçümünde kullanılan skalalar içinde en yaygın olanı State-Trait Anxiety Inventory (STAI) olup, pek çok bilimsel araştırmada kullanılmıştır^{65,66}. Türk toplumunda geçerliliği Necla Öner tarafından gösterilmiştir⁶⁷. Türkçe'ye Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri olarak çevrilmiştir.

STAI durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini ölçer. Yirmişer maddeden oluşan iki ayrı ölçeği vardır. STAI, bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği, uygulanması kolay bir envanterdir. Her iki ölçekte aynı zamanda uygulanabilir. Envanter okuma yazma bilmeyenlere bireysel olarak uygulandığında, maddeler uygulamacı tarafından okunup, verilen yanıtlar yine uygulamacı tarafından form üzerinde işaretlenir. Testin kullanımı için özel eğitim gerekmez. On dört yaş ve üstünde bilinçli olan hastalara uygulanabilir

Durumluluk Kaygı ölçeği:

Bireyin belirli bir anda ve koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler. Preoperatif anksiyete ölçümünde yaygın olarak kullanılır.

Bu ölçekte şu maddeler yer alır:

- 1-Şu anda sakinim.
- 2-Kendimi emniyette hissediyorum.
- 3- Şu anda sinirlerim gergin.
- 4- Pişmanlık duygusu içindeyim.
- 5- Şu anda huzur içindeyim.
- 6- Şu anda hiç keyfim yok.
- 7- Başıma geleceklerden endişe ediyorum.
- 8- Kendimi dinlenmiş hissediyorum.
- 9- Şu anda kaygılıyım.
- 10- Kendimi rahat hissediyorum.
- 11- Kendime güvenim var.
- 12- Şu anda asabım bozuk.
- 13- Çok sinirliyim.
- 14- Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.
- 15- Kendimi rahatlamış hissediyorum.
- 16- Şu anda halimden memnunum.
- 17- Şu anda endişeliyim.
- 18- Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.
- 19- Şu anda sevinçliyim.
- 20- Şu anda keyfim yerinde.

Durumluluk kaygı ölçeğinin yanıtlanması; maddelerin ifade ettiği duyuyu, düşünce ya da davranışların şiddet derecesine göre hiç, biraz, çok, tamamıyla şıklarından birinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir.

Ölçeklerde doğrudan ve tersine çevrilmiş ifadeler vardır. Olumlu duyguları dile getiren (tersine çevrilmiş) ifadelerde 4 değerlikli yanıtlar düşük, 1 değerlikli yanıtlar yüksek kaygıyı gösterir. Bu ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4'e, 4 ağırlık değerinde olanlar ise 1'e dönüştürülür. Olumsuz duyguları dile getiren (doğrudan) ifadelerde ise 4 değerlikli yanıtlar en yüksek kaygıyı gösterir. Durumluluk kaygı ölçeğinde on tane (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20. maddeler) tersine çevrilmiş ifade vardır. Puanlama elle yapılabildiği gibi bilgisayar yardımı ile de yapılabilir. Elle yapılan puanlamada, doğrudan ve tersine çevrilmiş ifadelerin toplam ağırlıklarının saptanması için iki ayrı anahtar hazırlanır. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlıklı puandan ters ifadelerdeki toplam ağırlıklı puan çıkartılır ve bu sayıya değişmeyen bir değer eklenir. Bu değer durumluluk kaygı ölçeği için 50'dir. Hesaplamadan elde edilen puan 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini gösterir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin izni ve hastaların yazılı ve sözlü imzası alınarak, elektif total abdominal histerektomi (TAH) planlanan, 25-60 yaş arası ASA I-II, 90 kadın hasta çalışmaya alındı. Kronik ağrısı olan, daha önce uzun dönem opioid kullanan, opioidlere karşı bilinen allerjisi olan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi bozukluğu olan ve HKA cihazını kullanamayacak durumda olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önceki gece hastalar değerlendirilerek, HKA cihazını nasıl kullanacakları ve VAS anlatıldı. Hastaların anksiyeteleri STAI-1 değerlendirildi. Bunun için STAI-1 form olarak hastaya verilerek, formdaki soruları yanıtlaması istendi. Okuma yazma bilmeyen hastalar için, servis hemşireleri tarafından sorular okundu ve yanıtları işaretlendi. Servis doktoru bilgilendirildi. Hastalara operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce rastgele bir gruptan premedikasyon verildi. Çalışmaya alınan olgular verilen premedikasyona göre 3 gruba ayrıldı.

Grup D: Operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce oral 10 mg diazepam alan hastalar.

Grup T: Operasyondan önceki gece oral 10 mg diazepam ve operasyondan 1 saat önce oral 10 mg diazepam ve 50 mg tramadol alan hastalar.

Grup P: Operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce oral plasebo alan hastalar.

Ameliyat odasına alınan hastalara EKG, non-invaziv kan basıncı, puls oksimetre ile periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitorizasyonları uygulandı, periferik damar yolu açıldı. Hastalar bu sırada oksijenize edildi, preoksijenizasyon sırasında kan basıncı ölçümü yapıldı ve diğer parametrelerle birlikte kaydedildi. Anestezi indüksiyonu 1µg/kg fentanil, kirpik refleksi kaybolana kadar yaklaşık 2 mg/kg propofol ile yapıldı. Nöromusküler blokaj için 0.2 mg/kg sisatrakuryum uygulandı ve 3 dakika sonra sonra entübasyon gerçekleştirildi. İdame % 33 O₂/% 66 N₂O karışımı içinde % 0.8-1 konsantrasyonunda izofluran ile sağlandı. Entübasyondan sonra ve intraoperatif 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda ve ekstübasyondan önce kalp atım hızı, ortalama kan basıncı ve periferik oksijen satürasyon değerleri kaydedildi. Gerektiğinde ek kas gevşetici dozu (0.03 mg/kg) yapıldı. İntraoperatif

takip sırasında taşikardi (1 dakikadan uzun süren ve preoperatif kalp hızının % 20'sinden fazla artış) ve hipertansiyon (1 dakikadan uzun süren preoperatif sistolik arter basıncı değerinin % 20'sinden fazla artış) gibi yetersiz anestezi göstergeleri durumunda izofluran konsantrasyonu % 0.2 arttırıldı, 5 dakika içinde düzelme olmadığında fentanil (1µg/kg) yapıldı ve yapılan ek fentanil dozu kaydedildi. Cerrahi sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için neostigmin (0.03 mg/kg) ve atropin (0.015 mg/kg) yapıldı. Hastaların solunumu yeterli olduğunda ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyon zamanı, (anestezik ilaçların kesilmesinden ekstübasyona kadar olan süre) göz açma zamanı, (anestezik ilaçların kesilmesinden “gözünüzü açınız” komutuna yanıt alınana kadar olan süre) ve sesli yanıt verme zamanı (anestezik ilaçların kesilmesinden adınız nedir sorusuna cevap alınana kadar geçen süre) kaydedildi.

Postoperatif tüm olgulara petidin 2 mg/ml ile hazırlanmış HKA cihazı (Eczacıbaşı-Baxter AP II) ile i.v analjezi uygulandı. HKA için yükleme dozu 20 mg (operasyon masasında uygulandı), bolus doz 10 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika, 1 saatlik limit 30 mg olacak şekilde ayarlandı. Hastalar ayılma odasında ilk bir saat 10, 20, 30, 45, 60. dakikalarda, serviste 2, 4, 6, 8,12, 24. saatlerde aşağıdaki parametreler ile takip edildi.

Ayılma odasında hastalar monitörize edildi, yüz maskesi ile oksijen uygulandı. Kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum sayısı ve periferik oksijen satürasyonu kaydedildi. Hastaların ağrı değerleri visüel analog skala (VAS) (0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı) ile değerlendirildi. Postoperatif herhangi bir dönemde VAS değeri 4 ve üzerinde olduğunda i.v 20 mg petidin uygulandı, ek analjezik miktarı olarak kaydedildi. Sedasyon skorları (0= uyanık, 1= uykulu ama sözel uyarı ile uyandırılabilir, 2= uykulu ama fiziksel uyarı ile uyandırılabilir, 3= ciddi uyuyor, koopere değil) kaydedildi. Hastalara uygulanan analjezik miktarı ve analjezik istek sayıları HKA cihazının hafıza bilgilerinden kaydedildi. Baş dönmesi, bulantı, kusma, solunum depresyonu, kaşıntı, terleme, ağız kuruluğu gibi yan etkiler açısından hastalar takip edildi. Bulantı-kusma olduğunda 1 ampul metoklopiramid uygulandı.

İstatistiksel Analiz:

Sayısal ölçümle belirlenen değişkenler (yaş, vücut ağırlığı, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, STAI, toplam fentanil miktarı, ekstübasyon süresi, göz açma süresi, sesli yanıt verme süresi, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı, postoperatif ağrı skoru, HKA bolus doz miktarı, HKA istek sayısı, sedasyon, toplam ek analjezik miktarı) için her zaman noktasında grup içi tek yönlü varyans analizi

yapıldı (ANOVA). Takiben, TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile grup ortalamalarının farkı belirlendi.

Nominal ölçümlere ise (eğitim düzeyi, postoperatif komplikasyonlar) ki-kare testi uygulandı.

Ortalamalar ile birlikte standart hatalar (SH) verildi, p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamızda Grup D (diazepam), Grup T (diazepam+tramadol), Grup P (plasebo)'deki bütün vakalar demografik özellikler ve çalışma parametreleri açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

1-Grupların demografik özellikleri: Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, operasyon süresi, hastanede yatış süresi bakımından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo II).

Tablo II: Grupların yaş, vücut ağırlığı, operasyon süresi, hastanede yatış süresi (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	GrupP
Yaş (yıl)	47.6 $\pm$ 4.2	49.1 $\pm$ 5.2	48.6 $\pm$ 4.0
Vücut ağırlığı (kg)	69.9 $\pm$ 8.1	68.2 $\pm$ 9.4	67.5 $\pm$ 8.9
Operasyon süresi (dk)	102 $\pm$ 23.9	103 $\pm$ 18.3	100.0 $\pm$ 14.5
Hastanede kalış süresi (gün)	7.4 $\pm$ 0.9	7.3 $\pm$ 1.2	7.8 $\pm$ 1.4

2-Grupların preoperatif anksiyete skorları (STAI) ve eğitim düzeyleri: Gruplar arasında preoperatif anksiyete skorları ve eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo III: Grupların preoperatif anksiyete skorları (STAI) ve eğitim düzeyleri (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
STAI	40.2 $\pm$ 5.7	41.0 $\pm$ 5.3	40.9 $\pm$ 5.8
Yüksekokul	% 10.0	% 10	% 13.3
Orta öğretim	% 16.6	% 20	% 20
İlkokul	% 60	% 56.6	% 50
Okur yazar değil	% 13.3	% 13.3	% 16.6

3-Hemodinamik parametreler:

Kalp atım hızı (KAH): Gruplar arası karşılaştırmada indüksiyondan önce KAH Grup D'de Grup P'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). İndüksiyondan önceki KAH'da Grup D ile Grup T arasında ve Grup T ile Grup P arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo IV, Şekil 1).

Grup içi karşılaştırmada Grup D ve Grup T'de, intraoperatif 10. dakika ile 120. dakikalar arasındaki KAH'ları, indüksiyondan önceki KAH'na göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo IV, Şekil 1).

Grup P'de indüksiyondan sonraki ölçüm ile 120.dakikalar arasındaki KAH'ları ve postoperatif 45. dakikadan sonraki KAH'ları indüksiyondan önceki KAH'na göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo IV, Şekil1).

Tablo IV: Grupların preoperatif , intraoperatif ve postoperatif dönemlerde kalp atım hızları (atım/dk) (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
t1	82.1 $\pm$ 12.2*	86.2 $\pm$ 13.2	90.0 $\pm$ 9.2
t2	78.3 $\pm$ 11.6	80.8 $\pm$ 12.1	75.2 $\pm$ 15.7 ^a
t3	80.5 $\pm$ 13.4	86.4 $\pm$ 10.9	78.8 $\pm$ 7.3 ^a
t4	69.9 $\pm$ 11.3 ^a	73.7 $\pm$ 9.8 ^a	70.7 $\pm$ 5.9 ^a
t5	69.1 $\pm$ 8.5 ^a	72.7 $\pm$ 8.9 ^a	68.5 $\pm$ 4.7 ^a
t6	68.6 $\pm$ 8.5 ^a	69.2 $\pm$ 7.7 ^a	67.8 $\pm$ 5.6 ^a
t7	67.8 $\pm$ 9.5 ^a	69.3 $\pm$ 6.6 ^a	67.4 $\pm$ 5.5 ^a
t8	67.1 $\pm$ 6.9 ^a	66.8 $\pm$ 5.6 ^a	65.5 $\pm$ 5.5 ^a
t9	66.2 $\pm$ 6.7 ^a	67.4 $\pm$ 4.6 ^a	65.0 $\pm$ 4.6 ^a
t10	67.1 $\pm$ 6.9 ^a	68.5 $\pm$ 5.0 ^a	66.4 $\pm$ 3.8 ^a
t11	67.9 $\pm$ 6.0 ^a	69.8 $\pm$ 6.6 ^a	68.7 $\pm$ 4.9 ^a
t12	65.6 $\pm$ 7.7 ^a	66.5 $\pm$ 5.4 ^a	71.0 $\pm$ 3.7 ^a
t13	82.0 $\pm$ 11.8	79.4 $\pm$ 10.2	78.3 $\pm$ 8.3
t14	80.0 $\pm$ 2.0	81.8 $\pm$ 2.0	84.1 $\pm$ 2.0
t15	76.5 $\pm$ 1.9	76.0 $\pm$ 1.9	78.5 $\pm$ 1.9
t16	71.7 $\pm$ 1.8	76.0 $\pm$ 1.8	76.8 $\pm$ 1.8
t17	71.7 $\pm$ 1.6	77.0 $\pm$ 1.6	75.4 $\pm$ 1.6 ^a
t18	73.7 $\pm$ 1.5	76.9 $\pm$ 1.5	74.4 $\pm$ 1.5 ^a
t19	77.3 $\pm$ 1.1	78.2 $\pm$ 1.1	74.0 $\pm$ 1.1 ^a
t20	77.0 $\pm$ 1.1	77.1 $\pm$ 1.1	75.6 $\pm$ 1.1 ^a
t21	76.9 $\pm$ 1.1	76.9 $\pm$ 1.1	74.8 $\pm$ 1.1 ^a
t22	76.9 $\pm$ 1.0	76.0 $\pm$ 1.0	73.1 $\pm$ 1.0 ^a
t23	76.0 $\pm$ 1.1	76.2 $\pm$ 1.1	73.4 $\pm$ 1.1 ^a
t24	76.8 $\pm$ 1.1	76.2 $\pm$ 1.1	73.5 $\pm$ 1.1 ^a

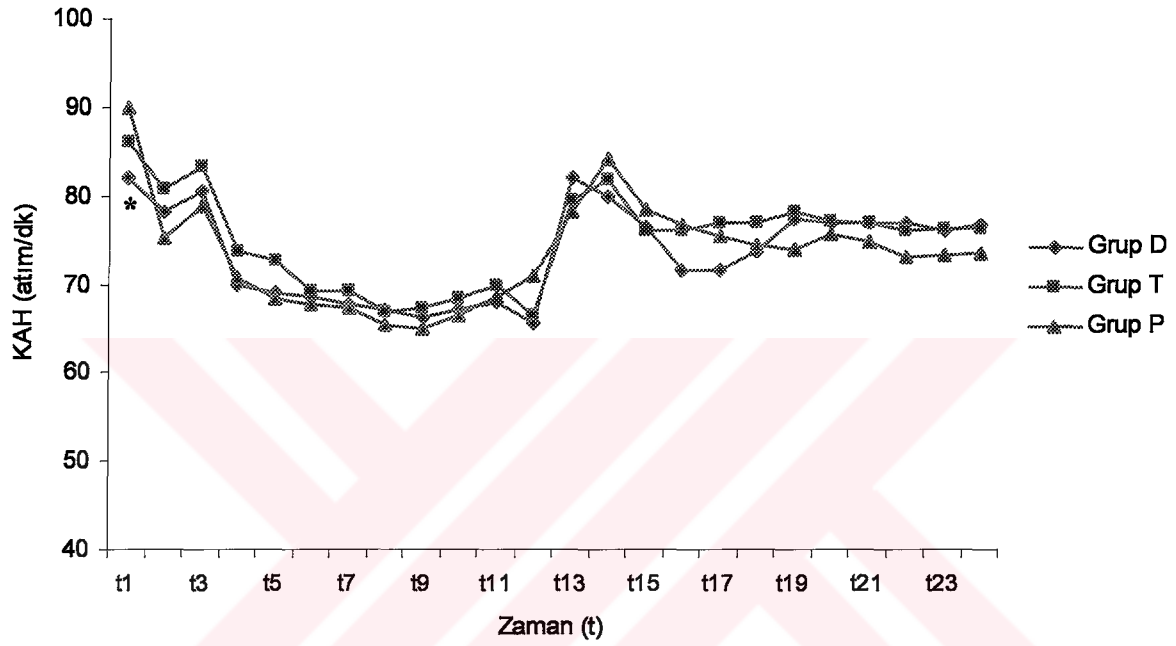
*: p<0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında.

^a: p<0.05 İndüksiyondan önceki ölçüme göre.

t1: indüksiyondan önce t2: indüksiyondan sonra t3: entübasyondan sonra t4: intraoperatif 10 dk. t5: intraoperatif 15.dk. t6: intraoperatif 20.dk. t7: intraoperatif 25.dk t8: intraoperatif 30.dk. t9:intraoperatif 45.dk. t10: intraoperatif 60. dk t11: intraoperatif 90. dk

t12: intraoperatif 120. dk. t13: ekstübasyondan önce t14: postoperatif 10. dk. t15: postop. 20. dk. t16: postop.30. dk. t17: postop. 45. dk. t18: postop. 1. saat t19: postop. 2. saat t20: postop. 4. saat t21: postop.6. saat t22: postop.8. saat t23: postop.12. saat t24: postop. 24. saat

Şekil 1. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde kalp atım hızları (atım/dk).



*: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

t1: indüksiyondan önce t2: indüksiyondan sonra t3: entübasyondan sonra t4: intraoperatif 10 dk. t5: intraoperatif 15.dk. t6: intraoperatif 20.dk. t7: intraoperatif 25.dk t8: intraoperatif 30.dk. t9: intraoperatif 45.dk. t10: intraoperatif 60. dk t11: intraoperatif 90. dk

t12: intraoperatif 120. dk. t13: ekstübasyondan önce t14: postoperatif 10. dk. t15: postop. 20. dk. t16: postop.30. dk. t17: postop. 45. dk. t18: postop. 1. saat t19: postop. 2. saat t20: postop. 4. saat t21: postop.6. saat t22: postop.8. saat t23: postop.12. saat t24: postop. 24. saat

Ortalama arter basıncı (OAB): Gruplar arası karşılaştırmada, indüksiyondan önce, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde OAB'larında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo V, Şekil 2).

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup D'de indüksiyondan sonra, intraoperatif 10. dakika ve postoperatif 45. dakikadan sonraki OAB'ları indüksiyondan önceki OAB'na göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo V, Şekil 2).

Grup T'de indüksiyondan sonra, intraoperatif 10.dakika, intraoperatif 15. dakika ve postoperatif 2. saatten sonraki OAB'ları indüksiyondan önceki OAB'na göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo V, Şekil 2).

Grup P'de indüksiyondan sonraki ölçüm ile intraoperatif 120. dakika arasındaki OAB'ları ve postoperatif 30. dakikadan sonraki OAB'ları indüksiyondan önceki ortalama arter basıncına göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo V, Şekil 2).

Tablo V: Grupların preoperatif, intraoperatif, postoperatif dönemlerde ortalama arter basınçları (mmHg) (ortalama $\pm$ SH).

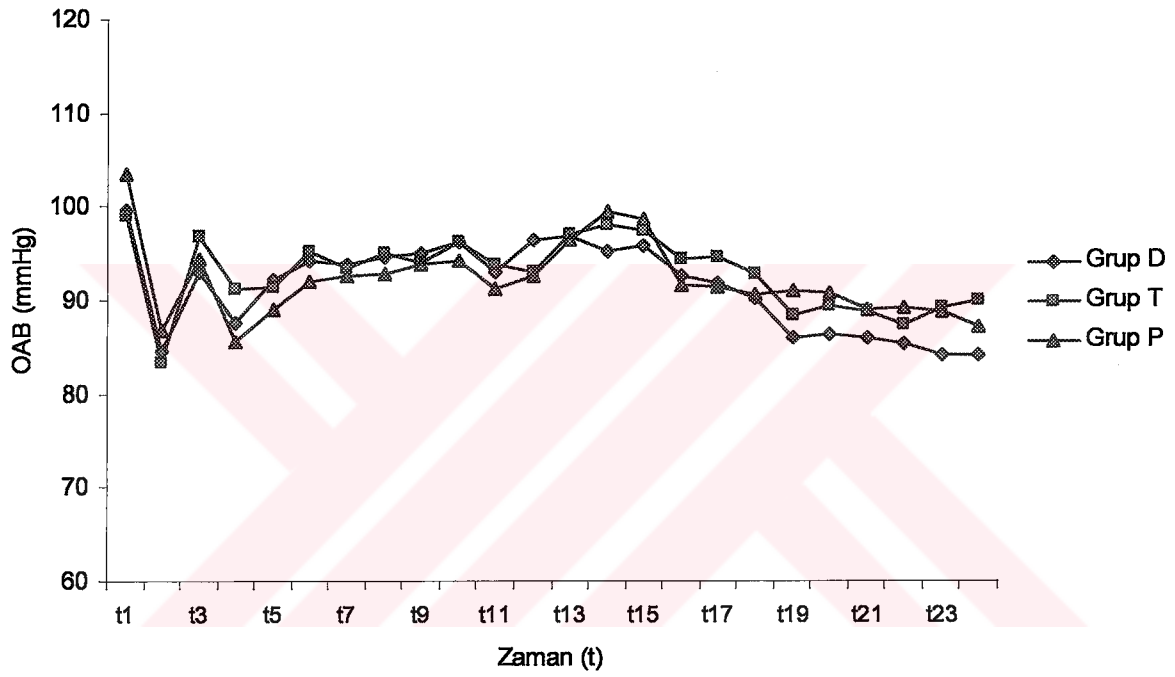
	Grup D	Grup T	Grup P
t1	99.6 $\pm$ 14.5	99.0 $\pm$ 13.4	103.4 $\pm$ 15.4
t2	84.5 $\pm$ 13.0*	83.3 $\pm$ 11.5*	86.8 $\pm$ 12.4*
t3	93.1 $\pm$ 15.9	96.9 $\pm$ 14.4	94.4 $\pm$ 13.0*
t4	87.5 $\pm$ 15.1*	91.2 $\pm$ 13.7*	85.5 $\pm$ 11.5*
t5	92.3 $\pm$ 11.8	91.5 $\pm$ 12.2*	89.6 $\pm$ 9.3*
t6	94.3 $\pm$ 14.5	94.2 $\pm$ 12.3	92.0 $\pm$ 10.1*
t7	93.9 $\pm$ 12.7	93.4 $\pm$ 14.4	92.6 $\pm$ 10.9*
t8	94.7 $\pm$ 11.2	94.0 $\pm$ 10.7	92.8 $\pm$ 10.9*
t9	95.1 $\pm$ 10.9	94.0 $\pm$ 12.5	93.8 $\pm$ 10.9*
t10	95.2 $\pm$ 11.4	95.2 $\pm$ 9.7	94.3 $\pm$ 9.9*
t11	93.0 $\pm$ 11.9	93.9 $\pm$ 11.1	91.2 $\pm$ 11.1*
t12	96.4 $\pm$ 7.3	93.1 $\pm$ 11.8	92.6 $\pm$ 8.7*
t13	96.9 $\pm$ 10.8	97.0 $\pm$ 11.2	96.5 $\pm$ 12.4
t14	95.2 $\pm$ 14.8	98.0 $\pm$ 13.9	99.4 $\pm$ 12.6
t15	95.9 $\pm$ 12.5	97.5 $\pm$ 15.7	98.7 $\pm$ 10.9
t16	92.6 $\pm$ 13.8	94.4 $\pm$ 12.7	91.7 $\pm$ 9.9*
t17	91.8 $\pm$ 13.4*	94.7 $\pm$ 14.7	91.4 $\pm$ 9.8*
t18	90.3 $\pm$ 12.7*	92.8 $\pm$ 13.8	90.6 $\pm$ 9.3*
t19	84.9 $\pm$ 11.1*	88.4 $\pm$ 10.9*	91.0 $\pm$ 9.7*
t20	86.3 $\pm$ 11.7*	89.3 $\pm$ 11.5*	90.8 $\pm$ 8.9*
t21	85.9 $\pm$ 10.6*	88.7 $\pm$ 11.3*	89.0 $\pm$ 9.2*
t22	85.3 $\pm$ 10.4*	87.3 $\pm$ 8.8*	89.1 $\pm$ 9.1*
t23	84.2 $\pm$ 9.8*	89.1 $\pm$ 9.4*	88.8 $\pm$ 9.0*
t24	84.2 $\pm$ 10.7*	90.0 $\pm$ 9.9*	87.1 $\pm$ 7.9*

*: p<0.05 indüksiyondan önceki ölçüme göre.

t1: indüksiyondan önce t2: indüksiyondan sonra t3: entübasyondan sonra t4: intraoperatif 10 dk. t5: intraoperatif 15.dk. t6: intraoperatif 20.dk. t7: intraoperatif 25.dk t8: intraoperatif 30.dk. t9:intraoperatif 45.dk. t10: intraoperatif 60. dk t11: intraoperatif 90. dk

t12: intraoperatif 120. dk. t13: ekstübasyondan önce t14: postoperatif 10. dk. t15: postop. 20. dk. t16: postop.30. dk. t17: postop. 45. dk. t18: postop. 1. saat t19: postop. 2. saat t20: postop. 4. saat t21: postop.6. saat t22: postop.8. saat t23: postop.12. saat t24: postop. 24. saat

Şekil 2. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ortalama arter basınçları (mmHg).



t1: indüksiyondan önce t2: indüksiyondan sonra t3: entübasyondan sonra t4: intraoperatif 10 dk. t5: intraoperatif 15.dk. t6: intraoperatif 20.dk. t7: intraoperatif 25.dk t8: intraoperatif 30.dk. t9:intraoperatif 45.dk. t10: intraoperatif 60. dk t11: intraoperatif 90. dk

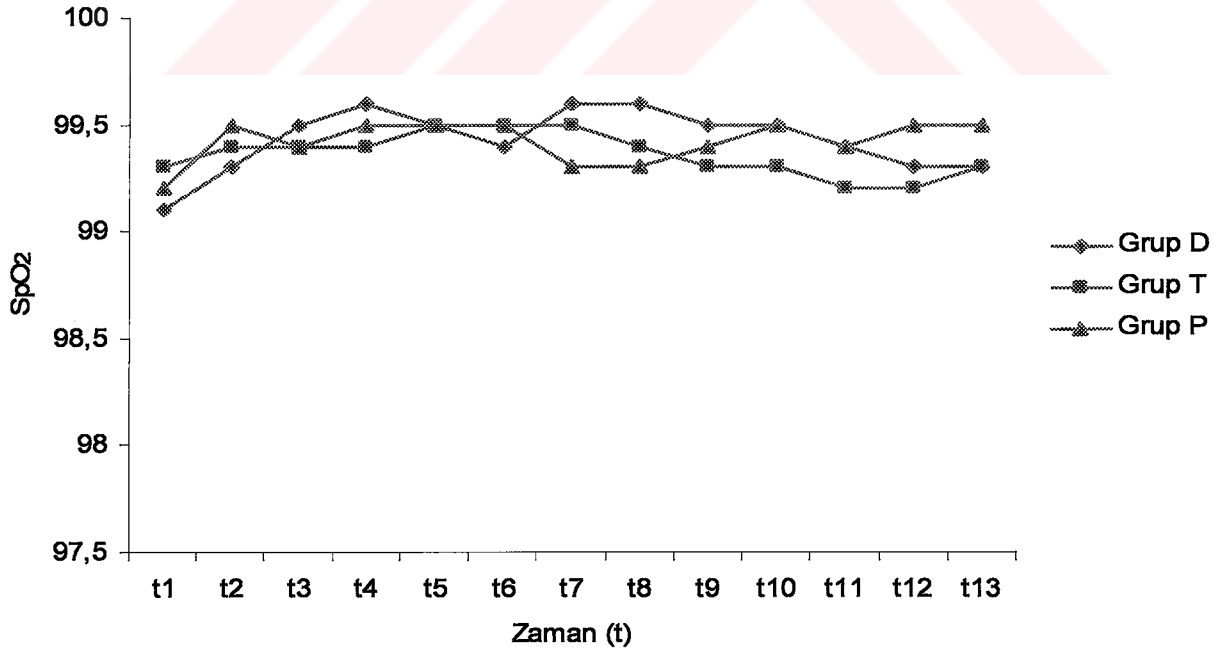
t12: intraoperatif 120. dk. t13: ekstübasyondan önce t14: postoperatif 10. dk. t15: postop. 20. dk. t16: postop.30. dk. t17: postop. 45. dk. t18: postop. 1. saat t19: postop. 2. saat t20: postop. 4. saat t21: postop.6. saat t22: postop.8. saat t23: postop.12. saat t24: postop. 24. saat

4-İntraoperatif periferik oksijen satürasyonları (SpO₂): Gruplar arası karşılaştırmada SpO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada SpO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo VI, Şekil 3).

Tablo VI: İntraoperatif SpO₂ değerleri (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
t1	99.1 $\pm$ 0.2	99.3 $\pm$ 0.5	99.2 $\pm$ 0.4
t2	99.3 $\pm$ 0.5	99.4 $\pm$ 0.6	99.5 $\pm$ 0.2
t3	99.5 $\pm$ 0.4	99.4 $\pm$ 0.5	99.4 $\pm$ 0.3
t4	99.6 $\pm$ 0.3	99.4 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.4
t5	99.5 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.4	99.5 $\pm$ 0.3
t6	99.4 $\pm$ 0.5	99.5 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.4
t7	99.6 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.4	99.3 $\pm$ 0.5
t8	99.6 $\pm$ 0.3	99.4 $\pm$ 0.5	99.3 $\pm$ 0.3
t9	99.5 $\pm$ 0.4	99.3 $\pm$ 0.5	99.4 $\pm$ 0.3
t10	99.5 $\pm$ 0.4	99.3 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.4
t11	99.4 $\pm$ 0.3	99.2 $\pm$ 0.6	99.4 $\pm$ 0.4
t12	99.3 $\pm$ 0.5	99.2 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.3
t13	99.3 $\pm$ 0.6	99.3 $\pm$ 0.3	99.5 $\pm$ 0.3

Şekil 3: İntraoperatif SpO₂ değerleri.



t1: indüksiyondan önce t2: indüksiyondan sonra t3: entübasyondan sonra t4: intraoperatif 10 dk.
t5: intraoperatif 15.dk. t6: intraoperatif 20.dk. t7: intraoperatif 25.dk t8: intraoperatif 30.dk.
t9: intraoperatif 45.dk. t10: intraoperatif 60. dk t11: intraoperatif 90. dk t12: intraoperatif 120. dk.
t13: cerrahi sonu.

5-İntraoperatif analjezik (fentanil) tüketim miktarı: İntraoperatif analjezik (fentanil) tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: İntraoperatif analjezik (fentanil) tüketim miktarı (μg) (ortalama $\pm$ SH).

Grup D	78.9 $\pm$ 23.7
Grup T	76.9 $\pm$ 23.7
Grup P	78.5 $\pm$ 24.8

6-Ekstübasyon Süresi: Gruplar arası karşılaştırmada, ekstübasyon süresi benzerdi ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Ekstübasyon süresi (dakika) (ortalama $\pm$ SH).

Grup D	2.5 $\pm$ 0.8
Grup T	2.8 $\pm$ 0.5
Grup P	2.9 $\pm$ 0.8

7-Göz Açma Süresi: Gruplar arası karşılaştırmada göz açma süreleri benzerdi ($p>0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Göz açma süresi (dakika) (ortalama $\pm$ SH).

Grup D	7.2 $\pm$ 1.1
Grup T	7.3 $\pm$ 1.3
Grup P	8.6 $\pm$ 1.5

8-Sesli Yanıt Verme Süresi: Gruplar arası karşılaştırmada sesli yanıt verme süreleri benzerdi ($p>0.05$) (Tablo X).

TabloX: Sesli yanıt verme süresi (dakika) (ortalama $\pm$ SH).

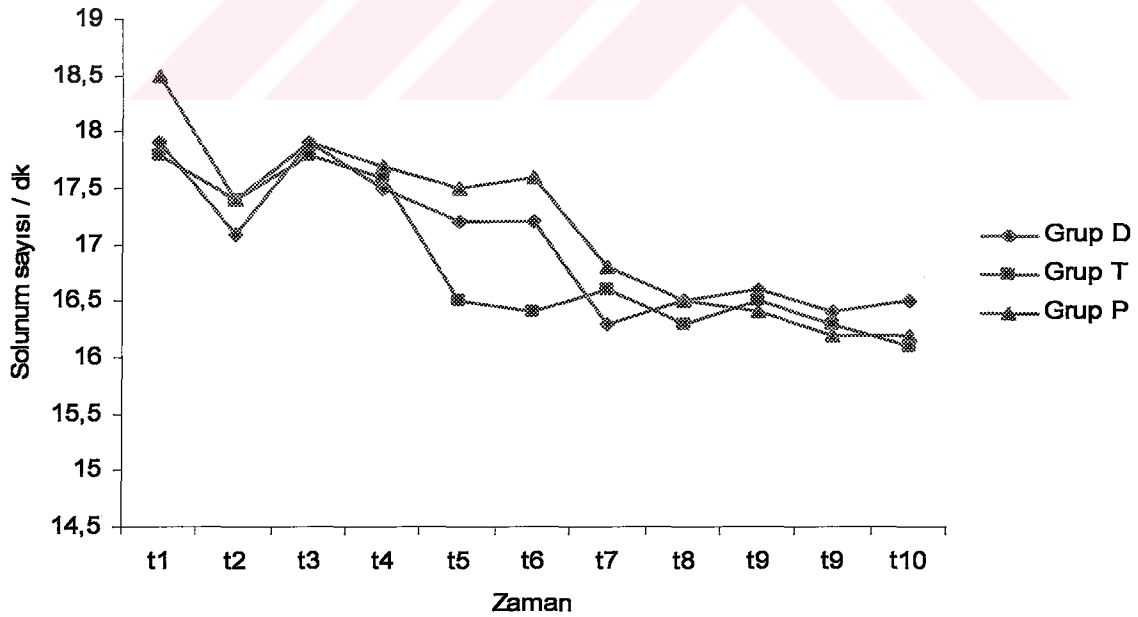
Grup D	12.5 $\pm$ 1.4
Grup T	12.2 $\pm$ 0.9
Grup P	14.1 $\pm$ 1.2

9-Grupların postoperatif dönemdeki solunum sayıları: Gruplar arası postoperatif dönemdeki solunum sayıları karşılaştırıldığında, bütün zamanlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (TabloXI, Şekil 4).

Tablo XI: Grupların postoperatif dönemdeki solunum sayıları (solunum / dk) (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
10.dk	17.9 $\pm$ 3.1	17.8 $\pm$ 2.7	18.5 $\pm$ 2.9
20.dk	17.1 $\pm$ 2.8	17.4 $\pm$ 2.5	17.4 $\pm$ 2.6
30.dk	17.9 $\pm$ 2.5	17.8 $\pm$ 2.3	17.9 $\pm$ 2.9
45.dk	17.5 $\pm$ 1.8	17.6 $\pm$ 1.6	17.7 $\pm$ 2.1
1.saat	17.2 $\pm$ 1.5	16.5 $\pm$ 1.5	17.5 $\pm$ 2.0
2.saat	17.2 $\pm$ 1.3	16.4 $\pm$ 1.5	17.6 $\pm$ 2.1
4.saat	16.3 $\pm$ 1.4	16.6 $\pm$ 1.7	16.8 $\pm$ 1.9
6.saat	16.5 $\pm$ 2.1	16.3 $\pm$ 1.5	16.5 $\pm$ 1.5
8.saat	16.6 $\pm$ 1.8	16.5 $\pm$ 1.1	16.4 $\pm$ 1.3
12.saat	16.4 $\pm$ 1.6	16.3 $\pm$ 1.2	16.2 $\pm$ 1.2
24.saat	16.5 $\pm$ 1.3	16.1 $\pm$ 0.9	16.2 $\pm$ 1.0

Şekil 4: Grupların postoperatif dönemdeki solunum sayıları (solunum / dk).



t1: Postoperatif 10. dk t2: Postoperatif 20. dk t3: Postoperatif 30. dk t4: Postoperatif 45. dk
t5: Postoperatif 1. saat t6: Postoperatif 2. saat t7: Postoperatif 4. saat t8: Postoperatif 8. saat
t9: Postoperatif 12.saat t10: Postoperatif 24. saat

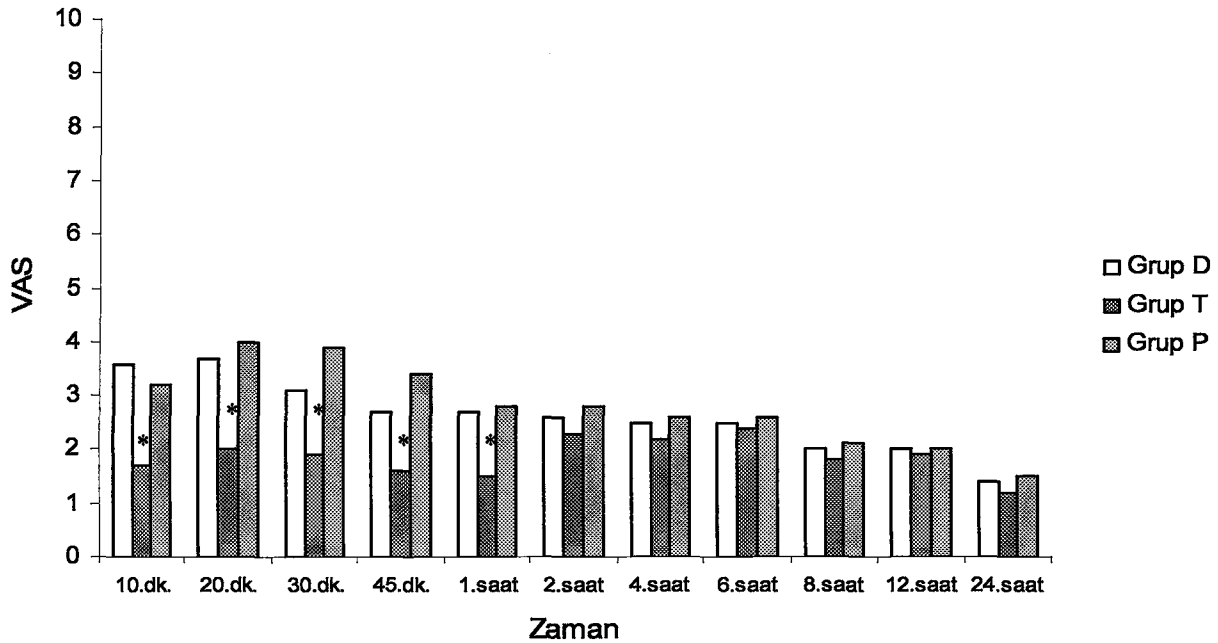
10-Postoperatif Ağrı Değerlendirmesi: Grupların postoperatif görsel ağrı skalası (VAS) karşılaştırıldığında 10.dk, 20.dk, 30.dk, 45.dk ve 1.saatte Grup T'deki değerler Grup D ve Grup P'deki değerlerden istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Diğer dönemlerdeki VAS değerleri, Grup T'de daha düşük bulundu fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). Bütün zamanlarda Grup D ile Grup P arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XII, Şekil 5).

Tablo XII: Grupların görsel ağrı skalası değerleri (VAS) (cm), (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
10.dk.	3.6 $\pm$ 1.3	1.7 $\pm$ 1.6*	3.2 $\pm$ 2.0
20.dk.	3.7 $\pm$ 1.6	2.0 $\pm$ 1.4*	4.0 $\pm$ 2.4
30.dk.	3.1 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 1.0*	3.9 $\pm$ 2.5
45.dk.	2.7 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.7*	3.4 $\pm$ 2.1
1.saate	2.7 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.6*	2.8 $\pm$ 1.5
2.saate	2.6 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 1.4
4.saate	2.5 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.3
6.saate	2.5 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 1.4
8.saate	2.0 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 1.2
12.saate	2.0 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 1.1
24.saate	1.4 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 1.0

*. $p<0.05$ Grup D ve P ile karşılaştırıldığında

Şekil 5: Grupların görsel ağrı skalası (VAS) (cm).



*: $p<0.05$ Grup D ve P ile karşılaştırıldığında.

11-Postoperatif HKA cihazı ile kullanılan analjezik (meperidin) miktarları:

Gruplar arasında kullanılan meperidin miktarları karşılaştırıldığında, Grup T'de bütün zamanların sonunda toplam kullanılan analjezik miktarı Grup D ve Grup P'ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$). Grup D'de ise Grup P'ye göre bütün zamanların sonunda toplam kullanılan analjezik (meperidin) miktarı anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$)

(Tablo XIII, Şekil 6).

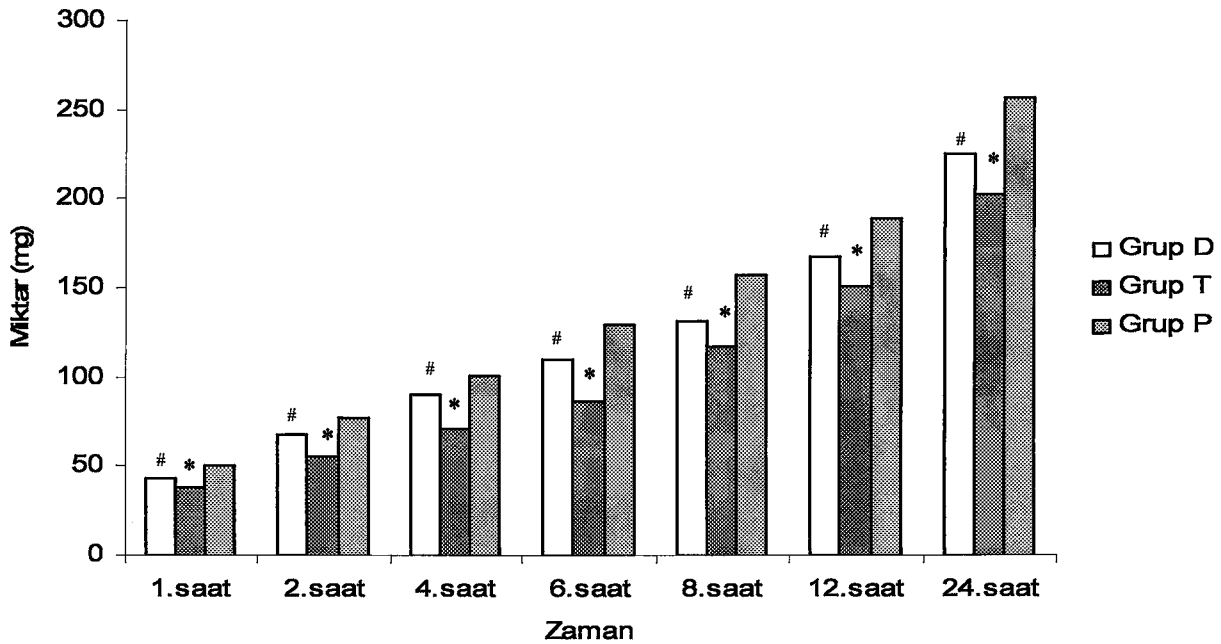
Tablo XIII: Grupların postoperatif dönemde HKA cihazı ile kullandıkları toplam meperidin miktarları (mg) (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
1.saat	43.3 $\pm$ 7.1 [#]	37.6 $\pm$ 7.7*	50.6 $\pm$ 5.2
2.saat	67.3 $\pm$ 10.4 [#]	55.6 $\pm$ 9.3*	76.6 $\pm$ 8.4
4.saat	90.3 $\pm$ 14.7 [#]	71.3 $\pm$ 12.2*	101.1 $\pm$ 10.9
6.saat	110.3 $\pm$ 19.0 [#]	86.3 $\pm$ 13.7*	129.3 $\pm$ 15.5
8.saat	131.6 $\pm$ 23.5 [#]	117.0 $\pm$ 13.5*	157.6 $\pm$ 22.9
12.saat	167.3 $\pm$ 26.4 [#]	151.0 $\pm$ 14.4*	188.6 $\pm$ 25.9
24.saat	225.3 $\pm$ 33.1 [#]	202.3 $\pm$ 28.6*	257.0 $\pm$ 35.3

#: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

*: $p<0.05$ Grup D ve P ile karşılaştırıldığında

Şekil 6: Grupların postoperatif dönemde HKA cihazı ile kullandıkları toplam meperidin miktarları (mg).



#: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

*: $p<0.05$ Grup D ve P ile karşılaştırıldığında.

12-Postoperatif HKA cihazından kaydedilen istek sayıları: Gruplar arası karşılaştırmada HKA cihazından kaydedilen istek sayıları bütün zamanlarda, Grup T’de Grup D ve Grup P’ye göre anlamlı ölçüde azdı ($p < 0.05$). Grup D’de ise Grup P’ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p < 0.05$) (Tablo XIV, Şekil 7).

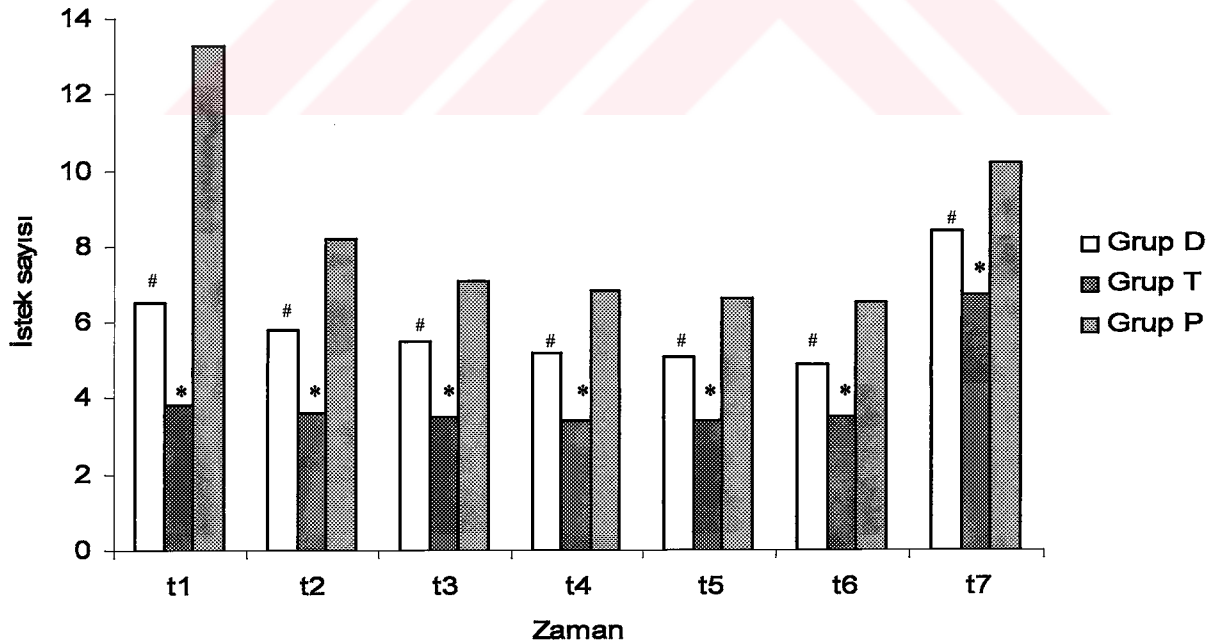
Tablo XIV: Grupların HKA cihazından kaydedilen istek sayıları (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
t1	6.5 $\pm$ 1.6 [#]	3.8 $\pm$ 1.1*	13.3 $\pm$ 2.9
t2	5.8 $\pm$ 1.5 [#]	3.6 $\pm$ 1.5*	8.2 $\pm$ 1.2
t3	5.5 $\pm$ 1.9 [#]	3.5 $\pm$ 1.4*	7.1 $\pm$ 1.7
t4	5.2 $\pm$ 1.5 [#]	3.4 $\pm$ 1.4*	6.8 $\pm$ 1.8
t5	5.1 $\pm$ 1.2 [#]	3.4 $\pm$ 1.9*	6.6 $\pm$ 1.6
t6	4.9 $\pm$ 1.4 [#]	3.5 $\pm$ 1.8*	6.5 $\pm$ 1.4
t7	8.4 $\pm$ 3.5 [#]	6.7 $\pm$ 2.6*	10.2 $\pm$ 3.2

[#]: $p < 0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

*: $p < 0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında

Şekil 7: Grupların HKA cihazından kaydedilen istek sayıları.



[#]: $p < 0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

*: $p < 0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında.

t1: 1. saatteki istek sayısı t2: 1-2. saatler arasındaki istek sayısı t3: 2-4. saatler arasındaki istek sayısı
t4: 4-6. saatler arasındaki istek sayısı t5: 6-8. saatler arasındaki istek sayısı t6: 8-12. saatler arasındaki istek sayısı. t7: 12-24. saatler arasındaki istek sayısı.

24 saat sonunda toplam istek sayısı Grup T’de, Grup D ve Grup P’ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$). Grup D’de ise Grup P’ ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$) (Tablo XV, Şekil 8).

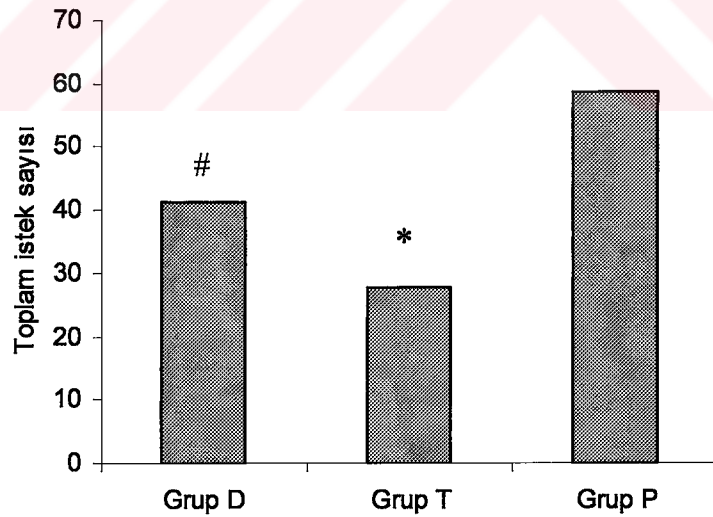
Tablo XV: Grupların 24 saat sonunda toplam istek sayıları (ortalama $\pm$ SH).

Grup D	$41.4 \pm 5.8^{\#}$
Grup T	$27.9 \pm 5.2^*$
Grup P	58.7 ± 6.4

$\#$: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

$*$: $p<0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında.

Şekil 8: Grupların 24 saat sonunda toplam istek sayıları.



$\#$: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

$*$: $p<0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında.

13-Postoperatif ek analjezik (meperidin) gereksinimi: Gruplar arası karşılaştırmada 24 saat sonunda uygulanan toplam ek analjezik miktarı Grup T’de, Grup D ve Grup P’ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$). Grup D’de ise Grup P’ye göre anlamlı olarak azdı ($p<0.05$) (Tablo XVI, Şekil 9).

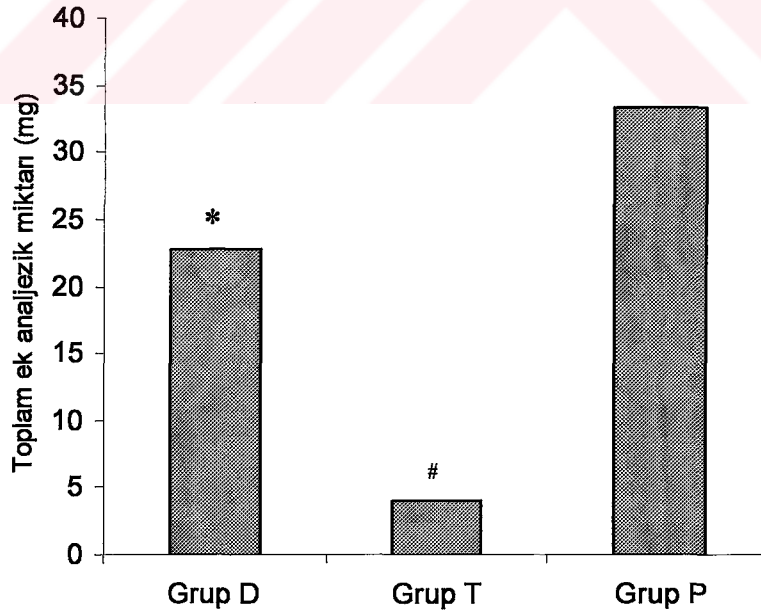
Tablo XVI: Gruplarda 24 saat sonunda kullanılan toplam ek analjezik miktarı (mg) (ortalama $\pm$ SH).

Grup D	$22.7 \pm 10.3^*$
Grup T	$4.0 \pm 8.1^\#$
Grup P	33.3 ± 9.6

*: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

#: $p<0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında.

Şekil 9: Gruplarda 24 saat sonunda kullanılan toplam ek analjezik miktarı (mg).



*: $p<0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında.

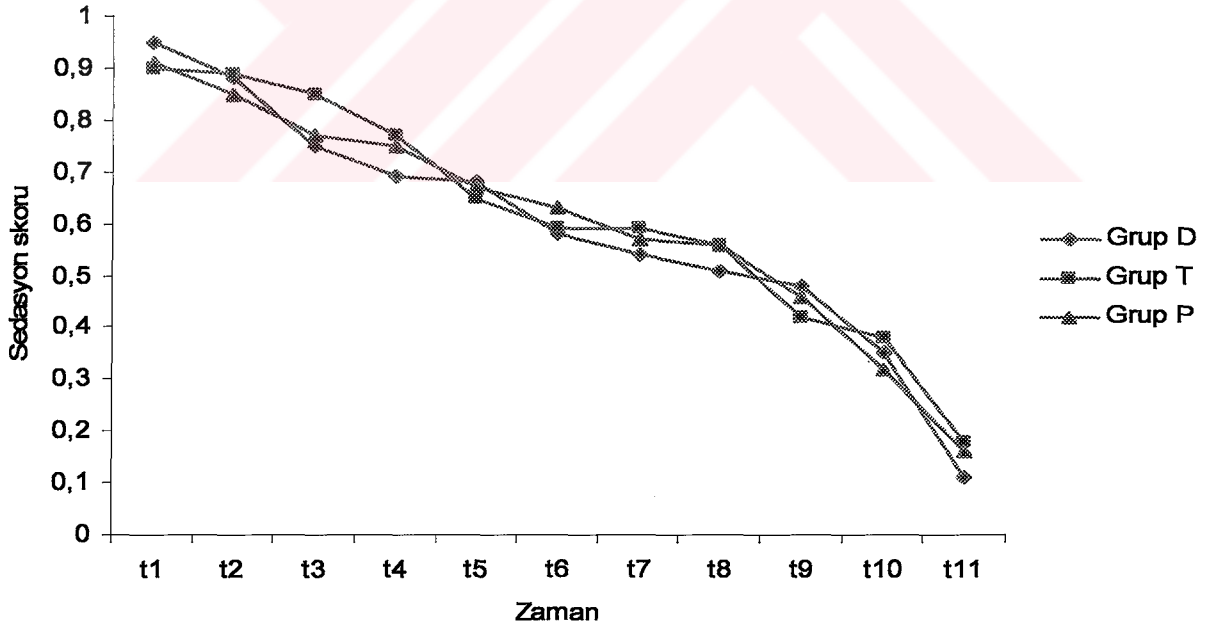
#: $p<0.05$ Grup D ve Grup P ile karşılaştırıldığında.

14-Grupların postoperatif sedasyon skorları: Gruplar arası karşılaştırmada sedasyon skorları benzerdi ($p>0.05$) (Tablo XVII, Şekil 10).

Tablo XVII: Grupların postoperatif sedasyon skorları (ortalama $\pm$ SH).

	Grup D	Grup T	Grup P
10dk	0.95 ± 0.84	0.90 ± 0.78	0.91 ± 0.75
20.dk	0.88 ± 0.78	0.89 ± 0.76	0.85 ± 0.72
30.dk	0.75 ± 0.79	0.85 ± 0.74	0.77 ± 0.85
45.dk	0.69 ± 0.71	0.77 ± 0.69	0.75 ± 0.89
1.saat	0.68 ± 0.81	0.65 ± 0.77	0.67 ± 0.76
2.saat	0.58 ± 0.78	0.59 ± 0.76	0.63 ± 0.63
4.saat	0.54 ± 0.65	0.59 ± 0.52	0.57 ± 0.75
6.saat	0.51 ± 0.52	0.56 ± 0.69	0.56 ± 0.70
8.saat	0.48 ± 0.46	0.42 ± 0.65	0.46 ± 0.51
12.saat	0.35 ± 0.36	0.38 ± 0.58	0.32 ± 0.45
24.saat	0.11 ± 0.25	0.18 ± 0.29	0.16 ± 0.26

Şekil 10: Grupların postoperatif sedasyon skorları (ortalama $\pm$ SH).



t1: Postoperatif 10.dk t2: Postoperatif 20.dk t3: Postoperatif 30.dk t4: Postoperatif 45.dk
t5: Postoperatif 1.saat t6: postoperatif 2.saat t7: Postoperatif 4.saat t8: Postoperatif 8. saat
t9: Postoperatif 12. saat t10: Postoperatif 24. saat

15-Postoperatif Komplikasyonlar:

Bulanti: Grup D’de 16 (% 53) hastada, Grup T’de 14 (% 46) hastada ve Grup P’de 17 (% 56) hastada bulanti görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo XVIII).

Kusma: Grup D’de 6 (% 20) hastada, Grup T’de 8 (% 26) hastada, Grup P’de 8 (% 26) hastada kusma görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo XVIII).

Baş dönmesi: Grup D’de 3 (% 10) hastada, grup T’de 5 (% 16) hastada ve Grup P’de 4 (% 13) hastada baş dönmesi görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo XVIII).

Solunum Depresyonu: Hiçbir grupta solunum depresyonu görülmedi.

Kaşıntı: Hiçbir grupta kaşıntı görülmedi.

Terleme: Grup D’de 4 (% 13) hastada, Grup T’de 5 (% 16) hastada, Grup P’de 5 (% 16) hastada terleme görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo XVIII).

Ağız kuruluğu: Grup D’de 6 (% 20) hastada, Grup T’de 7 (% 23) hastada, Grup P’de 4 (% 13) hastada ağız kuruluğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: Gruplarda postoperatif komplikasyonların sayısı ve sıklığı.

	Grup D n (%)	Grup T n (%)	Grup P n (%)
Bulanti	16 (% 53)	14 (% 46)	17 (% 56)
Kusma	6 (% 20)	8 (% 26)	8 (% 26)
Baş dönmesi	3 (% 10)	5 (% 16)	4 (% 13)
Solunum Depresyonu	-	-	-
Kaşıntı	-	-	-
Terleme	4 (% 13)	5 (% 16)	5 (% 16)
Ağız kuruluğu	6 (% 20)	7 (% 23)	4 (% 13)

TARTIŞMA

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stres cevap tüm fizyolojik sistemlerde ters etkiler oluşturur. Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Postoperatif devrede; hastalar, akrabaları, cerrahlar ve hemşireler tarafından ağrı beklenir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına verilmiş olmasına karşın cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala, eski alışkanlıklarda ya hiç ya da çok az değişiklik içeren tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastanede yatan orta veya şiddetli derece ağrısı olan hastaların çoğunda yetersiz dozlarda opioid kullanıldığı bildirilmiştir. Eskiden postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntem i.m opioid uygulamasıydı⁶⁸. Ağrı tedavisinde bu yöntemin yetersizliği çok önceden tanımlanmıştır. Hastanın analjezik gereksinimindeki değişiklikler ya çok yüksek, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de doz tekrarındaki gecikmedir, hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur.

Ameliyat öncesinde hastaya kaygısını arttırmayacak bir şekilde hastalığının ne olduğu, ameliyatta ne yapılacağı, olası komplikasyonların ne olduğu ve kendisinden ne beklendiği, kendi rolü ve katkısının ne olacağının açıklanmasının yararı büyüktür. Hastanın kaygı ve endişelerinin empatik bir tutumla dinlenmesi, hastada gerçekçi bir umut oluşmasını sağlar ve başetme yeteneklerini güçlendirir. Anestezistin preoperatif ziyarette hastaya bilgi vermesi, sorulan soruları yanıtlaması, hastaların hem organik, hem de ruhsal durumlarının göz önüne alınması gerekir⁶⁹. Bizim çalışmamızda da hastalara operasyondan bir gün önce bilgi verildi ve hastanın uyumu artırıldı. Preoperatif dönemde anksiyeteyi azaltmak amacıyla farklı tedavi yaklaşımları denenmiş, en iyi sonuç destekleyici psikoterapi anksiyolitik bir ilaçla birlikte

uygulandığında alınmıştır. Yalnızca anksiyolitik ilacın verilmesi ikinci sıradadır Bunların uygulanmadığı durumlarda plasebo verilmesinin de yararlı olduğu görülmüştür⁷⁰. Biz de çalışmamızda kontrol grubu olarak plasebo grubunu aldık.

Konvansiyonel ağrı tedavisi uygulamalarına göre, HKA'nın daha az opioid ile daha etkin ve kaliteli bir analjezi sağladığı belirtilmiştir. Bunun nedeni, HKA uygulanan hastalarda plazma ilaç düzeyinin, diğer parenteral yöntemlerin aksine büyük değişkenlik göstermemesidir^{49,71-74}. HKA yöntemi; hastaların arzu ettiği düzeye kadar analjeziği titre etmelerini ve o düzeyde sürdürebilmelerini sağlar. Diğer bir deyişle HKA yöntemi, kişilerin analjeziklere farklı yanıtlar vermeleri nedeniyle her hasta için aşağı yukarı sabit bir analjezi sağlar^{75,76}.

HKA; i.v, i.m, epidural ve subkutan gibi birçok yoldan uygulanabilir. HKA cihazı, bolus doz, kilitli kalma zamanı, devamlı infüzyonu içeren çeşitli değişiklikler ile programlanabilir. Uygulamalarda bu çeşitliliğe karşın, etkin analjezi elde etmek için kullanılacak ajan, doz şemaları ve uygulama yolu ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. İ.v HKA ile petidinin 20 mg bolus dozunun kullanıldığı çalışmada analjezi kalitesinin epidural morfin kadar iyi olduğu bildirilmiştir⁷⁷. Biz de çalışmamızda, postoperatif dönemde HKA'yi daha az invaziv olan ve daha kolay takip edilebilen i.v yoldan uygulamayı tercih ederken, bolus doz şemasını kullandık ve subanaljezik konsantrasyon dönemini engellemek için başlangıçta hastaya yükleme dozu uyguladık. HKA'nin etkinliğini değerlendirmek için nabız, ortalama kan basıncı, visüel ağrı skalası, istek sayısını ön planda tutarken, oluşabilecek yan etkileri takip ettik.

Anesteziistler tarafından preoperatif anksiyetenin değerlendirilmesinde çoğunlukla STAI kullanılmıştır, bu ölçeğin kullanılmasında Hamilton Anksiyete Skalası'ndan farklı olarak özel bir eğitim gerekmemektedir. Domar ve arkadaşları, çoğunluğunu jinekolojik hastaların oluşturduğu 523 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada STAI ölçeğine göre hastaneye yatıştan sonra, anlık anksiyete skorunu 45 olarak bildirmişlerdir⁷⁴. Gönüllü ve arkadaşları farklı cerrahiler planlanan 83 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, preoperatif dönemde anlık anksiyete düzeyini 40.7 olarak tespit etmişlerdir⁶⁹. Biz de hastaların anksiyete düzeyini Spielberger'in Anlık Anksiyete Envanteri (STAI) ile ölçtük ve ortalama 40.7 olarak bulduk.

Preoperatif anksiyete ile postoperatif ağrı arasındaki ilişki, preoperatif anksiyeteyi gidermek için mevcut çeşitli farmakolojik ve nonfarmakolojik seçeneklerin gündeme gelmesinden sonra özel önem kazanmıştır⁸. Eğer preoperatif anksiyete artmış postoperatif ağrı ile ilişkili ise, preoperatif anksiyeteyi azaltmak postoperatif ağrıyı azaltacaktır. Caumo ve arkadaşları, operasyon öncesi anksiyetenin kanser, psikiyatrik hastalık, depresif semptomlar,

kadın cinsiyet, yüksek ASA durumu ve 12 yıldan uzun süre eğitim almış hastalarda daha yüksek olduğunu, buna karşın önceden geçirilmiş ameliyatın anksiyeteyi azalttığını bildirmiştir⁷⁸. Spielberger'e göre ise eğitim düzeyi yüksek olan bireyler stresle başetmede etkin beceriler geliştirebilirler, eğitim düzeyi azaldıkça anksiyete ve depresyondaki artma buna bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında preoperatif anksiyete ve eğitim düzeyi açısından fark yoktu.

Zeev ve arkadaşları; preoperatif sedatiflerin postoperatif psikolojik ve klinik iyileşmeye etkisini değerlendirmek için, yaptıkları çalışmada genel anestezi alacak, ayaktan gelen, tubal ligasyon, adenoidektomi, tonsillektomi planlanan hastaları rastgele 2 gruba ayırmışlar, bir gruba cerrahiden 30 dakika önce 5 mg i.m midazolam, diğer gruba plasebo enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastaları postoperatif anksiyete, ağrı, analjezik tüketimi, klinik iyileşme parametreleri ile cerrahiden 1 ay sonra değerlendirmişlerdir. Postoperatif ilk hafta boyunca midazolam grubunda, postoperatif ağrıyı ve ibuprofen kullanımını, plasebo grubundan önemli derecede daha az bulmuşlardır⁷⁹. Bizim çalışmamızda diazepam ve plasebo alan hastalar arasında ağrı skorları açısından anlamlı fark yoktu. Bu çalışma, bu yönüyle çalışmamızdan farklı olsa da, analjezik kullanımının midazolam grubunda plasebo grubundan daha az olması, çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, daha büyük cerrahi uygulanmış hospitalize olan hastaları çalışmaya aldık ve ilk 24 saat postoperatif ağrı ve analjezik tüketimini takip ettik. Ayrıca anksiyolitik premedikasyon için seçtiğimiz diazepam, bu çalışmada kullanılan midazolamdan daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir.

Caumo ve arkadaşları, histerektomi planlanan 112 hastada yaptıkları çalışmada, preoperatif anksiyolizisin postoperatif ağrı skorları üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla, operasyondan bir önceki gece ve bir saat önce hastaların bir kısmına 10 mg diazepam, bir kısmına ise plasebo premedikasyonu uygulamışlar. Cerrahi işlem epidural anestezi ile yapılmış, hastaların hepsine anestezinin başlangıcında i.v 100 µg fentanil ve cerrahi boyunca sedasyon için propofol infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bütün hastaların operasyon sonunda epidural kateterleri çekilerek, i.v HKA cihazı ile postoperatif 24 saat ağrı parametreleri ve analjezik tüketimi değerlendirilmiştir. Analjezik amacıyla morfin kullanılmıştır. Postoperatif ağrı skorları tüm zamanlarda diazepam grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş fakat analjezik tüketimi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir⁸⁰. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar rejyonal anestezi ile opere edilmişlerdir. Çalışmamızda diazepam ve plasebo alan gruplar arasında postoperatif tüm zamanlarda ağrı skoru açısından fark yoktu fakat diazepam grubunda analjezik tüketimi plasebodan anlamlı olarak daha azdı.

Anksiyete subjektif ağrı duyumunu arttırarak, analjezik kullanımında artışa, hastanede kalış süresinde uzama ve komplikasyonların oluşumuna yol açabilir. Ayrıca cerrahi öncesi anksiyete, stres hormon artışları ile ilişkili olduğundan preoperatif bu artışları sınırlayabilirsek tüm perioperatif nöroendokrin stres yanıtın tetiklenme noktasını değiştirebiliriz ve sonuçta tüm nöroendokrin yanıtı azaltabiliriz. Perioperatif hormonal cevapların azaltılması belki katabolik cevabın azaltılması ve yara iyileşmesinin düzelmesiyle sonuçlanacaktır. Sonuçta artmış anksiyete seviyesi postoperatif infeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu hipotez; anksiyete ve ağrı gibi faktörlerin sempatik vazokonstriksiyonu stimüle edebileceğini ve bu yüzden postoperatif infeksiyon riskini arttırabileceğini gösteren önceki verilerle desteklenmiştir⁸¹. Taenzer ve arkadaşları, durumluk anksiyete ve operasyon korkusunun postoperatif emosyonel durum hakkında ön fikir verebileceğini, ancak postoperatif ağrı derecesiyle ilgisi olmadığını, bunun ayrı değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir⁸¹. Perry ve arkadaşları ise, yaptıkları çalışmada preoperatif durumluk anksiyetenin postoperatif ağrı ve hastanede kalış süresiyle ilgili olduğunu belirtmişlerdir⁸². Bizim çalışmamızda hastalanın hastanede kalış süresi bakımından fark gözlenmedi.

Laringoskopi ve trakeal entübasyon esnasında, kardiovasküler yanıtlar, intrakranial ve intraoküler hipertansiyon gibi potansiyel zararlı etkiler gelişebilir. Bu anormal değişiklikler, işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks artış sonucu ortaya çıkmaktadır. İstenmeyen bu etkileri ortadan kaldırmak için uygulanacak yöntemlerden birisi de indüksiyonda opioid uygulanmasıdır. Biz de çalışmamızda 1µg/kg dozunda fentanil uygulayıp, hem entübasyon sırasında hemodinamik değişiklikleri önledik hem de intraoperatif stabil bir hemodinami sağlamayı amaçladık. Çalışmamızda, gruplararası karşılaştırmada entübasyondan sonra kalp hızında ve ortalama arter basıncında meydana gelen artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İntraoperatif kullanılan opioidlerin postoperatif analjezik tüketimini etkileyebileceği açıktır⁸³. Bu yüzden çalışmamızda gerek indüksiyonda gerekse daha sonra yapılan ek fentanil miktarını kaydettik. Gruplar arasında intraoperatif yapılan toplam fentanil miktarını benzer bulduk.

Birçok klinik çalışmada, operasyon öncesinde veya operasyon sırasında bölgesel veya lokal anestezi teknikleri, sistemik veya epidural opioidler, nonsteroid antiinflatuarlar veya parasetamol kullanılarak yapılan preemptif analjezi değerlendirilmiştir^{84,85}. Bu çalışmalar, preemptif analjezinin etkinliği yönünde görüş bildirmektedir.

Yaptığımız kaynak taramasında tramadolun oral olarak verildiği çalışmalardan daha

çok anestezi indüksiyonunda i.v olarak kullanıldığı çalışmalar tespit ettik. Karşılı ve arkadaşları anestezi indüksiyonundan önce i.v 50 mg tramadol, 50 mg meperidin ve kontrol grubu olarak % 0.9 NaCl vererek postoperatif ağrı, analjezik tüketimini karşılaştırmışlar, 24 saatlik analjezik tüketimini tramadol ve meperidin verdikleri gruplarda kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır⁸⁶. Tramadol ve meperidin grupları arasında çalışma parametreleri açısından farklılık bulamamışlardır. Bu çalışma tramadolun preemptif etkinliğini desteklemektedir.

Roelefse ve arkadaşları 6 veya daha fazla diş çekimi yapılacak 4-7 yaş arasındaki gününbirlik vakalarda, rasgele çift kör olarak çalışmışlar, bütün vakaları 0.5 mg/kg oral midazolam ile premedike ettikten sonra bir gruba 1.5 mg/kg dozda tramadol damla uygulamışlardır. Tramadol grubunda parasetamol kullanımını % 19.4 olarak tespit ederken, plasebo grubunda bu oranı % 82.8 olarak bulmuşlardır. Ağrı skorlarında da tramadol grubunda belirgin farklılık gözlemlemişlerdir⁸⁷. Bizim çalışmamız bu çalışmayı desteklemektedir fakat bu çalışmada uygulanan cerrahi işlem minör bir cerrahidir ve hastalar gününbirlik çocuk hastalardır.

Naguib ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalarda tramadol ve morfinin intraoperatif ve postoperatif etkinliğini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce bir gruba 100 mg tramadol i.v, diğer gruba 10 mg morfin i.v olarak vermişlerdir. Postoperatif analjezi için HKA yöntemini sırasıyla tramadol ve morfin ile uygulayarak ilk 24 saat ağrı, analjezik tüketimi, vital bulgular ve yan etkiler açısından her iki analjeziği değerlendirmişlerdir. Sadece cerrahiden sonraki ilk 90 dakikada tramadol grubunda ağrı skorları yüksek bulunmuş, diğer zamanlarda fark gözlenmemiştir. İntraoperatif olarak tramadol grubunda daha yüksek kan basıncı değerleri saptanmış ve intraoperatif olarak morfinin daha efektif bir analjezik olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca cerrahi öncesi uygulanan küçük doz opioidlerin bile cerrahi sonrası analjezik tüketimini azaltacağı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada tramadolun preemptif etkinliğinin önemi vurgulanmıştır.

Siddik ve arkadaşları, elektif sezaryan operasyonu planlanan gebelerde, epidural tramadolun postoperatif ağrı üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 60 gebe alınmıştır, operasyon bitiminde cilt kapatılırken bir gruba 100 mg, diğer gruba 200 mg tramadol, plasebo olarak 10 ml salin epidural kataterden uygulamışlar ve analjezik tüketimi ağrı skoru açısından grupları karşılaştırmışlardır. Tramadol alan gruplarda ilk analjezik gereksinim zamanını plasebo alan gruptan daha uzun, 24 saat sonunda meperidin ve diklofenak tüketimini tramadol gruplarında plaseboya göre daha az bulmuşlar fakat 100 mg

tramadol alan grup ile 200 mg tramadol alan grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır⁸⁸.

Ünlügenç ve arkadaşları major abdominal cerrahi planlanan 90 hasta üzerinde rastgele çift kör olarak çalışmışlar, anestezi indüksiyonunda bir gruba 1 mg/kg tramadol, diğer gruba 0.1 mg/kg morfin, plasebo grubu olarak 2 ml salin uygulamışlardır. Postoperatif analjezi için HKA yöntemi ile morfin uygulamışlar, postoperatif analjezik tüketimi, sedasyon, ağrı skoru, yan etkiler açısından grupları ilk 24 saat değerlendirmişlerdir. 12 saat sonra morfin grubunda analjezik tüketimi plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde düşük iken, tramadol grubunda plaseboya göre fark olmamıştır fakat 24 saat sonunda analjezik tüketimi açısından morfin ve tramadol grubunda fark bulamamışlardır. Ağrı skorları açısından grupları karşılaştırdıklarında, salin uyguladıkları hasta grubunda ağrı skorunun diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Sedasyon skorları açısından bütün zamanlarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Çalışmamızda analjezik tüketimi, tramadol grubunda plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde daha azdı. Ağrı skorları ise tramadol grubunda ilk bir saat diğer gruplardan anlamlı ölçüde daha düşüktü, diğer zamanlarda farklılık yoktu. Çalışmamızda ki sedasyon skorları da bu çalışmayla uyumludur, gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Cerrahiden sonra ilk 8 saat postoperatif ağrı, hormonal ve metabolik değişikliklerin en şiddetli, dolayısıyla ilaç tüketiminin daha çok olduğu dönemdir⁹¹. Bizim de çalışmamızda, bütün gruplarda 24 saatte kullanılan toplam analjezik miktarının önemli bir kısmı ilk 8 saatte kullanılmıştır. Opioidler ile yapılan preemptif tedavi, postoperatif uygulanan opioidlerin etkisini potansiyalize eder^{6,90,92}. En düşük analjezik miktarının tramadol grubunda olması preemptif uyguladığımız tramadolun, postoperatif uyguladığımız petidinin analjezik etkinliğini arttırdığını, en yüksek analjezik miktarının plasebo grubunda olması ise anksiyolitik premedikasyonun etkinliğini, diazepam ve plasebo premedikasyonları arasındaki farkı göstermek lehinde yorumlanabilir. Çalışmamızda kullanılan ek analjezik miktarı da toplam analjezik kullanımına paraleldi. Diazepam grubunda 24 saat sonunda kullanılan ek analjezik miktarı ortalama 22.7 mg, tramadol grubunda 4 mg, plasebo grubunda ise 36 mg petidin ile sınırlıydı.

Bir hastanın cerrahi sonucuna dayanma kapasitesi ağrı skoru ve analjezik ihtiyaç sıklığını etkiler³⁷. HKA uygulamasında verilen bolus doz/talep edilen bolus doz oranının duyuşsal stres faktörleri ile ilişkisi gösterilmiş, daha yüksek ağrı yoğunluğu ve endişe bildiren hastalarda, başarısız talep sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hastaların HKA'yi sadece analjezi için değil endişelerini giderme ve duyuş durumlarını düzeltmek amacıyla kullanmış olabilecekleri düşünülmüştür⁹³. Bizim çalışmamızda özellikle plasebo grubunda istek

sayısının bütün zamanlarda, diğer gruplardan daha fazla olması bu hipoteze uygundur. Aynı zamanda, çalışmamızda grupların toplam istek sayısı kullanılan toplam analjezik miktarı ile paralel olarak en fazla plasebo grubunda iken, en az tramadol grubunda gözlenmiştir.

Her ne kadar, HKA de ekipmanla ilgili malfonksiyonlar rapor edilmişse de, HKA cihazının kendisi göreceli olarak problemlerden bağımsızdır. Sıklıkla problemler kullanıcı veya operatör hataları ile ilişkilidir^{94,95}.

İ.v HKA yöntemi ile görülen yan etkiler petidin için; bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon, sedasyon, solunum depresyonu, halsizlik, kaşıntı olarak sıralanabilir. Cerrahi sonrası bulantı ve kusma sık görülen semptomlardır. Postoperatif ağrı kontrolü sırasında HKA sistemi ile opioid uygulanan hastalarda bulantı ve kusma sıklığı % 20-80 olarak belirtilmiş olup özellikle 1. ve 2. gün yüksek sıklıkta görülür. Bulantı ve kusma, anestezi ilaçlarının artık etkisi ve opioid kullanımının yanı sıra, gastrik distansiyon, hareket ve hipotansiyon ile de ortaya çıkabilir. Opioidler yalnızca beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu uyarak değil, aynı zamanda mide boşalmasını geciktirerek veya hipotansiyona yol açarak da bulantı ve kusma meydana getirebilirler⁹⁶. Petidinin i.v HKA ile kullanıldığı bir çalışmada; hastaların % 70'inde orta ve şiddetli bulantı olduğu bildirilmiştir⁹⁶. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık görülen semptom bulantıydı ve diazepam grubunda % 53, tramadol grubunda % 46, plasebo grubunda ise % 56 oranında bulantıya rastlandı. Gruplar arasında kullanılan petidin miktarı farklı olsa da, bulantı kusma açısından farklılık görülmemiştir.

Postoperatif dönemde solunum depresyonunun nedeni anestezi ilaçlarının kalan etkisi, verilen opioidlerin solunum merkezini baskılaması olabilir. Grey ve Sweeney, Thomas ve Owen, HKA cihazının kullanım hatası sonucu morfin aşırı dozuna bağlı solunum depresyonu vakası ile karşılaşmışlardır. Doyle ve arkadaşları, i.v morfin ile HKA alan 3000 olgunun sadece 4'ünde operatör hatasına bağlı, morfin aşırı dozundan dolayı solunum depresyonuna rastlamışlar, ancak bunun erken fark edilmesi ile kilitli kalma periyodu yanlış ayarlanan cihaz tekrar düzenlenmiştir⁹⁷. Gruplarımızda hiçbir hastada solunum depresyonuna rastlanmadı.

Sedasyon, postoperatif dönemde aşırı düzeyde olmamak şartıyla ve vital fonksiyonları tehdit etmediği sürece fazla korkutan bir semptom değildir. Hatta derin sedasyonun olmadığı hafif uykulu bir durum postoperatif dönemin daha rahat ve çabuk geçmesini sağlamaktadır. Morfin, petidin ve tramadol hidroklorid kullanılarak yapılan bir çalışmada, bazı hastalarda derin sedasyon geliştiği, bunun büyük ölçüde yüksek yükleme ve bolus dozu ya da kısa kilitli kalma süresine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Hastalarımızda postoperatif aşırı sedasyona rastlanmadı.

Petidin kullanılarak yapılan bir çalışmada, petidinin antimuskarinik etkisine bağlı, ağız

kuruluğu olabileceği bildirilmiřtir⁹⁸. Bizim alışmamızda ise gerek petidine gerekse hastaların ilk 24 saatte oral alamamalarından dolayı ağız kuruluğu gözlenmiş olup gruplar arasında farklılık yoktu.

Opioidlerin ender görülen fakat bazen hastayı aşırı derecede rahatsız edebilen bir diğer yan etkisi de kaşıntıdır. Opioid uygulamasına bağlı olarak kaşıntı oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. μ reseptörlerinin santral olarak aktive edilmesinin buna neden olduğu düşünülmektedir. Kaşıntı epidural HKA ile opioid kullanımında daha çok olurken, i.v HKA kullanımında daha nadir olarak karşımıza ıkmaktadır⁹⁹. Bizim hastalarımızın hiçbirinde kaşıntı görülmedi.

Jarernsiripornkul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tramadol alan 1048 hastada 3 ay boyunca yan etkileri araştırmışlar, hastaların büyük çoğunluğunda (% 84) yan etkilere rastlamışlardır. Ağız kuruluğu, hafif başağrısı ve konstipasyon sık rastlanan şikayetlerdir. % 48 hasta üzüntülü olduklarını ifade etmişler ve bir kısmı doktorundan yardım istemiştir. 38 hasta tramadol almayı yan etkiler nedeniyle bırakmıřtır¹⁰⁰. Bizim alışmamızda, tramadol grubunda diğer gruplardan farklı herhangi bir yan etki görülmedi.

Sonuç olarak; orta veya büyük cerrahi planlanan, cerrahi sonrası şiddetli ağrı beklenen operasyonlarda gerek diazepamın anksiyolitik etkisinin, gerekse tramadolun preemptif analjezik etkisinin postoperatif ağrı üzerine etkili olduğunu; her iki ajanın postoperatif kullanılan analjezik miktarını, yan etki sıklığında artışa neden olmaksızın azalttığını saptadık. Bu bulgular ışığında operasyon öncesinde tek başına anksiyolitik ya da analjezik kullanımı yerine, analjezik + anksiyolitik kombinasyonunun, stresle mücadele ve postoperatif analjezi için daha etkin olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia* 2000; 56: 720-728.
2. Caumo W, Broenstrup JC, Fialho L, et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2000; 44: 782-789.
3. Perry F, Parker RK, White PF, Clifford PA: Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery, *Clin. J. Pain*; 1994; 10: 57-63.
4. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, et al. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93: 141-147.
5. Ajda S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of pre-emptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anest Analg* 1999; 89: 711-16.
6. Naguib M, Seraj M, Attia M, Samarkandi AH, Seet M, Jaroudi R. Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1168-1175.
7. Coetzee JF, van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 737-41.
8. Hatemi, H.: Ağrı, Abdi İbrahim İlaç Sanayi Yayınlar, İstanbul 1997; 12.
9. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı Tedavisi. Yegül İ, (ed.) Yapım matbaacılık, İzmir, 1993; 19-27.
10. Ertekin C. Ağrının nöroanotomi ve nörofizyolojisi. Ağrı Tedavisi. Yegül İ, (ed.) Yapım matbaacılık, İzmir, 1993; 1-17.
11. Collins VJ, (ed.) Mechanisms of pain and control. In: Principles of Anesthesiology General And Regional Anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 1317-49.
12. Morgan EG, Mikhail SM (eds). Pain management. In: Clinical Anesthesiology. Appleton and Lange, Stamford, 1996; 274-316.

13. Ready LB. Acute postoperative pain. İn: Anesthesia. Miller RD, (ed.) Churchill Livingston, London, 1994; 2327-44.
14. Ünal I, Dalkara T. Ağrı patofizyolojisi ve mekanizmaları. Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı. Kutsal YG, (ed) Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999; 3-7.
15. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. Ufuk Matbaacılık, İstanbul, 1997; 5-18.
16. Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990; 468-478.
17. Morgan EG, Mikhail SM (eds). Pain management. İn: Clinical Anesthesiology (3th edition). Los Angeles 2002; 309-358.
18. Güzeldemir ME. Ayın Kitabı: Ağrı ve Tedavisi. GATA basımevi, Ankara, Aralık 2000 (9); 1-2.
19. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Ağrı. Nobel Matbaacılık, 2002; 27.
20. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. Sanovel İlaç Sanayi Yayınlar, 2003; 1-5.
21. Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı. Kutsal YG, (ed.) Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999; 13-31.
22. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. Anesth Analg 1981; 60: 46.
23. Stoelting RK, Miller RD: Acute postoperative pain management, İn: Basics of Anesthesia, Third Edition (Eds. Stoelting RK, Miller RD), Churchill Livingstone, New York 1994; 443-451.
24. Demiralp S: Laparoskopi veya laporotomi tekniği ile kolesistektomilerde postoperatif ağrı ve metabolik yanıtlar. Türk Anest. Ve Rean. Cem. Mecmuası 1996; 24: 315-318.
25. Stein C. Perpheral and non-neuronal opioid effects. Current Opinion in Anaesthesiology 1994; 7(4): 347-351.
26. Bailey PE, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. İn: Anesthesia. Miller RD, (ed.) Churchill Livingston, London 1994; 291-387.
27. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM, 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.

28. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.
29. James MFM, Heijke SAM, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for post thoracotomy pain relief-a placebo controlled double-blind trial. *Anesthesia and Analgesia* 1996; 83: 87- 91.
30. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 510-514.
31. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacolgy of tramadol. *Drugs* 1994; 47: 3-7.
32. Dayer P, Desmeules J, Collart L. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53: 18-24.
33. Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Monting J, Atanassoff P, Alon E. Intravenous tramadol for post-operative pain-comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *European Journal of Anaesthesiology* 1992; 9: 23-28.
34. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155-182.
35. Coetzee JF, Maritz JS, du Toit JC. Effect of tramadol on depth of anaesthesia. *British journal of Anaesthesia* 1996; 76: 415-418.
36. Lehmann KA, Krauskopf KH. Intraoperative awareness in balanced anesthesia. A literature review based on a randomize double blind study using fentanyl, pentazocine and ketamine. *Anaesthesist* 1982; 31: 604-610.
37. Lehmann KA, Kratzenberg U, Schroder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G. Postoperative patient- controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *The clinical J of Pain*. 1990; 6: 212-220.
38. Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *European Journal of Pharmacology* 1992; 224: 83-88.
39. Muller H, Stoyanov M, Brahler A, Hempelmann G. Haemodynamic and respiratory effects of tramadol during nitrous oxide-oxygen artificial respiration and in the postoperative period. *Anaesthesist* 1982; 31: 604- 610.

40. Kazuhiko Fukuda. Intravenous Opioid Anesthetics. In Miller RD. Miller's Anesthesia (6th edition). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005: 379-437.
41. Vittels B, Scott DT, Sinatra RS: Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: Apreliminary study. Anesthesiology 1990; 73: 864-869.
42. Spigset O: Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38: 94-103.
43. Mather LE. Pharmacokinetics and patient controlled analgesia. Acta Anaesth Belg 1992; 43: 5-20.
44. Goldberg M, Vatahsky E, Haksel Y, et al: The effect of meperidine on the guinea pig extrahepatic biliary tract. Anesth Analg 1987; 66: 1282-1286.
45. Schurizek BA, Willacy LH, Kraglund K, et al: Antroduodenal motility, pH and gastric emptying during balanced anaesthesia: Comparison of pethidine and fentanyl. Br J Anaesth 1989;62: 674-682.
46. Stanley G, Appadu B, Mead M, Rowbotham DJ. Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. Br J Anesth 1996; 76: 484-6.
47. Armstrong PJ, Bertsen A: Normeperidine toxicity. Anesth Analg 1986; 65: 536-538.
48. Glass PSA, Estok P, Ginsberg JS, Sladen RN. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. Anesth Analg 1992; 74: 345-51.
49. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: A comparison with epidural and intramuscular narcotics. Anesthesiology 1988; 68: 444-44.
50. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi, PCA. 2. Baskı, Ufuk matbaacılık, İstanbul, 1998; 66-67.
51. Christopher LW. Acute Postoperative Pain, Preemptive Analgesia. In: Miller RD. Miller's Anesthesia (6th edition). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005; 2731.
52. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988; 33: 289- 290.
53. Kiss IE, Kilian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. Pain 1992; 48: 157.

54. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN et al: Preemptive Analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439.
55. White PF. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth Analg* 1986; 65: 963-974.
56. Stoelting RK, Miller RD. Preoperative medication. In: Stoelting RK, Miller RD. *Basics of Anaesthesia*. (4th edition). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2000: 119-130.
57. Lichtor JL, Zacny JP. Psychological preparation and preoperative medication. In: Miller RD. *Miller's Anaesthesia* (4th edition). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 1994: 893-1137.
58. Egbert LD, Batit GE, Turndorf H: The value of the preoperative visit by anesthetist. *JAMA* 1963; 185: 553-5.
59. Voulgari A, Lykouras L, Papanikolaou M et al: Influence of psychological and clinical factors on postoperative pain and narcotic consumption. *Anaesthesiology* 1991; 55: 191.
60. Hargreaves J: Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* 1988; 61: 611.
61. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*. 3rd. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 284-313.
62. Lance Lihtor J. Psychological preparation and preoperative medication. In: Miller RD. (ed) *Anesthesiology*. 3rd ed. New york, Churchill & Livingstone 1990; 895-952.
63. De Jong RH, Bonin JD: Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. *Anesth Analg* 1981; 60: 385.
64. Gamble JAS, Gaston JH, Nair SG, Dundee JW: Some pharmacological factors influencing the absorbtion of diazepam following oral administration. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1181.
65. Waisel DB, Truog Rd: The benefits of explanation of the risks of anesthesia in day surgery patient. *J Clin Anesth*. 1995; 7: 200-4.
66. Kain ZN, Conte H, Kosarussavadi B et al: Patient desire for information: International perspectives. *Anesthesiology* 1996; 85: 260.
67. Aydemir Ö, Köroğlu E: *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler*. Hacettepe Taş kitabevi, Ankara, 2000; 153-63.

68. Clifford WC, Beverly AM. Patient-controlled Analgesia Compared with Intramuscular Injection of Analgesics for the Management of Pain after an Orthopaedic Procedure. *The Journal of Bone And Joint Surgery* 1995; 77: 726-733.
69. Gönüllü M, Turan ED, Erdem LK. Anestezi uygulanacak hastalarda anksiyete düzeyinin araştırılması. *Türk anest Rean Cem.* 1986; 14: 110-113.
70. Çorapçıoğlu ve ark. Ameliyat öncesi bunalı belirtileri, ed Doğan O., Sivas, Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Basımevi, 1993; 139-144.
71. Baraka A: A comparison of epidural tamadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40(4): 308-313.
72. Wheatley RG: Hypoxaemia and pain relief after upper abdominal surgery: Comparison of im and patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 558-561.
73. Weller R MD: Comparison of epidural and patient-controlled intravenous morphine following joint replacement surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38(5): 582-586.
74. Domar AD, Everett LL, Keller M. Preoperative anxiety. Is predictable entity. *Anesth. Analg* 1989; 69: 763-767.
75. Glass PSA, Estok P, Ginsberg JS, sladen RN. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 345-351.
76. White PF. Use of patient-controlled analgesia. An update on its use in the treatment of postoperative pain. *Anesth Clin N Am* 1989; 7: 63-78.
77. Cade L, Ashley J. Towards optimal analgesia after caesarean section: Comparison of epidural and intravenous patient-controlled opioid analgesia. *Anaesth Intens Care* 1993; 21: 416-9.
78. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Bandeira D, Ferreira MBC. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesth. Scand* 2001; 45(3): 298-307.
79. Zeev NK, Ferne S, Sharon P, Gerianne MA, Shu MW, Chakib A, Boonsri K. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 141-7.

80. Caumo W, Hidalgo MPL, Schmidt AP, Iwamoto CW, Adamatti LC, Bergmann J, Ferreira MBC. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57: 740-746.
81. Noyes R. Jr, Roth M, Burrows GD: Handbook of Anxiety, Elsevier, 1988; 2: 239-242.
82. Perry F, Parker RK, White PF, Clifford PA: Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery, *Clin. J. Pain*; 1994;10(1): 57-63.
83. Mansfield M, Meikle R, Miller C. A trial of pre-emptive analgesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 1091-3.
84. Rautoma P, Santanen U, Avela R, Luurila H, Perhoniemi V, Erkola O. Diclofenac premedication but intra-articular ropivacaine alleviates pain following day case knee arthroscopy. *Can J Anaesth* 2000; 47: 220-224.
85. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, Yip RW. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth* 1992; 39:349-52.
86. Karşlı B, Yılmaz M, Kayacan N, İçel E. Postoperatif analjezide preemtif tramadol ve meperidin. *Türkiye Klinikleri Medikal Research* 2000; 18(1): 31-34.
87. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, Yip RW. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth* 1992; 39:349-52.
88. Siddik SS, Aouad MM, Sleiman D, Sfeir M, Baraka A. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. *Can. J. Anesthesia*. 1999; 46: 731-735.
89. Ünlügenç H, Özalevli M, Güneş Y, Güler T, Işık G. Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth*. 2003; 91: 209-213.
90. Richmond CE, Bromley LM, Woolf Cj. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
91. Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in postoperative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl. *Pain* 1999; 80: 545-53.
92. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. İn: *The surgical Clinics of North America*. Sandler AN, (ed.) W. B. Saunders Company, 1999; 79 (2): 231-52.
93. Jamison RN, Taft K, O'hara JP, Ferrante FM. Psychological and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1993; 77:121-5

94. Macintyre PE: Safety and efficacy of patient controlled analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 36.
95. Doyle DJ, Vicente KJ: Electrical short circuit as a possible cause of death in patient on PCA machines: Report on an opiate overdose and possible preventative remedy. Anesthesiology 2001; 94: 940.
96. Stanley G, Appadu M, Mead M, Rowbotham DJ. Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. Br J Anaesth 1996; 76: 484-486.
97. Thomas DW, Owen H: Patient controlled analgesia- the need for caution. Anesthesia 1988; 43: 770-2.
98. Plummer JL, Owen H, Isley AH, Inglis S. Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. Anesth Analg 1997; 84: 794-9.
99. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı, nobel matbaacılık 2002; 127-130.
100. Jarernsiripornkul N, Krska J, Michael R, Richards E, Capps PAG. Patient reporting of adverse drug reactions: useful information for pain management. European Journal of Pain 2003; 7(3): 219-224.