

**T.C**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİ VE SEPTORİNOPLASTİ  
OPERASYONLARINDA TRAMADOL VE LEVOBUPİVAKAİN  
İNFİLTRASYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİLERİ**

**DR. M.HİLMİ KOPUTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ALPASLAN APAN**

**KIRIKKALE**

**2010**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**  
**ANABİLİM DALI**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

20.12.2010

Prof. Dr. Alpaslan Apan  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase Büyükoçak  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

## TEŞEKKÜRLER

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve sonsuz sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen çok saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Alpaslan Apan, Sayın Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak, Sayın Doç. Dr. Şaziye Şahin, Sayın Doç. Dr. Çetin Kaymak, Sayın Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz, Sayın Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye,

Tezimin hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, asistanlığım süresince birçok şeyi öğrenmemde katkısı olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Alpaslan Apan'a,

Anesteziyle ilgili her konuda ve özellikle yoğun bakımda bilgi, tecrübe ve deneyimlerini bana her zaman sunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak'a,

Asistanlık eğitimimin son yarısında kendilerini tanıma fırsatı bulduğum, bana öğretici ve yardımcı olan saygıdeğer hocalarım Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz ve Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye,

Asistanlığımın ilk yıllarında eğitimimde katkıda bulunan, kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Şaziye Şahin ve Doç. Dr. Çetin Kaymak'a,

Tezimi hazırlarken çalışmalarına katkılarından dolayı Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi AD. öğretim üyesi saygıdeğer hocam Prof.Dr. Mustafa Kazkayası ve asistanlarına,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım Uzm.Dr. Mehmet Çakırca, Uzm.Dr. Özgür Sert, Uzm.Dr. Nur Doğancı, Uzm.Dr. Özlem Tekin, Uzm.Dr. Yıldız Babadağ, Uzm.Dr. Yasemin Pekuz, Uzm.Dr. Yasemin Şahin, Uzm.Dr. Esra Aykaç'a,

Halen birlikte çalışmakta olduğum kader arkadaşlarım Dr. Serkan Güler, Dr. Gülçin Aydın, Dr. Elif Şenses, Dr. İzzet Yıldız, Dr. Hakan Gündoğan, Dr. Gülnaz Ateş ve Dr. Güler Eraslan Doğanay'a,

Tezimi hazırlarken yardımını esirgemeyen Genel Cerrahi AD'dan asistan arkadaşım Dr. Tayfun Şahiner'e,

Asistanlığım süresince bana desteğini hiç esirgemeyen, bu yolda bana katlanmak zorunda kalan sevgili eşim Zeliha, canım oğullarım Mehmet İbrahim ve Erdem'e,

Hep yanımda olduklarını bildiğim, desteklerini ve dualarını esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Koputan MH “Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve septorinoplasti operasyonlarında tramadol ve levobupivakain infiltrasyonunun postoperatif analjeziye etkileri” Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kırıkkale, 2010**

Postoperatif ağrı, cerrahi olgularda morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir. Tramadol lokal anestezi özellikleri de bilinen zayıf opioiddir. Levobupivakain infiltrasyonunun nazal operasyonlarda etkinliği gösterilmiştir. Prospektif, randomize ve çift kör olarak yaptığımız çalışmamızda endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) ve septorinoplasti (SRP) operasyonları öncesinde yapılan lokal anestezi veya tramadol infiltrasyonunun postoperatif analjeziye etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya lokal etik komite onayı (11.05.2009/2009-071) ile elektif ESC ve SRP operasyonu planlanan ASA I-III sınıfı 60 erişkin hasta dahil edildi ve randomize olarak 3 gruba (n:20) ayrıldı. Anestezi induksiyonu 2-2.5 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum bromid ve 1 µg/kg fentanil IV ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %2 sevoflurane ve N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> karışımı (FiO<sub>2</sub>: 50%) ile sağlandı. Operasyondan 10 dakika önce 1/200 000 adrenalin solüsyonu içinde 1. Gruba 0.5 mg/kg tramadol, 2. Gruba %0.25 levobupivakain ve 3. Gruba % 1 lidokain (Kontrol) (ESC için 5 ml, rinoplasti için 10 ml) operasyon bölgesine infiltre edildi. Postoperatif dönemde tüm hastalara hasta kontrollü analjezi cihazı (Provider, Abbott, NI, ABD) ile fentanil verildi ( bolus doz: 15 µg, kilit aralığı: 10 dakikaya ayarlandı). Postoperatif ağrı 11 dereceli vizüel analog skala (VAS) ile her 4 saatte bir 24 saat boyunca değerlendirildi. Hastaların analjezik gereksinimleri, fentanil tüketimleri kaydedildi. Yan etkiler sorgulandı.

Tramadol infiltrasyonu postoperatif fentanil tüketimini ve gereksinimini belirgin ölçüde azalttı. 24 saatlik fentanil dozu: Kontrol (Grup 3): 345.2 ±

168.8,6; Levobupivakain (Grup 2): 221.1 ± 120.6; Tramadol (Grup 1): 184.1 ± 130,3 µg, p= 0.002. Tramadol ve kontrol grupları arasında fentanil tüketimi açısından 16, 20 ve 24. saatte belirgin farklılık saptanırken, levobupivakain ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Yan etki profilleri benzerdi.

Endoskopik sinüs cerrahisi ve septorinoplasti ameliyatlarında operasyon sahasına preemtif olarak uygulanan tramadol, lidokaine göre postoperatif analjezik gereksinimi belirgin ölçüde azaltmaktadır. Çalışmamız preemtif tramadol infiltrasyonunun FESS ve SRP operasyonlarında levobupivakaine alternatif oluşturabilecek, etkin, pratik ve güvenilir bir teknik olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İnfiltrasyon, levobupivakain, tramadol, postoperatif analjezi, hasta kontrollü analjezi.

## ABSTRACT

**Koputan MH “The analgesic effects of tramadol and levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia in functional endoscopic sinus surgery and septorhinoplasty” University of KIRIKKALE, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation Thesis. KIRIKKALE, 2010**

Postoperative pain is an important problem that influences morbidity in surgical patients. Tramadol is a weak opioid with known local anesthetic properties. The efficiency of levobupivacaine infiltration in nasal surgery was demonstrated. The aim of the present prospective, randomized, double-blind study was to investigate the postoperative analgesic effects of local anesthetic or tramadol infiltration applied prior to the operation in septorhinoplasty (SRP) or endoscopic sinus surgery (ESS).

Sixty ASA class I-III adult patients undergoing to ESS or SRP were allocated to the study after obtaining approval from Local Ethics Committee (11.05.2009/2009-071) and randomized into three (n=20) groups. Induction of anesthesia was performed with propofol 2-2.5 mg/kg, rocuronium bromide 0.6 mg/kg, and fentanyl 1 µg/kg IV. Sevoflurane %2 with N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> mixture (FiO<sub>2</sub>: 50%) was used for the maintenance. Tramadol 0.5 mg/kg in the Group I, levobupivacaine %0.25 in the Group II, and lidocaine %1 in the Group III (Control) in adrenaline solution 1/200000 was infiltrated to surgical area ten min before the operation( 5 mL for ESS and 10 mL for SRP). All patients received fentanyl (bolus dose: 15 µg and lockout interval: 10 min) with patient-controlled analgesia device (Provider, Abbott, NI, USA) at postoperative period. Postoperative pain was assessed using 11 rating visual analogue scale (VAS) every 4 h for 24 h period. Analgesic requirements and consumptions of the patients were recorded. Side effects were determined.

Tramadol infiltration significantly reduced postoperative fentanyl demand and consumption. Fentanyl doses for 24 h period were for Control (Group 3):  $345.2 \pm 168.8,6$ ; Levobupivacaine (Group 2):  $221.1 \pm 120.6$ ; and Tramadol (Group 1):  $184.1 \pm 130,3 \mu\text{g}$  ( $p= 0.002$ ). There was significant difference in fentanyl requirements between Tramadol and Control groups in respect to the 16, 20, and 24 h periods, on the other hands; the difference between levobupivacaine and control groups was not reach to the significance value. Side effect profiles were similar.

When compared to the lidocaine, preemptive tramadol infiltration to the surgical area significantly decreased postoperative analgesic consumption in ESS or SRP. Our study indicates that preemptive tramadol infiltration technique is an efficient, practical and safe alternative to the levobupivacaine in ESS or SRP operations.

**Key words:** Infiltration, levobupivacaine, tramadol, postoperative analgesia, patient-controlled analgesia.



## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>3</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>4</b>
<b>ÖZET</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>8</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>10</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>12</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>15</b>
<b>TABLOLAR, GRAFİKLER</b>	<b>16</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>17</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Ağrı Sınıflaması</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1. Akut Ağrı</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1.a. Yüzeysel Ağrı</b>	<b>20</b>
<b>2.2.1.b. Derin Somatik Ağrı</b>	<b>20</b>
<b>2.2.1.c. Visseral Ağrı</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2. Kronik Ağrı</b>	<b>20</b>
<b>2.3. Ağrının Komponentleri</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar</b>	<b>21</b>
<b>2.3.2. Ağrılı Uyaranlar</b>	<b>21</b>
<b>2.3.3. Ağrı Reseptörleri</b>	<b>22</b>
<b>2.3.4. Nositseptörlerin Uyarılması</b>	<b>22</b>
<b>2.4. Ağrı Yolları</b>	<b>23</b>
<b>2.4.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar</b>	<b>23</b>
<b>2.4.2. Birinci Sıra Nöronlar</b>	<b>23</b>
<b>2.4.3. İkinci Sıra Nöronlar</b>	<b>24</b>
<b>2.4.4. Spinotalamik Yol</b>	<b>24</b>
<b>2.4.5. Alternatif Ağrı Yolları</b>	<b>24</b>
<b>2.4.6. Üçüncü Sıra Nöronlar</b>	<b>25</b>

<b>2.5. Ağrı Teorileri</b>	<b>25</b>
<b>2.6. Ağrının Nörofizyolojisi</b>	<b>27</b>
<b>2.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri</b>	<b>35</b>
<b>2.8. Postoperatif Ağrı</b>	<b>37</b>
<b>2.8.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fiziopatolojik Değişiklikler</b>	<b>38</b>
<b>2.8.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri</b>	<b>41</b>
<b>2.8.3. Postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama Yolları</b>	<b>43</b>
<b>2.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)</b>	<b>45</b>
<b>2.9.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar</b>	<b>48</b>
<b>2.10. Tramadol</b>	<b>50</b>
<b>2.10.1. Farmakodinami</b>	<b>50</b>
<b>2.10.2. Farmakokinetik</b>	<b>52</b>
<b>2.10.3. Tramadolün Etki Mekanizması</b>	<b>53</b>
<b>2.10.4. Klinik Etki</b>	<b>54</b>
<b>2.10.5. Tolerans</b>	<b>55</b>
<b>2.10.6. Dozaj ve Uygulama</b>	<b>56</b>
<b>2.11. Levobupivakain</b>	<b>57</b>
<b>2.12. Fentanil</b>	<b>59</b>
<b>2.13. Nazal Anatomi</b>	<b>61</b>
<b>2.13.1. External Burun</b>	<b>61</b>
<b>2.13.2. İnternal Burun</b>	<b>62</b>
<b>2.13.3. Nazal Kavitenin Damarları</b>	<b>63</b>
<b>2.13.4. Nazal Kavitenin Sinirleri</b>	<b>63</b>
<b>2.14. Nazal Operasyonlarda Lokal İnfiltrasyon</b>	<b>64</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>65</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>67</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>72</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>76</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adreno kortikotropik hormon
ASA	American Society of Anesthesiology
cAMP	Siklik adenozin mono fosfat
cGMP	Siklik guanozin mono fosfat
CGRP	Calsitonin Gene Related Peptid
cm	Santimetre
Cmax	Maksimum plazma konsantrasyonu
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
DLF	Dorsolateral funikulus
ESC	Endoskopik sinüs cerrahisi
FESS	Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
FiO <sub>2</sub>	İnspiratuar Oksijen konsantrasyonu
g	gram
GABA	Gama amino butirik asit
GH	Growth hormon
HCl	Hidroklorür
HKA	Hasta kontrollü analjezi
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
im	İntramusküler
iv	İntravenöz
K <sup>+</sup>	Potasyum
L	Litre
MAO	Mono amin oksidaz
MEAK	Minimal efektif analjezik konsantrasyonu
mg	miligram
mg/kg	Miligram/kilogram
mm	milimetre
m/sn	Metre/saniye
NGF	Nerve Growth Faktör
ng/ml	nanogram/mililitre

NMDA	N-metil-D aspartat
NO	Nitrik oksit
NSAİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NRS	Numeric Rating Scale
nSTT	Neospinothalamik yol
N <sub>2</sub> O	Nitröz oksit
O <sub>2</sub>	Oksijen
PAG	Periakvaduktal gri madde
pCO <sub>2</sub>	Parsiyel karbondioksit basıncı
PET	Pozitron emisyon tomografi
PO	Postoperatif
pSTT	Paleospinothalamik yol
RVM	Rostroventral medulla
SG	Substantia gelatinoza
SRP	Septorinoplasti
SSRI	Selektif serotonin reuptake inhibitörü
SSS	Santral sinir sistemi
STS	Spinotalamik sistem
T hücresi	Transmisyon hücresi
TİVA	Total intravenöz anestezi
TRPV-1	Tramadol geçici reseptör potansiyel vanilloid 1
t <sub>1/2β</sub>	Eliminasyon yarı ömrü
WDR	Wide dynamic range (geniş dinamik spektrumlu)
VAS	Visual Analogue Scale
VRS	Verbal Rating Scale
5HT	5 hidroksitriptamin (serotonin)
μ	mü
k	kappa
σ	sigma
δ	delta
μg	mikrogram
μg/kg	mikrogram/kilogram

$\mu\text{g/L}$	mikrogram/litre
(+)	pozitif
(-)	negatif

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 1:</b> Ağrı yolları (30)	<b>26</b>
<b>Şekil 2:</b> Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyaranların iletimi	<b>27</b>
<b>Şekil 3:</b> Transmisyon (THAL: Talamus LS: Limbik sistem PAG: Periakuaduktal gri madde)	<b>32</b>
<b>Şekil 4:</b> VAS cetveli	<b>36</b>
<b>Şekil 5:</b> Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (52)	<b>49</b>
<b>Şekil 6:</b> Tramadolün kimyasal yapısı (72)	<b>50</b>
<b>Şekil 7:</b> Tramadolün etki mekanizması	<b>54</b>
<b>Şekil 8:</b> Levobupivakainin kimyasal yapısı	<b>57</b>
<b>Şekil 9:</b> Lateral nazal duvar	<b>61</b>

**TABLÖLAR**

<b>Tablo I:</b> Hastaların demografik değişimleri, operasyon süreleri, Ort.±SD.	<b>67</b>
<b>Tablo II:</b> Hastaların yan etki dağılımları	<b>71</b>

**GRAFİKLER**

<b>Grafik I:</b> Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değişimleri.	<b>68</b>
<b>Grafik II:</b> Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değişimleri.	<b>68</b>
<b>Grafik III:</b> Grupların vizüel analog skor (VAS) değişimleri	<b>70</b>
<b>Grafik IV:</b> Grupların kümülatif HKA gereksinimleri	<b>70</b>
<b>Grafik V:</b> Grupların HKA kümülatif fentanil tüketimi	<b>71</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi olgularda morbiditeyi etkileyen bir problemdir. Cerrahi travmanın başlattığı, doku iyileşmesiyle sona eren akut enflamatuvar bir ağrıdır ve organ sistemleri üzerinde olumsuz etkileri olan bu ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece gereklidir. Ağrı ile hastalarda, öksürememe ve sonucunda atelektazi, hareketin azalması ile tromboemboli, katekolamin salınımının artmasına bağlı kardiyovasküler yan etkiler, metabolik ve nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişiklikler meydana gelebilir (1-3).

Postoperatif ağrı kişisel farklılıklar gösterir. Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı, cerrahinin tipi, yeri ve süresi, postoperatif komplikasyonlar, preoperatif ve postoperatif uygulanan analjezi teknikleri ve postoperatif bakım kalitesi, ağrıyı etkileyen faktörlerdir. Uygun şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi; ameliyat sonrası derlenme hızlanmasında, hastanede kalış süresinin kısalması ve tedavi giderlerinin azalmasında önemli rol oynar (4).

Akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık % 75'den fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların % 46,4'ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir (5).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerle birlikte 3 ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar: 1- Opioidler, 2- Non-opioidler, 3- Bölgesel teknikler yolu ile uygulanan lokal anesteziplerdir (6).

Tramadol Hidroklorür; opioid ve non-opioid etkileri olan sentetik bir kodein türevidir (7). Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan tramadol; Mü reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanarak, noradrenalin ve seratonin geri alımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri arttıran sentetik bir opioiddir. Tramadol'un yan etkisi, diğer güçlü opioidlere göre daha azdır ve oral, intramuskuler (im.), intravenöz (iv.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir (8-10).



Tramadolün minör cerrahi girişimlerde lokal anestezi özellikleri belirlenmiş olmakla birlikte sistemik yan etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Bu lokal anestezi etkinin minör cerrahi girişimlerde postoperatif analjezik etki amacı ile kullanılabileceği ve etkin analjezik özellikleri olduğu gösterilmiştir (12). Peritonsiller tramadol infiltrasyonunun intraoperatif ve postoperatif analjezik gereksinimi ile ağrı duyumunu azalttığı bildirilmektedir (13,14).

Levobupivakain, bupivakainin "(S)" izomeridir. Levobupivakainin deney hayvanlarında kardiyovasküler ve santral sinir sistemine bağlı toksisitesinin bupivakaine göre daha az olduğu ve gönüllü insan çalışmalarında bupivakainden daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (15,16).

Bu çalışmada; fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) ve septorinoplasti uygulanması planlanan hastalarda, cerrahi sahaya 0.5 mg/kg tramadol, %0.25 levobupivakain infiltrasyonunun postoperatif analjeziye etkisinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi

Ağrı (pain): Latince Poena (ceza, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle bağlantılı, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (6,17,18).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Yaşanılan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu yüzden öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir (6,17)

Nosisepsiyon; vücudun bir bölgesinde bir doku yıkımı olduğunda, bunun özelleşmiş sinir uçları ile alınarak (nosiseptör), santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu zararlı tehdit durumunun algılanıp, buna karşı gereken fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir (19). Her nosisepsiyon ağrı oluşturur fakat her ağrının nedeni nosisepsiyon değildir, pek çok kişi nosiseptif uyarı olmadan da ağrı duyar (20).

### 2.2. Ağrı Sınıflaması

#### 2.2.1. Akut Ağrı

Nosiseptif özellikte, aniden başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (21). Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı olarak bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık olarak; posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı şeklinde izlenir (22, 23).

### **2.2.1.a. Yüzeysel ağrı**

Cilt, ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır ve lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı ve yanıcı bir ağrı olarak ifade edilir (22).

### **2.2.1.b. Derin somatik ağrı**

Kas, tendon, eklem veya kemiklerden köken alır. Çoğunlukla künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır (22).

### **2.2.1.c. Visseral ağrı**

İç organların veya onları çevreleyen oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört tipi tanımlanmıştır (20):

- I. Lokalize visseral ağrı
- II. Lokalize pariyetal ağrı
- III. Yansıyan visseral ağrı
- IV. Yansıyan pariyetal ağrı

Çoğukez sempatik veya parasempatik aktivite (bulantı, kusma, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte (20).

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla batıcı bir ağrıdır. Hasta organın çevresinde olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması durumu, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansısıyla ilgilidir (20).

### **2.2.2. Kronik Ağrı**

Akut hastalıktan sonra belli bir süre daha devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar (20).

## **2.3. Ağrının Komponentleri**

### **Fizyolojik (fiziksel) veya Periferik komponent**

Santral sistemlere giden anatomik duyuşal yolları içerir. Bu duyuşal inputtur ve sinirlerin özellikleri ile birlikte yüksek merkezlerdeki gerçek bilgiyi oluşturur (24).

### **Psikolojik veya Santral komponent**

Üç majör psikolojik boyut içerir:

- a. Duyusal diskriminatif boyut
- b. Motivasyonel - affektif (hissi) boyut
- c. Kognitif (bilişsel) - değerlendirme boyutu.

Santral komponent stimülusun algılanması ve emosyonel cevabı içerir. Bir duyusal impulsun hoş olan veya olmayan niteliği, detaylı analizi veya emosyonel ögeler, önceki deneyimlerin gözden geçirilmesi ve bilişsel tekrar ile modülasyonu burada şekillendirilir. Ağrıyı belirtmek için her kişi tarafından kullanılan kriterler ve verilen cevap önemli derecede farklılık gösterir. Bundan dolayı uygun bir reaksiyon modeli belirlenir (24).

#### **2.3.1. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar**

**a. İstemli Yanıtlar:** Konuşma, sızlanma, yüz buruşturma, ağrıyan bölgeyi uyarandan uzaklaştırma, belirli pozisyon alma, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranışlardan oluşurlar (7).

**b. Otonom Yanıtlar:** Ağrı; kaslar, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere birçok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede; segmental refleksle fleksiyon sağlanır. Medulla ve pons; solunum ve dolaşım merkezleri uyarılır, hipofizin hormon sekresyonu etkilenir, retiküler formasyonun uyarılmasıyla uyanıklık sağlanır ve istenmeyen bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir (7).

#### **2.3.2. Ağrılı Uyarılar**

Çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özelliği, dokulara zararlı olmalarıdır ve 3 grupta toplanırlar (25):

- a. Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar,
- b. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
- c. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasalların neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptörleri, hem de ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (25).

### 2.3.3. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren serbest sinir uçlarıdır (25,26).

Nosiseptörlerin yanıtlarına bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki grupta ele alınabilir (26).

- A delta (mekanotermal)
- C polimodal nosiseptörler

Nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller A delta lifleri boyunca 5-30 m/sn hızla iletilerek keskin ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler; mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar ve impulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş iletirler. Dolayısı ile daha künt, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşur (26).

Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi elektriksel sinyaller haline dönüştürerek bu uyarının primer afferent lifler aracılığı ile omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemekle birlikte, stimülüs reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Bazı olgularda bu, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşurken, bazı olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur (24).

### 2.3.4. Nosiseptörlerin Uyarılması

Ağrı, spesifik bir olgudur ve belirli reseptörler aracılığıyla algılanmasına karşın, bu ilişki uyarı ve algılanma düzeyinde kalmamakta ve birçok çevresel etken için içine girmekte ve birçok yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Lewis bu olayı şöyle özetlemiştir; ağrılı uyarıdan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Bu vazodilatasyonu çevresinde halka şeklinde ikinci bir vazodilatasyon ve ödem izler. Birkaç dakika içinde bölgede hassasiyetin arttığı görülür ve hiperaljezi ortaya çıkar (19,27). Bu arada

nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salınır. Bu kimyasal maddelerin salgılandığı en az 3 kaynak bilinmektedir. Bunlar (19);

a. Dokudan salgılanan maddeler (Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araşidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostoglandinler)

b. Plazmadan salgılanan maddeler (Kininler)

c. Sinir uçlarından salgılanan maddeler (P maddesi)

Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere aljezik maddeler denir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu maddeler 3 şekilde etkili olur (19).

1. Yüksek eşik değerde ince afferentleri aktive ederler. Ayrıca lokal olarak verildiklerinde ağrıya yol açarlar. (Histamin, serotonin, bradikinin, asetil kolin ve potasyum)

2. Fiziksel ve kimyasal uyaranlara karşı ağrı iletimini kolaylaştıran maddeler (prostoglandinler)

3. Kapiller permeabilityyi arttırarak ekstrasvazasyona neden olarak aljezik maddelere karşı duyarlılığı arttıran maddeler (P maddesi)

## 2.4. Ağrı Yolları

### 2.4.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada (SG) arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır ( 20, 28,29).

### 2.4.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bu nöronların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını dorsal (duyusal) kök aracılığıyla medulla spinalisin her segmentine (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuz girildikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir (20).

### 2.4.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir (20).

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur. Bütün afferent nöral aktiviteyi algılayan ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range=WDR). Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar (20,21).

I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. II. laminaya SG da denir ve çok sayıda internöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar (4, 24).

### 2.4.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol, ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (20).

### 2.4.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuusal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir (20).

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle birliktedir. Afferent dorsal boynuz hücreleri ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu

sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (20,21).

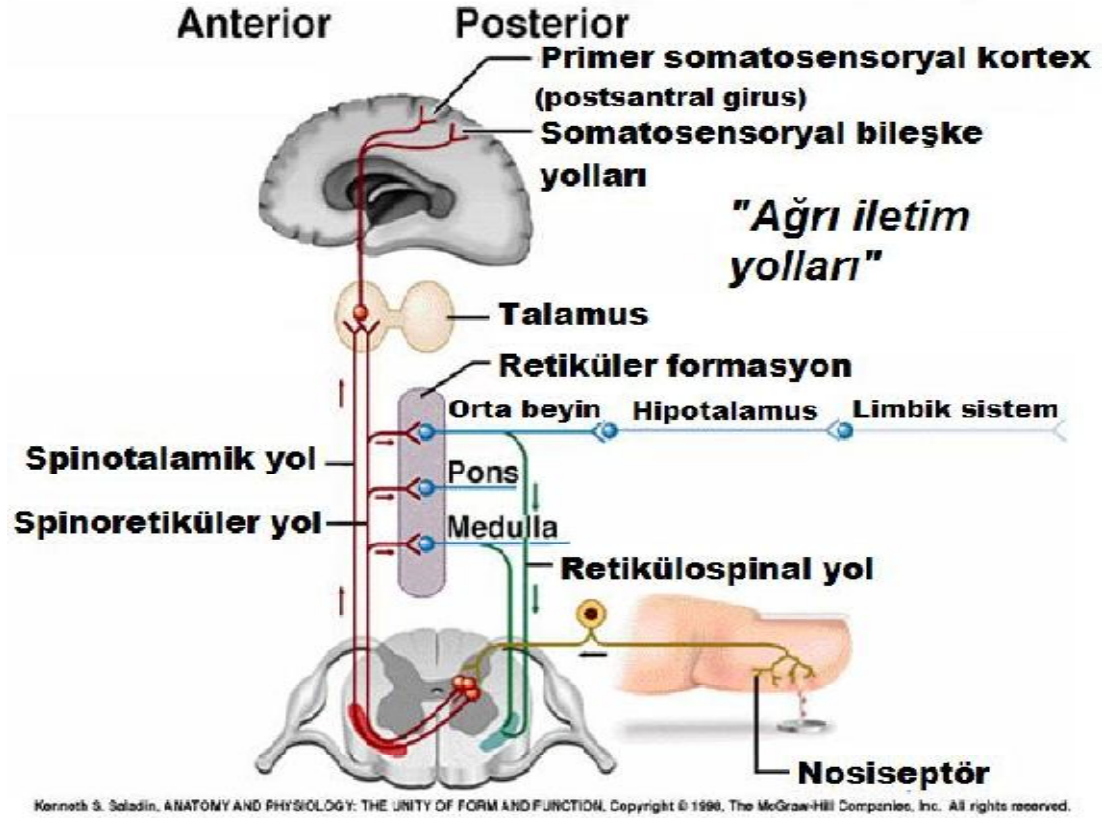
#### **2.4.6. Üçüncü Sıra Nöronlar**

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girusunun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvinin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur (20).

### **2.5. Ağrı Teorileri**

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen "Kapı-Kontrol Teorisi", otoriteler tarafından en çok kabul gören teoridir ve günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir. Bu teoriye göre, ağırlı uyaranlar, algılanmadan önce kapı-kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 1). Bu laminaların kapı-kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2, 3 ve 5. laminalardır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu 2. ve 3. laminalardaki substantiya jelatinozayı oluşturan küçük hücrelerde sonlanmaktadır. Bu hücreler, 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmekte; bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadırlar. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır (30).





Şekil 1: Ağrı yolları.

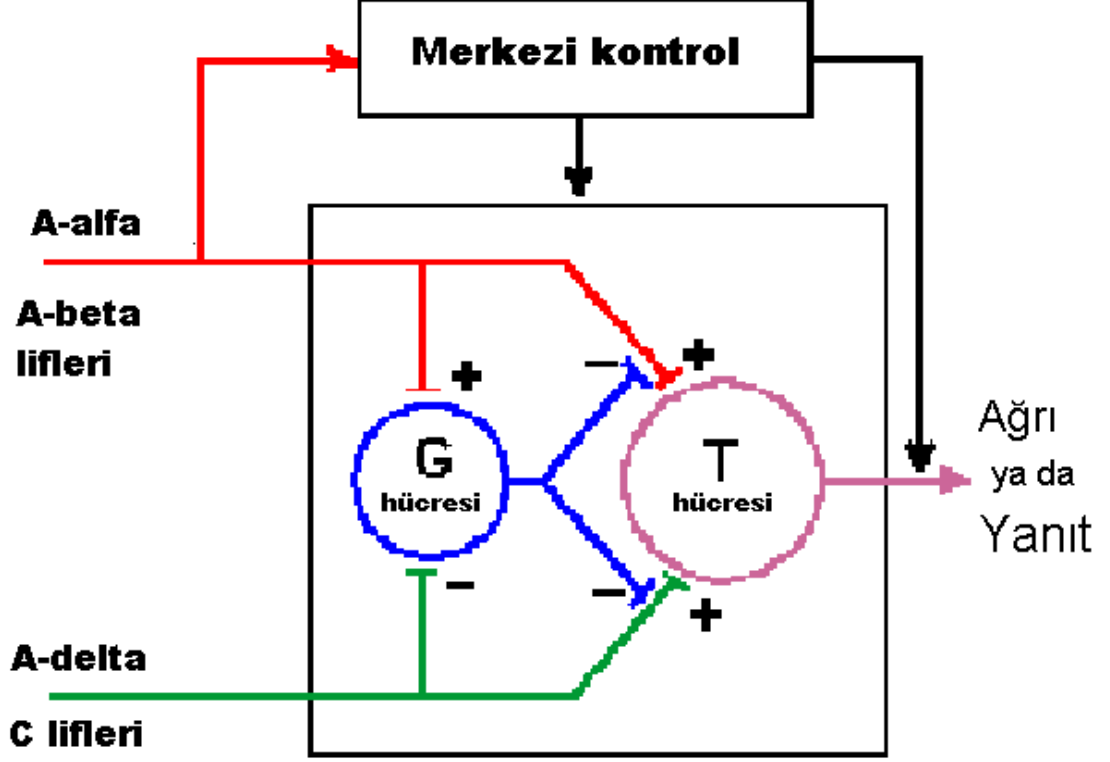
Kapı-Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (30)(Şekil 2):

1. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri, T hücrelerine frenleyici etki yapmaktadır.

2. Kapı, kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

3. T hücreleri, ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG, hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer.

4. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.



G: Substantiya jelatinoza T:Transmisyon hücresi

**Şekil 2:** Kapı-Kontrol Teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi.

## 2.6. Ağrının Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tanımladığı ağrı ileti yolu, bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (31).

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru iletilmektedir (31)

**a. Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının reseptörü uyarması,

**b. Transmisyon:** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi,

**c. Modülasyon:** Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu,

**d. Persepsiyon:** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması.

**Transdüksiyon ve Transmisyon** 4 bölümde incelenebilir (31):

**A. Periferik sistem**

**B.** Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus kaudalis (medüler arka boynuz)

**C.** Assendan sistem

**D.** Supraspinal sistem

### **A. Periferik Sistem**

Sensoryal sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır (32).

İnflamatuar süreçte hasarlı bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarı da nörojenik bir inflamasyon yanıt oluşturarak P maddesi, nörokinin A, Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu maddelerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılamasına neden olur. Bu şekilde K<sup>+</sup>, P maddesi, serotonin, nitrik oksit ve siklooksijenaz- lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon olayını meydana getirirler (2).

Sensitizasyon sonrası düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Benzer şekilde hasarlı bölgede ısıya karşı yanıtta da artış meydana gelir. Hasarlı bölgedeki bu değişiklikler, çeşitli cerrahi girişim ve travmalardan sonra da görülür. İnflamatuar yanıtı durdurmak için genellikle asetil salisilik asit ve diğer NSAİ kullanılır. NSAİ etkilerini siklooksijenaz yolu üzerinden gösterirler (26).

Opioidler genellikle merkezi etkili ilaçlar olarak bilinmekle birlikte endojen opioidlerin doku harabiyetinden sonra periferik bölgelerde etkili olduğunu düşündüren bulgular vardır. Opioid reseptörlerinin etkinleşmesi immünokompetan hücrelerin bölgeye gelmesiyle oluşmakta ve opioid peptidler sentezlenmektedir. Opioidlerin periferik etkisinin saptanması çeşitli biçimlerde opioidlerin lokal kullanımına da yol açmıştır (26).

Sempatik sinir sisteminin kronik ağrı oluşumunda son derece önemli bir rolü vardır. İnflamasyon primer nosiseptif liflerde, sempatik liflerden salgılanan prostanooidlerin etkisine yol açar. Sinir harabiyetinden sonra sempatik sinir stimülasyonu veya noradrenalin verilmesi primer afferent liflerde alfa adreno reseptörlerin eksitasyonuna neden olur. Benzer şekilde arka kök ganglionlarında da sempatik terminaller vardır. Bu da sempatik afferent liflerin anormal aktivitesine neden olabilir (26).

### **B. Spinal Kord Arka Boynuzu**

Arka boynuz primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Burada afferent lifler, bölgesel spinal nöronlar ve beyinden inen liflerin birleştiği bir yapı vardır. Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir ve ağrı iletiminde anatomik ve fonksiyonel açıdan daha karmaşık özellikleri olduğu bilinmektedir. Primer afferent nosiseptörler genellikle lamina I, II ve V'te sonlanır ve burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarla bağlantı kurarlar (26).

Dorsal boynuz başlıca 3 grupta incelenir:

- a-** Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri)
- b-** Eksitatör ara nöronlar
- c-** İnhibitör ara nöronlar

Eksitatör nöronlar ağırlı uyarıyı projeksiyon nöronlarına aktararak eksite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronları da oluşan sinyalleri anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. İnhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eksite olduklarında, projeksiyon nöronlarında inhibisyona yol açarlar. İki tip projeksiyon nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik ya da yüksek eşik değerde, ikinci tip ise Wide Dynamic Range (WDR) nöronlar olarak isimlendirilirler (19, 26). Nosiseptif spesifik nöronlar yüzeysel laminalarda bulunur ve özellikle ağırlı uyarılara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derin laminalarda bulunur ve hem ağırlı, hem ağırsız uyarılara yanıt verirler. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değeri aştığı takdirde ağırsız olan dokunma uyarıları da ağırlı olarak algılanır ve allodini gelişir (26).

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler yer alır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler arka boynuzda ağırlı uyarının iletiminde rol alırlar. N-metil-D aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri de devreye girmektedirler. Primer afferentlerden salgılanan çeşitli peptidler nosisepsiyonda rol alırlar. Bunlar P maddesi, nörokinin A, CGRP'dir. Nosiseptif transmisyon ya da modülasyonda başka reseptörler de yer alır. Bunlar opioid (mü, kappa), GABA, alfa adrenerjik serotonin (5HT) ve adenosin reseptörleridir (26).

NMDA reseptörlerinin aktive olması hücrede bir takım yeni olaylara yol açmaktadır. Bu olaylar hücre içerisinde ağırlı uyarılara karşı duyarlılığı artırmaktadır. NMDA reseptör kanalı, istirahat halinde magnezyum tıkaçı ile bloke edilmektedir. NMDA reseptörünün harekete geçmesi; nörokinin reseptörlerinin hareketine ve magnezyum tıkaçının ortadan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine neden olur. Bu onkojen indüksiyonu, nitrik oksit (NO) oluşumu ve ikincil uyarılar içine fosfolipaz, polifosfoinosit, cGMP, eikosanoidler ve proteinkinaz C gibi maddelerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu ikincil uyarılar daha sonra hücrenin uyarılabilirliğini arttırmakta, onkojen üretimine ve hücrenin yanıt özelliklerinde uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Uzun süreli uyarı böylece glutamat salgılanmasına ve NO indüksiyonuna bu da hücrenin ölümüne neden olur (26).

Travmadan sonra normalde ağrı oluşturmeyen mekanik uyarılara karşı hassasiyet (allodini) meydana gelebilir. Primer hiperaljezinin aksine ısı uyarısının eşik değerinde bir değişiklik olmaz. Bu değişikliklerin travma sonrasında spinal kord arka boynuzunda meydana gelen olaylara bağlı olduğu ve bunun da santral sensitizasyon olarak değerlendirilmesi gerekir (26).

C liflerini uyuracak düzeyde bir ağırlı uyarının sadece arka boynuz nöronlarını değil uyarı boyunca bütün nöronal aktiviteyi de ilerleyici bir biçimde arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden ağırlı uyarı ile ilgili klinik ağrı sadece basit bir uyarı ve uyarıya karşı cevap ilişkisi değil, spinal kord nöronal aktivitesinde "windup" olayı da vardır. Windup olayı NMDA reseptörünün aktivasyonuna bağlıdır. Bu nedenle NMDA reseptörleri üzerindeki etkili

ajanlarla durdurulabilir. Windup olayı nöronları diğer inputlara karşı daha hassas hale getirir ve santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir. Santral sensitizasyon sırasında arka boynuzda başka değişiklikler de meydana gelir (26).

Birincisi, algılama alanında bir genişleme ortaya çıkar. Böylece spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer alanlarda da etkili olur. İkincisi, cevaba karşı şiddet ve sürede uzama olur ve son olarak eşik değerinde düşme meydana gelir. Bütün bu olayların postoperatif ağrı gibi akut ağrı durumlarında ve kronik ağrının değişiminde önemi vardır (26).

Windup fenomeninin gösterilmesi günümüzdeki ağrı anlayışında son derece önemli değişikliklere yol açmış ve preemtif analjezi gibi yeni yaklaşımların da yolunu açmıştır. Preemtif analjezinin felsefesinde subakut ya da kronik ağrı oluşumunu azaltarak windupa yol açabilecek değişikliklerin engellenmesi yatmaktadır. Ancak kronik ağrının gelişimi sadece windup değil uzun süreli potansiyalizasyonla da ilgilidir. Uzun süreli potansiyalizasyon sinapslarda sinaptik etkinliğin artışı anlamına gelir (26).

### **C. Assendan Sistem**

Arka boynuzdaki ikinci sınıf projeksiyon nöronları ve ön boynuzdaki bazı nöronlar değişik yollarla supraspinal bölgelere ulaşırlar. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik yollardır ve spinal kord içinde kontrateral ve anterolateral kadranda yer alırlar (26).

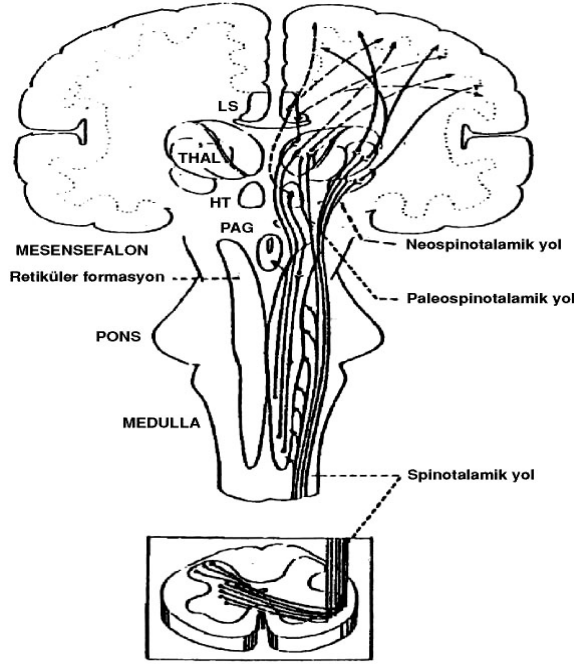
Spinotalamik sistem (STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 3). STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki aynı ana yoldan oluşmaktadır (32).

- Neospinotalamik yol (nSTT)
- Paleospinotalamik yol (pSTT)

Neospinotalamik yol (nSTT) filogenetik olarak daha yeni bir yoldur ve kalın liflerden oluşur. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel kortekse yönlendirir. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem

ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir (32).

Paleospinothalamik yol (pSTT) paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlıdır ve ince liflerden meydana gelmektedir. nSTT'nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir (32).



**Şekil 3:** Transmisyon (THAL: Talamus LS: Limbik sistem PAG: Periakuaduktal gri madde).

#### **D. Supraspinal Sistem**

İkinci sıra nöronları spinal kordda yukarı doğru çıkarak beyin sapından talamus ve kortekse kadar çeşitli supraspinal yapılarda sonlanırlar. Talamusta ikiye ayrılırlar. Birincisi: Ağrının sensoriyal diskriminatif özelliğini taşıyanlar, ventrokaudal ve ventroposterior talamus çekirdeklerinde sonlanırlar. İkincisi: Ağrının affektif motivasyonel yönleriyle ilgili olanlar, talamusun medial çekirdeklerinde sonlanır (26).

#### **Modülasyon**

Yüzyılın başından beri beynin inen bir takım sistemlerle ağrıyı durdurmaya çalıştığı öne sürülmektedir. Bu kavram Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüş ve kapı kontrol teorisinin gelişmesini sağlamıştır. Santral sinir

sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 majör anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (32):

- 1- Orta beyin (PAG)
- 2- Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum
- 3- Rostroventral medulla (RVM): Nükleus rafe magnus ve formasyo retikularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda inen ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır (inen inhibe edici sistem) (32).

DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG'dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla, pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (32).

Ağrılı uyaran nöroaksisin çeşitli seviyelerinde, bu arada arka boynuzda da çeşitli modülasyonlara uğrar. Arka boynuzda ulaşan afferent uyarılar bazı inhibitör mekanizmaları harekete geçirirler. Böylelikle diğer uyarıların etkisini azaltmaya çalışırlar. İnhibisyon aynı şekilde lokal inhibitör internöronlar ve inen yollarla da artırılmaya çalışılır. Arka boynuzda gelen ağrılı uyarılar pre ve postsinaptik bölgelerde yer alan opioid, alfa adreno, GABA ve glisin reseptörleri tarafından endojen ve eksojen ajanlar aracılığıyla modülasyona uğrarlar (26).

Opioidler ağrı kontrolünde çok yaygın biçimde kullanılmaktadır. Presinaptik ve postsinaptik olarak arka boynuzda bulunmalarına rağmen yaklaşık %75'i presinaptik olarak yer almaktadır. Presinaptik opioid



reseptörlerinin aktivasyonu nosiseptif primer afferentten nörotransmitterlerin salgılanmasını azaltır (26).

Alfa adreno reseptörlerin spinal korddaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesiyle ortaya çıkar. Alfa adreno reseptör agonistlerinin opioid agonistleri ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (26).

Hem GABA, hem glisin nosiseptif inputun inhibisyonunda ve allodini gibi nöropatik ağrının ortaya çıkmasında rol alırlar. GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörleri hem presinaptik hem postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen GABA<sub>A</sub> reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizmayla etkili olduğu düşünülmektedir (26).

### **Persepsiyon**

Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteksdeki nöronlar uygulanan ağrılı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir. Psikofizik laboratuvarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte, kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir (30).

Bu faktörlerin santral sinir sisteminde ağrı iletisini kontrol eden yollara nasıl etki edebildiği ve bireyler arasındaki persepsiyon değişkenliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve hümorale faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (30).

Ağrının sensoriyal diskriminatif yönü ağrılı uyarının yerinin belirlenmesi ve tanımlanması ile ilgili özellikleridir. Ağrının her zaman subjektif olan şiddet ve benzeri özellikleri sensoriyal diskriminatif komponenti oluşturur. Ağrıda hoş olmayan hisler ve diğer duygusal öğeler affektif motivasyonel komponenti oluşturur. Ağrının kişiden kişiye farklılık göstermesine neden olur. Ağrının bu iki yönü birbiri içine kolaylıkla karışmaktadır (19, 26).

Ağrı algılanmasındaki kortikal stimülasyonun rolü de yine farklılıklar göstermektedir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda ağrılı uyarının sensoriyal, motor, premotor, frontal, paryetal, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir. Tam olmamakla birlikte paryetal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (19, 26).

## 2.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Tamamen subjektif bir durum olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (33).

### Tip 1 Ölçümler:

Ağrıyı doku hasarına göre sınıflandırır. Patolojinin objektif bulgularına dayanır. Ancak kişisel özellikleri içermez. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir (33):

**1.Fizyolojik Yöntemler:** Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

**2.Nörofarmakolojik Yöntemler:** Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

**3.Nörolojik Yöntemler:** Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)'dir.

### Tip 2 Ölçümler:

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Genel olarak çok boyutlu ve tek boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılır (33).

**1.Çok Boyutlu Yöntemler:** En çok kullanılan yöntem MC Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoriyal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir (33,34). Kronik ağrılı hastalar için uygundur (35).

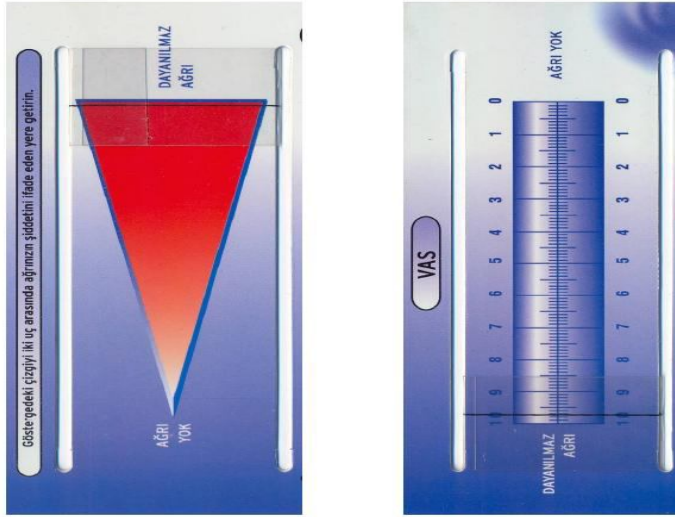
**2.Tek Boyutlu Yöntemler:** Kategori skalaları, sayısal skalalar, görsel skalalar (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Ağrının şiddetini saptamak amacıyla kullanılır (33).

**Kategori Skalaları:** Sözel skalada (VRS-Verbal Rating Scale), hasta ağrı şiddetini tanımlayan sözcüklerin sırayla dizildiği listeden kendisine uyanı seçer.

Bu skala yeterli ayrıntı vermekten uzaktır. Yüz skalası yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır ve genellikle çocuklarda kullanılır (19, 35-37).

**Sayısal Skalalar:** Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu 0 (hiç ağrısı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü uygulanabilir (19, 35-37).

**Görsel Skalalar:** En sık kullanılan Vizüel Analog Skaladır (VAS). Hastadan 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrısının yerini göstermesi istenir. Çizginin solu ağrısızlığı, sağı dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterir (19, 35-37).



Visüel Analog Skala (VAS)'nın iki yüzü

#### Şekil 4: VAS cetveli.

Çoğunlukla 10cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; “Ağrı yok” ile başlayıp “Dayanılmaz ağrı” ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. “Ağrı yok” başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak ölçülüp kayda alınır (25, 36-38).

Avantajları (36-38):

1. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.
2. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
3. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
4. Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları (36-38):

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir.
2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.
3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.
4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirmesinde önyargıya neden olabilir.
5. Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

Postoperatif dönemde hasta takibinin en önemli komponentlerinden biri olan ağrı değerlendirilmesinin sık aralıklarla yapılması gerekmektedir. Sayısal ve görsel skalalar (NRS, VAS) ağrı şiddetini daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda verirler. Bu yüzden yaygın olarak birçok ağrı kliniğinde kullanılmaktadırlar (35).

## **2.8. Postoperatif Ağrı**

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı, kontrolü ile giderek önem kazanmaktadır (35).

Cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizma, yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönünde çaba harcar. Bu süreç, yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reperatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (39).

Postoperatif ağrı, periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur. Postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati, kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır. Sonuç olarak organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler, cerrahi traksiyon tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir (40).

### **2.8.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler**

Postoperatif ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır (19). Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler. Stres yanıtı; hipermetabolizma, endokrin fonksiyonlarda değişiklik ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur (35). Ağrının dışında, emosyonel faktörler, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon, ısı değişiklikleri gibi faktörler de stres yanıtının oluşmasında rol oynar (19).

Cerrahi travmada oluşan fizyopatolojik değişiklikler şu şekilde gruplandırılabilir (19,35);

**1. Ağrının algılanması esnasında hasar bölgesinde ve çevresinde oluşan nörohümorale değişiklikler:**

-Katabolik hormonlarda artış (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler)

- Anabolik hormonların inhibisyonu (insülin, testosteron)

**2. Medulla spinalis arka boynuzdaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif duyumlardaki değişiklikler;**

- Hipotalamik merkezlerin aktivasyonu ile ACTH, beta endorfin ve diğer hipofiz hormonlarının salınımı

3. Kalp hızı ve kan basıncında yükselme ve rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyondur.

Cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner disfonksiyon, kas metabolizması ve fonksiyonunda bozulma, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler meydana gelir. Bütün bu değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (1).

#### **a. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Üst batın ve toraks cerrahisi sonucunda vital kapasitede, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu ekspiratuvar volümde azalma olur. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyon, ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artışına ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Sonuçta pulmoner kompliansta azalma, derin soluk alamama ve güçlü öksürememe, bazı vakalarda hipoksemi, hiperkarbi, sekresyon artışı, atelektazi ve pnömoni gelişir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de artırır. Barsak distansiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı bandaj ve hastanın derin soluma veya öksürmesiyle ağrısının artacağı korkusu ventilasyonu daha da bozabilir (1).

#### **b. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri**

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Normal kardiyak fonksiyonları olan hastada kardiyak debi artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Bu durum özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (41). Ağrı miyokardın O<sub>2</sub> gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemiye de artırır. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması, venöz staz ve trombosit agregasyonu, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini de artırır (1).

#### **c. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri**

Sempatik tonus ve sfinkter tonusun artmasının yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu gelişebilir. Mide asidi sekresyonunun artmasıyla stres ülseri oluşabilir. Bulantı,

kusma ve kabızlık sık karşılaşılan bulgulardır. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (23).

#### **d. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Ağrıya bağlı olarak suprasegmental refleks yanıtlarda artış meydana gelir. Artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) salınımı artar, anabolik hormonların (insülin, testesteron) salınımı ise azalır. Bu değişiklikler sonucunda sodyum ve su retansiyonu, kan şekerinde, serbest yağ asitlerinde, keton cisimleri ve laktatta artış olur ve sonuçta negatif azot dengesi oluşur. Bu arada gelişen glukoneogenez, glukojenoliz, proteoliz ve yağ metabolizmasındaki artış kısa dönemde hasar gören organizmaya yararlı gibi görünse de uzun dönemde zararlı olmaktadır. Akut cerrahi travma sonrası prolaktin, beta endorfin, tiroid hormonları ve arginin vazopressin salgılanmasında da artış olmaktadır. Prolaktin stres yanıtın başlangıç modülatörüdür. Beta endorfinin ise üç kat civarında arttığı ve postoperatif dönemde de bunun sürdüğü belirtilmektedir (1).

#### **e. Hematolojik Etkileri**

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış ve bunun sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres, lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar ve retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır ( 20-24, 29, 42).

#### **f. Psikolojik etkileri**

Yüksek kortikal merkezler ve limbik sistemden gelen yanıtlar ile ağrının şiddeti modüle edilir ve emosyonel stres ve anksiyete artar. Bu anksiyete ve korku hipotalamusu etkileyerek kortizol ve katekolamin salgılanmasına neden olur. Ayrıca gelişen sekonder hiperaljezi sonucu sempatik vazokonstriksiyon ve şiddetli kas spazmı ağrıyı daha da artırarak psikolojik durumu iyice ağırlaştırır. Sonuçta ağrılı hastada uykusuzluk ve moral bozukluğu da oluşur (1).

### 2.8.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

Son yirmi yılda postoperatif ağrının kontrolü için yeni ilaçlar ve yeni yöntemler bulunmasına rağmen tedavide yetersizlik hala devam etmektedir. Bunun nedeni ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi yetersizliği, opioid ilaçların solunum depresyonu yapma, tolerans gelişimi veya hastada bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması veya yetersiz kullanılması, yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir (1, 43).

Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın yaşı, fizik durumu, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır. Ağrı ortadan kaldırılabiliirse postoperatif morbidite ve mortalite insidansı da azalacaktır. Hasta erkenden ayağa kalkabilecek, hastanede kalma süresi kısalabilecek, tedavi giderleri azalacaktır (1).

Postoperatif ağrı tedavisini etkileyen faktörler (44):

1. Cerrahi girişim yeri ve süresi,
2. Cerrahi insizyonun tipi ve uzunluğu
3. Hastanın fizyolojik ve psikolojik açıdan içinde bulunduğu durum,
4. Hastanın psikolojik, fizyolojik ve farmakolojik açıdan preoperatif hazırlığı,
5. Cerrahi nedene bağlı komplikasyonlar,
6. Ameliyat öncesi, devamı ve sonrasında izlenecek anestezi yöntemleri,
7. Postoperatif bakım kalitesi,
8. Ameliyat öncesinde ağrılı uyaranların iletimini engelleyecek yöntemlerin kullanılmasıdır.

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, yan etkilerden kaçınmak veya önlemek ve tedaviyi daha ekonomik bir hale getirmek olmalıdır. Ameliyat sonrası oluşan ağrı, ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, preemptif analjezi, kullanılan anestezi ajanı, hasta psikolojisi ve çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar



bulunmaktadır. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Dolayısıyla, her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (1).

Yetersiz postoperatif ağrı tedavisi sonuçları (44):

1. Postoperatif morbiditede artış
2. Cerrahi iyileşme sürecinin uzaması
3. Pulmoner fonksiyonun geri kazanılmasında yavaşlama
4. Tromboembolik komplikasyonlarda artış
5. Bulantı-kusma
6. Sistemik vasküler direnç ve miyokard oksijen tüketiminde artış

Preemptif analjezi, travma veya cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önlemektir (26). Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks uyarılmaya neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuğundan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Oysa, profilaktik uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenir ve opioidlerle değiştirilebilir. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hala hiperanaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır (45).

Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulanımı ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli etkileri vardır. Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır (45).

Kontrendikasyon yoksa hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıda tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanmalı, ancak orta ve şiddetli ağrıda opioidler tek başına ya da NSAİ ilaçlar ile kombine edilerek uygulanmalıdır. NSAİ ilaçlar ağrı kontrolünde yetersiz kalsalar bile opioid gereksinimini azaltıcı dolayısıyla opioidlerin yan etkilerini azaltıcı etkiye sahiptirler (46).

Analjezikler başlangıçta düzenli bir zaman aralığı ile uygulanmalıdır. Örneğin 48 saat süreyle opioide gereksinimi olan hastaya 36 saat süresince morfin düzenli olarak verilmelidir. Analjezi süresi saptandıktan sonra, ağrının ortaya çıkmamasına sağlayacak şekilde, doz sıklığı ayarlanarak analjezikler verilmelidir. Hasta uykusunda analjezik almayı reddedebileceği için ilacın verilmesi uykuya rastlamayacak biçimde düzenlenmelidir (46).

Hastaların analjezik ihtiyaçlarındaki değişiklikler ya çok yüksek, ya da daha sıklıkla tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olabilir. Örneğin; opioidlerin 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 (45).

### **2.8.3. Postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama Yolları**

#### **1. İntravenöz (İV) Uygulama**

Erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için en uygun yoldur. Bu yol hem bolus enjeksiyona hem de sürekli infüzyona uygundur. Ancak bu yöntemde opioidlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Etkin plazma konsantrasyonları sağlamak amacıyla opioidler sürekli İV infüzyon şeklinde de verilebilir. Analjezinin yetersiz olduğu durumlarda bolus enjeksiyonlar yapılabilir. Sürekli İV infüzyon ve HKA yöntemleri plazmadaki ilaç konsantrasyonlarında meydana gelebilecek dalgalanmaları en aza indirir (1).

#### **2. İntramüsküler (İM) Uygulama**

İntermittan intramüsküler uygulamalar, kanda sürekli ve sabit analjezik düzeyi sağlayamadığı için, etkin olamamaktadır. Isı düşüklüğü ve perfüzyon bozukluğu ilacın absorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle postoperatif analjezi için

bu yol pek tercih edilmemelidir. Bu yöntemde opioidlerden en çok morfin ve petidin, nonopioidlerden metamizol ve diklofenak kullanılmaktadır. HKA yöntemi bu yol ile de kullanılabilir (1).

### **3. Non-parenteral Uygulamalar**

Bunlar oral, sublingual, bukkal, rektal, transdermal, inhaler, intranazal ve intraartiküler olarak sıralanabilir. Oral, sublingual ve bukkal uygulamalar için hasta ile kooperasyon kurulması gerekir. Erken postoperatif dönemde kooperasyon kurulması güç olacağından bu yollar postoperatif ilk 24 saatte tercih edilmezler. İV yaklaşımda bir sorun ortaya çıktığında İM veya cilt altı uygulamalarına seçenek olarak rektal ve sublingual uygulamalar düşünülebilir. Rektal yol sıklıkla kronik ağrı tedavisinde kullanılır. Transdermal uygulamalar kullanım kolaylığı ve yeterli analjezi sağlaması nedeniyle son yıllarda özellikle kronik ağrılı durumlarda tercih edilen bir yoldur (47-49).

Küçük cerrahi girişimlerden sonra veya kuvvetli analjeziklere gereksinimin azaldığı 1-3. günden sonra hasta ağızdan gıda almaya başladığı zaman oral yol kullanılabilir. Ancak opioidlerin oral kullanımının bazı dezavantajları vardır (1).

**1.** Ameliyat sonrası mide boşalmasında gecikme vardır. Absorbsiyon ince barsaklarda olacağından ilacın absorpsiyonu gecikir. Gastrik motilite başladığında ise tekrarlanan dozları takiben fazla miktarda ilaç ince barsaklara geçer. Morfin sülfat tabletleri abdominal cerrahiden sonra ilk 24 saatte absorpsiyonu geciktiği için postoperatif erken dönemde önerilmemektedir.

**2.** Anestezi ve cerrahiye bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma ilaçların oral kullanımını engelleyebilir.

**3.** Opioidlerin oral kullanımı, barsak duvarı ve karaciğerden ilk geçişte metabolize olmalarına yol açarak biyoyararlanımlarını azaltır.

Güçlü analjeziklere gereksinim azaldığında zayıf opioidler veya NSAİ ilaçlar oral yolla kullanılabilirler. Günümüzde en çok kullanılan non-opioid ilaçlar asetil salisilik asit, ibuprofen, naproksen, fenilbutazon, diflunizal, piroksikam, indometazin, metamizol, mefenamik asit, parasetamol, ketorolak, diklofenak sodyum ve diklofenak potasyumdur. Bu analjezikler postoperatif dönemde somatik ve inflamatuvar ağrılarda tek başlarına yeterli olurken,

abdominal ve visseral ağrılarda ise opioidlere gereksinimi azaltırlar. Bu grupta bulunan ajanların dozu belli bir düzeyin üzerine çıkarılarak etki süresini uzatılsa bile ilave analjezik etki oluşturmaz. Tersine yan etkilerde artışa neden olur. NSAI ilaçların hemen hepsinin siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı önemli bazı yan etkileri vardır. Bunlar gastrointestinal irritasyon ve kanama, immün yanıtta değişiklik, hepatik, renal ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluk, alerjik reaksiyonlar, agranülositoz, trombosit agregasyon inhibisyonu, su, sodyum ve potasyum retansiyonudur. Gastrointestinal erozyon ve kanama en ciddi yan etkileridir (1).

#### **4. Rejyonel Uygulamalar**

Postoperatif analjezi amacıyla cerrahi insizyona analjeziklerle infiltrasyon, periferik sinir ve pleksus blokajları ve santral blokajlar (spinal/epidural) kullanılabilir. Bu şekilde lokal anesteziden daha geniş bir alanda ve daha uzun süreli analjezi sağlanabilir. En önemli komplikasyonu; geç solunum depresyonu, üriner retansiyon, bulantı ve kusma ve daha az olmak üzere kaşıntıdır. Bu etki, nalokson ile analjezi etkilenmeden ortadan kaldırılabilir. Sürekli epidural veya intratekal infüzyonlar şeklinde de verilebilir (50-52).

Postoperatif analjezide periferik sinirlerin lokal anestetiklerle efektif blokajı ile (nöroaksiyel nöral blok ile karşılaştırıldığında) daha etkili bir ağrı kontrolü, postoperatif opioid tüketiminde azalma, yara hassasiyetinde azalma (primer hiperanaljezi) sağlandığı gözlenmiştir. Periferik sinir bloğu nosiseptif uyaranların transmisyonunu önler. Periferik sinir bloğu teknikleri infiltrasyon tekniklerine göre tek enjeksiyonla geniş bölgelere de anestezi ve analjezi oluşturma yeteneğine sahiptir. Santral blok tekniklerine göre (subaraknoid veya epidural) daha efektiftir. Sürekli postoperatif analjezi kateter yerleştirilerek periferik sinir blokajı ile sağlanabilir (46).

#### **2.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)**

Hasta kontrollü analjezi, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hastanın aktif rol oynaması sözkonusudur. Hekimin önceden

programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA'de iki yöntem vardır (23, 47, 48, 53-55):

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

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir.

1948'de Keele'nin ağrı tedavisini bir program çerçevesinde uygulaması, 1963'te Roe'nin küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermesi ve Philip Sechzer'in 1965'te analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edilebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirilmesi ile HKA kavramı ortaya çıkmıştır (19).

1970 yılında Forrest ve arkadaşları hastaların kendi kendine çalıştırabildikleri ilk sistemi kullanmışlardır (19).

1971'de Sechzer kendi geliştirdiği yeni bir sistem ile daha düşük dozda analjezik ile yeterli analjezi sağladığını bildirmiştir (19).

1972'de Keeri-Szanto, opioidleri intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanarak mükemmel analjezi sağladığını bildirmiştir (19).

HKA'de, 1980'lerin ortasında bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle ortaya konulan pompalarla postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (19).

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece opioidlerin yan etkilerinin görülme sıklığı azalır. Bu yöntemde analjezik ilacı, hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (56).

Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir (35). HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, intratekal, oral, rektal, sublingual, intranasal ya da transkutanöz yollarla da uygulanabilir. HKA'nin intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart

opiooidlerdir. HKA, sürekli opiooid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır (57).

HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir. Opiooidler kullanılıyorsa erken ve geç solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın vital bulguları ve ek takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Takip parametreleri izlenirken hastanın bolus istek sayısı, 24 saatlik total bolus ve istek sayıları da kaydedilmelidir (19).

**Avantajları:** İlgili ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulmasını sağlar. Daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması, hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması, ağırlı intramuskuler enjeksiyondan kaçma, düşük sağlık personeli maliyeti avantajlarıdır (56).

**Dezavantajları:** Opiooid uygulamasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Mekaniksel, elektriksel ve programlama hatalarına bağlı olarak potansiyel ölümcül tehlikeler arz edebilir. Yaşlılarda özellikle hipnotiklerle birlikte HKA uygulamalarında yan etkiler artmaktadır. Küçük çocuklar ve debil yaşlılarda yöntem etkin değildir. Ayrıca optimal infüzyon hızını belirlemede güçlük, izleme sorunları, yüksek teknoloji maliyeti dezavantajlarıdır (56).

**Endikasyonları:** Majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir (35).

**Kontrendikasyonları (35) :**

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Hastanın reddetmesi
- Deneyimsiz sağlık personeli

- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu
- Son dönem böbrek ve karaciğer hastalığı
- Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir.

### 2.9.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar

**a)Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Yüklem dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu” (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur (19, 35, 56).

**b) Bolus doz (Demand dose):** HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu yada idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (19). Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir (56). Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA’yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir (19, 35).

**c) Kilitli kalma süresi (Lockout time):** HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Böylece doz aşımı riskini engellenir. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir (19, 35).

**d) Limitler:** HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (19).

**e) Bazal infüzyon:** Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Infüzyonun başlangıcında opioidin plazma düzeyi; infüzyon hızı, eliminasyon hızını dengeleyene kadar artar. Plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılır. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini artırmak ve yan etkilerini azaltmak için düşünülmüştür. Bu modelde 60 dakika içerisinde yapılmış olan bolus sayısı, infüzyon hızını belirler. Amaç, hastanın harcadığı eforu azaltırken, doz aşımını engellemektir (19).



**Şekil 5:** Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (57).

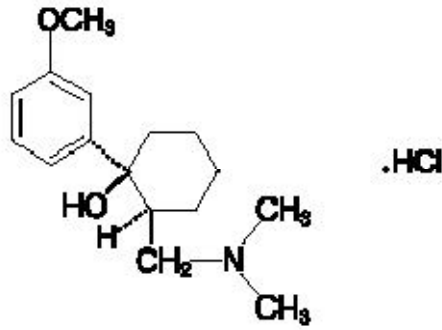


## 2.10. Tramadol

Sikloheksanol HCl'den sentezlenen tramadol HCl, (1RS,2RS)-2-[[dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanol hidroklorür, klinik olarak efektif santral etkili bir analjeziktir (58-61). Molekül formülü  $C_{16}H_{25}O_2N$  HCl olan bir bileşiktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü ( $\mu$ ) opioid reseptör afinitesiyle göstermekte ve etki gücü morfinin 1/10'u kadardır (62). Tramadolün deney hayvanlarında antinosisepsiyon (63, 64), insanlarda analjezi (58, 65) oluşturduğu deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Kodeinin sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alımının inhibisyonu ile oluşturur (66). Tramadolün santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir (67-69).

Tramadol hafif ve orta derece ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, ancak şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir (66).



Şekil 6: Tramadolün kimyasal yapısı.

### 2.10.1. Farmakodinami

Tramadol santral etkili, iki farklı sinerjistik etki mekanizmasına sahip sentetik opioid ajandır. Hem mü reseptörüne selektif olarak etkili zayıf opioid agonist hem de noradrenalin (norepinefrin) ve serotonin (5-hidroksitriptamin: 5-HT) geri alınmasının zayıf inhibitörüdür. Bu dual etki mekanizması rasemik tramadolün iki enantiyomeri olması ile ilgili olabilir. (+) enantiyomeri  $\mu$ -opioid

reseptörüne yüksek afinite gösterir ve 5-HT geri alımını daha etkili inhibe ederken, (-) enantiyomeri noradrenalin geri alımının daha etkili inhibitörü ve otoreseptör aktivasyonunda salınımını artırmaktadır (10).

Sağlıklı erişkinlerde 100 mg oral tramadol plaseboya göre daha üstün analjezi oluşturmaktadır. İlaç alımından sonra pik analjezik aktivite 1-4 saatte oluşmakta ve analjezi 3-6 saat sürmektedir (10).

Tramadolün (+) enantiyomeri mü reseptörlere daha fazla, delta ve kappa reseptörlere daha zayıf afinite göstermektedir. (-) enantiyomerin mü reseptör aktivitesi rasemata göre on kez daha az, delta reseptöre üç kattan daha az ve kappa reseptöre rasematla eş düzey afinite göstermektedir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada enantiyomerlerin beyin ve spinal immünoreaktiviteleri incelenmiş ve farklı bölgelerde aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Buna göre (+) enantiyomeri daha çok lomber spinal kordda, lateral ve dorsal periakvaduktal gri cevherde (PAG), lateral ve ventral PAG ve hipotalamusta aktivite göstermiştir. (-) enantiyomeri ise lomber spinal kord, nükleus traktus solitarius, talamus, lateral PAG aktivitesini belirgin, hipotalamus aktivitesini daha az aktive ederken, dorsal PAG üzerine etkili bulunmamıştır. Rasemik form bu bölgelerin tümünde immünreaktif olarak bulunmuştur (70).

Sıçan beyin preparatlarında yapılan bir çalışmada tramadol bazal 5-HT akımını artırmış, gerilim blokeri varlığında bu etki daha belirgin hale gelmiştir. Tramadolün (+) enantiyomeri, (-) enantiyomerden ve temel metabolitinden daha etkili bulunmuştur. Tramadolün ektranöronal 5-HT konsantrasyonuna etkili olabilmesi için geri-alım mekanizmasının intakt olması gerektiği sonucuna varılmış ve tramadolün intranöral etki mekanizmasına sahip olduğu düşünülmüştür (71).

Tramadol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmekte ve tramadolün o- desmetil metaboliti (M1) opioid reseptörlerine ana ilaçtan 200 kez daha fazla afinite göstermektedir. Tramadolün 0-desmetilasyonu sitokrom P450 CYP2D6 spartein oksijenaz enzime bağlıdır. Enzim eksikliği olan sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma (zayıf tramadol metabolizması olanlar) M1 metabolitinin analjeziye olası katkısını göstermekte, yüksek oranda metabolize

edenlere kıyasla zayıf metabolize eden kişilerde zayıf analjezi olduğu görülmektedir (10).

Tramadol metaboliti mono-O-dimetil tramadolün (M1) erişkin sıçan substantiya jelatinosa kesitleri üzerindeki etkileri invitro olarak incelenmiş,  $\mu$ -opioid reseptörleri hiperpolarize ederek etkili olduğu tespit edilmiştir (72).

Tramadolün her iki enantiyomeri analjezi oluşturmada sinerjistik etki göstermektedir. Hem klinik hem de hayvan çalışmaları (+) enantiyomerinin rasemik tramadol kadar ve (-) enantiyomeri ile karşılaştırıldığında daha üstün analjezi oluşturduğunu göstermiştir. Bununla beraber bu çalışmalarda rasemik tramadolün (+) enantiyomerine oranla daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (10).

Hem erişkinlerde hem de çocuklarda yapılan çift kör çalışmalarda postoperatif tramadol, diğer opioidlerden farklı olarak ( morfin, dolantin, oksikodon ve nalbufin gibi) klinik olarak belirgin solunum depresyonuna yol açmamaktadır. Bununla birlikte, bir çalışmada hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını istatistiksel olarak artırdığı gösterilmesine rağmen klinik olarak önemli kabul edilmemiştir. Kalp hızına klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamakta ve postoperatif hastalarda titremeyi azaltmaktadır (10).

Bir invitro çalışmada tramadolün analjezik etkili temel metabolitlerinden biri olan o-desmethyl tramadolün muskarinik M1 reseptörlerini inhibe ettiği ancak tramadolün aksine M3 reseptörlerine çok az etki gösterdiği gösterilmiştir (73). Başka bir invitro çalışmada ise; yüksek konsantrasyonda GABA-A inhibisyonunun konvülsiyon ile ilişkili olabileceği, glisin reseptörlerinin tramadolün antinosiseptif etkisine katkısının olmadığı ve yüksek konsantrasyonlarda NMDA reseptör inhibisyonunun analjezide rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (74).

### **2.10.2. Farmakokinetik**

Erişkin gönüllülerde oral tramadol hızla absorbe edilmekte ve ortalama biyoyararlanımı %68'dir. Tekrarlı dozlarda ve kas içi uygulama ile %90'ın üzerine ulaşmaktadır. Gıda alımının biyoyararlanım üzerine klinik bir etkisi yoktur. Sağlıklı erişkinlerde tek doz 100 mg oral tramadol alımını takiben

maksimum plazma konsantrasyonu 1.6 saatte ( $C_{max}$ ) 308  $\mu\text{g/L}$ , intramüsküler tek dozu takiben 0.75 saatte 193  $\mu\text{g/L}$  bulunmuştur. M1 metaboliti için  $C_{max}$  100 mg tek oral dozdan sonra 55  $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmekte ve bu düzeye yaklaşık olarak 3 saatte erişmektedir. Tramadolün parenteral uygulamadan sonra belirgin dağılım volumü ile birlikte yaklaşık 260 L dokuya yüksek afinitesi vardır (10).

Tramadol karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğramakta ve sağlıklı gönüllülerde oral dozun %10-30'u değişmeden atılmaktadır. Hem tramadol hem de metabolitleri temel olarak karaciğer yolu ile atılmaktadır (%90). Tramadol için son eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ) değeri yaklaşık 5.5 saat, M1 metaboliti için tek veya tekrarlı 100 mg dozlarda sırası ile 6.69 ve 6.98 saat olarak bulunmuştur ve hepatik veya renal yetersizlikte  $t_{1/2\beta}$  yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Birlikte hepatik enzim indükleyicisi karbamazepin kullanılması tramadol için  $t_{1/2\beta}$ 'yi yaklaşık %50 değerine indirmektedir (10).

### 2.10.3. Etki Mekanizması

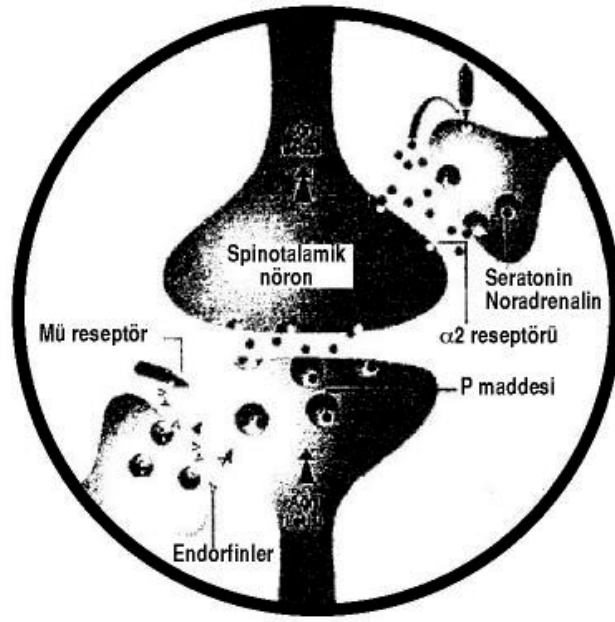
Tramadol ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda bu ilacın opioid reseptörlere düşük afinite ile bağlandığı ve bu şekilde antinosisseptif etki gösterdiği düşünülmekteydi (58). Etkisi yeniden incelendiğinde ilacın santral monoaminerjik yollar üzerinde noradrenalin ve serotoninin nöronal geri alımını inhibe etmek suretiyle etki oluşturduğu gösterilmiştir (58, 59, 71, 75). Tramadolün terapötik kullanımı sonucunda solunum depresyonu, kabızlık veya sedasyon gibi opioid ilaçların oluşturduğu klasik yan etkileri oluşturmadığı belirlenmiştir (60,76).

Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller (40):

1- Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engeller.

2- Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (45).



**Şekil 7:** Tramadolün etki mekanizması.

#### 2.10.4. Klinik Etki

İntravenöz, intramüsküler ve oral tramadolün analjezik etkinliği erişkin hastalarda birçok randomize çift kör eşit gruplu karşılaştırmalı çalışmalarda ve sınırlı sayıdaki pediyatrik hastalarda gösterilmiştir (10).

Parenteral veya oral tramadol değişik cerrahi uygulama ile ilişkili (abdominal, ortopedik, ve kardiyak cerrahiye içermektedir) orta dereceden şiddetliye postoperatif ağrıyı %46.8'den 57.6'ya 4-6 saat süre ile azaltmaktadır (100 mm veya 100 noktalı görsel analog skala kullanılarak değerlendirilmiştir). Ayrıca tramadol tedavisi postoperatif titremenin şiddeti ve prevalansını doza bağlı olarak azaltmaktadır (10).

Tramadol ile eşit analjezik dozlarda morfin veya alfentanil ile analjezik aktivite karşılaştırılabilir düzeye erişmektedir. İnamüsküler tramadol ayrıca kas içi ketorolak ile karşılaştırıldığında postoperatif hastalarda benzer etki göstermektedir (10).

Intravenöz 50 veya 100 mg tramadol ile birlikte 25 veya 50 mg metamizol (non steroidal antiinflamatuvar ilaç: NSAİ) hasta kontrollü analjezi cihazı ile birlikte kullanılması intravenöz 0.75 veya 1.5 mg piritramidden (bir opioid ajan) daha iyi analjezi sağlamaktadır. 10 mg/saat tramadolün sürekli

infüzyonu ile birlikte günde 4 kez 2 g proparasetamol, tramadol monoterapisine göre daha etkin bulunmuştur (10).

Tramadol günü birlik cerrahi operasyon geçiren hastalarda (batın ve jinekolojik cerrahi) etkin postoperatif analjezi sağlamaktadır. Geniş ve çok merkezli bir çalışmada 100 mg perioperatif oral veya intravenöz tramadol, intraoperatif 100 µg fentanil ve postoperatif 16 mg oral kodein 1000 mg parasetamol kombinasyonundan daha üstün analjezi oluşturmuştur. Operasyon sırasında veya sonrasında uygulanan 100 mg tramadol 91 hastada 500 mg naproksen sodyuma eş analjezi sağlamıştır. Bunun ötesinde anestezi indüksiyonu sırasında verilen 1.5 mg/kg tramadol laparoskopik cerrahide 60 hastada 10 mg intravenöz ketorolaktan daha üstün bulunmuştur (10).

Tramadol ile non-steroid antiinflamatuvar kombinasyonu opioid ile kombinasyonu kadar etkin analjezi sağlamakta veya etkisini artırmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada elektif gastrik kanser cerrahisi operasyonu geçiren hastalarda postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi cihazı ile morfin ve tramadolle eş analjezi sağlanmakla birlikte tramadol-lornoksikam kombinasyonu ile daha az immün depresyon gözlenmiştir (77).

Tüm opioidler özellikle artmış pCO<sub>2</sub> gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO<sub>2</sub> ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolün etkisi morfiden yaklaşık 10 kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi, tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO<sub>2</sub>, ventilatuar CO<sub>2</sub> üzerine de etkisi yoktur (78).

Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropdur (78).

### **2.10.5. Tolerans**

Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6.1), baş dönmesi (%4.6), sersemlik (%2.4), halsizlik (%2.3), terleme (%1.9), kusma (%1.7) ve ağız kuruluğu (%1.6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının < %1 olduğu saptanmıştır (79, 80).

Hamster ovaryal hücrelerle yapılan bir çalışmada tramadol, capsaisin gibi TRPV-1 konsantrasyonunu doza bağımlı olarak artırmaktadır. Bu etki TRPV-1 reseptör antagonisti kapzasepin ile ortadan kaldırılmaktadır. Tekrarlı tramadol uygulaması taşiflaksiye neden olmaktadır. Tramadol geçici reseptör potansiyel vanilloid 1 gibi etki göstermektedir. Bu durum tramadolün beklenmeyen yanma şeklinde ağrı veya eritem oluşumunu açıklayabilir (81).

Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını saklayamaması ile de desteklenmektedir (40, 45).

Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0.7-1.5 suistimal vakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiştir. Tramadol ile birlikte trisiklik antidepresanları, SSRI'ları, MAO inhibitörlerini, nöroleptikleri, nöbet eşiğini düşüren ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (40, 41, 79, 80, 82).

Salman ve ark. yaptıkları bir çalışmada polihidroksibütirat kaplanmış tramadolün sıçanlarda epidural analjezi süresini artırdığını ve toksisite belirtisi göstermediğini tespit etmişlerdir (83).

#### **2.10.6. Dozaj ve Uygulama**

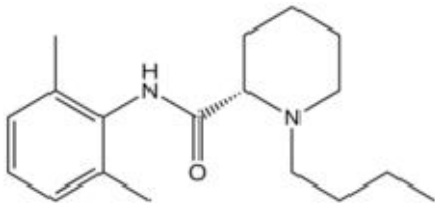
Tramadol orta veya şiddetli ağrının tedavisinde tavsiye edilmektedir. Erişkin ve adolesanlarda her 4-6 saatte bir 50-100 mg maksimum doz 400 mg/gün olacak şekilde önerilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetersizliğinde ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. Tramadolün pediyatrik hastalarda kullanılmasındaki tavsiyeler ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin, ABD'de 16 yaşın altında veya İngiltere'de 12 yaşın altındaki hastalarda tramadolün kullanımı tavsiye edilmemekte iken Almanya'da bazı formülleri bir yaş veya üzerinde kullanılabilir (10).

Tramadol monoamin oksidaz inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır. Alkol, hipnotik, santral etkili analjezik, opioid veya psikotrop ilaç entoksikasyonunda kontrendikedir. Monoamin oksidaz inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet aktivitesini düşüren diğer ilaçlar, epileptik hastalar veya nöbet riski olan hastalarda tramadolün kullanılması nöbet riskini artırmaktadır. Kafa içi basıncı artmış hastalarda birlikte santral sinir sistemini deprese eden ilaç kullanılıyorsa tramadol dikkatli kullanılmalıdır. Karbamazepin ile birlikte kullanılması gerekiyorsa tramadol dozunu ayarlamak gerekebilir (10).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulanan yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol; kodein, parasetamol ve dekstropropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (84).

### 2.11. Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin S(-) enantiomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anestetiktir(85). Kimyasal adı; S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid olup molekül formülü; C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O'dir. Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5 ve molekül ağırlığı 324,9 dur. Levobupivakain yüksek oranda (%97) proteine bağlanır (86,87,88).



**Şekil 8.** Levobupivakainin kimyasal yapısı.

Bütün lokal anestetik ajanlarda olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajıyla etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Levobupivakain ile duyu ve motor blok ayırımı belirgindir ve epinefrin ile etkinin uzatılmasına ihtiyaç



göstermez. Klinik çalışmalar levobupivakain anestetik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozda bupivakaine büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, mevcut prelinik güvenlilik ve toksisite verileri levobupivakainin bupivakain karşısında avantajlı olduğunu göstermektedir (85,88).

Levobupivakainin hayvan çalışmalarında kardiovasküler ve MSS toksisitesi riski bupivakainden daha düşüktür. Gönüllülerde, levobupivakainin negatif inotropik etkisi daha az olduğu görülmüştür. >75 mg intravenöz dozlarda bupivakaine göre QT aralığında daha az uzamaya neden olmaktadır. Levobupivakainle EEG'de MSS depresyonunu gösteren daha az değişim olmaktadır. Levobupivakain, doza bağımlı bir anestezi süresiyle daha uzun etkilidir. Mevcut veriler levobupivakainin erişkinlerde çeşitli cerrahi anestezi tiplerinde ve ağrı tedavisinde benzer dozlarda bupivakain yerine kullanılabileceğini göstermektedir (85).

Levobupivakain erişkinlerde endikasyonları, epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber uygulama ve lokal infiltrasyondur. Ayrıca doğum ve erişkinlerde postoperatif ağrıda epidural kullanım için de endikedir. Çocuklarda levobupivakain ilioinguinal/iliohipogastrik sinir bloğu için kullanılabilir. Erişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen bir defalık maksimum doz (intratekal uygulama dışında) genelde 150 mg olmakla birlikte uzamış bir prosedür için ilave dozlar gerekebilir. İntratekal uygulama için önerilen bir defalık maksimum doz 15 mg'dır. Sezeryan için kullanılan konsantrasyon % 0,5'i (150 mg) geçmemelidir. Erişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saati geçmemelidir. Çocuklarda ilioinguinal/iliohipogastrik blok için maksimum doz her bir taraf için 1,25 mg/kg'dır (85-89).

Levobupivakain sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, hepatik disfonksiyon ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturur. Levobupivakainin majör metaboliti (3-hidroksi-levobupivakain) idrarla atılan glukuronik asit ve sulfat esterli konjugatlarına dönüşmektedir ve renal hastalığı olanlarda idrarla atılan metabolitler birikebilir (87,89).

## 2.12. Fentanil

Fentanil, fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir. Kimyasal yapısı feniletıl-propionil-anilino-piperidin olan sentetik bir opioiddir. Lipid çözünürlüğü ile kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçer. Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir (66). İntravenöz uygulandıktan bir saat sonra %98'i plazmadan elimine olur. Yağda yüksek oranda eriyebilirliği sayesinde, uygulandıktan 5 dakika sonra SSS'de maksimal etkisini gösterir (23). Etki süresi yaklaşık 30 dakika olup, eliminasyon yarı ömrü 2-7 saattir. Yüksek dozlarda uygulandığında kümülatif etkisi ortaya çıkar. Tekrarlanan dozlar, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Ancak solunum depresyonu, morfine göre daha kısa sürer (67). Bu yüzden ve hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle, anestezi amacıyla fentanil sık kullanılmaktadır (23).

Fentanil, karaciğerde metabolize olarak N-propionil-anilino-piperidine yıkılır. Hepatik kan akımının azalması, fentanilin eliminasyonunu geciktirir. Çok az bir kısmı değişmeden idrarla atılır (23). Fentanilin etkisi, opioid reseptörlerine bağlanarak gerçekleşir. Analjezi etkisinde  $\mu$  reseptörleri ve K reseptörleri önemli rol oynar (67).

Fentanilin ağrı üzerine etkisi selektif olup dokunma, vibrasyon gibi duyuları etkilemez; ayrıca ağrıya karşı toleransı da artırır. Locus cereleusu etkileyerek uykuya ve öforiye neden olur. Yüksek dozlarda jeneralize konvülsiyonlara neden olur. Nervus okulomotoriusun otonom segmentini aktive ederek pupillerin konstrüksiyonuna neden olur ve yüksek dozlarda, "toplu iğne başı" pupilla görülür (23, 67).

Area postremadaki kemoreseptörleri direkt etkileyerek bulantı, kusma etkisi oluşturur. Özellikle toraks ve abdominal kaslarda rijiditeye neden olabilir. Ayrıca öksürük refleksini baskılar (23, 67).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri diğer opioidlere benzer; kan basıncını düşürür ve hipovolemi veya hiperkapniye bağlı hipotansiyonu şiddetlendirir. Bu etkisiyi arteryel ve venöz damarlarda oluşturduğu vazodilatasyonla yapar. Bradikardi gelişmesinin sebebi santraldir; vagal

stimulus ve sempatik efferentlerin inhibisyonu ile gelişir. Sağlıklı kişilerde miyokard kontraktilesini minimal olarak azaltır (67).

Fentanil, mide motilitesini ve asit sekresyonunu azaltır, safra ve pankreas sıvılarının sekresyonunu azaltır, sindirimi yavaşlatır. Kolon peristaltizmini azaltarak konstipasyona neden olur. Oddi sfinkter spazmı yapar ve buna bağlı safra kesesinin boşalması gecikir (67).

Bronş düz kaslarının tonusunu artırarak pulmoner rezistansı artırır. Bu nedenle astımlı hastalarda dikkatli kullanılması gerekir. Üreter kontraksiyonunda artış olur. Detrusor kası ve sfinkter tonusu artar ve buna bağlı idrar retansiyonu görülür (67).

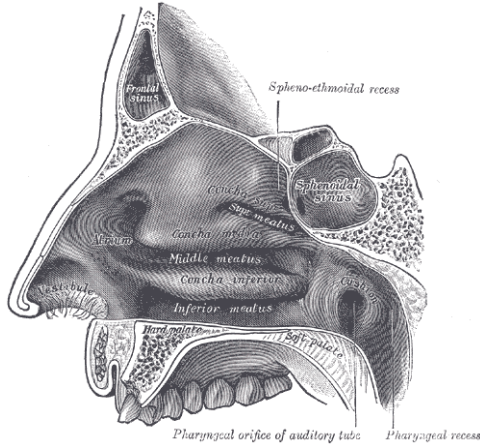
Fentanilin yan etkileri; bulantı, kusma, kabızlık, uykuya meyil ve safra yollarında basıncın artmasıdır. Ayrıca alerji, solunum depresyonu ve duyarlılık reaksiyonu da görülebilir (23).

İntravenöz, intramusküler, nöroaksiyal, transdermal, transmukozal yollarla ve inhalasyonla uygulanabilir. Solunum depresyonu yapmadan optimal analjezi için 0.6-2 ng/ml arasında plazma konsantrasyonu gerekir (66). Fentanil yüksek dozlarda (50–100 µg/kg, İV) verildiği zaman, derin analjezi ve bilinç kaybı oluşturur. Analjezi amacıyla 2–10 µg/kg İV, anestezi amaçlı 30–100 µg/kg İV kullanılabilir. Anestezi indüksiyonunda diğer hipnotik ajanlarla beraber 1–6 µg/kg dozda kullanılır. TİVA'da İV yükleme dozu 4–20 µg'dır, infüzyon dozu ise 2–10 µg/kg/saat'tir (23).

Epidural ve intratekal yollarla sistemik uygulama için gereken dozlardan çok daha düşük dozlarla daha uzun etki süresi sağlanabilir. Epidural enjeksiyonda dura bariyeri, epidural yağ ve intravenöz kompartmana absorpsiyon gibi etkenler ajanın etki yerine ulaşmasında kısıtlayıcı rol oynarlar. Bu nedenle epidural doz, intratekal dozdan 5-10 kat daha fazladır. Fentanil, kısa etki süresi ve yüksek lipofilik özelliği nedeni ile doğum analjezisinde üstünlük sağlamıştır. Plasental geçişi sınırlı olduğundan fetusa yan etkisi minimaldir. Annede en sık görülen yan etki, üriner retansiyon ve pruritistir. Genelde fentanil lokal anestezipler ile kombine kullanılır (66).

### 2.13. Nazal Anatomi

Burun solunum sisteminin başlangıç bölümü olmakla birlikte, yüzün ortasında yer alan ve yüze şeklini veren , tabanı aşağıda üç yüzlü piramid şeklinde bir organdır. Burun anatomisi eksternal ve internal burun olmak üzere 2 kısımda incelenir.



**Şekil 9:** Lateral nazal duvar.

#### 2.13.1. Eksternal Burun

Burun eksternal yapısı piramid şeklindedir. Nazal piramidin sefalik kısmı kemikten oluştuğu için kemik çatı, kaudal kısmı kıkırdaktan oluştuğu için kıkırdak çatı olarak adlandırılır. Kemik çatıyı nazal kemikler, maksillanın prosesus frontalis ve frontal pars nazalis kısmı oluşturur. Kıkırdak çatıyı septal kartilaj, üst lateral ve alar kartilajlar oluşturur (90). Mimik kasları sınıfında bulunan burun kasları; m.procerus, m.nazalis, m. levator labii superioris alaeque nasi ve depressor septi'dir (91,92).

#### **Eksternal burun damar ve sinirleri**

Eksternal burun arterleri a. fasialis ve a. oftalmika'nın dallarından gelir. A. fasialis'in alar ve septal dalları ala'yı ve alt septum nazaliyi besler. A. oftalmika'nın dorsal nazal dalı, a. maksillaris'in infraorbital dalı nazal dorsumun lateral kısımlarını besler.

Venler vena fasialis ve vena oftalmika'ya dökülür. Burun kaslarının motor inervasyonununervus fasialis'in bukkal dalı sağlar. Burun cildinin duyusu nervus infratroklearis ve nervusnazosiliaris'in eksternal nazal dalları ile taşınır. Bu sinirler nervus oftalmikus'un dallarıdır.Nervus maksillaris'in infraorbital

dalının nazal dalı, burnun lateral ve yüze komşukısımlarının duyusunu alır (90,93).

### 2.13.2.İnternal Burun

Burnun internal kısmı (nazal kavite), orta hatta yerleşen nazal septum tarafından ikiye ayrılır. Nazal kavitenin önde bulunan deliğine apertura piriformis denir. Apertura piriformis üstte nazal kemikler, yanda ve altta maksiller kemik tarafından oluşturulmuştur. Nazal kavitenin arkada nazofarenkse açıldığı deliğe koana narium adı verilir. Koana narium üstte sfenoid kemiğin korpusu, altta palatin kemiğin korpusu tarafından sınırlandırılır (90,91,93). Septum hem apertura piriformisi hem de koana nariumu ikiye böler.

Nazal kavitenin üst, alt, lateral ve medial (septal) duvarları mevcuttur. Üst duvar dar ve uzun bir yapıya sahiptir. Üst duvarı oluşturan kemik yapılar önden arkaya doğru nazal kemik, frontal kemik, etmoid kemiğin kribriform plate'i ve sfenoid kemiğin korpusunun ön ve alt yüzüdür. Orta kısımda daha yüksek olan üst duvar, öne ve arkaya doğru gidildikçe alçalır (90,91,93). Alt duvarın 2/3 ön kısmını maksiller kemiğin prosesus palatinusu, 1/3 arka kısmını os palatinum'un horizontal parçası yapar. Lateral duvar maksillanın frontal proçesi, lakrimal kemik, etmoid kemik ve palatin kemiğin lamina perpendikularisi tarafından oluşturulur. Lateral duvarda üç adet çıkıntı bulunur. Bunlar, konka nazalis superior, konka nazalis media, konka nazalis inferior'dur. Üst ve orta konka etmoid kemiğe ait yapılar olmasına karşın alt konka kendine has bir kemiktir. Tüm konkaların inferolateralinde aynı isimli meatuslar bulunur. Orta ve üst meatuslara paranazal sinüs ostiumları açılırken alt meatusa nazolakrimal kanal ostiumu açılır.Bazen dördüncü konka (konka nazalis suprema) bulunabilir (90,93).

Medial duvar nazal septum tarafından oluşturulur. Nazal septum önden arkaya doğru membranöz, kıkırdak ve kemik kısımlardan oluşur. Membranöz kısım bir aponözdür. Kıkırdak kısmı septal kartilaj oluştururken, kemik kısmı vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası oluşturur (90,91,93).

### 2.13.3.Nazal Kavitenin Damarları

Nazal kavitenin kanlanması hem eksternal hem de internal karotid sistemden sağlanır. Nazal kaviteyi besleyen arterler a. oftalmika, a. maksilleris ve a. fasialis'den dallanır. A. oftalmikanın orbita içinde verdiği dallardan a. etmoidalis posterior ve a. etmoidalis anterior septumun anterosuperior kısımlarını besler. A. fasialis üst dudak hizasında a. labialis superior dalını verir. Bu dalın nazal septumun anteroinferior bölümünü besleyen septal dalı mevcuttur. A. maksilleris'in a. sfenopalatina dalı foramen sfenopalatinadan geçip nazal kaviteye girer. Burada lateral duvarın posterior kısmını ve septumun posterior bölümünü besleyen iki dala ayrılır. A. maksillaris'in a. palatina majusdalı foramen incisivumdan geçip septumu besleyen bir dal verir (90,93).

Nazal kavitenin üst kısmının venleri etmoidal venler ve oftalmik ven aracılığıyla kavernoöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven yoluyla pterigoid venöz pleksusa, ön kısmı da anterior fasial ven aracılığı ile eksternal ve internal juguler venlere dökülür. Septum nazinin inferior kısımlarında, orta konka ve alt konkada venler yoğun olarak anastomozlar oluştururlar (93,94).

Nazal kavitenin 1/3 ön kısmının lenfatik drenajı submandibular lenf nodlarına, 2/3 arka kısmının lenfatik drenajı ise derin servikal lenf nodlarına olur (93,94).

### 2.13.4.Nazal Kavitenin Sinirleri

Nazal kavitenin inervasyonu koku duyusu, sensöriyel (ağrı, ısı, dokunma) ve otonomik inervasyon olmak üzere üç şekilde olur. Koku duyusunu sağlayan sinir nervus olfaktorius'tur. Nazal kavitenin üst 1/3 bölümünde bulunan regio olfaktaria'dan başlayan duyu hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin sensöriyel inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dalları ile olur. Oftalmik sinirin orbita içine girdikten sonra verdiği dallardan biri olan n.nazosiliaris'in n.etmoidalis anterior ve n. etmoidalis posterior dalları etmoid hücrelerin, septum ve lateral nazal duvarın anterosuperior bölümünün duyusunu alır. N. Maksillaris foramen rotundumdan geçerek fossa pterigopalatinaya gelir. Bu fossada maksiller sinirden ayrılan posterosuperior nazal sinir foramen sfenopalatinadan geçerek, lateral nazal duvar ve septumun

posterior kısmını inerve eder. Ayrıca yine maksiller sinirin dalları olan n. sfenopalatinus, n. palatinus major ve n. infraorbitalis nazal kavitenin diğer kısımlarının duyusunu alır. Parasempatik inervasyon poststaki superior salivatuvar nukleustan başlar. Nervus intermedius ile fasial sinire ulaşan lifler genikulat gangliyondan sinaps yapmadan geçerler. Nervus petrozus major ile devam eden dallar, postganglionik sempatik lifler taşıyan nervus petrozus profundus ile birleşerek vidian siniri oluşturur. Vidian sinir ganglion pterigopalatinaya gelir ve maksiller sinirin dalları ile nazal kaviteye ulaşır (92,93,94).

#### **2.14.Nazal Operasyonlarda Lokal İnfiltrasyon**

1:100 000 oranında epinefrin ile %1'lik lidokain HCl septumun kaudal ucu, burun tabanı, burun dışı ve kesi yapılması planlanan bölgelere enjekte edilir. İnfraorbital ve supraorbital sinirlerin bloke edilmesi genel anestezi altında gerekli değildir ve toplamda 5-7 ml yeterli olacaktır.

Çok zaman gerektiren septal ve lobüler cerrahi vakalarında burun dışı infiltrasyonun osteotomiler gerçekleştirilmeden yapılması uygun olacaktır (95).

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Etik Kurul onayı (11.05.2009/2009-071) ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra tek merkezli, randomize, çift kör, prospektif olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı ve Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışmaya elektif olarak fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) veya septorinoplasti uygulanması planlanan ASA I-III sınıfı toplam 60 hasta dahil edildi. ASA III ve üstü hastalar, kronik ağrı öyküsü olanlar, rutin veya son iki gün içinde analjezik kullanımı olanlar, çalışmayı reddedenler ve çalışma ilaçlarına karşı alerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, kilo, boy, ASA, ameliyat süresi) preoperatif kaydedildi. Hastalara VAS hakkında bilgi verildi ve kapalı zarf tekniği kullanılarak randomize edildi.

Grup K: Lidokain (n:20)

Grup T: Tramadol (n:20)

Grup L: Levobupivakain (n:20)

Anestezi sırasında rutin monitörizasyonda hastaların kalp atım hızı EKG'nin D2 derivasyonu ile, ortalama arter basıncı, oksijen saturasyonu, endtidal CO<sub>2</sub> ve periferik vücut ısıları (Datex-Ohmeda Cardioacop 5 monitör, Helsinki, Finlandiya) takip edildi. Hastaların bazal vital bulguları alınarak operasyon süresince 5 dakika ara ile ve operasyon sonrası derlenme odasında en az 1 saat süre ile izlenerek kaydedildi. Hastaların damar yolu el üzerinden 20 G kanül ile açıldıktan sonra anestezi induksiyonu propofol 2-2.5 mg/kg, rokuronyum bromid 0.6 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon uygulandıktan sonra anestezi idamesi sevofluran % 2-2.5 ve 50 N<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> (Fi O<sub>2</sub>:%50) karışımı ile sürdürüldü. Tidal volüm 8-10 mL/kg, frekans 10-12/dk ve end tidal CO<sub>2</sub> 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı (Dräger Julian, Lubeck, Almanya). Operasyon başlamadan önce hasta grubuna 0.5 mg/kg tramadol, %0.25 levobupivakain (FESS için 5 ml, rinoplasti için 10 ml) ve



kontrol grubuna % 1 lidokain solüsyonu operasyon bölgesine uygulandı. Tüm solüsyonlara 1/200 000 konsantrasyonda adrenalin eklendi. Operasyon bitiminde spontan solunumun sağlanması için 10-20 µg /kg atropin+40-60 µg /kg neostigmin karışımı uygulandı.

Derlenme odasına alındıktan sonra tüm hastalara intravenöz HKA cihazı takıldı. Cihaz, bazal infüzyon olmaksızın bolus doz 15 µg fentanyl uygulayacak şekilde ve kilit süresi 10 dakika olarak hazırlandı.

Operasyondan sonra ağrı değerlendirmesi VAS ile değerlendirildi. VAS skoru 4 saatte bir bakılarak, hastanın 10 cm cetvelde (0= yok veya 10= en şiddetli ağrı) ağrısını göstermesi istendi. Hastanın ağrı skoru VAS ile 4 saatte bir izlenerek tekrar, ek ilaç gereksinimi, hastanın uyku durumu, bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkiler, yorgunluk ve sıvı alımı belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17.0 ( SPSS Inc, Chicago, NI, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her üç grubun cinsiyet, ASA, operasyon dağılımı karşılaştırılmalarında ki-kare testi, hemodinamik veriler ve solunuma ait sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde ANOVA ve post hoc Bonferroni testleri, analjezik ve sedatif tüketimi, hemodinamik veriler, VAS skoru gibi nonparametrik değerlerin hesaplamasında ANOVA ve Mann-Whitney U analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma olarak belirtildi.

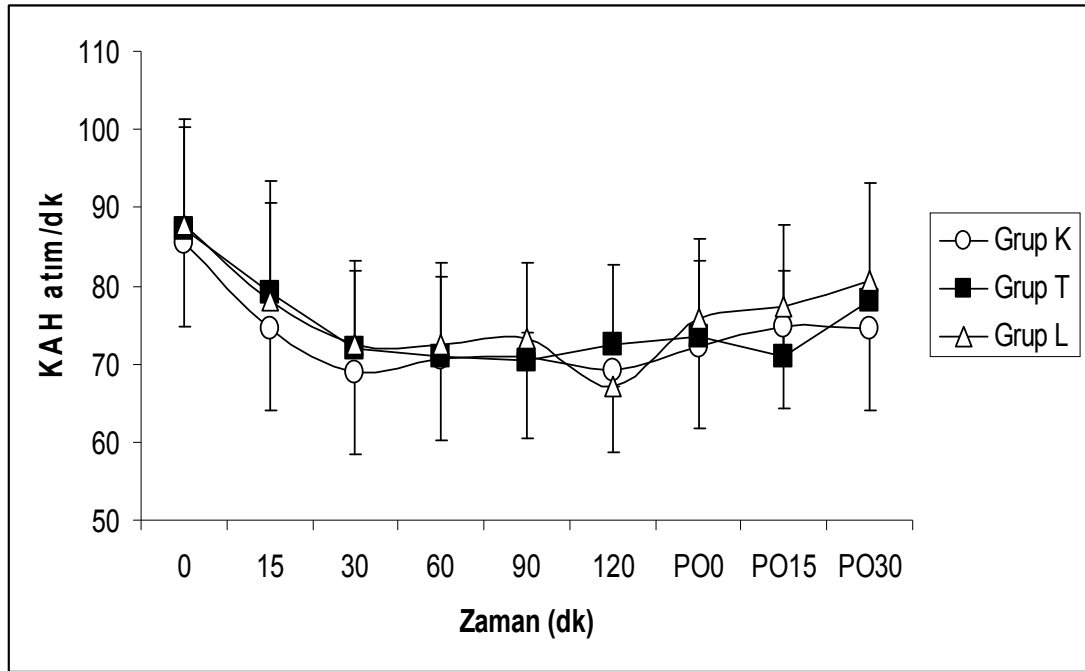
P<0.05 değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

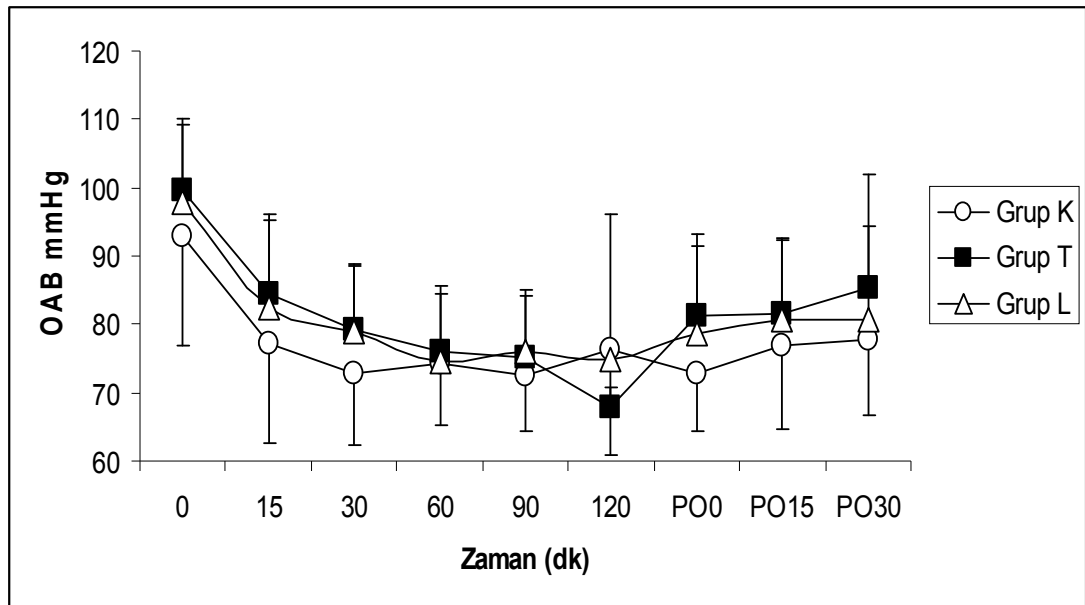
Çalışmada tramadol grubunda 20 hasta, levobupivakain grubunda 20 hasta ve kontrol grubunda 20 hasta olmak üzere toplam 60 hasta bulunmaktadır. Randomizasyona alınan hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı. Grupların demografik değişimleri ve operasyon süreleri Tablo I'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, kilo, boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada, ASA risk grubu ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo I:** Hastaların demografik değişimleri, operasyon süreleri, Ort.±SD.

	Grup T (n=20)	Grup L (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş (yıl)	30,7 ± 7,9	27,2 ± 10,3	32,4 ± 13,2
Boy (cm)	172,1 ± 8,0	173,6 ± 7,9	170,0 ± 8,1
Ağırlık (kg)	76,7 ± 13,3	73,2 ± 13,9	72,5 ± 15,0
Cinsiyet (K/E)	7/13	7/13	9/11
ASA (I/II/III)	4/16/1	-/20/-	4/16/1
Operasyon Süresi (dk)	92,7 ± 31,6	82,7 ± 30,8	99,0 ± 29,4
FESS	1	1	1
Septorinoplasti	17	18	19
FESS+Septorinoplasti	2	1	-



**Grafik I:** Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değişimleri. PO: Postoperatif.



**Grafik II:** Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değişimleri. PO: Postoperatif.

Grupların intraoperatif ve erken postoperatif KAH ve OAB değişimleri sırasıyla Grafik I ve II'de gösterildi. Her iki değişken açısından gruplar arasında ölçülen zaman dilimlerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Grupların postoperatif ilk 24 saatteki vizüel analog skala (VAS), hasta kontrollü analjezi (HKA) kümülatif gereksinimleri (demand) ve zamana göre kümülatif fentanil tüketimleri Grafik III, IV ve V'te gösterildi.

Tramadol ve levobupivakain gruplarında VAS, HKA kümülatif gereksinimleri ve zamana göre kümülatif fentanil tüketimleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tramadol ile kontrol grubu karşılaştırıldığında;

1. VAS açısından, 16. saatte tramadol grubundaki değer kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (16. saat  $p= 0.003$ ).

2. HKA kümülatif gereksinimleri açısından, 20. saatte tramadol grubundaki değer kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (20. saat  $p= 0.010$ ).

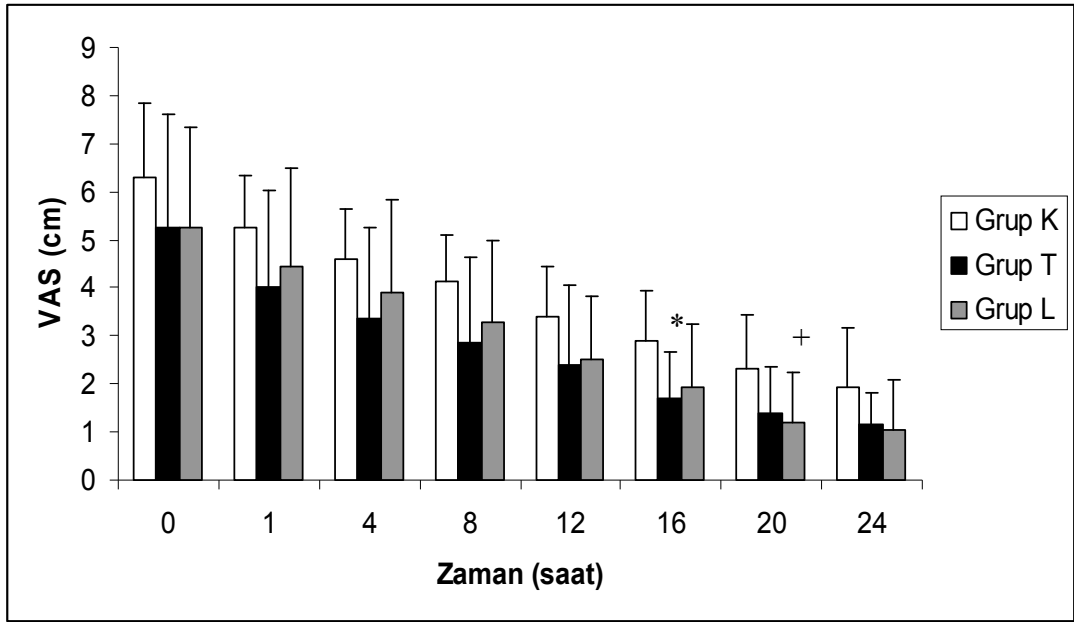
3. Fentanil tüketimleri açısından, 16, 20, 24. saatlerde tramadol grubundaki değerler kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (16. saat  $p= 0.012$ , 20. saat  $p= 0.004$ , 24. saat  $p= 0.002$ ).

Levobupivakain ile kontrol grubu karşılaştırıldığında;

1. VAS açısından, 20. saatte levobupivakain grubundaki değer kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (20. saat  $p= 0.005$ ).

2. HKA kümülatif gereksinimleri açısından ve fentanil tüketimleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Toplam fentanil tüketimi gruplar için; Kontrol:  $345.2 \pm 168.8,6$ ; Levobupivakain:  $221.1 \pm 120.6$ ; Tramadol:  $184.1 \pm 130,3$   $\mu\text{g}$  olarak gerçekleşti.

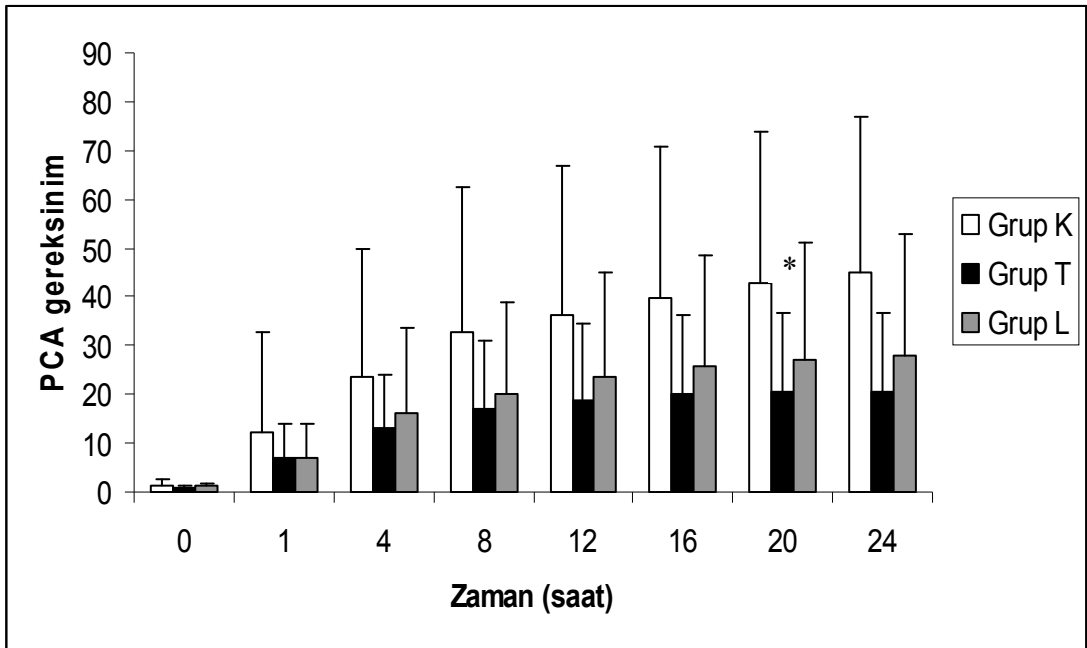


**Grafik III:** Grupların vizüel analog skor (VAS) değişimleri

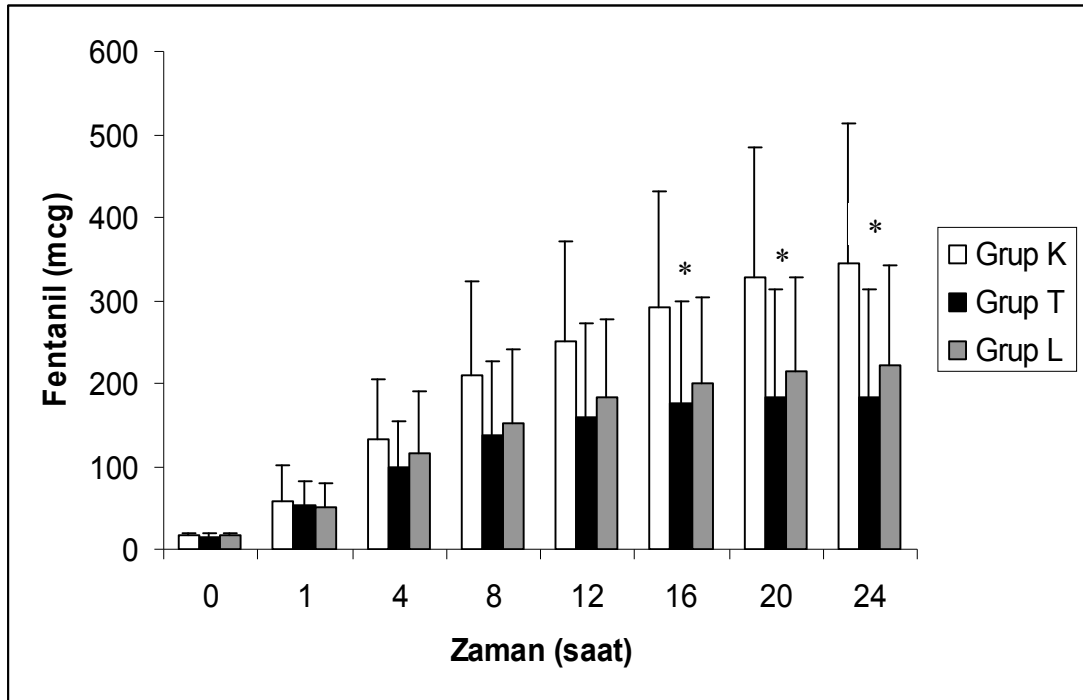
\* :  $p < 0.05$  Grup T ve Grup K arasında

+ :  $p < 0.05$  Grup L ve Grup K arasında

**Grafik IV:** Grupların kümülatif HKA gereksinimleri



\* :  $p < 0.05$  Grup T için ve Grup K arasında



**Grafik V:** Grupların HKA kümülatif fentanil tüketimi

\* :  $p < 0.05$  Grup T için ve Grup K arasında

Grupların yan etki dağılımları Tablo II'de gösterilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo II:** Hastaların yan etki dağılımları.

	Grup K (n=20)	Grup T (n=20)	Grup L (n=20)
Bulantı	11 (% 55)	8 (% 40)	10 (% 50)
Kusma	5 (% 25)	3 (% 15)	4 (% 20)
Baş dönmesi	1 (% 5)	2 (% 10)	1 (% 5)
Baş ağrısı	4 (% 25)	3 (% 15)	3 (% 15)

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda nazal cerrahi öncesi adrenalın solüsyonu içinde tramadol infiltrasyonu, lidokaine göre postoperatif 24 saatteki analjezik gereksinimini belirgin ölçüde azaltmıştır.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi veya septorinoplasti operasyonu öncesinde intraoperatif kanama kontrolü ve erken postoperatif analjezi sağlanması amacı ile konvansiyonel olarak adrenalınli lidokain solüsyonu yapılmaktadır (96). Demiraran ve ark. (97) adrenalınli lidokain infiltrasyonu ile levobupivakain infiltrasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında erken postoperatif dönemde VAS skorlarında ve ek analjezik tüketiminde levobupivakain grubu lehine anlamlı bir azalma saptamışlardır. Ön çalışmamızda tek başına levobupivakain ile intraoperatif kanamanın yeterince kontrol edilemediği belirlendi ve gruplar arasında adrenaline bağlı farklılığı ortadan kaldırmak amacı ile ilaç dilüsyonlarının tamamının adrenalın ile yapılmasına karar verildi. Çalışmamızdaki bir diğer metodolojik farklılık postoperatif analjezinin hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile sağlanmasıdır. Demiraran ve ark. (97) çalışmasının aksine bulgularımızda lidokain uygulanan grupla karşılaştırıldığında daha uzun etkili bir lokal anestezi olan levobupivakain uygulanan hastalarda analjezik tüketiminde belirgin bir farkın oluşmaması adrenalın uygulaması ile açıklanabilir. Tramadol uygulamasının lidokain ve bupivakain ile karşılaştırıldığında daha uzun analjezik etki göstermesi beklenmeyen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. İntravenöz uygulama dozu (ortalama 1 mg/kg ) ve yarı ömrü (yaklaşık 5.5 saat) göz önüne alındığında (8) bu etkiyi, lokal anestezi özelliklerinin yanında zayıf opioid ve antiinflamatuvar etkileri ile sağladığı düşünülebilir. Operatif travma ve tamponlar nazal mukozada ödem ve inflamasyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Cerrahi saha ayrıca sensitif sinirler açısından zengindir, sızıntı, tıkanmalar ve tampon uygulaması ile ağrı daha da belirginleşir (98). Tüm bu özellikler birçok çalışmada olduğu gibi postoperatif analjezi için nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının gerekliliğini açıklamaktadır (99,100). Non steroid antiinflamatuvar ilaçların bilinen sistemik yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (1). Tramadolün antiinflamatuvar etkileri hayvan çalışmalarında

gösterilmiştir (101). Sıçan inflamatuvar ağrı modelinde tramadol tek başına uygulandığında spinal PGE2'yi azaltmasına rağmen tramadol ile parasetamol kombinasyonu aynı zamanda serebrospinal sıvıda TNF $\alpha$  düzeylerini azaltmaktadır. Bu durum inflamatuvar ağrı modelinde analjezinin bu iki ilaçta farklı mekanizmalarla sağlandığını düşündürmektedir (102).

Tramadol Hidroklorür; opioid ve non-opioid etkileri olan sentetik bir kodein türevidir (7). Pang ve ark. tramadolün lokal anestezi etkisini sağlıklı erişkinlerde intradermal enjeksiyonu takiben pinprik, pamuk uygulaması ve dört dereceli ağrı skoru ile araştırarak göstermişlerdir. Tramadolün %5 solüsyonunun ilk 15 dakikada %1 lidokainden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (68). Akkaya ve ark. yaptıkları çalışmada peritonsiller 2 mg/kg tramadol infiltrasyonunun intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında ek analjezik gereksinimini ve bulantı kusma insidansını azalttığını tespit etmişlerdir (103). Bu çalışmalar tramadolün lokal anestezi veya antiinflamatuvar etki gösterdiğini düşündürmektedir.

DeneySEL çalışmalarda tramadolün lokal anestezi etkisi yaygın olarak araştırılmıştır. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin araştırıldığı deneySEL bir çalışmada siyatik sinir üzerine doğrudan uygulanan tramadolün bazal değerlerle karşılaştırıldığında doza bağlı olarak amplitüd ve ileti genliğini azalttığı fakat bu değişikliklerin reversibl olduğu tespit edilmiş ve tramadolün periferik sinirlerde lokal anestezi tipte etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (104). Sıçanlarda plantar enjeksiyon uygulamasında tramadolün lidokainden daha potent ve uzun süreli analjezik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etki nalokson ile ortadan kaldırılamamakta ve kalsiyum konsantrasyonu ile orantılı olarak uzamaktadır. Bu sonuçlar tramadolün lokal anestezi etkisinin lidokainden farklı mekanizmalarla oluştuğunu düşündürmektedir (105). Sıçan nöropati modelinde tramadol morfine oranla nöropatik ağrı üzerine daha etkili bulunmuştur. Bu durum monoaminerjik mekanizmaların kronik ağrı üzerine etkileri ile açıklanmaktadır (106).

Bupivakainin S(-) enantiyomeri olan levobupivakainin hayvan ve insan çalışmalarında kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisite riski düşük olduğu gösterilmiştir (107,108). Rasemik formu ile karşılaştırıldığında



sensoriyal blok süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (88,107). Endoskopik sinüs cerrahisinde rasemik bupivakainin postoperatif analjezide lidokaine belirgin avantaj sağlamadığı bildirilmiştir (98). Septorinoplasti ve FESS olgularının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ise levobupivakain uygulaması, ek analjezik gereksinimini önemli ölçüde azaltmıştır (97). Çalışmamızda gruplar arasında VAS skorları açısından fark belirlenmemesine rağmen levobupivakain grubunda opioid tüketiminde lidokain grubuna göre bir miktar azalma saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Lidokain:  $345.2 \pm 168.8,6$ ; Levobupivakain:  $221.1 \pm 120.6$ ). Bulgularımız Demiraran ve ark.'ın çalışması ile uyumludur.

Çalışmaların tümü göz önüne alındığında preemtif tramadol infiltrasyonunun sensitif sinirlerden zengin nazal kavitede cerrahi travmaya bağlı duyarlılığı azaltarak analjeziye katkı sağladığı öne sürülebilir (109). Postoperatif analjezide zayıf opioid ve lokal analjezik özelliklerinin yanında noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü etkilerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışma modelimizde bu özelliklerin analjeziye katkıları konusunda ileride yapılacak çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Septorinoplasti veya FESS operasyonlarında tek başına lokal anestezi veya opioidlerin yetersiz kalabildiği çalışmamızın sonuçları ile de gösterilmiştir. Tramadol bu özellikleri tek başına barındırması ile multimodal analjezi uygulaması sonucu yan etki profilinin artması veya opioid tüketimi artışı ile görülebilecek potansiyel yan etkilerin azaltılmasını sağlayabilir.

Çalışmamız preemtif tramadol infiltrasyonunun FESS ve SRP operasyonlarında levobupivakaine alternatif oluşturabilecek, etkin, pratik ve güvenilir bir teknik olduğunu düşündürmektedir.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi veya septorinoplasti operasyonlarında cerrahi sahaya preemtif olarak 0.5mg/kg dozunda uygulanan tramadol infiltrasyonu HKA isteği ve postoperatif analjezik tüketimini belirgin ölçüde azaltmıştır. Hastaların ilk 24 saatlik periyottaki VAS değişimleri ve postoperatif yan etki profilinde belirgin bir farklılık belirlenmemiştir.

Opioid ve antiinflamatuvar özellikleri dışında norepinefrin, 5-hidroksitriptamin geri alım inhibitörü ve lokal analjezik etkileri tramadolün postoperatif etkisini açıklayabilmekle birlikte etki oranı konusunda ileride yapılacak klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Nazal operasyonlarda opioidlerin ve antiinflamatuvar etkili ilaçların tek başına analjeziyi sağlamada yetersiz kalmaları ilaç kombinasyonu ve buna bağlı yan etki profilinde artmaya yol açabilmektedir.

Uygulamanın levobupivakain gibi uzun etkili lokal anestezikler kadar güvenilir ve etkin olduğu, lokal anesteziklerin kontrendike olduğu hastalarda tercih edilebileceği düşünölmektedir.

Tramadol infiltrasyonu ilaç kombinasyonları ve opioid tüketiminde artışa bağlı oluşabilecek yan etkileri azaltmakta basit ve etkili bir yöntem olarak önerilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yegül İ. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi. 2. Baskı, İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 249-254.
2. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi: Yegül İ. Ed. Ağrı ve tedavisi, 2. Baskı,İzmir: Yapım matbaacılık, 1993: 1-17.
3. Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Philedelphia: Lea Febiger, 1993: 1317-1349.
4. Mitchel RVD, Smith G. The Control of acute post-operative pain. British Journal of Anesthesia 1988; 63: 58-62.
5. Poisson-salomon AS, Basseur L, Lory CCM, Durieux P. Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. La Presse Medikale, 1996:25(22):1013-7.
6. Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16(2): 42-43.
7. Erdine S, Yücel A. Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. Ağrı 2004; ek.14:4.
8. Ground S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923.
9. Raffa RB, Nayak RK, Liao S, Minn FL. The mechanisms of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6: 485-497.
- 10.Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000; 60: 139-176.
11. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. Br J Anaesth. 2003 Mar;90:320-2.
- 12.Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, Babuccu O. The postoperative analgesic effects of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. Anesth Analg. 2004 Nov;99(5):1461-4.
- 13.Ugur MB, Yilmaz M, Altunkaya H, Cinar F, Ozer Y, Beder L. Effects of intramuscular and peritonsillar injection of tramadol before tonsillectomy: a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Feb;72(2):241-8.

14. Atef A, Fawaz AA. Peritonsillar infiltration with tramadol improves pediatric tonsillectomy pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008 May;265(5):571-4. Epub 2007 Oct 17.
15. Huang Y, Pryor M, Mather L, Veering B. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacain and bupivacain in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804.
16. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacain and rac-bupivacain following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245.
17. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. focus on ketorolac. *Drugs* 1990; 39: 86-109.
18. Woolf C.J. Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306:686-88.
19. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA. *Ufuk Matbaacılık* 1997; 31-53.
20. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology.* 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, 1998.
21. Ferrante FM, Vadebonconer TR. *Postoperative Pain Management.* 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., 1993: 485-518.
22. Cousins M, Wall P.D, Melzack R. Acute and postoperative pain. In: *Textbook of Pain.* 3th Ed, New York: Livingstone Inc., 1994: 357-385.
23. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia.* 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995: 1547-1577.
24. Wall PD, Melzac R. Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc., 1994: 361-385.
25. Kayhan Z, *Klinik Anestezi, 2. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997; 463-67, 647-67, 759-78.*
26. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı. *Nobel Tıp Kitabevi* 2002; 20-29.
27. Erdine S. Ağrı Nörofizyolojisi. *Hipokrat Dergisi.* 1996; 53: 9-12.
28. Esener Z. *Klinik anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, 2007.*

29. Esener Z. Kalça artroplastisi cerrahisinde anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı, 2007.
30. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. American Journal of Medicine 1980; 80: 3-9.
31. Erdine S., Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul, 2003; 33-47-261.
32. Moskowitz A, Goodman RR, Autoradiographic distribution of MU1 and MU and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain. 1985. Res. Vol. 360 p: 108-129.
33. Özyalçın NS. Akut Ağrı, Ağrı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005: 37-58, 67-68, 111-14.
34. Sorokin L.S, Wallace M.S. Acute Pain Mechanisms. Surgical Clinics of North America 1999; 79: 213-29.
35. Özatamer O, Alkış N. Anestezi Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 515-530.75.
36. Jamison RN. Clinical measurement of pain. Postop pain management. First ed Churchill, Livingstone 1993;119-132.
37. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi, Editör: Yegül İ 1993; 19-28.
38. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom 1995; 7: 11-21.
39. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 17-20.
40. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tramadol; an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg, Virginia, USA, 1988; 379.
41. Kenny GNC. Trometamol; a new nonopioid analgesic. British Journal of Anesthesia 1990; 65: 445-47.
42. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, 1998.
43. Korfalı G. Anestezi Temel Konular. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. Nobel Tıp Kitabevi 2003; 293-306.
44. Uyar M. Postoperatif Ağrı tedavisi. Galenos 1997; 5: 87-96.

45. Collins JV. Principles of Anaesthesiology. Third Edition, Pennsylvania, Lea&Febiger. 1993: 88-195.
46. Babacan A. Preemptif ve Postoperatif Analjezi. 6. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 2003; 68-72.
47. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık ve Matbaacılık, 1998.
48. Collier CE. Pain Management in the Pacu. In Jacobsen W K Ed. Manual of Post Anesthesia Care. 1<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: W B Saunders Company, 1992; 195-211.
49. Ready BL. Acut Postoperatif Pain. In Miller D Ed. Anesthesia. 4<sup>th</sup> Ed, United States of America, Churcill Livingstone Inc. 1994; 2327-2344.
50. Ogilvy AJ, Smith G, Nimmo WS. Postoperative Pain. In: Anaesthesia. II.Edi, Oxford, Blackwell Sci Pub,1994: 1570-98.
51. Miller RH. General Principles of Arthroscopy. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Crenshaw AH, VIII: Edi., Missouri , Mosby-Yearbook Inc., 1992: 1769-86.
52. Chirwa SS, MacLeod A, et al. Intraarticular bupivacaine (marcaine) after arthroscopic menisectomy: A randomized double-blind controlled study. Arthroscopy 1989; 5: 33-5.
53. Cook MT. The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. Anaesthesia, 2001; 56(12): 1211-1212.
54. Dokuz Eylül Anestezi Günleri. Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir, 2000.
55. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anaesthesiology. 2nd Ed. London: Appleton and Lange. 1996.
56. Önal SA. Hasta kontrollü analjezi uygulamaları, 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 1999; 11(4): 63-68.
57. Yücel A, Erdine S. Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 144-51.

58. Rafa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 260 (1): 275-275.
59. Kayser V, Besson JM, Guibaud 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. *Eur J Pharmacol*, 1992; 224: 83-88.
60. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The Pharmacology of Tramadol. *Drugs*, 1994; 47 (1): 3-7.
61. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Simith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised double blind, controlled trial. *Pain*, 1999; 83: 85-90.
62. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, 1998; 13: 13-19.
63. Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive threshold in mice. *Pain*, 1997; 72: 325-330.
64. Collart L, Luthy C, Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1993; 35:73.
65. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*. 1996; 53(3): 39-47.
66. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AD. Ed's. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York: McGraw-Hill Companies, 2001; 291-621.
67. Kesrikoğlu A, Duman A, Öğün C. Epidural anestezide bupivakain-tramadol kombinasyonunun bupivakain-fentanil ve bupivakain ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 2002; 10(2): 105-110.
68. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23: 580-583.

69. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol intraducing propofol injection pain: A comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, 1999; 24: 246-249.
70. Kovelowski CJ, Raza RB, Porreca F. Tramadol and its enantiomers differentially suppress c-fos-like immunoreactivity in rat brain and spinal cord following acute noxious stimulus. *Eur J Pain* 1998; 2: 211-9.
71. Driesen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain invitro. *Br J Pharmacol*, 1992;105:147-151.
72. Koga A, Fujita T, Todoki T, Kumamoto E. Tramadol produces outward currents by activating  $\mu$ -opioid receptors in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 602-7.
73. Nakamura M, Minami K, Uezono Y, Horishita T, Ogata J, Shiraishi M, Okamoto T, Terada T, Sata T. The effects of the tramadol metabolite O-desmethyl tramadol on muscarinic receptor-induced responses in xenopus oocytes expressing cloed M1 or M3 receptors. *Anesth Analg* 2005; 101: 180-6.
74. Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol, and its metabolite on glycine,  $\gamma$ -aminobutyric acid A, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesth Analg* 2005; 100: 1400-5.
75. Driesen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine invitro. *Br J Pharmacol*, 1993; 108: 806-811.
76. Besseon JM, Vickers MD. Tramadol analgesia, *Drugs*, 1994; 47:1-2.
77. Wang ZY, Wang CQ, Yan JJ Sun J, huang YH, Tang QF, Quian YN. Which has the least immunity depression during postoperative analgesia: morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam? *Clinica Chimica Acta* 2006; 369: 40-45.
78. Vogel W, Burhchardi H, Sihler K. The effects of tramadol on respiration and cardiovascular function. *Drug Res* 1978; 28: 183-186.
79. Kayaalp Oğuz S. *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, 1990; 1, 2, 3, 1918-1919.
80. Lee, Mc Tavish, Tramadol: A review, *Drugs* 1993; 46(2): 313-340.



- 81.**Marincsák R, Tóth BI, Czifra G, Szabó T, Kovács L, Bíró T. The analgesic drug, tramadol, acts as an agonist of the transient receptor potential vanilloid-1. *Anesth Analg* 2008; 106: 1890-6.
- 82.**Özyalçın, Yücel, Erdine, Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anestezi Reanimasyon Mec.* 1993; 52: 207-213.
- 83.**Salman NA, Şahin A, Onur MA, Öge K, Kassab A, Aypar Ü. Tramadol encapsulated into polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro release and epidural analgesic effect in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1006-12.
- 84.**Coetzee, Loggerenberg: Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. *British J. Anestehias* 1998; 81: 510-54.
- 85.**Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol*, 2001: 67:20-3.
- 86.**McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs*, 1998: 56:355-362.
- 87.**Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine:a new safer long acting local anaestheticagent. *Expert Opin Invest Drug*, 1999:8:861-76.
- 88.**McLeod OA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia*, 2001: 56:331-341.
- 89.**Smith RH, Sanders JC. Safe dose of levobupivacaine (Chirocaine) in caudal analgesia in children. *British Journal of Anaesthesia*, 2003: Vol. 90(3):400-4.
- 90.** Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. In:Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004: 455-457.
- 91.** Russell W.H.Kridel. The Nasal Septum.In Cummings CW. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Philadelphia, 2005: 1001-1027.
- 92.** V.J. Lund. Anatomy of the Nose and Paranasal Sinuses. In: G.K. Alan (ed). *Scott-Brown's Otolaryngology (6th ed)*. Vol.1. Oxford. Butterworth-Hienemann, 1997, 1/5/1-1/5/30.
- 93.** Çakır N. Burun ve Paranasal Sinüsler. *Otolaringoloji- Baş ve Boyun Cerrahisi*. 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1996, 153-232.
- 94.** The Nose and Paranasal Sinuses. In: Lee KJ. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 8th ed. 2003, 30:682-723.

95. Fonksiyonel Estetik Burun Cerrahisi. Huizing EH, De Groot JAM.eds. özluoğlu LN, çev ed. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 2008:121.
96. Huizing EH. Functional surgery in inflammation of the nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl* 1988; 5: 5-15
97. Demiraran Y, Ozturk O, Guclu E, Iskender A, Ergin MH, Tokmak A. Vasoconstriction and analgesic efficacy of locally infiltrated levobupivacaine for nasal surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 1008-1011.
98. Friedman M, Venkatesan TK, Lang D, Caldarelli DD. Bupivacaine for postoperative analgesia following endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1996 Nov;106(11):1382-5.
99. Leykin Y, Casati A, Rapotec A, Dal Sasso M, Barzan L, Fanelli G, Pellis T. A prospective, randomized, double-blind comparison between parecoxib and ketorolac for early postoperative analgesia following nasal surgery. *Minerva Anestesiol*. 2008 Sep;74(9):475-9.
100. Church CA, Stewart C 4th, O-Lee TJ, Wallace D. Rofecoxib versus hydrocodone/acetaminophen for postoperative analgesia in functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2006 Apr;116(4):602-6.
101. Buccellati C, Sala A, Ballero R, Bianchi M. Center for Cardiopulmonary Pharmacology, University of Milano, 20133, Italy.
102. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote P. Department of Pharmacology, University of Milan. Italy.
103. Akkaya T, Bedirli N, Ceylan T, Matkap E, Gülen G, Elverici O, Gümüş H, Akın İ. Comparison of intravenous and peritonsillar infiltration of tramadol for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Eur J Anaesth* 2009; 26: 333-338.
104. Tsai YC, Chang PJ, Jou JM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 1547-51.
105. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 978-992.

- 106.** Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schung A. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs* 2007; 8: 51-7.
- 107.** Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 551-579.
- 108.** Zink W, Graf BM. The toxicity of local anaesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008; 21: 645-650.
- 109.** Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surgical Clinics of North America* 1999; 79: 275-295.





