

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LOMBER MİKRODİSKEKTOMİ OPERASYONLARINDA
TRAMADOL İNFİLTRASYONUNUN POSTOPERATİF
ANALJEZİYE ETKİLERİ

DR. YASEMİN ŞAHİN

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:

09.06.2010

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

Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak
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 Büyükoçak, 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 sabırlı davranan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Alpaslan Apan'a,

Anesteziyle ilgili her konuda ve özellikle yoğun bakımda bilgi, tecrübe ve deneyimlerini bana her zaman sunan, her zaman yanımda olduğunu bildiğimiz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ünase Büyükoçak'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, uzmanlığımızla ilgili kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Şaziye Şahin ve Doç. Dr. Çetin Kaymak'a,

Gerek hastanede gerekse sosyal hayatımda birçok şeyi paylaştığım ve bundan sonraki hayatımda da yanımda olacaklarını bildiğim çok sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Yıldız Babadağ ve Dr. Esra Aykaç'a,

Asistanlığım boyunca iyi kötü birçok olay yaşadığımız, kendilerini hep hatırlayacağım sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Yasemin Pekuz, Dr. Hilmi Koputan, Dr. Serkan Güler, Dr. Gülçin Aydın, Dr. Elif Şenses, Dr. İzzet Yıldız, Dr. Hakan Gündoğan ve Dr. Gülnaz Ateş'e,

Bana olan inançlarını hiçbir zaman yitirmeyen, her konuda yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim çok sevgili annem, babam ve kız kardeşime,

Benim için çok şey ifade eden, kelimelere sığdıramayacağım ev arkadaşım, can yoldaşım, dostum, Kırıkkale'deki ailem Fatma Sakarya'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Şahin Y, “Lomber Mikrodiskektomi Operasyonlarında Tramadol İnfiltrasyonunun Postoperatif Analjeziye Etkileri” Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kırıkkale 2010

Amaç: Tramadol lokal anestezik ve antiinflamatuvar özellikleri de bilinen zayıf opioiddir. Çalışmamızda lomber mikrodiskektomi operasyonu bitiminde epidural tramadol infiltrasyonunun postoperatif analjeziye etkilerinin araştırması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz etik komite onayı (03.12.2008/2008-099) ile elektif mikrodiskektomi operasyonu planlanan ASA I ve II sınıfı 47 erişkin hasta dahil edildi. Anestezi induksiyonu 2-2.5 mg.kg⁻¹ propofol, 0.5 mg.kg⁻¹roküronyum bromid ve 1 µg.kg⁻¹ fentanil ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %2 sevoflurane ve N₂O/O₂ karışımı (FiO₂: 35%) ile sağlandı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Operasyonun bitiminde yara kapanmadan önce çalışma grubuna epidural 1 mg.kg⁻¹ tramadol ve kontrol grubuna eşit volümde serum fizyolojik infiltre edildi. Postoperatif ağrı 11 dereceli verbal ağrı skoru (VAS) ile dört saat ara ile değerlendirildi. Hasta kontrollü analjezi cihazı (Provider, Abbott, IL, ABD) 15 µg bolus fentanil ve 10 dakika kilit aralığına ayarlandı.

Bulgular: Tramadol infiltrasyonu postoperatif fentanil tüketimini ve gereksinimini belirgin ölçüde azalttı. 24 saat sonunda toplam fentanil tüketimi: Kontrol: 302.8 ± 243.8; Tramadol: 208.7 ± 160.7 µg, (p= 0.013). 24 saat sonunda toplam HKA gereksinimi: Kontrol: 56.6 ± 88.6.; Tramadol: 20.8 ± 26.3, (p= 0.005). Yan etki profilleri arasında farklılık saptanmadı.

Tartışma: Lomber mikrodiskektomi operasyonlarında cerrahi saha kapanmadan önce epidural bölgeye infiltre edilen tramadol analjezik gereksinimi belirgin ölçüde azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Analjezi, postoperatif, tramadol, epidural infiltrasyon.

ABSTRACT

Şahin Y., The postoperative analgesic effects of epidural tramadol infiltration on lumbar microdiscectomy surgery, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesia, Specialization Thesis, KIRIKKALE, 2010.

Aim: Tramadol is a weak opioid with also known as local anesthetic and anti-inflammatory properties. The aim of study was to investigate the postoperative analgesic effects of epidural tramadol infiltration.

Materials and Methods: After hospital Ethics Committee approval (03.12.2008/2008-099), 47 ASA class I and II patients undergoing lumbar microdiscectomy with general anaesthesia were included to the study. The induction of anesthesia was performed with propofol 2-2.5 mg.kg⁻¹, rocuronium bromide 0.5 mg.kg⁻¹, and fentanyl 1 µg.kg⁻¹. Sevoflurane %2 with N₂O/O₂ (FiO₂: 35%) mixture was used for the maintenance. Patients were randomly assigned to two groups. Tramadol 1 mg.kg⁻¹ epidural infiltration was administered to the study group at the end of the operation before surgical closure, and saline at the same volume was given to the controls. Pain was assessed 11 rated verbal pain scale (VPS) in period of 4 h. Patient controlled analgesia (PCA) device (Provider, Abbott, IL, USA) was calibrated to fentanyl 15 µg bolus with 10 min lockout interval.

Results: Tramadol infiltration significantly decreased fentanyl consumption. Fentanyl dose was 302.8 ± 243.8 µg in the control and 208.7 ± 160.7 µg in tramadol group, (p= 0.013) after 24 h respectively. Demand to the PCA in the 24 h was 56.6 ± 88.6 for control and 20.8 ± 26.3 for tramadol groups (p= 0.005). No difference was found between side effect profiles.

Conclusion: Tramadol infiltration to the epidural space significantly decreased analgesic consumption in patients undergoing microdiscectomy.

Key words: Analgesia, postoperative, tramadol, epidural infiltration.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER, TABLOLAR, GRAFİKLER	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Ağrı Sınıflaması	4
2.2.1. Akut Ağrı	4
2.2.1.a. Yüzeysel Ağrı	4
2.2.1.b. Derin Somatik Ağrı	4
2.2.1.c. Visseral Ağrı	4
2.2.2. Kronik Ağrı	5
2.3. Ağrı Yolları	5
2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar	5
2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar	5
2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar	5
2.3.4. Spinotalamik Yol	6
2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları	6
2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar	6
2.4. Ağrının Komponentleri	7
2.4.1. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar	7
2.4.2. Ağrılı Uyarınlar	7
2.4.3. Ağrı Reseptörleri	8
2.4.4. Nosiseptörlerin Uyarılması	9
2.5. Ağrı Teorileri	9
2.6. Ağrının Nörofizyolojisi	12

2.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	20
2.8. Postoperatif Ağrı	22
2.8.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fیزیopatolojik Değişiklikler	23
2.8.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri	25
2.8.3. Postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama Yolları	28
2.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	30
2.9.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar	33
2.10. Opioid Analjezikler	34
2.10.1. Farmakokinetikler	36
2.10.2. Opioid Reseptörleri	36
2.10.3. Etki Mekanizmaları	37
2.10.4. Sistemler Üzerine Etkileri	37
2.11. Fentanil	39
2.12. Tramadol	41
2.12.1. Farmakodinamik Profil	42
2.12.2. Farmakokinetik Profil	44
2.12.3. Tramadolün Etki Mekanizması	44
2.12.4. Klinik Etki	46
2.12.5. Tolerans	48
2.12.6. Dozaj ve Uygulama	49
MATERYAL VE METOD	50
BULGULAR	52
TARTIŞMA	57
SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	:American Society of Anesthesiology
FiO ₂	:İnspiratuar Oksijen konsantrasyonu
PCA	:Patient controlled analgesia
im.	:İntramusküler
iv.	:İntravenöz
mg/kg	:Miligram/kilogram
IASP	:Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
WDR	:Wide dynamic range (geniş dinamik spektrumlu)
m/sn	:Metre/saniye
SG	:Substantia gelatinoza
T hücresi	:Transmisyon hücresi
CGRP	:Calsitonin Gene Related Peptid
K ⁺	:Potasyum
NSAİ	:Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NGF	:Nerve Growth Faktör
NMDA	:N-metil-D aspartat
GABA	:Gama amino butirik asit
5HT	:5 hidroksitriptamin (serotonin)
NO	:Nitrik oksit
cGMP	:Siklik guanozin mono fosfat
STS	:Spinotalamik sistem
nSTT	:Neospinothalamik yol
pSTT	:Paleospinothalamik yol
PAG	:Periakvaduktal gri madde
RVM	:Rostroventral medulla
DLF	:Dorsolateral funikulus
PET	:Pozitron emisyon tomografi
VAS	:Visual Analogue Scale
VRS	:Verbal Rating Scale
NRS	:Numeric Rating Scale

cm	:Santimetre
ACTH	:Adreno kortiko tropik hormon
GH	:Growth hormon
cAMP	:Siklik adenozin mono fosfat
NSAİ	:Non steroid antiinflamatuvar
HKA	:Hasta kontrollü analjezi
MEAK	:Minimal efektif analjezik konsantrasyonu
μ	:mü
k	:kappa
σ	:sigma
δ	:delta
SSS	:Santral sinir sistemi
CO ₂	:Karbondioksit
N ₂ O	:Nitröz oksit
O ₂	:Oksijen
ng/ml	:nanogram/mililitre
μ g/kg	:mikrogram/kilogram
TİVA	:Total intravenöz anestezi
μ g	:mikrogram
HCl	:Hidroklorür
(+)	:pozitif
(-)	:negatif
mg	:miligram
pCO ₂	:Parsiyel karbondioksit basıncı
SSRI	:Selektif serotonin reuptake inhibitörü
MAO	:Mono amin oksidaz
Cmax	:Maksimum plazma konsantrasyonu
μ g/L	:mikrogram/litre
L	:Litre
t _{1/2β}	:Eliminasyon yarı ömrü
mm	:milimetre
g	:gram

TRPV-1:Transient receptor potential vanilloid-1

kg :kilogram

dk :dakika

OAB :Ortalama arter basıncı

KAH :Kalp atım hızı

mmHg :milimetre civa

mg/ml :miligram/mililitre

β :beta

α -2 :alfa-2

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ağrı yolları (26)	10
Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyarınların iletimi (SG: Substansia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)	11
Şekil 3: Ağırlı uyarının üst merkezlere iletılme yolları (26)	12
Şekil 4: Transmisyon (THAL: Talamus LS: Limbik sistem PAG: Periakuaduktal gri madde)	17
Şekil 5: VAS cetveli	21
Şekil 6: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (52)	34
Şekil 7: Tramadolün kimyasal yapısı (72)	41
Şekil 8: Tramadolün etki mekanizması	45

TABLÖLAR

Tablo I: Hastaların demografik değışimleri, operasyon süreleri, anestezi süreleri,	52
Tablo II: Hastaların yan etki dağılımları	54

GRAFİKLER

Grafik I: Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değışimleri.	53
Grafik II: Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değışimleri.	53
Grafik III: Grupların vizüel analog skor (VAS) değışimleri	55
Grafik IV: Grupların kümülatif HKA gereksinimleri	55
Grafik V: Grupların HKA kümülatif fentanil tüketimi	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi olgularda morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir. Cerrahi travmanın başlattığı, doku iyileşmesiyle sona eren akut enflamatuvar bir ağrı şeklidir. Ağrı ile hastalarda öksürememe ve atelektazi, hareketin azalması ile tromboemboli, katekolamin salınımının artmasına bağlı olarak kardiyovasküler yan etkiler, metabolik ve nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişiklikler meydana gelebilir (1-3). Postoperatif ağrının tedavisinde; hastalarda oluşabilecek rahatsızlığı ortadan kaldırmak ya da azaltmak, iyileşme sürecini kolaylaştırmak, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkilerden sakınmak amaçlanmalıdır.

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 faktörler arasındadır. Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi; ameliyat sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli rol oynar (4).

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi hala istenilen düzeyde değildir. Olguların %75'den fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde yapılan bir çalışmada hastaların %46.4'ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir (5). İdeal analjezi yöntemi uzun etki süreli ve kolay uygulanabilir olmalı, yan etkileri ve komplikasyonları ise kabul edilebilir düzeyde kalmalıdır (6).

Postoperatif ağrı tedavisinin etkin olmaması, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Bazı opioidler etkin olsalar dahi kullanımını kısıtlayacak yan etkiler görülebilir ve ağrının kontrolünde yetersiz kalabilir. Farklı analjeziklerin birlikte kullanımını ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi sağlanabilir. Uygulanan daha düşük analjezik dozu nedeniyle yan etkileri de azalır. Hasta memnuniyetinin artmasına ilave olarak, toplam maliyet de düşecektir (7).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerin yanısıra üç ilaç grubu kullanılır. Bunlar: 1- Opioidler, 2- Non-opioidler, 3- Bölgesel teknikler yolu ile uygulanan lokal anesteziiklerdir (8).

Tramadol Hidroklorür; opioid ve non-opioid etkileri olan sentetik bir kodein türevidir (9). Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde tramadol yaygın olarak kullanılmaktadır. Mü reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanan, noradrenalin ve seratonin geri alımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri arttıran sentetik bir opioiddir. Diğer güçlü opioidlere göre yan etkisi daha az olan tramadol; oral, intramuskuler (im.), intravenöz (iv.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir (10-12).

Tramadolün nöropatik ağrıdaki etkinliği lomber cerrahi uygulamasında pre ve peroperatuvar nöral hasara etkili olabileceğini düşündürmektedir (10).

Bu çalışmada; lomber mikrodiskektomi cerrahisi uygulanan hastalarda, cerrahi saha kapanmadan önce 1 mg/kg tramadolün epidural infiltrasyonunun postoperatif analjeziye etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi

Ağrı (pain): Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (8, 13, 14).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanılan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir (8, 13).

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (15).

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar (15).

M.Ö. 2000'li yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı (15).

1806 yılında Serturmer; opium alkaloidlerinden morfini izole etti (15).

1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi (15).

1884'de Carl Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi (15).

1948'de Keele; ilk ağrı çizelgesini önerdi (15).

1965'de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar (15).

1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi (15).

1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı (15).

1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar (15).

Ağrı ve noisepsiyon çoğu kez birlikte anılır. Noisepsiyon; vücudun bir bölgesinde bir doku yıkımı olduğu zaman, bunun özelleşmiş sinir uçları ile alınıp

(nosiseptör), santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu zararlı tehdit durumunun algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir (16). Her nosisepsiyon ağrı oluşturur fakat her ağrının nedeni nosisepsiyon değildir, pek çok kişi nosiseptif uyarı olmaksızın ağrı duyar (17).

2.2. Ağrı Sınıflaması

2.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (6). Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır (18, 19).

2.2.1.a. Yüzeysel Ağrı

Cilt, ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir (18).

2.2.1.b. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır (18).

2.2.1.c. Visseral Ağrı

İç organların veya onları örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört alttipi tanımlanır (17):

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

Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte (17).

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çok kere batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku

migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik alguların santral sinir sisteminden yansmasıyla ilgilidir (17).

2.2.2. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar (17).

2.3. Ağrı Yolları

2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır (17, 20, 21).

2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuz girildikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir (17).

2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir (17).

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algular 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 (6, 17).

I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. II. laminaya substantiya jelatinosa 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, 22).

Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya cevap olarak bilinir) (22).

2.3.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (17).

2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir (17).

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (6, 17).

2.3.6. 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 (17).

2.4. Ağrının Komponentleri

1. Fizyolojik (fiziksel) veya Periferik komponent

Santral sistemlere giden pür anatomik duyuşal yolları içerir. Bu duyuşal inputtur (uyarı, stimölus) ve sinirlerin özellikleri ile birlikte yüksek merkezlerdeki gerçek enformasyonu oluşturur (22).

2. Psikolojik veya Santral komponent

Santral komponent üç majör psikolojik boyut içerir:

- 1) Duyusal diskriminatif boyut
- 2) Motivasyonel - affektif (hissi) boyut
- 3) Kognitif (bilişsel) - değerlendirme boyutu.

Bunlar bir deneyim şekli oluşturmak üzere bütünleşir. Santral komponent stimölusun algılanması ve emosyonel cevabı içerir. Bir duyuşal impulsun hoş olan veya hoş olmayan niteliğı, detaylı analizi veya emosyonel unsurlar, önceki deneyimlerin gözden geçirilmesi ve bilişsel tekrar yoluyla modölasyonu burada biçimlendirilir. Ağrıyı belirtmek için her kişi tarafından kullanılan kriterler ve alınacak tavır önemli derecede farklılık gösterir ve bunlardan dolayı uygun bir reaksiyon modeli belirlenir (22).

2.4.1. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar

A. İstemli Yanıtlar: Konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimlerini oluştururlar (9).

B. Otonom Yanıtlar: Ağrı; musküler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere birçok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede uzanan segmental refleksiyle fleksiyon ve çekilme sağlanır. Medulla ve ponsta dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. İstenmeyen bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması da hafızayı etkiler (9).

2.4.2. Ağrılı Uyarılar

Çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri, dokulara zararlı olmalarıdır. Bunlar üç grupta toplanırlar:

1. Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar,

2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,

3. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon (23).

Son yıllarda hem ağrılı uyarıyı algılayan reseptörlerin (nosiseptör) hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (23).

2.4.3. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır (23). Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren sinir uçlarıdır (24).

Nosiseptörlerin yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki grupta ele alınabilir (24).

- A delta mekanotermal
- C polimodal nosiseptörler

Nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller A delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülür. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar ve impulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş iletirler. Dolayısı ile daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler (24).

Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de işin içine girer. Örneğin cildin çizilmesi bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salınır. Klinikte ise ağrılı uyarı, uzamış travma ve doku hasarına bağlıdır. Doku hasarı inflamasyona ve sonuçta nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar (24).

Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transducer olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının primer afferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemektedir. Ancak, stimülüs reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamak ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli

oluşturmaktadır. Bazı olgularda bu, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşabilir. Diğer olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur (22).

2.4.4. Nosiseptörlerin Uyarılması

Ağrı, spesifik bir olgu olmasına ve belirli reseptörler aracılığıyla algılanmasına karşın, bu ilişki uyarı ve algılanma düzeyinde kalmamakta ve birçok çevresel etken işin içine girmektedir. Bölgede birçok yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Vazodilatasyon ve ödem günler boyu sürebilir. Lewis bu olayı şöyle özetlemiştir; ağrılı uyarandan 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 (16, 25). Bu arada nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salınır. Bu kimyasal maddelerin salgılandığı en az üç kaynak bilinmektedir (16).

(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 (16)

Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere aljezik maddeler denir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu maddeler üç şekilde etkili olur (16).

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

2. Kimyasal ve fiziksel uyarılara karşı ağrı iletimini kolaylaştıran maddeler; prostoglandinler

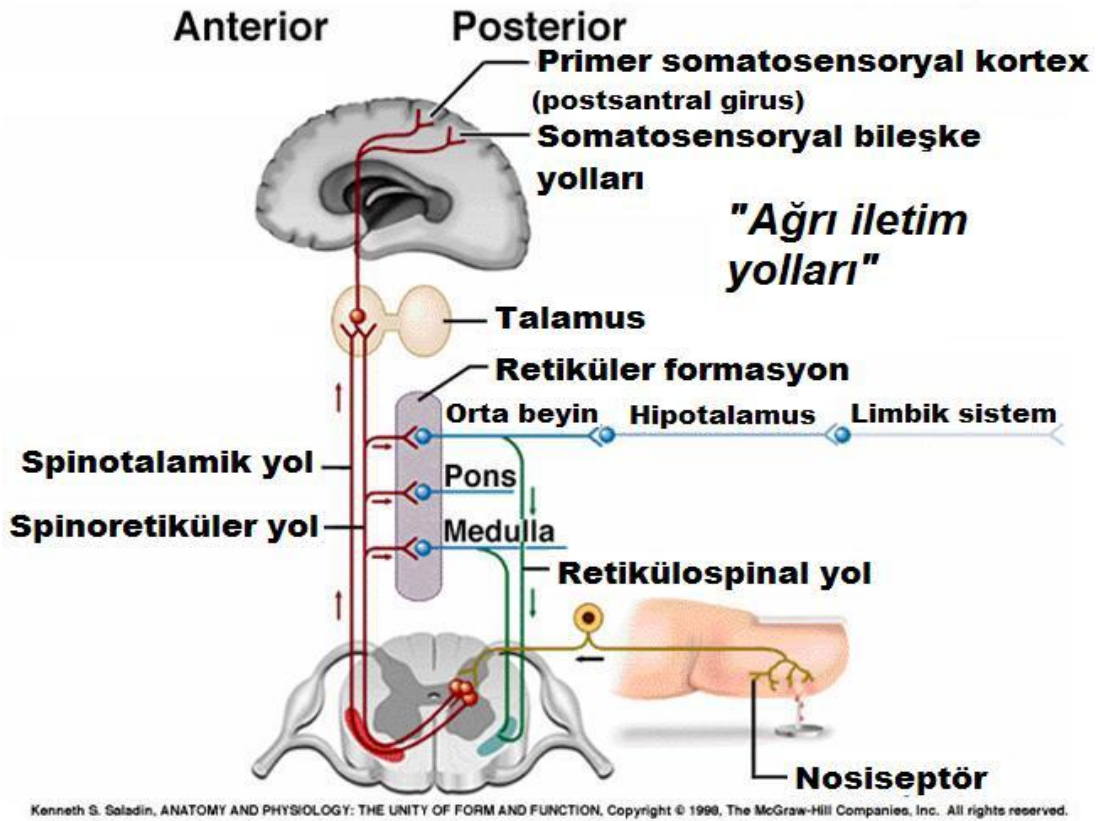
3. Kapiller permeabilityyi artırıp ekstrasvazyona neden olarak aljezik maddelere karşı duyarlılığı arttıran maddeler: P maddesi (16).

2.5. Ağrı Teorileri

Bugüne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori ileri sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, “pattern” teorisi ve kapı kontrol teorisidir (24).

Spesifik Teoriye göre ağrı spesifik lifler ile iletilir. Bu uyarılar merkezi sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Bu teorinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır (24).

Pattern Teoriye göre impuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif “feedback” mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar (24).



Şekil 1: Ağrı yolları (26)

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen “Kapı-Kontrol Teorisi”, otoriteler tarafından en çok kabul gören teori olarak günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir. Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar, 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 (SG) 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 (26).

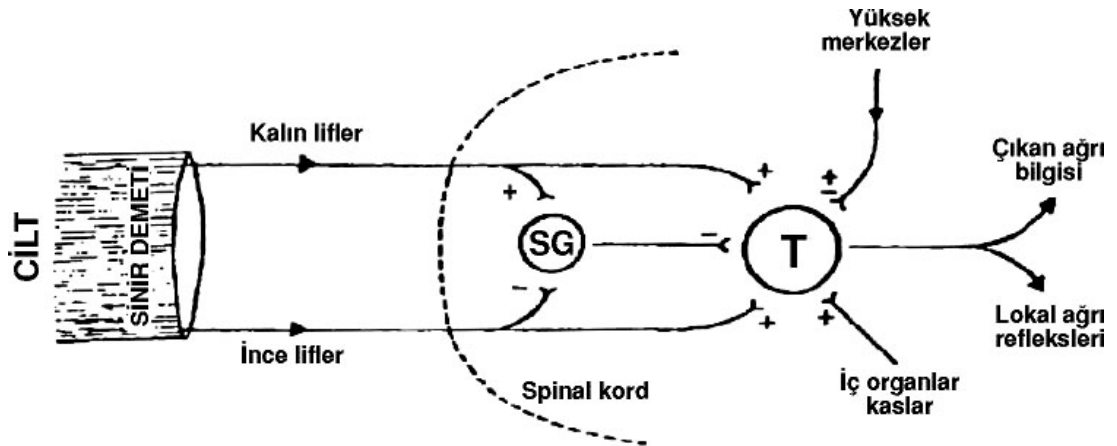
Kapı-Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2):

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 ağırlı uyarıları 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(26).



Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyarıların iletimi (SG: Substantia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

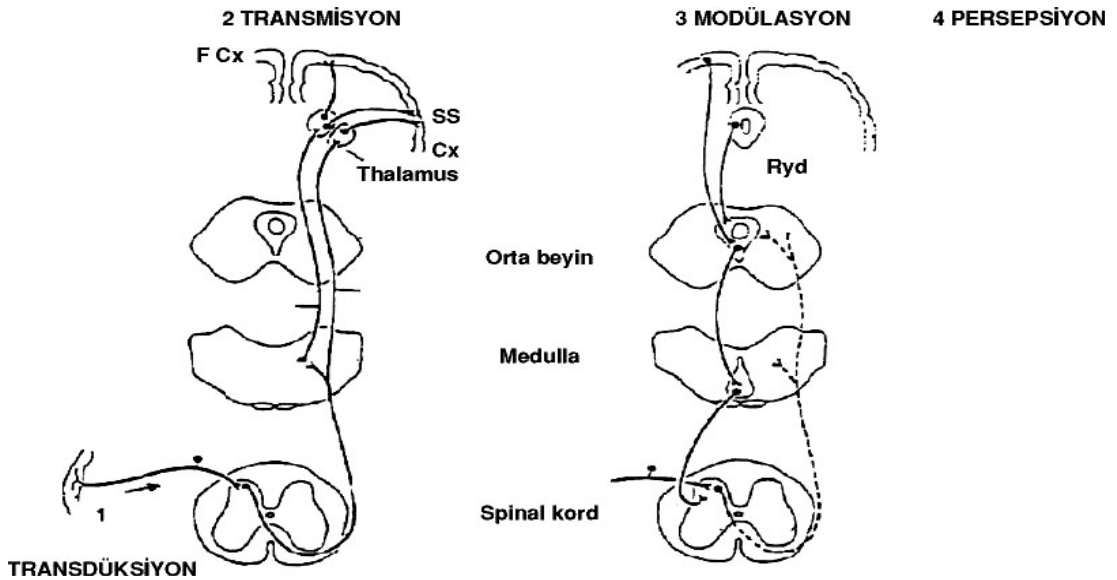
2.6. Ağrının Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı iletme yolu, bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (15).

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru iletilmektedir (15): (Şekil 3)

1. **Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının reseptörü uyarması,
2. **Transmisyon:** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi,
3. **Modülasyon:** Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu,
4. **Persepsiyon:** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip

algılanması.



Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları (26)

Transdüksiyon ve **Transmisyon** dört ayrı bölümde incelenebilir (15):

- A. Periferik sistem
- B. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus kaudalis (medüler arka boynuz)
- C. Assendan sistem
- D. Supraspinal sistem

A. Periferik Sistem

Sensoryel 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 (27).

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon yanıt oluşturarak P maddesi, nörokinin A, Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılamasına yol açar. Bu şekilde K^+ , serotonin, P maddesi, nitrik oksit ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon dediğimiz olayı meydana getirirler (2).

Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimde hasarlı bölgede ısı uyarısına karşı yanıtta da artış meydana gelir. Hasarlı bölgedeki bu değişiklikler, çeşitli cerrahi girişim ve travmalardan sonra görülür. İnflamatuar yanıtı durdurmak için genellikle asetil salisilik asit, parasetamol ve diğer NSAİ kullanılır. NSAİ etkilerini antienflamatuar etkiyle siklooksijenaz yolu üzerinden gösterirler (24).

Opioidler genellikle merkezi etkili ilaçlar olarak bilinmektedir. Ancak 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 (24).

Periferik sinir hasarı meydana geldiğinde birçok biyokimyasal, fizyolojik ve morfolojik değişikliğin ortaya çıktığı ve bunların kendi başlarına ağrı oluşturdukları bilinmektedir. Sinir hasarından sonra Nerve Growth Faktör (NGF) sensoryal uyarılara karşı hassasiyetin artışında rol alabilir. Çeşitli periferik ve sensoryal değişiklikler meydana gelebilir. Bu biyokimyasal değişiklikler sinir liflerinde çeşitli morfolojik ve fizyolojik değişikliklere de yol açmaktadır. Sinir lifinin hasarlı ucunda filizlenmeler meydana gelmekte ve şpontan olarak çalışan nöromalara yol açmaktadır (24).

Sempatik sinir sisteminin kronik ağrı oluşumunda son derece önemli bir rolü vardır. Küçük bir travma bile sempatik aktivitede bozukluğa yol açabilir.

İnflamasyon primer nosiseptif liflerde, sempatik liflerden salgılanan prostanoidlerin etkisine yol açar. Sinir harabiyetinden sonra sempatik sinir stimülasyonu veya noradrenalin verilmesi primer afferent liflerde alfa adreno reseptörlerin eksitasyonuna neden olur. Aynı şekilde arka kök ganglionlarında da sempatik terminaller vardır. Bu da sempatik afferent liflerin anormal aktivitesine yol açabilir (24).

B. Spinal Kord Arka Boynuzu

Arka boynuz primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Burada afferent lifler, bölgesel spinal nöronlar ve beyinden inen liflerin birleştiği karmaşık bir yapı vardır. Spinal kord arka boynuzunun ağrı iletiminde yalnızca bir durak olmadığı, anatomik ve fonksiyonel açıdan daha karmaşık özellikleri olduğu bilinmektedir. Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Primer afferent nosiseptörler genellikle lamina I, II ve V'te sonlanırlar. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar (24).

Dorsal boynuz başlıca üç grupta incelenir:

- Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri)
- Eksitator ara nöronlar
- İnhibitör ara nöronlar

Eksitator nöronlar ağırlı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eskite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronları da oluşan sinyalleri anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. İnhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eskite olduklarında, projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. 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 (16, 24). Nosiseptif spesifik nöronlar yüzeyel laminalarda yer alır ve özellikle ağırlı uyarılara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derin laminalarda yer alır ve hem ağırlı, hem ağrısız uyarılara yanıt verirler. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değeri aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyarıları da ağırlı olarak algılanır ve allodini gelişir (24).

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitter ve nöromodulatorler yer almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler arka boynuzda ağırlı uyarının iletiminde rol alırlar. N-metil-D aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri için içerisine girmektedirler. Primer

afferentlerden salgılanan çeşitli peptidler nosisepsiyonda rol alırlar. Bunlar P maddesi, nörokinin A, CGRP'dir. Nosiseptif transmisyon ya da modülasyonda yer alan başka reseptörler de vardır. Bunlar opioid (mü, kappa), GABA, alfa adrenerjik serotonin (5HT) ve adenozin reseptörleridir (24).

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücrede bir takım yeni olaylara yol açmaktadır. Bu olaylar hücre içerisinde ağırlı uyarılara karşı duyarlılığı artırmaktadır. NMDA reseptör kanalı, dinlenme 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 eksitabilitesini arttırmakta, onkojen üretimine ve hücrenin yanıt özelliklerinde uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Uzun süreli uyarı böylelikle glutamat salgılanmasına ve NO indüksiyonuna bu da hücrenin ölümüne neden olur (24).

Travmadan sonra normalde ağrısız olan mekanik uyarılara karşı olan hassasiyet (allodini) meydana gelebilir. Primer hiperaljezinin aksine ısı uyarısının eşik değerinde bir değişiklik yoktur. Bu değişikliklerin travma sonrasında spinal kord arka boynuzunda meydana gelen olaylara bağlı olduğu ve bunun da santral sensitizasyon olarak değerlendirilmesi gerekir (24).

C liflerini uyuracak seviyede 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 (24).

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 vardır ve son olarak eşik değerinde düşme meydana gelir. Bütün bu olaylar postoperatif ağrı gibi akut ağrı durumlarında ve kronik ağrının değişiminde önem taşır (24).

Windup fenomeninin gösterilmesi günümüzdeki ağrı anlayışında son derece önemli değişikliklere yol açmıştır ve preemptif analjezi gibi yeni yaklaşımların da yolunu açmıştır. Preemptif 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 anlamındadır (24).

C. Assendan Sistem

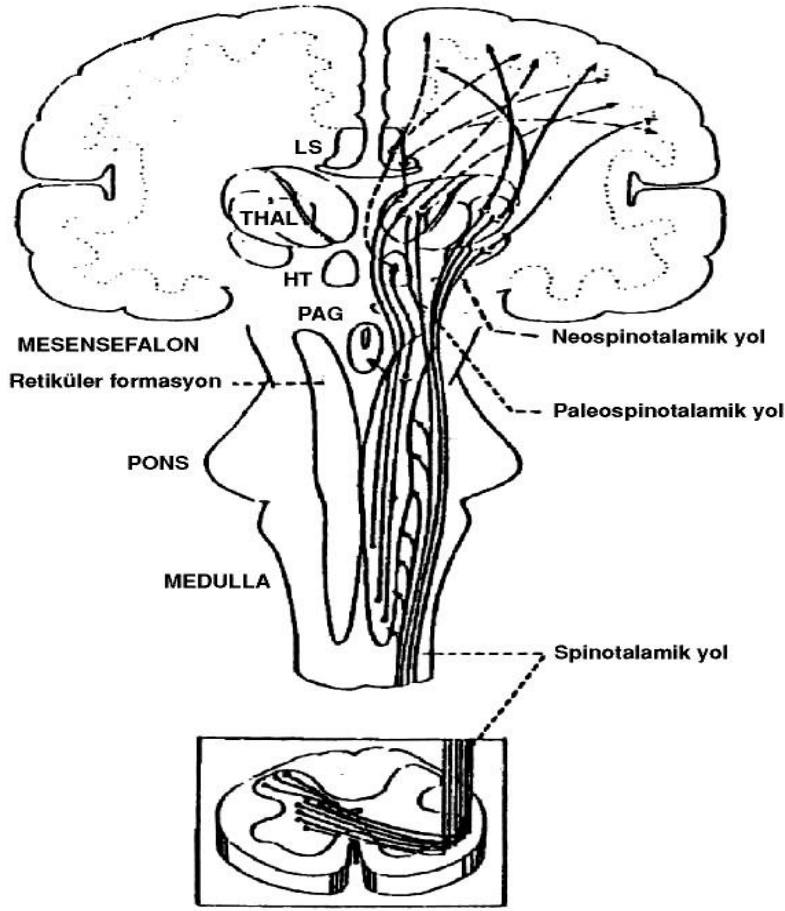
Arka boynuzdaki ikinci sınıf projeksiyon nöronları ve ön boynuzdaki bazı nöronlar çeşitli yollarla supraspinal bölgelere ulaşırlar. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik yollardır ve spinal kord içinde kontralateral ve anterolateral kadranda yer alırlar. Bu durum anterolateral kordotominin ağrının geçmesinde işe yaraması gerektiğini düşündürmekteyse de her zaman başarılı olunamamaktadır (24).

Spinotalamik sistem (STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 4). STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beyin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki aynı ana yoldan oluşmaktadır (27).

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

Neospinotalamik yol (nSTT) filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel kortekse projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağırlı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir (27).

Paleospinothalamik yol (pSTT) paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. nSTT'nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir (27).



Şekil 4: Transmisyon (THAL: Talamus LS: Limbik sistem PAG: Periaqueductal 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. Hayvan çalışmalarında geniş spinotalamik projeksiyonun ventral posterior talamik nükleusta yer aldığını göstermiştir (24).

Modülasyon

Yüzyılın başından beri beyin inen çeşitli sistemlerle ağrıyı durdurmaya çalıştığı öne sürülmektedir. Bu kavram Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüş ve kapı kontrol teorisinin gelişmesine yol açmıştır. Santral sinir sistemi içinde iletilen

ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modlasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 majör anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (27):

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

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) (27).

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 (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons'dan da nroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücelere 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 (27).

Ağrılı uyarın nroaksisin çeşitli seviyelerinde, bu arada arka boynuzda da çeşitli modlasyonlara uğrar. Arka boynuzda ulaşan afferent uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirirler ve böylelikle diğer uyarınların etkisini azaltmaya çalışırlar. İnhibisyon aynı şekilde lokal inhibitör internöronlar ve inen yollarla da artırılmaya çalışılır. Arka boynuzda gelen ağrılı uyarınlar pre ve postsinaptik bölgelerde yer alan opioid, alfa adreno, GABA ve glisin reseptörleri tarafından endojen ve eksojen ajanlar aracılığıyla modülasyona uğrarlar (24).

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 (24).

Alfa adrenoreseptörlerin spinal korddaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesiyle ortaya çıkar. Alfa adrenoreseptör agonistlerinin opioid agonistleri ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (24).

Hem GABA, hem glisin nosiseptif inputun inhibisyonunda ve allodini gibi nöropatik ağrının ortaya çıkmasında rol alırlar. GABA_A ve GABA_B reseptörleri hem presinaptik hem postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen GABA_A reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizmayla etkili olduğu düşünülmektedir (24).

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 (26).

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 hümoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (26).

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 (16, 24).

Ağrı algılanmasındaki kortikal stimülasyonun rolü de yine farklılıklar göstermektedir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda ağrılı uyarının sensoriyal, motor, premotor, frontal, parietal, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir. Tam olmamakla birlikte parietal bölgenin

ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (16, 24).

2.7. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir (28).

Tip 1 Ölçümler:

Ağrıyı doku hasarına göre sınıflandırır. Patolojinin objektif bulgularına dayanır. Ancak kişisel özellikleri içermez. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir (28):

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 (28).

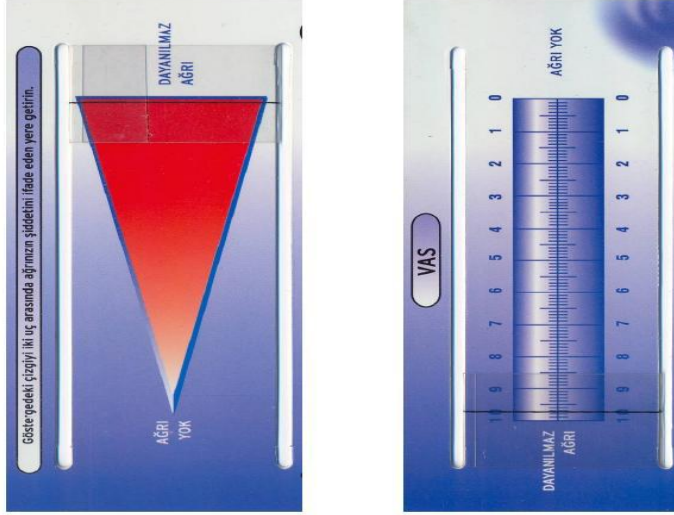
1.Çok Boyutlu Yöntemler: En çok kullanılan yöntem MC Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir (28, 29). Kronik ağrılı hastalar için uygundur (30).

2.Tek Boyutlu Yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, görsel skalalar (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Ağrının şiddetini saptamak amacıyla kullanılır (28).

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 (16, 30-32).

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 (16, 30-32).

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 (16, 30-32).



Visüel Analog Skala (VAS)'nın iki yüzü

Şekil 5: 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 (23, 31-33).

Avantajları:

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:

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılığlara neden olabilmektedir.

2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılığlara neden olabilir. Bu yanılığları 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 (30).

2.8. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, 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 (30).

Cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi, yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç, yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (34).

Postoperatif ağrı, periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri, insizyon veya ekartman ile kas afferentleri aktive edilir ve kalıcı refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. 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. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler, cerrahi traksiyon tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir (35).

2.8.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fیزیopatolojik Değişiklikler

Hastada sıkıntı, depresyon yaratan ağrı önemli fیزیopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır (16). Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtın oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir. Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur (30). Ağrının dışında, emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtın oluşmasında rol oynar (16).

Cerrahi travmada oluşan fیزیopatolojik değişiklikler gruplandırıldığında;

1. Ağrının algılanması sırasında 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 olaylardaki 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 sempoadrenal aktivasyondur (16, 30).

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 akciğer vital kapasitesinde azalma, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorlu ekspiratuvar volümde azalma gibi pulmoner değişiklikler olur. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyona bağlı ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artmasına ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucu pulmoner kompliansta azalma, derin soluk alamama ve güçlü öksürmemeye, bazı vakalarda hipoksemi, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon, atelektazi ve pnömoni gelişir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de arttırır. Barsak distansiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı bandaj veya karın sargıları 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. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (36). Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de arttırır. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması, venöz staz ve trombosit agregasyonu, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini de arttırır (1).

c. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (19).

d. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Ağrıya bağlı olarak suprasegmental refleks yanıtlar artar. Artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artar, anabolik hormonların (insülin, testesteron) sekresyonu ise azalır. Bu değişiklikler sonucunda sodyum ve su retansiyonu, kan şekerinde, serbest yağ

asitlerinde, keton cisimleri ve laktatta artış olur, 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 ve aşırı olduğunda zararlı olmaktadır. Ayrıca akut cerrahi travma sonrası prolaktin, beta endorfin, tiroid hormonları ve arginin vazopressin salgılanmasında da artış olmaktadır. Prolaktin için stres yanıtın başlangıç modülatörü denilmekte, beta endorfinin ise üç kat civarında arttığı ve postoperatif dönemde bunun sürdüğü belirtilmektedir (1).

e. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (6, 17-19, 21, 22, 37).

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 yol açar. 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 gerek yeni ilaçlar gerekse yeni yöntemlerin bulunmasına rağmen tedavide yetersizlik hala devam etmektedir. Bunun nedeni ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi yetersizliği, opioid ilaçların solunum depresyonu yapma, tolerans gelişimi veya hastada alışkanlık ve bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması veya yetersiz kullanılması, yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir (1, 38).

Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, 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. Ağrının postoperatif iyileşmeyi önlediği bilinmektedir. 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:

1. Cerrahi girişim yeri, amacı ve süresi,
2. Cerrahi insizyonun tipi ve uzunluğu ile diğer cerrahi travmalar,
3. Hastanın fizyolojik ve psikolojik açıdan içinde bulunduğu koşullar,
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 uyarıların iletimini engelleyecek yöntemlerin kullanılmasıdır (39).

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi daha ekonomik bir hale getirme olmalıdır. Ameliyat sonrası oluşan ağrı, ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, preemtif 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. Ameliyat sonrası 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 (39):

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

Preemtif analjezi travma veya cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önlemek anlamına gelen bir kavramdır (24). 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 eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, profilaktik olarak 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 önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperalezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuvar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır (40). Cerrahi sonrası ağrının azalmasının muhtemel mekanizmaları;

- 1- Analjezik ilacın etkisinin postoperatif dönemde de sürmesi
- 2- Kullanılan ajanların antienflamatuvar etkisi
- 3- Cerrahi sırasında kullanılan genel anesteziğin miktarının azalması (41)

Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulaması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksiyeteyi azaltıcı uygulamaların profilaktik etkisi vardır. Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır (40).

Kontrendikasyon yoksa hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıda tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanmalıdır. 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 (41).

Analjezikler başlangıçta düzenli bir zaman diliminde uygulanmalıdır. Örneğin 48 saat süreyle opioide gereksinimi olan hastaya 36 saat süresince morfin düzenli olarak uygun yoldan verilmelidir. Analjezi süresi saptandıktan sonra, ağrının ortaya çıkmasına engel olacak şekilde, doz sıklığı ayarlanarak analjezikler

verilmelidir. Hasta uykusunda analjezik almayı reddebileceği için ilacın verilmesi uykuya rastlamayacak biçimde düzenlenmelidir (41).

Postoperatif ileri dönemde opioidin gerektiği kadar verilmesi kabul edilebilir. Bu dönemde analjezik gereksinimi azaldığından yan etkiler de azalacaktır. Klinisyen hastayı düzenli aralıklarla değerlendirip uygulanan tedavinin etkinliği, yan etkileri, dozda ve sıklıkta bir değişiklik yapıp yapılmaması gerektiğine karar vermelidir (41).

Hastaların analjezik gereksinimlerindeki değişiklikler ya çok yüksek, ya da daha sıklıkla tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. 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 (40).

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. Bu yöntemde opioidlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Sabit ve etkin plazma konsantrasyonları sağlamak amacıyla opioidler sürekli İV infüzyon şeklinde de verilebilir. Analjezinin yetersiz olduğu durumlarda ise bolus enjeksiyonlar yapılabilir. Sürekli İV infüzyon ve HKA yöntemleri plazmadaki ilaç konsantrasyonlarında meydana gelebilecek dalgalanmaları en aza indirir (1).

Burada en çok kullanılan opioidler morfin ve petidindir. Diğer opioidler de bu yöntemle kullanılabilirler. Nonopioid analjezikler içinde İV kullanılacak olanlar lizin asetilsalisilik asid, metamizol ve ketorolak olabilir (1).

2. İntramüsküler (İM) Uygulama

İntermittan intramüsküler uygulamalar, kanda sürekli ve sabit analjezik düzeyi sağlayamadığı için, etkin olamamaktadır. Isı düşüklüğü, perfüzyon bozukluğu, ilacın absorpsiyonunu azaltmaktadır. 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. Deltoid kas içine yerleştirilen bir iğneye pompa bağlanarak uygulama yapılır (1).

3. Non-parenteral Uygulamalar

Bunlar oral, sublingual, bukkal, rektal, transdermal, inhaler, intranazal ve intraartiküler olarak sıralanabilir. Nonparenteral yöntemlerden oral, sublingual ve bukkal uygulamalar için hasta ile kooperasyon kurulması gerekmektedir. Erken postoperatif dönemde kooperasyon kurulması güç olabilir. Bu nedenle 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 kullanılmaktadır. Transdermal uygulamalar kullanım kolaylığı ve yeterli analjezi sağlaması nedeniyle son yıllarda özellikle kronik ağrılı durumlarda tercih edilen bir yoldur (42-44).

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. Absorbsiyon ince barsaklarda olur. Halbuki ameliyat sonrası mide boşalmasında gecikme vardır. Bu yüzden ağızdan alınan ilacın absorpsiyonu gecikir. Tekrarlanan dozları takiben, gastrik motilite başladığında 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 biyoyararlılıklarını 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 olurlar. Abdominal ve visseral ağrılarda ise opioidlere gereksinimi azaltırlar. Bu grupta bulunan ajanların bir tavan etkileri vardır. Yani dozun belli bir düzeyin üzerine çıkarılması etki süresinin uzamasına yol

açsa 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 yolla 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 (45-47).

Postoperatif analjezide nöroaksiyel nöral blok ile karşılaştırıldığında periferik sinirlerin lokal anestetiklerle efektif blokajı ile daha etkili bir ağrı kontrolü, postoperatif opioid tüketiminde azalma, yara hassasiyetinde azalma (primer hiperanaljezi) sağlandığı gözlenmiştir. Periferik sinir bloğu nosiseptif uyanların transmisyonunu önler. Periferik sinir bloğu teknikleri infiltrasyon tekniklerine göre tek enjeksiyonla geniş bölgelere de anestezi ve analjezi oluşturma yeteneğine sahiptir ve santral blok tekniklerine göre (subaraknoid veya epidural) daha efektiftir. Sürekli postoperatif analjezi kateter yerleştirilerek periferik sinir blokajı ile sağlanabilir (41).

2.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hasta aktif rol oynar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA'de iki yöntem vardır:

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

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir (19, 42, 43, 48-50).

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 (16).

1970 yılında Forrest ve arkadaşları hastaların kendi kendine çalıştırabildikleri ilk sistemi kullanmışlardır (16).

1971'de Sechzer kendi geliştirdiği yeni bir sistem ile daha düşük dozda analjezik ile yeterli analjezi sağladığını bildirmiştir (16).

1972'de Keeri-Szanto, opioidleri intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanarak mükemmel analjezi sağladığını bildirmiştir (16).

HKA'de, 1980'lerin ortasında bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle ortaya konulan pompalarla postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (16).

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 (51).

Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir (30). HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, intratekal, oral, rektal, sublingual, intranasal ya da transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nin intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. HKA, sürekli opioid 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 (52).

HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir.

Opioidler 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 (16).

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, ağrılı intramuskuler enjeksiyondan kaçma, düşük sağlık personeli maliyeti olarak sıralanabilir (51).

Dezavantajları: Opioid uygulamasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Mekaniksel, elektriksel ve programlama hatalarına bağlı olarak potansiyel ölümcül tehlikeler arz eder. 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 olarak sıralanabilir (51).

Endikasyonları: Majör cerrahi girişim geçiren hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, kanser hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6 yaşın üstünde, 70 yaşın altında başarı ile uygulanabilir (30).

Kontrendikasyonları (30):

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi
- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu
- Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı
- Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir (30).

2.9.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar

a)Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla 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 (16, 30, 51).

b) Bolus doz (Demand dose): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (16). Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir (51). 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 (16, 30).

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. Doz aşımı riskini engeller. 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 (16, 30).

d) Limitler: Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (16).

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. İnfüzyonun 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 (16).



Şekil 6: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (52)

2.10. Opioid Analjezikler

Opioidler, papaver somniforumdan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır (53). Opioidler, yüzyıllardır anksieteyi yatıştırmak ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. Opioid, opioid analjezik, opioid anestezi, terimleri spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Bu ilaçların çoğu yalnızca intravenöz analjezik olarak değil, primer intravenöz anestezi olarak da kullanılır (54).

Opioidler potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı dengeli anestezi sırasında da kullanılırlar. Bu uygulama ile inhalasyon anestetiklerine gereksinimi azaltır ve

anestezinin kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerindeki depresif etkisini azaltırlar (54).

DeCastro ve Lowenstein, opioidlerin yüksek dozlarda tam bir anestezi oluşturduğunu belirtmişlerse de; histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volumünü artırma gereksinimi ve hipertansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestetik olarak popülaritesini azaltmıştır. Morfinin tersine fentanil, hem dengeli anestezinin bir komponenti olarak, hem inhalasyon anestetiğine yardımcı bir ilaç olarak, hem de yüksek dozlarda tek başına anestetik olarak ün kazanmıştır. En önemli problem ise postoperatif uzamış solunum depresyonudur (54).

Morfin ve fentanil, anestetik dozlarda kardiyovasküler fonksiyonda depresyon yapmaksızın tam bir anestezi oluşturur. Bugün bu yöntem, kardiyovasküler rezervi az veya çok kısıtlı hastalarda ideal anestezi tekniğidir. Fentanil ve oksijen anestezisi, morfine göre postoperatif solunum depresyonuna daha az neden olur; daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar; histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz (54).

Opioidler, doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar (54).

Doğal opioidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opioidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır (54):

1. Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
2. Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

Yarı sentetik opioidler: Tebain türevleri (oxymorfon ve oxycodone) klinikte analjezik amaçla kullanılır. Etorfin morfinden birkaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır (54).

1. Eroin, Dihidromorfon / morfinon
2. Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opioidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için iv olarak kullanılır, anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar (54).

1. Morfinan türevleri (levorfanol)
2. Difetilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)
3. Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
4. Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

2.10.1. Farmakokinetikler

Opioidler, gastrointestinal kanaldan nazal mukozadan ve akciğerden kolayca emilirler. İntramuskuler ve subkutan emilimleri de iyidir. Ancak ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu durum, bu ilaçların karaciğerden ilk geçişte önemli derecede biyotransformasyona uğramalarından kaynaklanır. Bu nedenle de oral kullanılan opioidlerin dozu parenteral uygulamaya göre daha yüksektir ve biyoyararlanımları düşüktür. Opioidler iv uygulandığında metabolizma ve dağılım daha çabuk olur ve plazma düzeyi daha hızlı düşer (54). Opioidlerin biyotransformasyon son ürünlerinin %10'dan azı bilier yolla atılırken, diğer kısmı böbrekler yoluyla atılır (55).

2.10.2. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bu güne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar: mü (μ), kappa (κ), sigma (σ) ve delta (δ) reseptörleridir. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (54).

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar (54).

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalbufin, butorfanol ve dinorfindir. Spinal analjezi, miyosis ve sedasyondan sorumludur (54).

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalorfin ve pentazosindir. Bunlar disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder (54).

Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti beta-endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir (54).

Opioid reseptörleri SSS'ndeki birçok bölgede bulunur. SSS'de buldukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantiya jelatinoza ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır (54).

Bazı ilaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara

agonistik – antagonistik opioidler adı verilir (parsiyel antagonist nalorfin, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar (54, 56-59). Nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder, naloksanın etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur (54, 56, 59). Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör mü reseptörüdür (54).

2.10.3. Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkiler yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Etkilerinin çoğu hücre membranındaki spesifik reseptörlere bağlanarak kompleks oluşturmaları ile başlar. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir. Opioidler reseptörlere bağlanarak endorfinin etkilerini taklit ederler. Reseptöre afinite ile analjezik potens arasında paralellik vardır (53, 60).

Epidural alana uygulanan opioidler spinal kordun arka boynuzunda presinaptik nörotransmitter salınımını azaltır ve postsinaptik membran hiperpolarizasyonuna neden olur. Motor ve sempatik blok oluşturmadan analjezi sağlarlar. Opioidler spinal etkilerini gösterebilmek için, omurilikteki substantiya jelatinosada bulunan opioid reseptörlerine ulaşmalıdır. Opioidlerin epidural ve intratekal alanda yayılımlarını etkileyen temel faktör lipofilisiteleridir. Temel bariyer olan araknoid membranın ikili yapısı önemlidir. Epidurale uygulanan ilaç spinal korda ulaşmak için araknoid membranın önce hidrofilik zonunu sonra lipofilik zonunu geçmek zorundadır. Epidurale uygulanan opioidin spinal kord konsantrasyonu vasküler ve meningeal permeabilite arasındaki dengeye bağlıdır (60, 61).

2.10.4. Sistemler Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler sistem: Opioidlerin analjezik dozlarda kan basıncına, ritmine ve kalp atım hızına direkt olarak önemli bir etkileri yoktur. Ancak baroreseptör reflekslerin azalması, histamin salınımı sonucu periferik vazodilatasyon olması dolayısıyla ortostatik hipotansiyonla karşılaşılabilir. Normal bireylerde morfinin kalp kasına etkisi yoktur. Opioidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine

karşın uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır (62).

Santral sinir sistemi: Bu sisteme etkilerini daha çok mü (μ) reseptörlerine bağlanarak sağlarlar. Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi edici dozlarda morfin verildiğinde bulantı, kusma, disfori, apati, fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrısı olan bir kişide ise yanıt farklıdır. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyarın olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Tedavi edici dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar (37, 63).

Öfori, disfori: Opioid analjezikler ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte bir disforiye neden olur (54).

Sedasyon: Opioid analjezikler uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon da oluşturur (54).

Miyozis: Opioid analjezikler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir (54).

Solunum depresyonu: Bütün mü (μ) reseptör stimülatörü olan opioidler doza bağılı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağılıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini azaltırlar. CO₂'in apneik eşik ve istirahat end-tidal seviyesini arttırlar. Opioidler hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar. Opioidlerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbusdaki solunum merkezlerini etkilemesi sonucunda solunum hızında yavaşlama olur. Tidal volümde ise bazen artma görülebilir (37, 63).

Öksürük refleksinin baskılanması: En güçlü ajan kodeindir. Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelektazilere yol açabilir (54).

Gastrointestinal sistem: Opioidler peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Oddi sfinkterinin opioidlere bağılı kontraksiyonu sonucu bilier kolik oluşabilir (64).

Bulantı ve kusma: Beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar (54).

Kas Rijiditesi: Opioidler kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Rijidite genellikle hastanın bilincini kaybetmesiyle başlar ancak bilinçli hastada da görülebilir. Torasik kasların rijiditesi paralizi sağlanmamış hastada solunum yetmezliğine neden olabilir. Kontrollü ventilasyon zorlukla sağlanır. Hızlı veya bolus enjeksiyon rijiditenin derecesini arttırır. Rijidite en fazla yaşlı hastalarda yüksek doz kullanıldığında ve opioid analjezikle beraber N₂O kullanıldığında oluşur. Rijiditenin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Kas gevşeticilerle azaltılır veya önlenir (50, 65).

Endokrin: Opioidler stres yanıt hormonlarının salınımını volatil anesteziyelere oranla, daha fazla bloke ederler (64).

İlaç etkileşimleri: Opioidler ile özellikle petidin monoaminoksidaz inhibitörlerinin kombinasyonu solunum aresti, hipertansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir. Barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer santral sinir sistemi depresanlarının opioidlerle sinerjistik kardiovasküler, respiratuar, sedatif etkileri olabilir (55).

2.11. Fentanil

Fentanil, fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir. Kimyasal yapısı feniletıl-propionil-anilino-piperidin olup, petidine yakın sentetik opioiddir. Lipid çözünürlüğü ile kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçen fentanil morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir (66). Fentanil intravenöz 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 uygulanırsa 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 nedenle ve hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle, anestezi amacıyla fentanil daha sık kullanılmaktadır (23).

Fentanil, karaciğerde metabolize olup 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 μ reseptörleri ve K reseptörleri önemli rol oynar (67).

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

Bulantı, kusma etkisini area postremadaki kemoreseptörleri direkt etkileyerek oluşturur. Antiemetik olarak fenotiazin veya droperidol kullanılabilir. Özellikle toraks ve abdominal kaslarda rijiditeye neden olabilir. Ayrıca öksürük refleksini baskılar (23, 67).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri diğer opioidler gibidir; kan basıncını düşürür ve hipovolemi veya hiperkapniye bağlı hipotansiyonu şiddetlendirir. Bu etkisinin nedeni; arteriyel ve venöz damarlarda oluşturduğu vazodilatasyondur. Bradikardi gelişmesinin sebebi santraldir; vagal stimulus ve sempatik efferentlerin inhibisyonu ile gelişir. Sağlıklı kişilerde miyokard kontraktilitesini minimal olarak azaltır (67).

Fentanil, midenin asit sekresyonunu ve motilitesini azaltır, midenin boşalma süresini uzatır, safra ve pankreas sıvılarının sekresyonunu azaltır, sindirimi yavaşlatır. Kolonda peristaltizmi azaltır ve konstipasyona neden olur. Oddi sfinkter spazmına neden olur ve buna bağlı safra kesesinin boşalması gecikir (67).

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

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

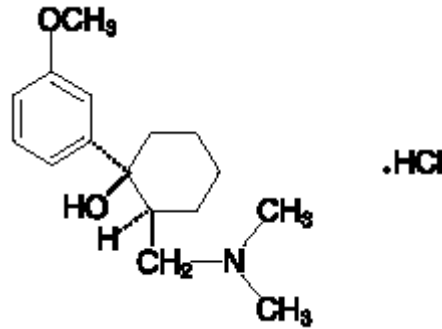
Intramusküler, intravenöz, nöroaksiyal, transdermal, transmukozal yollarla ve inhalasyonla uygulanabilir. Solunum depresyonu yapmadan optimal analjezi için 0.6-2 ng/ml arasında plazma konsantrasyonu gerekir (66). Fentanil yüksek dozlarda (50–100 μ g/kg, İV) verildiği zaman, derin analjezi ve bilinç kaybı oluşur. Fentanil

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. İnfüzyon dozu ise 2–10 µg/kg/saat’tir (23).

Epidural ve intratekal yollarla sistemik uygulama için gereken dozlardan çok daha düşük dozda, daha uzun etki süresi sağlanabilir. Epidural enjeksiyonda dura bariyeri, epidural yağ ve intravenöz kompartmana absorpsiyon, 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 sınırlıdır. Bu neden ile fetusa yan etkisi minimaldir. Annede en sık görülen yan etki üriner retansiyon ve pruritistir. Genelde fentanil lokal anestezikler ile kombine kullanılır (66).

2.12. Tramadol

Sikloheksanol HCl’den sentezlenen tramadol HCl, (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanol hidroklorür, klinik olarak efektif santral etkili bir analjeziktir (68-71). Molekül formülü C₁₆H₂₅O₂N HCl olan bir bileşiktir. Santral etkili analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü (µ) opioid reseptör afinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1/10’u kadardır (72). Tramadolün deney hayvanlarında antinosisepsiyon (73, 74), insanlarda analjezi (68, 75) oluşturduğu deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.



Şekil 7: Tramadolün kimyasal yapısı (72)

Kodeinin sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alımının inhibisyonu ile oluşturur (76). Tramadolün santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir (77-79).

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, bununla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir (76).

2.12.1. Farmakodinamik Profil

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 μ -opioid reseptörüne yüksek afinite gösterir ve 5-HT gerialımını daha etkili inhibe ederken, (-) enantiyomeri noradrenalin geri alınımının daha etkili inhibitörü ve otoreseptör aktivasyonunda salınımını artırmaktadır (12).

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 (12).

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. (+) enantiyomer daha çok serotonin gerialım inhibitörü iken (-) enantiyomeri norepinefrin geri alınımını daha fazla inhibe etmektedir. 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 periakuaduktal 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 (80). Sıçan beyin preparatlarında yapılan bir çalışmada tramadol bazal 5-HT akımını artırmış, gerialım blokeri varlığında bu etki daha belirgin hale gelmiştir. Tramadolün (+) enantiyomeri, (-) 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 olduğunu düşünülmüştür (81).

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 (Kafkas ırkında %8 oranında eksik). 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 (12).

Tramadolü CYP2D6 enzimi ile zayıf ve güçlü metabolize eden gönüllülerde 100 mg tramadolün deneysel ağrı modeline yanıtı incelenmiş, (+)-M1 opioid etkisinin tramadolün analjezik etkisine katkı sağladığı fakat monoaminerjik etkinin temel olarak analjeziyi oluşturduğu sonucuna varılmıştır (82).

Tramadol metaboliti mono-O-dimetil tramadolün (M1) erişkin sıçan substantiya jelatinosa kesitleri üzerindeki etkileri invitro olarak incelenmiş, μ -opioid reseptörleri hiperpolarize ederek etkili olduğu tespit edilmiştir (83).

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 (12).

Hem erişkinlerde hem de çocuklarda yapılan çift kör çalışmalarda diğer opioidlerden farklı olarak (morfin, dolantin, oksikodon ve nalbufin gibi) postoperatif tramadol klinik olarak belirgin solunum depresyonuna yol açmamaktadır. Bunun yanında, bir çalışmada hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını istatistiksel olarak artırdığı gösterilmesine rağmen klinik olarak önemli kabul edilmemiştir. Ayrıca tramadolün kalp hızına klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamakta ve postoperatif hastalarda titremeyi azaltmaktadır (12).

Bir invitro çalışmada tramadolün analjezik etkili temel metabolitlerinden biri olan o-desmethyl tramadolün muskarinik M1 reseptörlerini inhibe ettiği fakat

tramadolün aksine M3 reseptörlerine çok az etki gösterdiği gösterilmiştir (84). Başka bir invitro çalışmada ise glisin reseptörlerinin tramadolün antinosisseptif etkisine katkısının olmadığı, yüksek konsantrasyonda GABA_A inhibisyonunun konvülsiyon ile ilişkili olabileceği ve yüksek konsantrasyonlarda NMDA reseptör inhibisyonunun analjezide rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (85).

2.12.2. Farmakokinetik Profil

Erişkin gönüllülerde tek veya birçok 100 mg oral tramadol hızla absorbe edilmektedir. Tramadolün ortalama kesin biyoyararlanımı %68'dir ve tekrarlı dozlarda ve kas içi uygulama ile %90'ın üzerine ulaşmaktadır. Gıda alımının biyoyararlanım üzerine klinik bir etkisi yoktur. Sağlıklı erişkin gönüllülerde tek doz 100 mg oral tramadol alımını takiben maksimum plazma konsantrasyonu 1.6 saatte (C_{max}) 308 µg/L, intramüsküler tek dozu takiben 0.75 saatte 193 µg/L bulunmuştur. M1 metaboliti için C_{max} 100 mg tek oral dozdan sonra 55 µg/L olarak tespit edilmekte ve bu düzeye yaklaşık 3 saatte erişmektedir. Tramadolün parenteral uygulamadan sonra belirgin dağılım volumü ile birlikte yaklaşık 260 L dokuya yüksek afinitesi vardır (12).

Tramadol karaciğerden yaygın 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_{1/2β}) değeri yaklaşık 5.5 saat, M1 metaboliti için tek veya tekrarlı 100 mg dozlarda sırası ile 6.69 ve 6.98 saat olarak bulunmuş. Hepatik veya renal yetersizlikte t_{1/2β} yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Birlikte hepatik enzim indükleyicisi karbamazepin kullanılması tramadol için t_{1/2β}'yi yaklaşık %50 değerine indirmektedir (12).

2.12.3. Tramadolün Etki Mekanizması

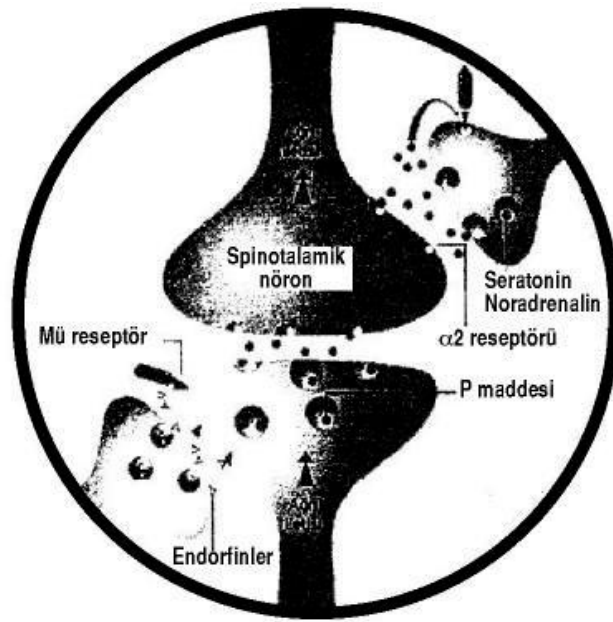
Tramadol ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda bu ilacın opioid reseptörlere düşük afinite ile bağlandığı ve bu şekilde antinosisseptif etki gösterdiği düşünülmekteydi (68). Fakat tramadolün terapötik kullanımı sonucunda solunum depresyonu, kabızlık veya sedasyon gibi opioid ilaçların oluşturduğu klasik yan etkileri oluşturmadığı belirlenmiştir (70,86). Tramadolün etkisi yeniden değerlendirildiğinde ilacın santral monoaminerjik yollar üzerinde noradrenalin ve serotoninin nöronal geri alımını inhibe etmek suretiyle etki oluşturduğu gösterilmiştir (68, 69, 81, 87).

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

1- Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir.

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 (40).



Şekil 8: Tramadolün etki mekanizması

Tramadol ve Opiaterjik Sistem: Tramadolün antinosiseptif etkisindeki opioid komponentler önceden yapılmış prelinik çalışmalarla belirlenmiştir (68). Klinik çalışmalar tramadolün mü-opioid reseptörlerine morfin ve kodeine göre daha az afinite gösterdiğini belirlemiştir (88), delta ve kapa opioid reseptörlerine ise mü-opioid reseptörlerinden 20-25 kez daha az afinite göstermektedir (68). Tramadolün beyindeki opioid reseptörlerine bağlanmasının düşük olmasından dolayı bu ilacın hayvan modelleri ile antinosiseptif etkisinin veya insanlarda analjezik aktivitesinin belirlenmesi zordur (88). Tramadolün antinosiseptif etkisinin ancak %30'u nalokson tarafından antogonize edilebilir (89). Nalokson morfinin oluşturduğu

antinosisepsiyonu bloke ettiği dozlardan daha çok yüksek dozlarda bile tramadolün etkisini tam olarak bloke edememiştir (68).

Tramadol ve Monoaminerjik Sistem: Serotonerjik yolağın ağrı modülasyonunda önemli olduğu belirlendikten sonra tramadolün bu nörotransmitter sistem üzerine etkisini araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (81). Tramadolün sadece 5-HT geri emilimini inhibe etmediği, aynı zamanda raphe dorsal nükleusundan 5-HT salımını da indüklediği gösterilmiştir (90).

2.12.4. Klinik Etki

İntravenöz, kas içi ve oral tramadolün analjezik etkinliği erişkin hastalarda birçok randomize çift kör eşit gruplu karşılaştırmalı çalışmalarda ve sınırlı sayıdaki pediatrik hastalarda gösterilmiştir (12).

Parenteral veya oral tramadol değişik cerrahi uygulama ile ilişkili (abdominal, ortopedik, ve kardiyak cerrahiye içermektedir) orta dereceden şiddetliye postoperatif ağrıyla %46.8'den 57.6'ya 4-6 saat süre ile azaltmaktadır (100 mm veya 100 noktalı görsel analog skala kullanılarak değerlendirilmiştir). Tramadol tedavisi ayrıca postoperatif titremenin şiddeti ve prevalansını doza bağlı olarak azaltmaktadır (12).

Tramadol ile tüm analjezik aktivite eş analjezik dozlarda morfin veya alfentanil ile karşılaştırılabilir düzeye erişmektedir. Kas içi tramadol ayrıca kas içi ketorolak ile karşılaştırıldığında postoperatif hastalarda benzer etki göstermektedir (12).

Intravenöz 50 veya 100 mg tramadol ile birlikte 25 veya 50 mg metamizol (non steroidal antiinflatuvar 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 (12).

Çocuklarda alt abdominal cerrahide 1 mg/kg dolantin veya 0.1 mg/kg nalbufine eş analjezi sağlamak için 2 mg/kg kas içi tramadol dozu gerekmektedir. Bunun yanında, 2 mg/kg tek doz kaudal tramadol, her ne kadar 3 saatlik periyotta bupivakain daha üstün analjezi sağlamasına rağmen, 2 mg/kg kaudal bupivakaine (lokal anestezi) veya 2 mg/kg tramadol ile birlikte 2 mg/kg bupivakaine benzer 3-12 saat süre ile analjezi oluşturmaktadır (12).

Tramadol günü birlik cerrahi operasyon geçiren hastalarda (batın ve jinekolojik cerrahi) etkin postoperatif analjezi sağlamaktadır. Bu çalışmaların birçoğunda karmaşık tedavi protokolleri bulunmakta ve birlikte (pre, intra ve/veya postoperatif) birçok diğer analjezik ilaç (opioidler veya NSAİ) kullanılmaktadır. 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 (12).

Tramadol ile non-steroid antiinflatuvar 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 tramadolla eş analjezi sağlanmakla birlikte tramadol-lornoksikam kombinasyonu ile daha az immün depresyon gözlenmiştir (91).

Tramadolün cerrahi sırasında kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar kullanılımasından sonra intraoperatif olayların hatırlanmasını artırdığı rapor edilmesi ile tartışmalı hale gelmiştir (92). Bununla beraber, yakın zamanda yapılan ve volatil veya intravenöz anestezi tekniklerin kullanıldığı birkaç çalışmada hem gününbirlik hem de hastanede yatan hastalarda anestezi derinliğinde klinik olarak belirgin azalma veya cerrahi devam ederken uyanıklık ile ilgili bir bulgu tespit edilmemiştir (12).

Tüm opioidler özellikle artmış pCO₂ gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO₂ ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolün etkisi morfenden yaklaşık 10 kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi, tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO₂, ventilatuar CO₂ üzerine de etkisi yoktur (93).

Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropur (93).

2.12.5. 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. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının < %1 olduğu saptanmıştır (94, 95).

Hamster ovaryal hücrelerle yapılan bir çalışmada tramadol, capsaisin gibi TRPV-1 ca 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 (96).

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 (35, 40).

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 (35, 36, 94, 95, 97).

Salman ve ark. yaptıkları bir çalışmada polihidroksibütirat kaplanmış tramadolün sıçanlarda epidural analjezi süresini artırdığını ve toksisite belirtisi göstermediğini tespit etmişlerdir (98).

Tramadolün diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (12, 97, 99).

2.12.6. 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. Amerika Birleşik Devletlerinde yalnız oral formülü bulunmasına rağmen oral veya parenteral olarak uygulanabilir. Böbrek veya karaciğer yetersizliğinde ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. Tramadolün pediatrik 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 (12).

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 (12).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulananın 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 (99).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma tek merkezli olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Beyin Cerrahisi Anabilim Dalları tarafından yürütülmüştür. Araştırmada yer alanlar Anesteziyoloji öğretim üyesi Prof. Dr. Alpaslan Apan, araştırma görevlisi Dr. Yasemin Şahin'dir.

Çalışmaya hastane Etik Kurul onayı alındıktan sonra (03.12.2008/2008-099) elektif olarak mikrodiskektomi operasyonu uygulanacak olan ASA I-II sınıfı toplam 47 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalarda rutin monitörizasyon uygulanarak, operasyon süresince 5 dakika ara ile nabız, ortalama arter basıncı, oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Hastaların damar yolu bulunduktan 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 N₂O/O₂ karışımı ile sürdürüldü. Operasyon sonunda fasiya kapanmadan önce epidural alana hasta grubunda 1 mg/kg tramadol (Grup T, n= 24) ve kontrol grubunda (Grup K, n=23) eşit volümda serum fizyolojik (5 ml) uygulandı. Operasyon bitiminde spontan solunumun sağlanması için 0.04 mg/kg neostigmin ve 0.015 mg/kg atropin karışımı uygulandı. Derlenme odasına alındıktan sonra tüm hastalara intravenöz hasta kontrollü analjezi (PCA) cihazı takıldı. Cihaz her basışta 15 µg fentanil uygulayacak ve kilit süresi 10 dakika olacak şekilde ayarlandı. PCA cihazına rağmen VAS skoru 4 cm'nin üzerinde olan hastalarda PCA volümü kademeli olarak birer ml artırıldı.

Operasyondan sonra ağrı ve derlenmesi 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, ek ilaç gereksinimi, hastanın uyku durumu, bulantı-kusma gibi yan etkiler, yorgunluk ve sıvı alımı belirlendi.

Yan etkiler kaydedilerek ve hasta ile cerrahi ekibin memnuniyeti (1. saat ve telefon ile 24. saat) sorgulandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her iki grubun demografik verilerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi, hemodinamik veriler ve solunuma ait sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde student's t testi,

analjezik ve sedatif tüketimi, hemodinamik veriler, VAS skoru gibi nonparametrik değerlerin hesaplamasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı.

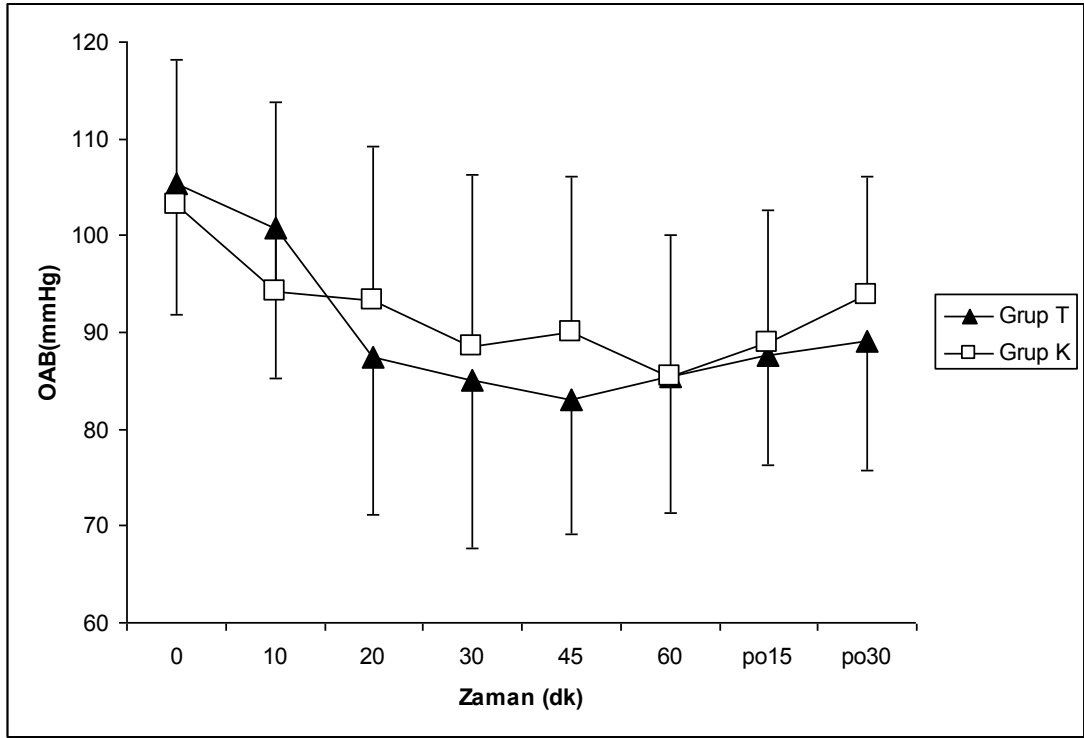
$P < 0.05$ değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

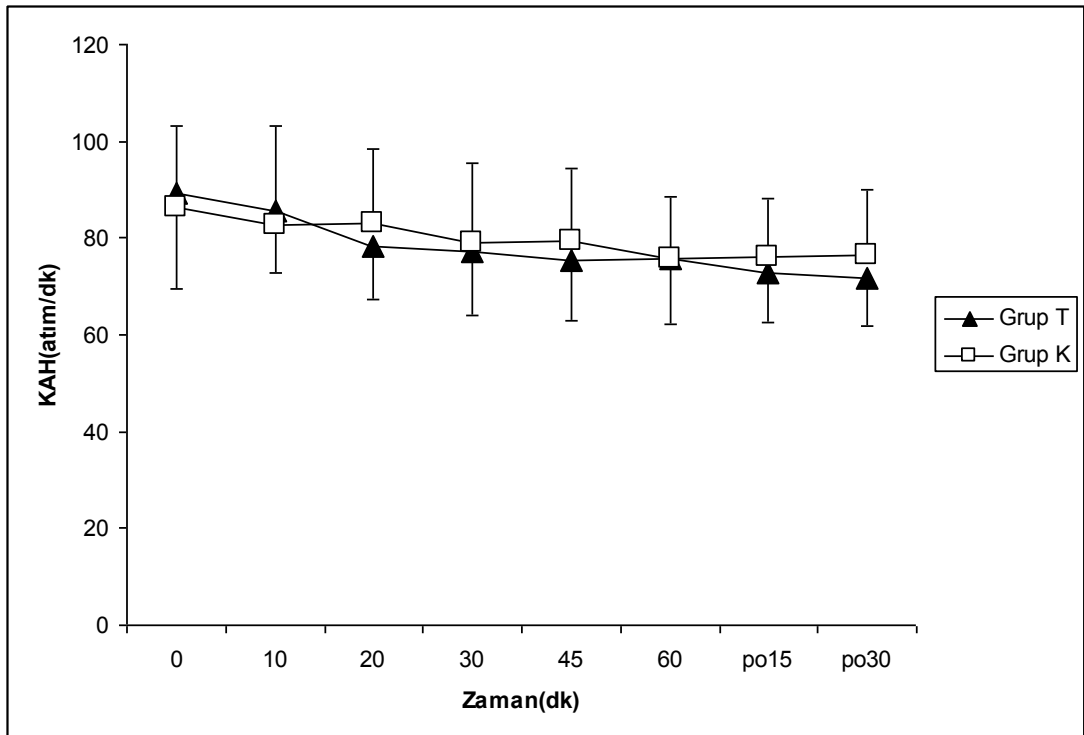
Çalışmayı tramadol grubunda 24 hasta ve kontrol grubunda 23 hasta tamamladı. Randomizasyona alınan hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı. Grupların demografik değişimleri, operasyon ve anestezi süreleri Tablo I'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, kilo, boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada, cinsiyete bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

	Grup T n=24	Grup K n=23
Yaş (yıl)	50,2 ± 12,7	49,5 ± 9,4
Boy (cm)	167,0 ± 7,2	168,0 ± 8,6
Ağırlık (kg)	79,7 ± 11,7	72,9 ± 14,3
Cinsiyet (K/E)	15/9	11/12
ASA (I/II)	10/14	13/10
Operasyon Süresi (dk)	131,8 ± 62,4	116,3 ± 41,1
Anestezi Süresi (dk)	145,4 ± 64,9	131,5 ± 40,0

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



Grafik I: Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değışimleri.



Grafik II: Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değışimleri.

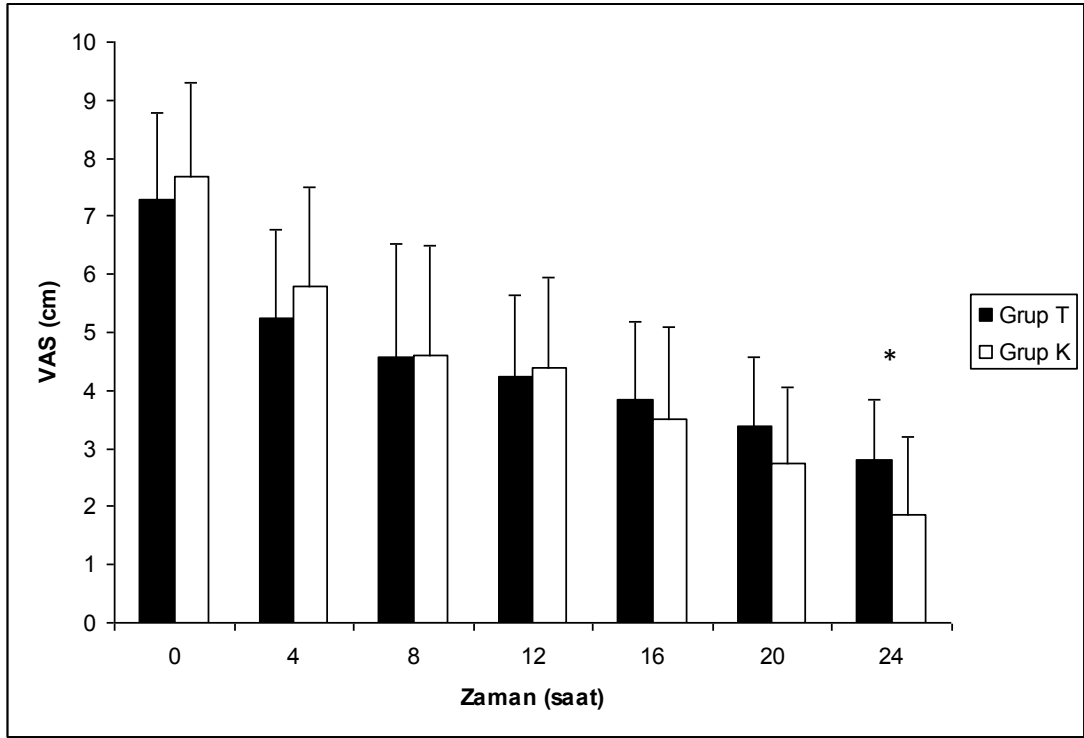
Grupların intraoperatif ve erken postoperatif OAB, KAH değişimleri Grafik I ve II'de gösterildi. Her iki değişken açısından gruplar arasında ölçülen zaman dilimlerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi.

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. Vizüel analog skala açısından 24. saat verileri dışında bir fark saptanmadı. 24. saat açısından kontrol grubuna ait VAS değerleri tramadol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ($p= 0.04$). Hasta kontrollü analjezi gereksiniminin zamana göre kümülatif değerleri karşılaştırıldığında başlangıç değeri haricinde tramadol grubundaki tüm değerler kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu (4. saat $p= 0.01$, 8. saat $p= 0.003$, 12. saat $p= 0.003$, 16. saat $p= 0.004$, 20. saat $p= 0.005$, 24. saat $p= 0.005$). Fentanil tüketimi göz önüne alındığında ise tüm zaman dilimlerinde tramadol grubu verileri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (0. saat $p= 0.003$, 4. saat $p= 0.023$, 8. saat $p= 0.006$, 12. saat $p= 0.007$, 16. saat $p= 0.009$, 20. saat $p= 0.015$, 24. saat $p= 0.013$). Buna göre 24 saat içindeki fentanil tüketimi tramadol grubunda $208.7 \pm 160.7 \mu\text{g}$, kontrol grubunda ise $302.8 \pm 243.8 \mu\text{g}$ olarak saptandı. Grupların postoperatif ilk 24 saat içindeki toplam HKA gereksinimleri ise Grup T'de 20.8 ± 26.3 , Grup K'da ise 56.6 ± 88.6 olarak belirlendi.

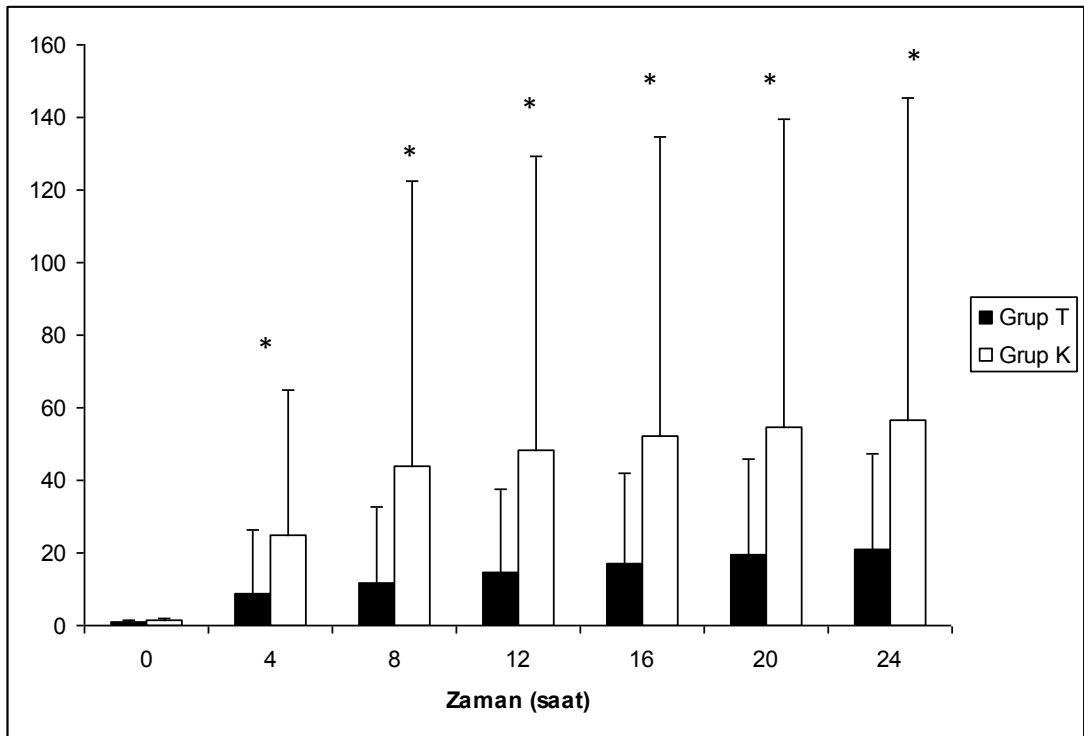
Grupların yan etki dağılımları Tablo II'de gösterildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

	Grup T n=24	Grup K n=23
Bulantı	11 (% 45.8)	7 (% 30.4)
Kusma	7 (% 29.1)	3 (% 13.0)
Baş dönmesi	1 (% 4.1)	2 (% 8.6)
Baş ağrısı	5 (% 20.8)	4 (% 17.3)

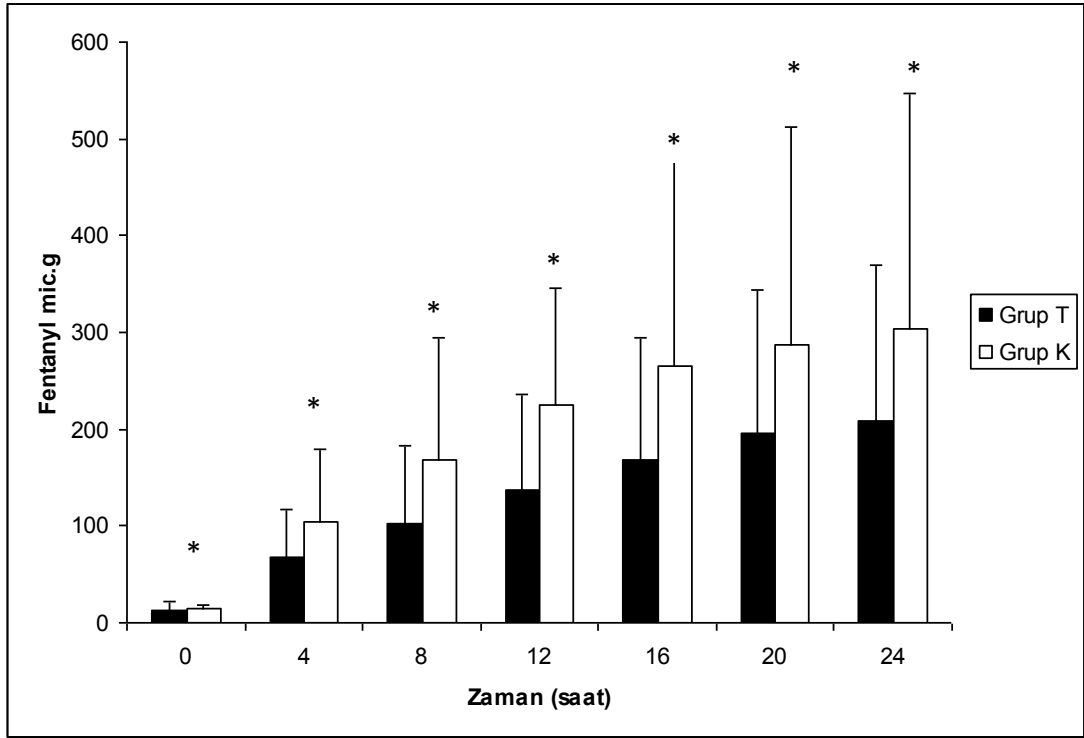
Tablo II: Hastaların yan etki dağılımları.



Grafik III: Grupların vizüel analog skor (VAS) değışimleri, *: $p<0.05$.



Grafik IV: Grupların kümülatif HKA gereksinimleri, *: $p<0.05$.



Grafik V: Grupların HKA kümülatif fentanil tüketimi, *: $p < 0.05$.

5. TARTIŞMA

Lomber mikrodiskektomi yapılan hastalarda operasyon bölgesi kapatılmadan hemen önce epidural bölgeye infiltre edilen tramadol postoperatif analjezik gereksinimi ve HKA istemini belirgin ölçüde azaltmıştır. İlk 12 saatlik peryotta VAS değişimleri tramadol grubu lehine, daha sonra kontrol grubu lehine azalma göstermiş ve 24. saat VAS değişimlerinde anlamlı düzeye ulaşmıştır. Fentanilin yarı ömrü ve birikici etkisinin bu sonuçta etkili olabileceği düşünülmektedir. Yan etki profili ve VAS değişimleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tramadolün eliminasyon yarı ömrü (5-6 saat) göz önüne alındığında 24 saatteki kümülatif fentanil tüketimindeki azalmayı açıklamamaktadır (100). Tramadolün antienflamatuvar etkileri (101), lokal anestezi özellikleri (78, 102, 103) yanında erken uygulamanın nöral plastisiteyi azaltması (104) olası etki mekanizmaları olarak belirtilebilir.

Tek başına epidural tramadol uygulamasının postoperatif analjeziye etkisi konusunda sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Abdominal cerrahi operasyonu geçiren hastalara 4 mg epidural morfin veya 100 mg tramadol verildiğinde eş dozda analjezik etki gösterdiği fakat tramadol ile daha az solunum depresyonu görüldüğü bildirilmiştir (105). Epidural 100 mg tramadolün ortalama 9.6 saat etki gösterdiği ve nadiren ek doz gerektiği fakat bulantı ve kusma insidansında %50 artış görüldüğü belirlenmiştir (106). Bulantı ve kusmanın azaltılması amacı ile alt batin cerrahisi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada postoperatif dönemde 75 mg epidural tramadole eklenen droperidolün analjezi başlangıç süresini kısalttığı, total analjezi süresini artırdığı, bulantı insidansını ise azalttığı tespit edilmiştir (107).

Türker ve ark. torakotomi operasyonlarında tekrarlı epidural tramadol ve morfinin postoperatif analjezik etkinliğini karşılaştırmış ve tramadolün morfine göre daha az sedasyon yaptığı ve oksijenizasyonu daha az etkilediğini göstermişlerdir (108). Major ürolojik cerrahide tek başına bupivakain veya tramadol ile karşılaştırıldığında epidural HKA ile tramadol-bupivakain kombinasyonunun daha etkin analjezi ile birlikte düşük yan etki profili sağladığı sonucuna varılmıştır (109).

Ürolojik cerrahi geçiren pediyatrik hastalarda epidural tek doz tramadol (2 mg/kg) ve morfin (0.1 mg/kg) benzer ağrı skorları oluşturmalarına rağmen morfin ile

yan etkiler ve solunum depresyonu daha sık gözlenmiş ve tramadolün tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (110).

Pediyatrik hasta grubunda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda kaudal epidural tramadol uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. Preemptif kaudal tramadol (2 mg/kg) morfin (0.03 mg/kg) kadar etkili bulunmuştur. Pre veya postoperatif kaudal morfin uygulamasının etkinliği arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Preemptif uygulama ile sevofluran tüketiminde belirgin bir azalma olduğu belirlenmiş (111). Kaudal tramadol uygulaması bupivakain kadar etkili ve güvenli bulunmasına rağmen birlikte uygulamanın etki süresini uzatmadığı tespit edilmiş (112). Epidural uygulamada olduğu gibi tramadol ile opioidlerin genel yan etkileri gözlenmektedir. Kaudal ropivakaine eklenen tramadol ile analjezi süresi artmakta fakat bulantı ve kusma insidansıda artış göstermektedir. Tramadol eklenen grupta ek analjezik gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir (113). Pediyatrik yaş grubunda tek doz intravenöz ve kaudal tramadol uygulamasının farmakokinetiğinin benzerliği kaudal tramadol uygulamasının yaygın sistemik emilime uğradığını göstermiştir (114). Lokal anesteziklerle karşılaştırıldığında yan etki profili de göz önüne alındığında tramadol uygulamasının avantajı tartışmalıdır. Prosser ve ark. kaudal tramadolün etki başlangıcının daha uzun olduğunu gözlemlemiş; kaudal tramadol, bupivakain veya kombinasyonunun postoperatif analjezi sürelerini benzer bulmuştur (115). Kaudal ketamin-lidokain ve ketamin-tramadol kombinasyonları etkili postoperatif analjezi sağlamalarına rağmen analjezi kalitesi lidokain-ketamin kombinasyonunda daha üstün bulunmuştur (116). Bu bulguların aksine, inguinal herni operasyonu geçiren çocuklarda tek başına kaudal 0.5 mg/kg %0.25 bupivakainle karşılaştırıldığında 1 mg/kg tramadol veya 0.5 mg/kg ketamin ilavesi ile yan etki profili değişmeksizin uzun süreli analjezi sağlandığı gösterilmiştir (117). Çocuklarda bupivakain ile kombine edilen kaudal tramadol doza bağlı olarak postoperatif analjezi süresini ve analjezik gereksinimini azaltmaktadır (118).

Postoperatif analjezi için farklı uygulamalarda tramadolün etkin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Alhashemi ve ark. prostat operasyonlarında spinal bupivakaine eklenen 25 mg tramadolün postoperatif morfin gereksinimini etkilemediğini bildirmişlerdir (119). Postoperatif analjezide morfin, tramadol ve morfin-tramadol kombinasyonu için yapılan doz çalışmasında morfin ve tramadol

kombinasyonunun tek başına her iki ilacın tüketimine yaklaştığı belirlenmiş ve bu kombinasyon infra additiv etkisi nedeni ile tavsiye edilmemiştir (120).

Tramadolün santral uygulamaların dışındaki uygulamalarının da etkin olduğu gösterilmiştir. İnguinal herni operasyonu geçiren pediyatrik olgularda insizyonel tramadol infiltrasyonu kas içi ve bupivakain infiltrasyonu uygulamalarına göre daha etkili bulunmuştur (121). Parsiyel menisektomi hastalarında intraartiküler tramadol ve periartiküler insizyonel bupivakain kombinasyonu ile ağrı, intra ve peri artiküler bupivakaine göre daha iyi ortadan kaldırılmaktadır (122). Tramadol intraartiküler olarak enjekte edildiğinde periferik nosiseptörler ile sensitizasyonu engelleyerek ağrıyı santral mekanizmalardan daha fazla ortadan kaldırmaktadır. İntraartiküler 100 mg tramadol iyi analjezi sağlamaktadır. Bu çalışma tramadolün antiinflamatuvar etkisinin olduğunu düşündürmektedir (123).

Pang ve ark. tramadolün lokal anestezi etkisini sağlıklı erişkinlerde intradermal enjeksiyonu takiben pinprick, pamuk uygulaması ve dört dereceli ağrı skoru ile araştırarak göstermişlerdir. Tramadolün %5 solüsyonunun ilk 15 dakikada %1 lidokainden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (78). 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 (124). Bu çalışmalar tramadolün lokal anestezi veya antiinflamatuvar etki gösterdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tramadol infiltrasyonunun etki süresinden daha uzun süre ile postoperatif analjeziye katkı sağlaması bu mekanizmaların rolünü düşündürmektedir.

Laparoskopik cerrahide tek başına tramadol (1.5 mg/kg iv) ile tramadol (1 mg/kg iv)-parasetamol (1 gr oral) kombinasyonunun analjezik etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada parasetamol kombinasyonu ile eşdeğer analjezik etkinlikle yan etki insidansında azalma sağlanmıştır (125).

Rejyonel anestezide tramadol uygulamaları ile farklı sonuçlar görülmektedir. Lidokain ile yapılan intravenöz rejyonel anestezide sufentanil, tramadol (100 mg) veya klonidin eklenmesi duyu bloğu başlangıç süresini kısaltmakta, turnike ağrısının başlama süresini uzatmakta, intraoperatif dönemde opioid gereksinimini azaltmakta fakat postoperatif ağrıyı etkilememektedir (126). Aksiler yaklaşımla brakial pleksus blokajı yapılan hastalarda %1.5 mepivakaine eklenen tramadol (40, 100 ve 200 mg)

doza bağılı postoperatif analjezik gereksinimi azaltmıştır (127). Kesimci ve ark. ise bu çalışmanın aksine aksiller yaklaşımla yapılan brakial pleksus blokajında 7.5 mg/ml ropivakaine eklenen 100 mg tramadolün motor ve duyuşal blok süresi ve analjeziyi etkilemediğini bildirmiştir (128).

Deneysel çalışmalarda tramadolün lokal anesteziik etkisi yaygın olarak araştırılmıştır. Somatosensoryal uyarılmış potansiyellerin araştırıldığı deneysel bir çalışmada siyatik sinir üzerine doğrudan uygulanan tramadolün bazal değerlerle karşılaştırıldığında doza bağılı olarak amplitüd ve ileti genliğini azalttığı fakat bu değişikliklerin reversibl olduğu tespit edilmiş ve tramadolün periferik sinirlerde lokal anesteziik tipte etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (129). Sıçanlarda plantar injeksiyon 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 anesteziik etkisinin lidokainden farklı mekanizmalarla oluştuğunu düşündürmektedir (102). Bu etkinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada ise sıçan plantar injeksiyon modelinde termal nosisepsiyonda önemli bir rol oynadığı düşünölen 4-aminopiridin duyarlı potasyum kanallarının etkisi araştırılmış, tramadole 4-aminopiridin eklenmesi analjezik potansiyeli etkilemezken lidokainle oluşan antinosisepsiyonda artış görölmüştür (130). Aynı araştırıcı grubunun yaptığı farklı bir çalışmada sıçan izole siyatik sinirinde 4-aminopiridin ile oluşan bloğa tramadol ve lidokainin etkileri araştırılmış, her iki ilacın da uyarı bloke edici etkiyi artırdığı gözlenmiştir. Her iki ilaç da 4-aminopiridin ile oluşan gecikmiş depolarizasyonu baskılamışlardır. Tramadol uyarılmış hiperpolarize artçı potansiyellerin aktivitesini baskımlarken lidokain tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu bulgulara göre lidokainin Na⁺ kanallarını tramadolden daha etkin bloke ettiği, tramadolün gecikmiş doğrultucu K⁺ kanalları üzerine daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (131). İzole sinir preparatında ortamın kalsiyum konsantrasyonunun artırılması tramadol ile oluşan ileti bloğunun derinliğini artırırken lidokain ile oluşan ileti bloğunu azaltmaktadır. Tramadolun lidokaine benzer fakat daha zayıf ileti bloğu oluşturduğu düşünölmektedir (103). Sıçanlarda intratekal uygulanan tramadolün spinal kordda hem somatosensoryel uyarılmış

potansiyelleri hem de motor nöral iletiyi doza bağılı olarak baskıladığı gösterilmiştir (132).

Sıçan periferik sinir hasarı modelinde yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonlarda lidokainin hiperpolarizasyonu engellediği fakat tramadolün hasarlı sinirlerde lidokain kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (133). Sıçan nöropati modelinde tramadol morfine oranla nöropatik ağrı üzerine daha etkili bulunmuştur. Bu durum monoaminerjik mekanizmaların kronik ağrı üzerine etkileri ile açıklanmaktadır (134). Son iki deneysel çalışma pre veya peroperatif periferik sinir hasarlanma olasılığının yüksek olduğu mikrodissektomi operasyonlarında tramadol uygulamasını desteklemektedir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada tramadolün antinöroseptif etkisinin spinal ve supraspinal düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Tramadolün morfinin etkisinden farklı olarak bazı etkilerini opiat reseptörleri dışında gerçekleştirdiği sanılmaktadır. Spinal A- β liflerinin aktivitesinde değişim görülmemesi tramadolün lokal anestezi etkisinin olmadığı gibi değerlendirilmiştir (135). Tramadol ile oluşan antinöroseptiyon morfin reseptörü olmayan ve normal farelerde denenmiş, analjezinin μ ve α -2 reseptörleri yolu ile gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır (136). Tramadol ile oluşan anti-inflammatuar etkinin araştırıldığı invitro çalışmada tam kan içine eklenen tramadol veya enantiyomerlerinin araşidonik asid metabolizmasını baskılamadığı, etkinin prostanooid sisteme direkt inhibitör etki ile oluşmadığı sonucuna varılmıştır (101).

Yanlışlıkla yapılan intratekal uygulamalarda tramadol ile duyu bozukluğu, geçici veya kalıcı nörolojik hasar gözlenmemiştir. İntratekal 15 mg hiperbarik bupivakain ile birlikte verilen 50 mg tramadol uygulamasından hemen sonra entübasyon gerektiren solunum depresyonu gözlenmiştir (137). Kanseri nedeniyle intratekal kateter takılan bir hastada yanışlıkla spinal aralığa uygulanan 25 mg tramadol tansiyon düşüşü ve taşikardi dışında sırtının orta bölgesinde hissedilen ciddi ağrı ve ağrılı kas spazmlarına neden olmuş, duyu bozukluğu gelişmemiştir (138).

Tramadolün güvenirlilik aralığı yüksek bir ilaç olduğu görülmektedir. İran'da yapılan bir çalışmada tramadol intoksikasyonunun özellikle ilaç alışkanlığı ve mental hastalığı olan genç erişkin erkek popülasyonda sık görülen bir tablo olduğu bildirilmiştir. Bulantı, vertigo, kusma, santral sinir sistemi depresyonu, taşikardi ve

nöbet en sık görülen bulgular olarak belirtilmiştir. Doz 100 ile 14000 mg arasında (1650 mg) değişmektedir. Mortalite oranı %1.75 olarak bildirilmiştir. 5000 mg'dan fazla tramadol alan bir hastada kardiyopulmoner arrest ölüm nedeni olarak belirtilmiştir (139).

Çalışma modelimizde uyguladığımız tramadol infiltrasyonu mikrodiskektomi operasyonundan sonra analjezik tüketimini belirgin ölçüde azaltmıştır. Tramadolün lokal anestezi ve antiinflamatuvar etkisi, hiperaljeziyi baskılaması, olası etki mekanizmaları olarak sayılabilmekle birlikte katkıları konusunda ileride yapılacak çalışmalar yol gösterebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lomber mikrodiskektomi operasyonlarında epidural bölgeye 1mg/kg dozunda uygulanan tramadol HKA isteği ve postoperatif analjezik tüketimini belirgin ölçüde azaltmıştır. Hastaların ilk 24 saatlik peryottaki VAS değişimleri ve postoperatif yan etki profilinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

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

Nöropatik ağrı konusunda yapılan deneysel çalışmalar potansiyel sinir hasarı oluşabileceği düşünülen cerrahi operasyonlarda uygulamanın yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

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, Brasseur L, Lory CCM, Durieux P. Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. La Presse Medikale, 1996: 25(22): 1013-7.
6. Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone İnc., 1993: 485-518.
7. Katz N, Ferrante FM, Nociception in: Postoperative pain management, New York, Churchill Livigstone, 1993: 17-60.
8. Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16(2): 42-43.
9. Erdine S, Yücel A. Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. Ağrı 2004; ek.14:4.
10. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923.
11. Raffa RB, Nayak RK, Liao S, Minn FL. The mechanisms of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6: 485-497.
12. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000; 60: 139-176.
13. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. focus on ketorolac. Drugs 1990; 39: 86-109.
14. Woolf C.J.Evidence for a central component of post injury pain hypersensnivity. Nature 1983; 306:686-88.
15. Erdine S., Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul, 2003; 33-47-261.

16. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA. Ufuk Matbaacılık 1997; 31-53.
17. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, 1998.
18. Cousins M, Wall P.D, Melzack R. Acute and postoperative pain. İn: Textbook of Pain. 3th Ed, New York: Livingstone İnc., 1994: 357-385.
19. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995: 1547-1577.
20. Esener Z. Klinik anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, 2007.
21. Esener Z. Kalça artroplastisi cerrahisinde anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı, 2007.
22. Wall PD, Melzack R. Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone İnc., 1994: 361-385.
23. Kayhan Z, Klinik Anestezi, 2. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997; 463-67, 647-67, 759-78.
24. Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 20-29.
25. Erdine S. Ağrı Nörofizyolojisi. Hipokrat Dergisi. 1996; 53: 9-12.
26. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. American Journal of Medicine 1980; 80: 3-9.
27. 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.
28. Özyalçın NS. Akut Ağrı, Ağrı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005: 37-58, 67-68, 111-14.
29. Sorokin L.S, Wallace M.S. Acute Pain Mechanisms. Surgical Clinics of North America 1999; 79: 213-29.
30. Özatamer O, Alkış N. Anestezi Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 515-530.75.
31. Jamison RN. Clinical measurement of pain. Postop pain management. First ed Churchill, Livingstone 1993; 119-132.
32. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi, Editör: Yegül İ 1993; 19-28.

33. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom 1995; 7: 11-21.
34. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 17-20.
35. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tramadol; an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg, Virginia, USA, 1988; 379.
36. Kenny GNC. Trometamol; a new nonopioid analgesic. British Journal of Anesthesia 1990; 65: 445-47.
37. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, 1998.
38. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. Nobel Tıp Kitabevi 2003; 293-306.
39. Uyar M. Postoperatif Ağrı tedavisi. Galenos 1997; 5: 87-96.
40. Collins JV. Principles of Anaesthesiology. Third Edition, Pennsylvania, Lea&Febiger. 1993: 88-195.
41. Babacan A. Preemptif ve Postoperatif Analjezi. 6. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 2003; 68-72.
42. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık ve Matbaacılık, 1998.
43. Collier CE. Pain Management in the Pacu. In Jacobsen W K Ed. Manual of Post Anesthesia Care. 1th Ed, Philadelphia: W B Saunders Company, 1992; 195-211.
44. Ready BL. Acut Postoperatif Pain. In Miller D Ed. Anesthesia. 4th Ed, United States of America, Churcill Livingstone Inc. 1994; 2327-2344.
45. Ogilvy AJ, Smith G, Nimmo WS. Postoperative Pain. In: Anaesthesia. II.Edi, Oxford, Blackwell Sci Pub,1994: 1570-98.
46. Miller RH. General Principles of Arthroscopy. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Crenshaw AH, VIII: Edi., Missouri , Mosby-Yearbook Inc., 1992: 1769-86.
47. Chirwa SS, MacLeod A, et al. Intraarticular bupivacaine (marcaine) after arthroscopic menisectomy: A randomized double-blind controlled study. Arthroscopy 1989; 5: 33-5.
48. Cook MT. The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. Anaesthesia, 2001; 56(12): 1211-1212.

49. Dokuz Eylül Anestezi Günleri. Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir, 2000.
50. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anaesthesiology. 2nd Ed. London: Appleton and Lange. 1996.
51. Önal SA. Hasta kontrollü analjezi uygulamaları, 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 1999; 11(4): 63-68.
52. Yücel A, Erdine S. Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 144-51.
53. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt. 4. Baskı Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 1998.
54. Işık G. Anesteziyoloji Ders Notları, [http:// med.cu.edu.tr/ anestezi / anestezinot / opioid.htm](http://med.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opioid.htm). 2002.
55. Morgan GE, Mikhail MS. Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2004; 164-169.
56. Esener Z. Klinik Anestezi. 1. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, 1991.
57. Veering BT, Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia, 1th Ed., Rochester: W.B. Saunders Company, 1996.
58. Strichartz GR, Bedre CB. Lokal Anesthetics. Miller RD, Anesthesia 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1994; 489-521.
59. Kayaalp OS. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., 1998.
60. Akerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potent spinal morphine antinociception. Anesth Analg 1998; 67: 943.
61. Erdine S. Ağrının Nörofizyolojisi. 1.Baskı, İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 33-48.
62. James MK, Vuang A, Grizize MK, et al. Hemodynamic effects of GI87084 B, an ultra-short actingmu -opipid analgesic, in anesthetized dogs. J.Pharmacol Exp Ther, 1992; 263: 84 – 91.
63. James MK, Feldman PI, Schuster JV, et al. Opioid reseptör activity of G187084 B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. J Pharmacol Exp Ther, 1991; 259: 712 – 718.

64. Öztekin DS, Öztekin İ, İşsever H, Göksel O, Çınar S. Postoperative Effects of Opioid Analgesics Administered via Continuous Perfusion and Patient Controlled Analgesia after Open Heart Surgery. *Yakugaku Zasshi* 2006 Jul;126(7) : 499-504.
65. Esener Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Ankara: Logos yayıncılık, 2004.
66. Morgan GE, Mikhail MS: Nonvolatil anestezi ajanlar. *Clinical anesthesiology*. 3 th. ed, Morgan G.E. Çev. Tulunay M, Cuhruk H, Günes Kitabevi Ankara 2001; 164-69.
67. Morgan GE, Michael MS: *Clinical Anesthesiology (2.ED)*; Appleton Lange Publisher, Standford, Connecticut. 1996; 211-229.
68. Rafa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JI. 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.
69. 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.
70. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The Pharmacology of Tramadol. *Drugs*, 1994; 47 (1): 3-7.
71. 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.
72. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, 1998; 13: 13-19.
73. Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive threshold in mice. *Pain*, 1997; 72: 325-330.
74. Collart L, Luthy C, Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1993; 35:73.
75. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*. 1996; 53(3): 39-47.

76. 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.
77. Kesrikoğlu A, Duman A, Öğün C. Epidural anestezide bupivakain-tramadol kombinasyonunun bupivakain-fentanil ve bupivakain ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, 2002; 10(2): 105-110.
78. 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.
79. 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.
80. Kovelowski CJ, Rafa 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.
81. 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.
82. Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Ossig J, Sindrup SH. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006; 102: 146-150.
83. Koga A, Fujita T, Todoki T, Kumamoto E. Tramadol produces outward currents by activating μ -opioid receptors in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 602-7.
84. 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.
85. Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol, and its metabolite on glycine, γ -aminobutyric acid A, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesth Analg* 2005; 100: 1400-5.
86. Besseon JM, Vickers MD. Tramadol analgesia, *Drugs*, 1994; 47:1-2.

87. 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.
88. Bianchi M, Panerai AE. Anti-Hyperalgesic effects of tramadol in the rat. *Brain Res*. 1998; 797: 163-166.
89. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yangihara N, Shigametsu A, Shibuya I. Inhibitory effects of tramadol on nicotinic acetylcholine receptors in adrenal chromaffin cells and in *Xenopus* oocytes expressing $\alpha 7$ receptors. *Br J Pharmacol*, 2002; 136: 2007-216.
90. Biamigdale TA, Davidson C, Langford RM, Stanford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, 0-des-methyl tramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anesth*, 1998; 79: 352-356.
91. 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.
92. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 1994; 47: 19-32.
93. Vogel W, Burhchardi H, Sihler K. The effects of tramadol on respiration and cardiovascular function. *Drug Res* 1978; 28: 183-186.
94. Kayaalp Oğuz S. *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, 1990; 1, 2, 3, 1918-1919.
95. Lee, Mc Tavish, Tramadol: A review, *Drugs* 1993; 46(2): 313-340.
96. 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.
97. Özyalçın, Yücel, Erdine, Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anestezi Reanimasyon Mec.* 1993; 52: 207-213.
98. 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.

99. Coetzee, Loggerenberg: Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal histerectomy. *British J. Anestehias* 1998; 81: 510-54.
100. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 978-992.
101. Buccellati C, Sala A, Ballerio R, Bianchi M. Tramadol anti-inflammatory activity is not related to a direct inhibitory action on prostaglandin endoperoxide synthases. *Eur J Pain* 2000; 4: 413-415.
102. Mert T, Güneş Y, Günay I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 68-72.
103. Mert T, Güneş Y, Güven M, Günay I, Özcengiz D. Comparison of nevre conduction blocks by an opioid and local anesthetic. *Eur J Pharmacol* 2007; 439: 77-81.
104. Viel E, Bruelle P, Eledjam JJ. Neurophysiological bases of preventive analgesia. *Can Anesthesiol.* 1994; 42(1): 61-9.
105. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, et al. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-313.
106. Delilkan AE, Vijayan R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Aneathesia* 1993; 48: 328-331.
107. Gürses E, Sungurtekin H, Tomatır E, Balcı C, Gönüllü M. The addition of droperiol or clonidine to epidural tramadol shortens onset time and increases duration of postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2003; 50:2 147-52.
108. Türker G, Gören S, Bayram S, Şahin Ş, Korfalı G. Comparison of lumbar epidural tramadol and lumbar epidural morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated-dose study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 19: 468-74
109. Arıboğan A, Doruk N, Arıdoğan A, Akın S, Balcıoğlu O. Patient-controlled epidural analgesia after urologic surgeries. *Urol Int* 2003; 71: 168-71.
110. Demiraran Y, Kocaman B, Akman RY. A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children B *J Anaesth* 2005; 95: 510-13.

111. Özcengiz D, Gündüz M, Özbek H, Işık G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 459-464.
112. Gündüz M, Özcengiz D, Özbek H, Işık G. A comparison of single dose caudal tramadol, tramadol plus bupivacaine and bupivacaine administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 323-326.
113. Güneş Y, Seçen M, Özcengiz D, Gündüz M, Balcıoğlu O, Işık G. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 557-563.
114. Murthy BVS, Pandya KS, Booker PD, Murray A, Lintz W, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000; 84: 346-9.
115. Prosser DP, Davşs A, Broker PD, Murray A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. *Br J Anaesth* 1997; 79: 293-96.
116. Gündüz M, Özalevli M, Özbek H, Özcengiz D. Comparison of caudal ketamine with lidocaine or tramadol administration for postoperative analgesia of hypospadias surgery in children. *Pediatr Anesth* 2006; 16: 158-163.
117. Choudhuri HA, Dharman P, Kumari N, Prakash A. Comparison of caudal epidural bupivacaine with bupivacaine plus tramadol and bupivacaine plus ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 174-9.
118. Prakash S, Tyagi R, Gogia AR, Singh R, Prakash S. Efficacy of three doses of tramadol with bupivacaine for caudal analgesia in paediatric inguinal herniotomy. *Br J Anaesth* 2006; 97: 385-8.
119. Alhashemi JA, Kaki AM. Effects of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. *Br J Anaesth* 2003; 91: 536-40.
120. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg* 2005; 100: 469-474.

121. Demiraran Y, Ilce Z, Kocaman B, Bozkurt P. Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? *Pediatr Anesth* 2006; 16: 1047-1050.
122. Beyzadeoğlu T, Yılmaz C, Bekler H, Gökce A, Sayın MM. Intraarticular tramadol plus pericapsular incisional bupivacaine provides beter analgesia than intraarticular plus pericapsular incisional bupivacaine after outpatient arthroscopic partial menisectomy. *Knee Surg Sports Tramadol Arthrosc* 2007; 15: 564-568.
123. Alagöl A, Çalpur OU, Kaya G, Pamukçu Z, Turan FN. The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery: a comparison of different intraarticular and intravenous doses. *Knee Surg Sportts Traumatol Arthrosc* 2004; 12: 184-188.
124. 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.
125. Ali M, Khan FA. Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 475-479.
126. Alayurt S, Memiş D, Pamukcu Z. The addition of sufentanil, tramadol or clonidine to lignocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 22-27.
127. Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P, Nouguier P, Dautel G, Girard F, Bouaziz H. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose dependently. *Anesth Analg* 2004; 98: 1172-7.
128. Kesimci E, İzdeş S, Gözdemir M, Kanbak O. Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/ml for axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 736-41.
129. Tsai YC, Chang PJ, Jou JM. Direct tramadol application on sciatic nevve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 1547-51.

130. Mert T, Güneş Y, Günay I. Role of 4-aminopyridine-sensitive potassium channels in peripheral antinociception. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 138-141.
131. Mert T, Güneş Y, Güven M, Günay I, Göçmen C. Differential effects of lidocaine and tramadol on modified nerve impulse by 4-aminopyridine in rats. *Pharmacology* 2003; 69: 68-73.
132. Jou JM, Chu KS, Chen HH, Chang PJ, Tsai YC. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 783-8.
133. Mert T, Güneş Y, Özcengiz D, Günay I, Polat S. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. *Eur J Pharmacol* 2006; 543: 54-62.
134. 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.
135. Carlsson KH, Jurna I. Effects of tramadol on motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 139: 1-10.
136. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacol* 2006; 51: 651-658.
137. Ouro-Bang'na Maman AF, Ahouangbévi S, Chobili M. Respiratory depression after intrathecal injection of tramadol with hyperbaric bupivacaine. *Can J Anaesth* 2006; 53: 1161-66.
138. Baret NA, Sundaraj SR. Inadvertent intrathecal injection of tramadol. *B J Anaesth* 2003; 91: 918-20.
139. Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Addollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases *Human & Experim Toxicol* 2008; 27: 201-205.