



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORAKS CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF
UYGULANAN İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE
TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN
ANALJEZİ VE SOLUNUM PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdullah DEMİRHAN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI
Şubat-2008**

**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORAKS CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF
UYGULANAN İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE
TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN
ANALJEZİ VE SOLUNUM PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdullah DEMİRHAN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, eğitimimde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkıları ile tez çalışmamda yardım ve desteklerinden dolayı sayın Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI'ya teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran değerli Prof. Dr. Nursan TAHTACI, Doç. Dr. Sıtkı Göksu, Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK ÇÖÇELLİ, Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK, Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK ve Uzm. Dr. Rauf GÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince destekleyici ve yol gösterici tutumlarından dolayı Prof. Dr. Levent ELBEYLİ şahsında tüm göğüs cerrahisi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Yaşantımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere beni getiren biricik annem ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşim Meral'e ve biricik oğlum Berat Yılmaz'a teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Abdullah DEMİRHAN

Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
RESİM LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ağrı Mekanizması.....	2
2.2. Postoperatif Ağrının Farmakolojisi ve Tedavisi.....	4
2.3. Değerlendirme Metodları	21
2.4. AC Volümleri ve Spirometri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

ÖZET

TORAKS CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF UYGULANAN İNTRAVENÖZ TRAMADOLÜN VE TRAMADOLE DEKSMEDETOMİDİN İLAVESİNİN ANALJEZİ VE SOLUNUM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Abdullah DEMİRHAN

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI

Şubat 2008, 55 sayfa

Çalışmamızda, toraks cerrahisinde postoperatif tramadol ile tramadol+deksmedetomidinin ağrı kontrolü, sedasyon ve postoperatif pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya elektif toraks cerrahisi olacak ASA I-III, 15-65 yaş grubundaki 30 hasta alındı. Postoperatif dönemde tüm hastalar HKA (hasta kontrollü analjezi) aletine bağlanıp, 400 mg tramadol 100 cc %0.9 SF içine katılarak 50 mg tramadol yükleme dozu verildi ve hastalar rast gele iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (Tramadol grubu) 50 mg yükleme dozu verildikten sonra 0.07ml/saat infüzyon dozu, 10 mg bolus doz ve 20 dk kilitleme süresi ayarlanıp 24 saat gönderildi. Grup 2'ye (deksmedetomidin+tramadol grubu) Grup 1'e ek olarak İV infüzyon olarak deksmedetomidin 1 µg/kg/20dk da gidecek şekilde yükleme dozu gönderildi ve devamında 0.4 µg/kg/sa gidecek şekilde infüzyon olarak 24 saat gönderildi. VAS değeri 5'in altına indiğinde tramadol infüzyon dozu yarıya düşürüldü. Postoperatif dönemde; hemodinamik veriler, kan gazları, ağrı skorları, sedasyon skorları, solunum fonksiyon testi değerleri ile yan etkiler kaydedildi.

Grupların yapılan istatistiksel analizlerinde Grup 2'de ağrı skorlarında 4. ve 8. saatlerde anlamlı azalma, sedasyon skorlarında ise 1., 2., 4. ve 8. saatlerde anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Total tramadol tüketiminde Grup 2'de anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Yan etki olarak ağız kuruluğu Grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grupların solunum fonksiyon testleri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), fakat saatler içinde giderek artan düzeylerde bulundu.

Çalışmamızda, tramadole eklenen deksmedetomidinin başarılı bir ağrı tedavisi sağladığı, tramadol tüketimini önemli derecede azalttığı, solunum fonksiyon testlerini de saatler içinde giderek iyileştirdiği için etkin bir adjuvan olduğunu, ayrıca hastaların daha sakin bir yoğun bakım geçirebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HKA, Deksmetomidin, Tramadol, Toraks Cerrahisi, SFT

ABSTRACT

THE EFFECTS ON ANALGESIA AND RESPIRATORY PARAMETERS OF INTRAVENOUS TRAMADOL AND DEXMEDETOMIDINE ADDED TO TRAMADOL USING POSTOPERATIVELY IN THE THORACIC SURGERY

Dr. Abdullah DEMİRHAN

Residency Thesis; Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI

Feb 2008, 55 pages

In our study, we aimed to compare postoperatively using tramadol with tramadol+dexmedetomidine by the aspects of effects on pain control, sedation and pulmoner functions.

30 patients in status ASA I-III, 15-65 years of age, undergoing elective thoracic surgery were included in the study. At the end of the operation, all patients were connected to the PCA (Patient Controlled Analgesia) device and were dosed with a 50 mg loading dose of 400 mg tramadol adding to 100 cc %0.9 SF and patients were randomly divided into two groups. Group 1 (The tramadol group: Given tramadol 0.07 ml/h with infusion, 10 mg bolus dose and 20 minutes lock-out interval following 50 mg loading dose for 24 hours. Group 2 (The dexmedetomidine+tramadol group): As the same in Group 1, else we administered dexmedetomidine 0.4 µg/kg/h with infusion for 24 hours following 1 µg/kg/20min loading dose.

When the VAS score decreased under 5, the infusion dose of tramadol was reduced to the half amount. In the postoperative period, hemodynamic data, blood gases, pain scores, sedation scores, respiratory function tests and side effects were recorded.

In the statistical analysis, meaningful decrease was found at the pain scores of Group 2 in the 4th and 8th hours and, meaningful increase was recorded at the sedation scores of Group 2 in the 1st, 2nd, 4th and 8th hours ($p<0.05$). Also meaningful reduction was recorded at tramadol consumption of Group 2 ($p<0.05$). And the adverse effect of dry mouth was found in a high rate in Group 2. In two groups ($p<0.05$), respiratory function test values were found lower than preoperatively baseline values ($p<0.05$), but increased incrementally by hours.

In our study we concluded that the addition of dexmedetomidine to tramadol makes a successful pain control, decreases the consumption of tramadol with a valuable amount and makes respiratory function tests better by hours. Therefore we think that dexmedetomidine is an effective adjuvant. And also we expect that the patients will be more comfortable in Intensive Care Unit.

Key words: PCA, Dexmedetomidine, Tramadol, Thoracic Surgery, Respiratory function tests.

KISALTMALAR

AC	: Akciğer
ASA.....	: Amerikan Anestezistler Derneği
DAB.....	: Diastolik Arter Basıncı
ED50.....	: Hastaların % 50 sinde etki eden doz
EKG.....	: Elektrokardiyografi
ETCO2.....	: End-tidal Karbondioksit
FEV1.....	: 1. Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC.....	: Zorlu Vital Kapasite
FRK.....	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
HKA.....	: Hasta Kontrollü Analjezi
İV.	: İntravenöz
İM.....	: İntramusküler
KAH.....	: Kalp Atım Hızı
KC.....	: Karaciğer
MEAK.....	: Minimal Etkin Analjezik Konsantrasyon
NA.....	: Noradrenalin
NSAİİ.....	: Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar
PaCO2.....	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
RSS.....	: Ramsey Sedasyon Skalası
5-HT.....	: Serotonin
SAB.....	: Sistolik Arter Basıncı
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SpO2.....	: Periferik Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SPSS.....	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TEA	: Torakal Epidural Analjezi
VAS.....	: Vizüel Analog Skala
V/Q.....	: Ventilasyon Ve Perfüzyon
VC.....	: Vital Kapasite

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri.....	14
Tablo 2. α_2 Adrenoseptör aktivasyonunun organlar ve dokulardaki fizyolojik cevapları.....	16
Tablo 3. Grupların demografik verileri.....	28
Tablo 4. Grup 1 hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri	30
Tablo 5. Grup 2 hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri	31
Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FEV1 değerleri.....	32
Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FVC değerleri	33
Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FEV ₁ /FVC rleri.....	34
Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların VK değerleri.....	35
Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların VAS değerleri.....	36
Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların RAMSEY değerleri.....	37
Tablo 12. Grup 1' deki hastaların kan gazı değerleri.....	38
Tablo 13. Grup 2' deki hastaların kan gazı değerleri.....	38
Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların total tramadol kullanımı.....	39
Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda görülen yan etkiler.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1. Tramadolün kimyasal yapısı	6
Şekil 2. Tramadolün enantiomerleri	7
Şekil 3. Deksmetomidinin kimyasal yapısı	14
Şekil 4. Alfa ₂ reseptörde Deksmetomidin etkisi	15
Şekil 5. Vizüel Analog Skala (VAS)	22
Şekil 6. Grupların FEV1 değerleri	32
Şekil 7. Grupların FVC değerleri	33
Şekil 8 Grupların FEV1/FVC değerleri.....	34
Şekil 9. Grupların VK değerleri	35
Şekil 10. Grupların VAS değerleri.....	36
Şekil 11. Grupların RAMSEY değerleri	37
Şekil 12. Grupların kan gazı değerleri	38
Şekil 13. Grupların tramadol tüketimi	39
Şekil 14. Gruplarda görülen yan etkiler.....	4

RESİM LİSTESİ**SAYFA**

Resim 1. Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı.....	20
--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Torakotomi sonrası ağrı, solunum fonksiyonlarının azalma sebeplerinden biridir (1). Richardson ve ark. (2) yapmış oldukları bir çalışmada, akut insizyonel ağrının göğüs duvarı mekaniklerini bozduğunu ifade etmişlerdir. Silomon ve ark. (3) bu ağrının, hastalarda göğüs ekspansiyonunun azaltarak, sekresyonların atılamamasına ve bunun da ventilasyon/perfüzyon bozulmasına yol açarak pulmoner komplikasyonlara yol açabileceğini ifade etmişlerdir. Bu hastalarda postoperatif ağrının ortadan kaldırılması, hem solunum fonksiyonlarının hızla düzelmesine hem de komplikasyon görülme oranını azaltarak hastanın mobilizasyonuna katkıda bulunur ve hastanede kalış süresini kısaltır (4).

Postoperatif torakotomi ağrısını gidermek için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları; sistemik ilaç kullanımı ve rejyonel tekniklerdir (5). Rejyonel teknikler, oldukça etkili olmalarına karşın, her zaman uygulanamamaları, beceri gerektirmeleri ve invaziv girişim olmaları nedeniyle çoğu zaman yapılamamaktadırlar. Bu yüzden birçok araştırmacı rejyonel tekniklerin yapılamadığı durumlarda sistemik ilaç kullanımını tercih etmektedir (6-8). Bu amaçla sıklıkla opioidler ve NSAİİ'ler (Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar) kullanılmaktadır. Shulman ve ark. (6) yaptıkları çalışmada opioidlerin solunum depresyonu, derin sedasyon, öksürük refleksinin baskılanması, kaşıntı, musküler rijidite ve bulantı-kusma gibi yan etkilere neden olabileceğini ifade etmişlerdir. NSAİİ'lerin ise major cerrahi sonrasında ağrı tedavisinde tek başlarına yetersiz kalması nedeniyle torakotomi sonrası ağrı tedavisinde yeni ilaçlara ve kombinasyonlara gerek duyulmaktadır (9).

Bu nedenle, çalışmamızda torakotomi sonrası HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) yöntemiyle uygulanan İV (intravenöz) tramadol ve tramadole, İV deksmedetomidin ilavesinin postoperatif analjezi ve solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı mekanizması

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na göre ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyusal ve emosyonel deneyimdir. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (10). Genel olarak akut ve kronik ağrı olmak üzere iki kısımda incelenir.

Akut ağrı; duyusal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik emosyonel ve davranışsal cevapları içerir (10).

Akut ağrıda sinir sistemi genellikle sağlamdır. Ağrıya; travma, cerrahi, akut medikal durumlar veya bir fizyolojik süreç (örn. Doğum) neden olur. Yüz buruşturma ve artmış otonomik aktivitenin işaretleri ve diğer olası zararlı etkiler açıkça görülebilir. Örneğin, hipertansiyon, taşikardi, vazokonstriksiyon, terleme, soluk hızının artışı ve derinliğinin azalması, iskelet kas spazmı, artmış gastrointestinal sekresyon, barsak hareketlerinde azalma, sfinkter tonusunda artma, idrar tutukluğu, venöz staz ve tromboz olasılığı ve muhtemel pulmoner emboli, anksiyete, konfüzyon ve delirium bunlar arasında sayılır (11).

Akut ağrıya verilen segmental ve suprasegmental refleks yanıtlar kas spazmına, hareketsizliğe, vazospazma ve yukarıda tanımlandığı gibi diğer yan etkilere neden olur. Giderilmemiş akut ağrı anksiyete ve uykusuzluğa neden olur, bu da dönüşümlü olarak ağrıyı artırır. Bunların önlenmesi ve giderilmesi diğer tedavilere önemli ölçüde yardımcı olur (11).

Postoperatif ağrı da akut ağrı ile aynı mekanizmalarla oluşmaktadır. Yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda mobilizasyon gecikir. Bu ağrı yaygın olarak solunum fonksiyonlarını da etkiler. Hasarlı bölgelerden gelen uyarılar, istemsiz spinal refleks yanıtlara yol açarak doku zedelenmesinin yakınında olduğu kadar, çevresindeki kas gruplarında da refleks kas spazmına yol açar.

Bu o bölgeyi tespit etme teşebbüsü anlamındaki 'kas tespiti' olarak tanımlanır. Böyle bir yanıt etkin şekilde tedavi edilmezse, azalan tidal hacme ek olarak vital kapasite (VK), fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyonda da azalma meydana gelir. VK, postoperatif dönemde ilk olarak düşen parametredir. Postoperatif ilk 3 saat içinde başlangıç değerinin %40-60'ı kadar düşer. VK'nin düşmesine etki yapan diğer faktörler; anestezinin süresi, diafragmatik hasar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır (10,11). Kas tespiti ayrıca hastanın öksürememesine, sekresyonları temizleyememesine yol açar. Bu da atelektazi, pnömoni ve postoperatif pulmoner ve diğer komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlayarak hastanede kalış süresini uzatır (12).

Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürmenin ve derin solunumun engellenmesi ayrıca küçük hava yollarının kapanmasına ve ventilasyon ile perfüzyon (V/Q eşitsizliği) arasındaki ilişkinin bozulmasına yol açarak intrapulmoner şantlara ve hipoksiye neden olur. Bu değişiklikler postoperatif ilk 2 günde çok belirgindir ve ancak 1 hafta içinde ameliyat öncesi duruma döner (13).

Postoperatif ağrı, kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi sorunlara yol açabilir. Şiddetli ağrı; kalp atım hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisindeki artışlar ile sempatik aşırı aktivasyona neden olur. Bu, kardiyak işte ve miyokard oksijen tüketiminde bir artış yapar. Bu patofizyoloji; yaşlı, kardiyak bir rahatsızlığı olan hastalarda anjina ağrısı ile ilişkili miyokard iskemisi ve hatta miyokard enfarktüsüne yol açabilir (10).

Postoperatif ağrı, gastrointestinal ve genitoüriner sistem üzerine de etki ederek intestinal sekresyonların ve düz kas sfinkter tonusunun artmasına, intestinal motilitenin ise azalmasına neden olur. Bu değişiklikler şiddetli ağrı ve bunun sonucu artmış sempatik aktivite ile ilgilidir. Bunun sonucunda gastrik staz, parolitik ileus ve idrar retansiyonu gelişebilir (11).

2.2. Postoperatif ağrının farmakolojisi ve tedavisi

Postoperatif etkin bir analjezi için uygun analjezik ajanların, uygun dozda ve doz aralığında, hızlı titre edilerek multimodal yöntemlerle uygulanması ve yan etkilerinin tedavi edilmesi gereklidir. Tedavi yöntemleri genel olarak ikiye ayrılır.

- 1.Sistemik analjezi uygulama yöntemleri
- 2.Rejyonel analjezi yöntemleri

2.2.1.Sistemik analjezi uygulamaları

Sistemik olarak postoperatif ağrıyı kontrol etmek için sıklıkla şu ajanlar kullanılır (14);

1. Opioidler
2. Opioid Olmayan Analjezikler
3. Adjuvan Ajanlar

2.2.1.1. Opioid analjezikler

Opioid; vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımını ve beyinde ağrının algılanmasını inhibe ederler. Ağrının patofizyolojisine bakılmaksızın orta ve şiddetli ağrı tedavisinde endikedir (15).

Opioidler etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler (16). Opioid reseptörleri substantia jelatinozada bulunurlar. Bu reseptörler mü (μ), kappa (κ), delta (δ), , sigma (σ) ve epsilon (ϵ)' dur. Bu reseptörlerin de kendi alt grupları vardır. Epsilon reseptörü hormonal etkilerden, mü reseptörü supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık gibi etkilerden, kappa reseptörü spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan, sigma ise disfori ve halusinasyonlardan sorumludur (16).

Opioidler etki güçlerine göre zayıf ve güçlü olarak ikiye ayrılır.

Güçlü opioidler: Alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil, morfin, meperidin, oksikodon, hidromorfon, diamorfin, methadon

Zayıf opioidler: Kodein, hidrokodon, dekstropropoksifen, tramadol

Opioidler fonksiyonel olarak da agonist, kısmi agonist, agonist-antagonist, antagonist olarak gruplara ayrılırlar.

Agonistler: Alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil, morfin, meperidin, oksikodon, hidromorfon, diamorfin, methadon

Kısmi agonist, Agonist-antagonistler: Buprenorfin, butarfanol, nalbufin, pentazosin, ketobemidon, tramadol

Antagonistler: Nalokson, naltrekson (14).

Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma affinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Yağda çözünen opioidlerin önemli miktarları AC (Akciğer)'de tutulur (ilk geçiş tutulumu) ve daha sonra sistemik dolaşıma diffüze olurlar. Opioidlerin birçoğunun biyotransformasyonu KC (Karaciğer)'de olur. Klirensleri KC kan akımına bağlıdır (17).

Opioidlerin sistemlere etkileri:

Santral sinir sistemi: SSS (Santral Sinir Sistemi)'deki reseptörlere bağlanarak analjezi, öfori-disfori, sedasyon, solunum depresyonu, öksürük refleksinin baskılanması, miyozis, kaşıntı, kaslar rijidite ve bulantı-kusmaya neden olurlar. Opioid analjezikler ağrının algılanması ve ona karşı yanıtı değiştirirler. Sedasyon sık görülmesine karşın amnezi oluşturmazlar (14).

Solunum Sistemi: Opioidler ile solunum depresyonu, beyindeki solunum merkezinin doza bağlı inhibisyonu ile oluşur. Solunum merkezinin karbondioksite karşı duyarlılığı azalarak solunum sayısı azalır. Solunum depresyonu öncesi sedasyon ve somnolens gelişimi uyarıcıdır. Solunum sayısı, tidal volüm ve dakika ventilasyonu olmak üzere tüm fazları deprese eder. Opioidin solunum depresyonu oluşturma riski analjezik potansi ve lipofilik özelliği ile doğru orantılıdır. Zayıf opioidlerle (kodein, tramadol) bu olasılık yok denecek kadar azdır (14).

Kardiyovasküler sistem: Periferik vazodilatasyon ve baroreseptör reflekslerin azalmasına neden olarak ortostatik hipotansiyona yol açarlar.

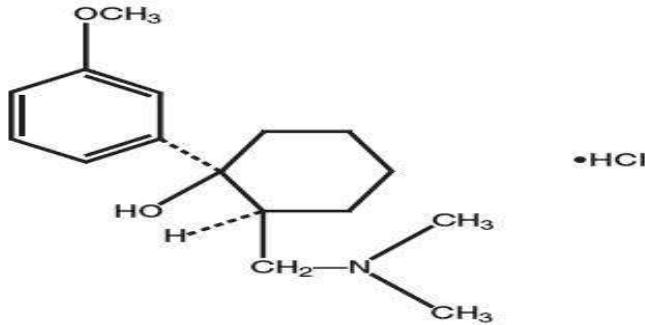
Gastrointestinal sistem: Gastrointestinal motiliteyi azaltarak konstipasyona neden olurlar. Midede motilite, asit salgısı azalır ve mide

boşalması gecikir. Safra kanallarının düz kaslarının kasılmasıyla safra koliğine neden olurlar.

Genitoüriner sistem: Parasempatik blokaj sonucu mesane detrusor kasında gevşeme ile idrar retansiyonu oluşabilir.

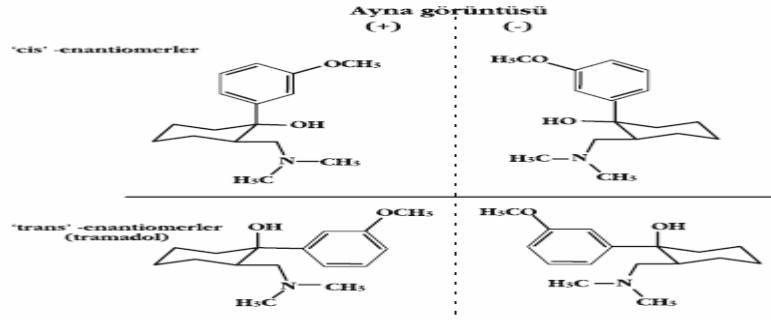
2.2.1.1.a. TRAMADOL

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-kloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (Şekil 1) (18). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alır. Tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (19). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, yan etki olarak daha az yan etki oluşturması, tramadolün orta-şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (20).



Şekil 1. Tramadolün kimyasal yapısı

Tramadol, her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır [(+/-) tramadol]: (+) tramadol, (-) tramadol (Şekil 2). Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) enantiomer ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) enantiomer noradrenalinin geri alım inhibisyonuna yol açmaktadır (19,21). Analjezik etkinlikte (+) enantiomer, (-) enantiomer den 10 kat daha aktiftir (22).



Şekil 2. Tramadolün enantiomerleri

2.2.1.1.a.1. Etki Mekanizmaları

Opioid Mekanizma

Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir (18,19). Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır (19). Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. O-desmetil tramadol metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır .

Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir.

Buna karşın (-) enantiomer NA geri alınımını daha fazla inhibe eder (18,19). Bu monaminlerin geri alınımlarını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (23). Nalokson ile tramadolün analjezik etkisi sadece %31 geri döndürülebilmektedir (18,19).

2.2.1.1.a.2. Etki Mekanizmaları Arasındaki Sinerji

Tramadolün analjezik etkisi, her bir enantiomerin ayrı ayrı sağladığı etkilerin toplamından daha büyüktür. Buna karşın, yan etki bakımından enantiomerlerin birbirleri ile antagonist etkileşim içinde olduğu ileri sürülmektedir (21). Enantiomerlerin bu özelliği, opioidlere has yan etkilerin, tramadolde daha az görülmesine neden olmakta ve tramadolü diğer opioidlere göre daha güvenli kılmaktadır. Ancak 12 yıllık klinik deneyimin sunulduğu bir

derlemede tramadol kullanımında görülen yan etkilerin daha ziyade tramadolün opioid etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (24).

2.2.1.1.a.3. Farmakokinetik

Emilim

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama %70'tir (25). Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu %30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir (26). Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra %100'e ulaşmaktadır. Rektal uygulamada %78 olan biyoyararlanım, intramusküler (İM) uygulamada %100'dür. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir (18,19).

Dağılım

Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçer. Oral ve intravenöz (İV) uygulama sonrası dağılım volümü (Vd) 2.7 l/kg'dır (18,20). Plazmada %20 oranında proteine bağlanır. Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş %0.1'dir (20,27).

Metabolizma

Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır. O-desmetil tramadol metaboliti tek aktif metabolittir ve metabolitinin oluşumu için (O- demetilasyon) sitokrom p450 sisteminin izoenzimi olan spartein oksijenaz (CYP2D6) gereklidir.

Eliminasyon

Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz İV veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5.1 ± 0.8 saat (26,28) iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ 'si 9 saatten fazladır. Günde 4 kez (6 saat ara ile) 100 mg tramadol tedavisinin 48'inci saatinde ana bileşik ve O-desmetil tramadol

metaboliti plazmada yaklaşık 2 kat birikir. Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve O-desmetil tramadol metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Kreatinin klerans<30 ml/dak olan hastalarda toplam günlük tramadol dozu 200 mg'ı (50-100mg/12 saat) aşmamalıdır (20,28,29). Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşla hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma prensibi benimsenmelidir (30). Metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim aktivitesi, çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır (31). Bir yaş üzeri çocuklarda tramadolün farmakokinetik parametreleri sağlıklı genç erişkinlerinkine benzerdir (32).

2.2.1.1.a.4. Sistem Etkileri

Tramadol içerdiği enantiomerlerin kısmen birbirlerini antagonize etmeleri nedeni ile genelde iyi tolere edilir. Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler, baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir (30).

Yapılan çok merkezli bir çalışmada tramadolün emniyeti sınanmıştır. Çeşitli akut ve kronik ağrı sendromlu 3068 hastayı kapsayan bu çalışmada 2502 hastada hiçbir yan etki görülmezken, diğer hastalarda yan etki olarak başta koordinasyon bozukluğu (%6.3) ve bulantı (%5.4) olmak üzere toplam yan etki oranı %16.1 olarak saptanmıştır (33). Tramadol, güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu yönünde değerlendirilmektedir (28,30,34).

Gastrointestinal Sistem

Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile olmaktadır. Tramadolün konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır (20). Oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir (35).

Solunum Sistemi

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Tramadol ve morfinin solunum depresyon etkisi postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. İV 50 mg tramadolün İV 5 mg morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada morfin grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen saturasyonunda belirgin azalma olmamıştır (36). Aynı dozların uygulandığı diğer bir çalışmada ise her iki grupta da transkütan oksijen saturasyonu ve End-tidal Karbondioksit (ETCO₂) değerlerinde fark oluşmadığı ve solunum depresyonu görülmediği saptanmıştır (37). Tramadolün solunum depresyonu oluşturma olasılığının düşük olduğunu gösteren birçok çalışmaya karşın, bildirilen çok az sayıda solunum depresyonu olgusu vardır. Renal yetmezliği olan bir hastada oral uygulama sonrası solunum depresyonu bildirilmiştir (38). Postoperatif dönem bu olasılık için riskli addedilebilir ve özellikle yaşlı hastalar ve yüksek doz dikkat gerektirir (39).

Kardiyovasküler Sistem

Özellikle İV uygulama sonrası periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon nadir de olsa görülebilir. Kısa ve yavaş İV infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenir. Miyokard enfaktüsünde ve angina pektorisde aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir.

Ürogenital Sistem

Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Bu yan etkisi opioid reseptör stimülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisine bağlanmaktadır (40,41).

Santral Sinir Sistemi

Tramadolün yüksek dozda (İV/oral) uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı, konvülsiyon eğilimini düşüren ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar-TSAD, serotonin selektif geri alım inhibitörleri-SSRI) ile beraber kullanımı, hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir (42,43). Bu nedenle epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvülsiyon eğilimini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

Diğer Etkileri

Tramadolün kalıtsal anormalliklere, neoplastik oluşumlara (20,30) ve immün sistem baskılanmasına neden olmadığı, hatta Natural Killer hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 üretimini artırdığı bildirilmiştir (44). Ayrıca hemopoetik sistem üzerine etkisi yoktur. Bu özelliği, klinikte kanser ve kanser dışı ağrının kontrolünde NSAİD'lere tercih edilmesinin nedeni olmaktadır (45). Özellikle riskli hasta grubunda (ileri yaş, ülser anemnezi) ve/veya uzun süre ağrı tedavisi gerektirenlerde gündeme gelen bir çözümdür. Tramadole bağlı anaflaktik reaksiyon oranı da oldukça düşüktür (1/700000) (20).

Aşırı Doz Tramadol

Aşırı doz tramadol alınımında beklenen bulgular, farmakolojik etkinin devamıdır. Yedi zehirlenme merkezinde prospektif olarak yapılan 1 yıllık değerlendirmede (87 olguda) bildirilen en sık yan etkiler; nörolojik (letarji, ajitasyon, sersemlik, konvülsiyon, koma, solunum depresyonu), kardiyovasküler (taşikardi, hipertansiyon) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) sistem bulgularıdır. Orta derecede toksisite durumunda opioid etkilerden çok, hafif serotonin sendromu ile ilgili bulgular (ajitasyon, konfüzyon, taşikardi, hipertansiyon) ön planda olmaktadır (46).

2.2.1.1.a.5. Tolerans, Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık

Bağımlılık ve tolerans

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür (23). Olasılığın 1/100000'den az olduğu bildirilmiştir (43,47). Ayrıca, tramadole tolerans gelişiminin de çok düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (20).

2.2.1.1.a.6. Uygulama Formları ve Uygulama Yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı tablet-100mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak İV-İM (ampul-100 mg), intraartiküler uygulanmaktadır.

Parenteral uygulamada İV dozu 1-2 mg/kg'dir. Yan etkileri (özellikle geçici hemodinamik problemler) azaltmak için, uygulamanın 2-3 dakika gibi bir sürede yavaş yapılması literatürde önerilse de, emniyetli olan 50-100 mg tramadolün

100 ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesidir. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlanabilir. Tramadolün subkütan uygulandığında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (48).

2.2.1.1.a.7. Tramadolün Postoperatif Ağrıda Kullanımı

Tramadol, postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (49). Önceleri postoperatif dönemde 24 saatlik zaman diliminde devamlı İV infüzyon yöntemi ile uygulanmıştır (50,51). Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu yöntemle güçlü opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedenleri olmuştur (52). Akut ağrıda İV tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (50,51). HKA yöntemi ile yapılan bir çalışmada tramadol; petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağlaması ve daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır (53). Son olarak yapılan bir çalışmada HKA ile uygulanan morfin analjezisine tramadol infüzyonunun eklenmesinin postoperatif analjezi kalitesini artırdığı, morfin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (54).

Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda, tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir (50,55,56). Tramadolün analjezik etkinliğinin yeterli olması, solunum depresyonu ve hipoksi riskinin azlığı toraks cerrahisinde de kullanımına yol açmıştır (57,58).

Buna karşın bulantı, kusma gibi vital olmayan yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanan bu yan etkiler (bulantı %30-33, kusma %10-15) son yıllardaki çalışmalarda daha düşük (%19) bulunmuştur (59,60).

2.2.1.2. Opioid Olmayan Analjezikler (13)

Asetaminofen ve NSAİ ilaçları içerir. Bu ilaçlar hafif-orta şiddetteki ağrıda tek başlarına, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak için kullanılır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler.

2.2.1.3. Adjuvan Ajanlar

Ağrı patofizyolojisinde, diğer ilaçların etkilerini potansiyalize eden ve yan etkilerini azaltan ilaçlara adjuvan analjezik, sekonder analjezik veya koanaljezikler denir. Bunlar başlıca; ketamin, antidepresanlar, antikonvulzanlar, lokal anestezipler, α_2 adrenerjik agonistler (klonidin, deksmedetomidin), kortikosteroidler, bifosfonatlardır.

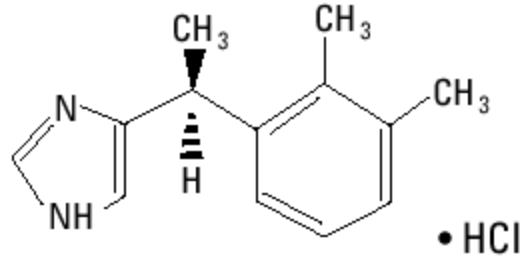
α_2 agonistler etkilerini, beyin sapında ve vazomotor merkezdeki presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerini aktive ederek ve vazomotor merkezi inhibe ederek gösterirler (61-64). Bu grup içinde apraklonidin, klonidin, deksmedetomidin, α -metilnoradrenalin vardır. α_2 reseptörler, α_1 reseptörlerin aksine büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiştir. Bu adreno reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu da kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla, α_2 reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ek olarak, vasküler düz kas vazokonstrüksiyonu oluşturan postsinaptik α_2 reseptörler içerir. Daha da önemlisi, SSS'deki postsinaptik α_2 reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır. Bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (65).

2.2.1.3.a. Deksmetomidin

α_2 agonistlerinden olan deksmedetomidin imidazol bileşiği olup, sedatif, analjezik, anksiyolitik, hipnotik, anestezi ajan kullanımı azaltıcı ve sempatolitik etkili bir ajandır. 1999'un sonlarında deksmedetomidinin ABD'de kullanılması onaylandı. Deksmetomidin, bir α_2 agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş uygulamalarda α_2 selektif etki görülür. Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda α_1 ve α_2 etkiler bir arada görülür.

β adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur.

Deksmedetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 236.7'dir; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir.



Şekil 3. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı (66)

2.2.1.3.a.1. Tablo1. Deksmedetomidinin farmakokinetik özellikleri (67)

Deksmedetomidin, aşağıdaki tabloda bulunan farmakokinetik özellikleri göstermektedir:

Tablo 1. Deksmedetomidinin farmakokinetik özellikleri

Dağılım yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$)	6 dakika
Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$)	2 saat
Kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss})	118 litre
Klirens	39 L/saat
Proteine bağlanma	%94 (albumin, α_1 glikoprotein)

2.2.1.3.a.2. Deksmedetomidinin Metabolizması ve Atılımı

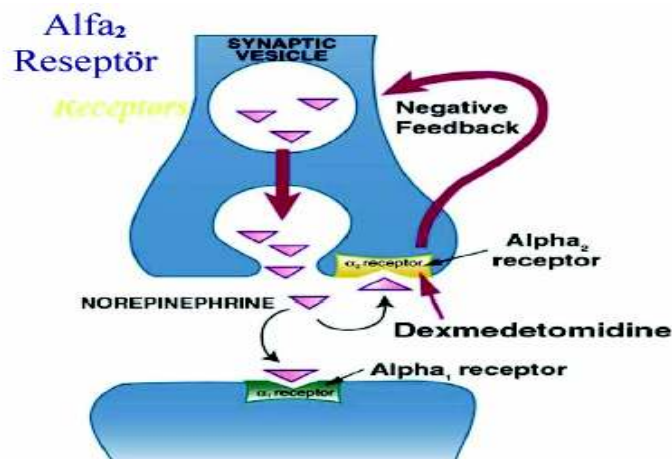
Karaciğerde N-glukuronidasyona, alifatik hidrosilasyona ve N-metilasyona uğrar. CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidrosilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşur. N-metilasyonu sonucu 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil-O-glukuronid türevleri oluşur. Deksmedetomidinin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak önemsenmeyecek kadar az oral biyoyararlanımı vardır. Subkutan veya intramuskuler uygulamada deksmedetomidin hızla emilir ve 1 saatte pik değere ulaşır. %95 oranında serum albumin ve α_1 glikoproteine bağlanır. %95 idrar ve %5 feçes yolu ile atılır.

2.2.1.3.a.3. Deksmetomidinin Farmakodinamik Özellikleri

α_2 adrenoreseptörler SSS, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır.

Postsinaptik α_2 adrenoreseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar.

α_2 adrenoreseptörlerin bilinen 3 alt grubu vardır: α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . Bu alt grup reseptörler, G protein bağlantılı reseptörlerdir. Hücresel düzeyde tüm alt grup reseptörler Gi/Go sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını inhibe ve potasyum kanallarını hiperpolarize ederler (68,69).



Şekil 4. Alfa₂ reseptörde deksmedetomidin etkisi

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik yerleşimi ile ilgilidir. Yapılan bir araştırma, norepinefrin salınımını regüle eden otoresptörlerin büyük çoğunluğunun α_{2A} alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (70).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik α_2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu, norepinefrin salınımını inhibe eder (71). SSS'ndeki postsinaptik reseptörlerin α_2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile KAH'nı azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki α_2 adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (72,73).

Kan damarındaki periferik α_{2B} reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif α_{2A} ve α_{2B} agonistlerinin hızlı enjeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak sistemik vasküler rezistans artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçicidir.

Tablo 2. α_2 Adrenoseptör Aktivasyonunun Organlar Ve Dokulardaki Fizyolojik Cevapları

Lokalizasyon	Cevap
Presinaptik	Substans P, Dopamin, Serotonin, Asetilkolin ve Norepinefrin salınımının durdurulması (inhibe edilmesi)
Beyin ve omurilikte pre ve /veya postsinaptik	Nöronal ateşlemenin inhibisyonu. Hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi, midriyazis.
Damar ve düz kaslar	Kontraksiyon
Trombositler	Agregasyon
Gastrointestinal kanal	Salivasyonda azalma, mesane motilitesinde azalma
Endokrin Pankreas β hücreleri Hipotalamus	İnsulin salınımında azalma Anterior hipofizden GHRH salınımında artış.
Yağ dokusu	Lipolizin inhibisyonu
Böbrek	Renin salınımında azalma, glomeruler filtrasyonda artma, Na^+ ve H_2O sekresyonunda artma
Göz	İntraoküler basınçta azalma.

2.2.1.3.a.4. Deksmetomidinin Farmakolojik Etkileri

Santral sinir sistemine Etkisi

α_2 adreno reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Deksmetomidin ile serebral kan akımında azalma saptanmıştır (74).

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Deksmetomidin, doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarında azalma ile KAH ve kan basıncında azalmaya yol açar. Buna rağmen deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu kan basıncında ani bir artışa sebep olur. Bu olay düz kaslardaki periferel α_2 adreno reseptörlerin aktive olması ile oluşan vazokonstriksiyona bağlıdır. Kan basıncındaki bu artma KAH'nda %25 azalma ile beraberdir (75-77). Myokardiyuma direkt bir etkisi yoktur.

Solunum Sistemine Etkisi

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO₂'yi az miktarda artırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziklere göre önemli bir avantajdır (78). Yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin klinik olarak önemli bir respiratuar depresyon meydana getirmediği gözlemlenmiştir (79). Belleville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, opioid Mü reseptörlerinin aksine, santral ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde α_2 reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO₂'de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır (78,80). Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikle dakika ventilasyonunda bir azalma ve PaCO₂'de bir artış olmuştur. Deksmetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PaCO₂'deki maksimal artış 41.9 mmHg'dan 46.1 mmHg'ya başlangıçtan 10 dak. sonra çıkmış (p<0.05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60.dak.'dan sonra meydana gelmiştir (8.7 lt/dak.- 6.3 lt/dak, p<0.05) (78).

Sedatif, Anesteziye Yardımcı ve Analjezik Etkileri

Deksmedetomidinin sedatif ve hipnotik etkileri, locus coeruleusa, beyindeki predominant nonadrenerjik nukleuslara ve SSS'deki uyanıklığı düzenleyen önemli bölgelere atfedilmektedir. Son zamanlardaki tecrübelerde, deksmedetomidin doza bağlı hipnotik cevaba neden olmaktadır (76,77).

Deksmedetomidin ile yapılan bir çalışmada lokal anestezi altında hastalarda uygun sedasyon ve analjezi sağlandığı bildirilmiştir (81).

α_2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (82,83). Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (84).

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur (78,85,86).

Genel anestezi alan hastalarda uygulanan mizaç durumu profili sorgulamasında veya visual analog skala (VAS) ile değerlendirilen hastalarda deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. (87)

Diğer Etkiler

Deksmedetomidinin postoperatif titremeyi azalttığı (85,88), intraokuler basıncı azalttığı (89,90), salivasyonu azalttığı (89,90), doza bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivitesini ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden arttırdığı (91) yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.

Santral ve periferik sempatolitik aktiviteye sebep olur. Deksmedetomidin α_2 reseptörlere klonidine göre 8 kez daha fazla bağlanır. Daha kısa sürede etki eder. İstenmeyen hemodinamik sonuçlardan kaçınmak için ilacın bolus yükleme dozunu 20 dakikada yavaş olarak vermek gerekir. Bu da kalp atımı ve kan basıncında minimal düşüşe ve minimal solunum depresyonuna neden olmaktadır. 24 saati geçen infüzyonlarda güvenilirlik ve etkinlik değerlendirilmemiştir.

2.2.1.3.a.5. Yan etkileri

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı ve ağız kuruluğudur. Deksmedetomidin karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmedetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenirliliği ve etkinliği açıklanmamıştır (92).

2.2.1.a.Sistemik analjezi uygulama yolları

Sistemik olarak ilaçlar en sık intramusküler (İM), intravenöz (İV), subkutan, rektal ve oral uygulama yollarıyla verilir.

Intravenöz uygulama: Oral veya IM uygulamaya göre daha hızlı MEAK`a ulaşılmasına olanak sağlar. Aralıklı bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Aralıklı uygulamada plazma konsantrasyonunda dalgalanmalar olabilir. İnfüzyon ise bu dalgalanmaları önler, kişisel titrasyonu kolaylaştırır. Titre edilmiş yükleme dozu sonrasında, idame dozunda infüzyon uygulaması ile etkin analjezi sağlanabilir. Etkinin hızlı başlaması ile anksiyete ve emosyonel etkiler azalır (14).

2.2.1.b. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Yöntem ilk kez 1968 yılında Sechzer tarafından tanımlanmış, ilk ticari alet "Cardiff palliator" ise 1976 yılında klinik kullanıma sunulmuştur. Kişiler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların etkisini minimize etmek ve ilaçların istenmeyen yan etkilerini azaltmak için; önceden doktor tarafından ayarlanmış düşük dozda analjezik ajanı, hastaların ağrı duyduğunda butona basarak kendisinin titre etmesi prensibine dayanır. Yöntemin başarısı nasıl kullanıldığına, hastanın kooperasyonu ve yöntemi anlamasına bağlıdır.

Intravenöz HKA`de hastanın ağrısı azaldığında düğmeye basması da azalacak, ilacın kan konsantrasyonu yükseldiğinde ise hasta düğmeye basmadığı için plazma konsantrasyonu düşecektir. Bu bir negatif feedback kontrol mekanizması gibi etki gösterir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltması nedeniyle bugün birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır (93).

Temel avantajları; otonomi, uygulamada gecikme olmaması, yüksek etkinlik ve enjeksiyon ağrısının olmamasıdır. İntravenöz HKA'de solunum depresyon riski düşüktür ve solunum mekaniklerini etkilemediği gösterilmiştir (94). Aralıklı İM opioid uygulamasında ise solunum depresyon riski %0.9 olarak bulunmuştur (95). İleri yaş, uyku apne sendromu, obezite, kafa travması, böbrek yetmezliği, hipovolemi, yüksek bolus doz solunum depresyon riskini artırır(96).

2.2.1.b.1. HKA' de kullanılan kavramlar:

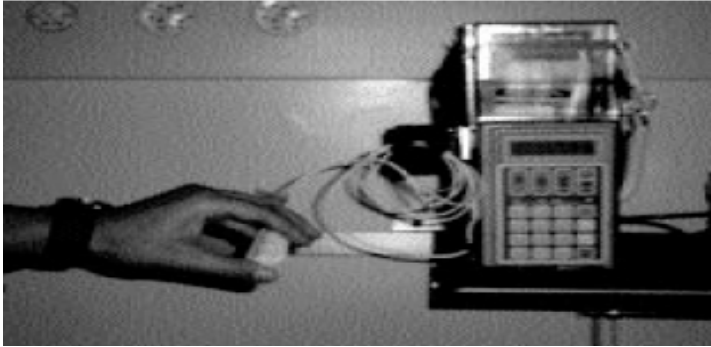
Yükleme Dozu (Loading Dose): Hasta kontrollü analjezi cihazı çalıştırıldığında, hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik miktardır.

Bolus Doz (Demand Dose): Hastanın cihaza bağlı bir düğmeye basması sonucu, belli aralıklarla kendisine verebildiği analjezik dozudur.

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time): Hastanın en son aldığı dozun etkisi ortaya çıkana kadar, cihazın hastanın isteklerine yanıt vermediği dönemdir.

Limitler: Emniyeti sağlamak için kullanılır. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler.

Bazal İnfüzyon: Bolus doza ek olarak hastaya sürekli infüzyon şeklinde düşük doz analjezik verilmesidir. Yeni hasta kontrollü analjezi cihazlarında sabit hızlı infüzyon, infüzyon+bolus ve bolus+istek sayısına göre artırılabilen infüzyon hızı seçenekleri vardır (93).



Resim 1. Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı

2.2.1.b.2. HKA kontrendikasyonları

- Hastanın reddetmesi
- Psikiyatrik hastalar
- İlaç bağımlılığı hikâyesi
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar

- Deneyimsiz sağlık personeli
- Allerji hikâyesi

HKA uygulama yolları; genel olarak İ.V., İ.M., Epidural, Transdermal olarak uygulanır (93).

2.2.1.b.3. HKA' de kullanılan ajanlar

- Opioidler

Morfin, Fentanil, Petidin, Metadon, Hidromorfon, Nalbufin, Sufentanil, Butorfanol, Buprenorfin, Tramadol

- Lokal Anestezikler: Lidokain, Bupivakain, Ropivakain (14)

2.2.1.c. Multimodal analjezi

Değişik etki mekanizmasına sahip iki veya daha fazla analjezik ajan ve analjezik yöntemlerin kombine edilmesi olarak tanımlanan “multimodal analjezi yöntemi”, additif veya sinerjistik etki sağlayarak kullanılan ajanların doz gereksiniminin ve yan etkilerinin azalmasına ve analjezik etkinliğin artmasına sebep olur.

Multimodal analjezide ağrı iletimi çeşitli düzeylerde engellenmektedir. Bu amaçla opioidler, NSAİ'lar, periferik sinir blokları ve santral sinir blokları kullanılarak daha etkin analjezi sağlanabilir. Yeterli analjezi sağlanmasıyla vücut fonksiyonlarının geri dönüşü hızlanmaktadır (11).

2.2.2. Rejyonel Analjezi Yöntemleri

Rejyonel analjezi yöntemleri arasında: epidural katater uygulaması, paravertebral blok, interkostal blok, kriyoanaljezi, interplevral analjezi ve TENS (transkutanöz-elektrik stümilasyonu) gibi uygulamalar sayılabilir.

2.3. Değerlendirme Metodları

2.3.1 Vizüel Analog Skala

Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Çizginin iki ucunda sübjektif kategorinin iki ekstrem tanımlayıcı kelimesi bulunur (ağrı yok, olabilecek en kötü ağrı, ya da hayal edilebilen en kötü ağrı) (Şekil 5). Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere çizgiyi kesecek şekilde işaret koyması söylenir. İşaret koyamayacak kadar düşkün veya yaşlı hastalarda, bir kalem VAS'ın en düşük düzeyinden diğer

ucuna doğru ilerletilirken hastanın başı ile onayladığı noktaya işaret konularak hastanın ağrı şiddeti ölçülebilir (98,99).



Şekil 5. Vizüel Analog Skala (VAS)

2.3.2. Ramsey Sedasyon Skalası

Uyanıklık düzeyini ve uyku düzeyini tespit etmeye yarar. Bulgular puanlandırılarak bir skor bulunur. Bu skora göre hastanın sedasyon seviyesi tespit edilmiş olur (100).

Puanlama;

Hasta sinirli, ajite ve/veya huzursuz	1
Hasta koopere, oryante ve sakin	2
Hasta sadece emirlere yanıt verir	3
Hasta uyur, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen yanıt verir	4
Hasta uyur, glabellaya vurma veya yüksek sese yavaş yanıt verir	5
Hasta hiç yanıt vermez	6 şeklinde yapılır.

2.4. AC Volümleri ve Spirometri

AC volümleri solunum fizyolojisi ve klinik pratikte önemli parametrelerdir (101). Spirometre ile VK, FVC gibi akciğer kapasitelerinin ve FEV1 ölçülmesi bize akciğer fonksiyon bozukluğunun tanısı ve derecesinin belirlenmesinde faydalı olur (102).

1.Vital kapasite (VC): Maksimum inspirasyondan sonra derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. Normal değeri ortalama 60-70 ml/kg'dır.

2. Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla akciğerlerden dışarı atılabilen gaz volümüdür. Normal kişide VK'den en fazla 200 ml daha azdır.

3. 1.saniyede zorlu ekspirasyon volümü (FEV1): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun ilk bir saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. AC'in ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür

2.4.1.Spirometri

AC fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan temel test yöntemi, spirometrik incelemedir (103). Spirometri, zorlu ekspirasyon ve inspirasyon esnasında dinamik akciğer volümlerini ve kapasitelerini ölçer ve AC'in ne kadar etkin dolduğunu ve boşaldığını ve bunun için harcanan zamanı gösterir (104). Spirometri, analjezik etkinliği objektif olarak gösterir (105).

2.4.1.1.Spirometri nasıl yapılır?

Spirometri en iyi hasta otururken yapılır. Hasta:

-Ağızlığı dudaklarının arasına alır. Burun mandalı yerleştirilir ve kaçak olup olmadığı kontrol edilir.

- Derin bir inspirasyon yapar.

-AC tamamen boşalana kadar olabildiğince zorlu ve hızlı ekspirasyon yapar (101).

-Tekrar nefes alarak rahatlar.

-Manevra, en az üç kere tekrarlanmalıdır.

Ekspirasyon, çıkarılabilecek hiç hava kalmayana kadar devam etmelidir ve en az 6 saniye sürmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, etik kurulu onayı alınarak planlandı.

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından posterolateral midtorasik insizyon ile elektif AC cerrahisi uygulanacak, 15-60 yaş arası olan ve Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) I-II risk grubunda bulunan 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Hastalar Grup 1 (Grup T: Tramadol grubu) (n=15) ve Grup 2 (Grup TD: Tramadol+deksmedetomidin grubu) (n=15) olarak randomize iki gruba ayrıldı.

15 yaş altı, 65 yaş üzeri, ileri derece kalp rahatsızlığı, böbrek rahatsızlığı, epilepsi ve konvulziyon öyküsü, antidepresan ilaç kullanımı, karaciğer hastalığı olan, nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, diyabetik olan hastalar, total pnömektomi yapılan, pO₂ değeri 60 mmHg'nin altında olan hastalar, çalışma sırasında ventilatör ihtiyacı olan hastalar, bu iki ilaca karşı bilinen alerjisi olan hastalar, koopere olamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalardan hiçbirine premedikasyon uygulanmadı.

Hastalara cerrahiden bir gün önce, yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verilip yazılı onayları alındı. Hastalara hasta kontrollü analjezi (HKA) pompasının (Abbott Pain Management Provider, Donegal, Ireland) kullanılması, portabl cihaz ile basit bir spirometri uygulanması ve postoperatif dönemde ağrı şiddetini değerlendirecekleri VAS puanlama sistemi anlatıldı. VAS cetveli ile hastaların ağrılarını 0 ile 10 puan arasında değerlendirmeleri istendi (0 puan hiç ağrı yok, 10 puan dayanılmaz ağrı olarak tarif edildi). Hastaların dermografik verileri kaydedilerek, portabl spirometri aleti (MIR Spirobank, Italy) ile SFT yapıldı. Hastaların zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV₁), FEV₁/FVC ve vital kapasite (VC) değerleri kaydedildi. Ayrıca hastalara 3 lt/dk'dan oksijen verilirken femoral arterden alınan kanın, kan gazı ölçümleri yapılarak değerleri kaydedildi.

Operasyon odasına alınan hastalara standart DII derivasyonundan elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) monitorizasyonu (Siemens SC 7000 monitörü ile) uygulandı ve değerler kaydedildi.

Hastalara antekubital bölgedeki uygun bir venden 18 G intraket takılarak %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. Hastalara 3 dakika %100 O₂ ile preoksijenasyon uygulanmasından sonra 2 mg/kg propofol (Propofol %1, Fresenius Kabi, Hamburg) ve 1 µg/kg remifentanil yükleme dozu (Ultiva 5mg, Glasko Smitt Kline, İtalya) verilmesini takiben kirpik refleksinin kaybolmasından sonra İV vekuronyum bromid (Norcuron, Organon, Holland, 0,1 mg/kg) ile kas gevşemesi sağlandı. Tek AC ventilasyonu için bütün hastalar 37 French çift lümenli tüp (Tyco, Mallinckrodt, Broncho-Cath, Ireland) ile entübe edildi ve mekanik ventilasyona başlandı. Fiberoptik bronkoskop ile göğüs cerrahları tarafından tüp pozisyonu doğrulandı. Santral venöz kataterizasyon, operasyonun yerine göre sağ ya da sol internal juguler venden yapıldı. İnvaziv kan basıncı monitorizasyonu ve kan gazı analizi için uygun radial arter seçildi. Elin kanlanmasında kollateral dolaşımın yeterliliği Allen testi ile değerlendirildikten sonra dominant olmayan koldaki radial artere 20 G kanül yerleştirildi. Arteriyel basınç invaziv yöntemle ölçüldü. Bütün hastalara idrar sondası takıldı ve idrar çıkışı takip edildi. Hastalar lateral dekübitus pozisyonuna alındıktan sonra fiberoptik bronkoskop göğüs cerrahları tarafından tekrar tüp pozisyonu doğrulandı. Genel anestezi idamesinde; %50 O₂, %50 hava karışımı içerisinde, %1-2 konsantrasyonda sevofluran kullanıldı.

Hastalara remifentanil 5 µg/kg/dk'dan infüzyona başlanıp kan basıncı ve kalp hızına göre doz düzenlendi. Hastalara 0.04 mg/kg başlangıç dozunu takiben 15-20 dakikada bir 0.01 mg/kg'lık ilave vekuronyum bromid dozları uygulandı.

Sevofluran uygulaması, cilt suturasyon işlemi bitiminden 3 dk önce durduruldu. Remifentanil infüzyonu operasyon bitiminden 20 dk önce durduruldu. Operasyon bitiminde rezidüel nöromuskuler blok 0.06 mg/kg

neostigmin (Neostigmin, Adeka) ve 0.02 mg/kg atropin (Atropin, Biosel,) ile antagonize edildi. Spontan solunum yeterli olduğunda hastalar ekstübe edildi ve yakın takip için, herhangi bir sorun olmadığı takdirde, yoğun bakım ünitesine alındılar.

Operasyondan çıkan hastalar yoğun bakımda tekrar monitörize edildi. Yüz maskesi ile 3-5lt/dk'dan O₂ verildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları operasyon sırasında konulan arteriyel kanülden takip edilerek veriler kaydedildi. Ayrıca nabız hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu da kaydedildi. Tüm hastalara HKA (hasta kontrollü analjezi) aletine bağlanıp, 400 mg tramadol (Contramal, Abdi İbrahim) 100 cc %0.9 SF içine katılarak 50 mg tramadol yükleme dozu verilmesi planlanarak hastalar rastgele iki gruba ayrıldı.

Postoperatif 0., 6., 12. 18. saatlerde arteriyel kan gazlarının ölçümleri, operasyon sırasında konulan radyal kanülden alınarak yapıldı.

Grup 1'e (Tramadol grubu) 50 mg tramadol yükleme dozu verildikten sonra, 4 mg/cc olarak hazırlanan tramadol; 0.07ml/kg/sa ten infüzyon, 10 mg bolus doz ve 20 dk kilitleme süresi olarak ayarlanıp 24 saat gönderildi.

Grup 2'ye (Tramadol+deksmedetomidin grubu) Grup 1'e ek olarak İV infüzyon olarak deksmedetomidin (Precedex, Abbott) 1 µg/kg/20dk da gidecek şekilde yükleme dozu ve devamında 0.4 mcg/kg/sa gidecek şekilde 24 saat gönderildi. VAS değeri 5'in altına indiğinde, tramadol infüzyon dozu yarıya düşürüldü. Her iki grupta da 24 saat sonunda HKA ile total tramadol kullanım miktarlarının ve İV total deksmedetomidin kullanım miktarlarının kaydedilmesi planlandı.

Analjezik etkinliğin değerlendirilmesi için 0., 1., 2., 4., 8., 16., 24. saatlerde VAS değerlendirilmesi yapıldı. VAS cetveli ile hastaların ağrılarını 0 ile 10 puan arasında değerlendirmeleri istendi (0 puan hiç ağrı yok, 10 puan dayanılmaz ağrı olarak tarif edildi). Postoperatif ağrı skorları kaydedildi.

Postoperatif 0., 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde kalp atım hızı (KAH), SpO₂, solunum hızı değerleri ve radyal kanülden intraarteriyel olarak ölçülen sistolik arter basıncı (SAB) ile diastolik arter basıncı (DAB) değerleri kaydedildi.

Portabl monitor ile postoperatif 2., 6., 12. ve 24. saatlerde spirometre ile SFT (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, VC) yapılarak değerler kaydedildi. SFT yapılırken hastalarda oturur pozisyon tercih edildi.

Bulanti, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu gibi yan etkiler olduğunda kaydedildi.

Hastalarda bulanti, kusma geliştiğinde metoklopramid (Primperan, Biofarma) verilmesi, anaflaktik veya allerjik reaksiyon geliştiğinde temel yaşam desteği sağlanıp, İV metil prednizolon 1 mg/kg dozunda (Prednol-L, M.Nevzat) ve antihistaminik feniramin maleat'ın (Avil, Sandoz) İV uygulanması planlandı. Hastalarda bradikardi (nabız 50/dk altı) gelişirse 0.5 mg atropin, hipotansiyon gelişirse (giriş tansiyonunun %20'nin üzerinde azalması) 1 amp. efedrin 10 cc SF ile sulandırılıp 2 cc (10 mg) İV yapılarak beraberinde 5 ml/kg %0.9 SF ile İV sıvı replasmanı uygulanması planlandı.

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Deneklerin gruplar arası karşılaştırılmasında independent-samples T testi ve grup içi değerlendirmelerde paired-samples T testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 . BULGULAR

Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların demografik verileri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	GRUP 1	GRUP 2
Hasta Sayısı (n)	15	15
Yaş (yıl)	41.40 \pm 15.70	44.93 \pm 13.25
Cinsiyet (K/E)	13/2	9/6
Boy (cm)	1.60 \pm 0.58	1.62 \pm 0.70
Kilo (kg)	66.06 \pm 18.53	68.80 \pm 13.91
ASA (I / II)	1/14	2/13
Operasyon		
▪ Lobektomi	6	3
▪ Kistektomi	5	7
▪ Diğer	4	5

Hemodinamik veriler

Postoperatif dönemde gruplar arası yapılan karşılaştırmada, Grup 2'de SAB'ları 2., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). DAB'ları ise 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Ayrıca OAB'ları da 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4,5).

Grup içi karşılaştırma yapıldığında Grup 1'de; SAB ve DAB'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup 2'de; preoperatif değere göre 0. saatte yüksek, 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 20., 24. saatlerde

anlamli olarak d̄ş̄k bulundu. DAB'larında preoperatif değere ḡre 0. saatte ȳksek, 1., 4., 8., 12. 16., 20. ve 24. saatlerde anlamli olarak d̄ş̄k bulundu ($p<0.05$).

Gruplar arası yapılan istatistiksel analizde Grup 2'de KAH'ları 2., 4., 6., 8., 16. ve 20. saatlerde anlamli d̄ş̄k bulundu ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmada Grup 1'de preoperatif değere ḡre 2., 4., 6., 16. ve 20. saatlerde istatistiksel olarak anlamli ȳkseklik bulundu ($p<0.05$). Grup 2'de ise KAH'da 0. saatte ȳksek, 4. ve 6. saatler anlamli d̄ş̄k bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4,5).

Gruplar arası karşılaştırmada solunum sayısı Grup 2'de 4. ve 6. saatlerde anlamli d̄ş̄k bulundu ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmada, Grup 1'de solunum sayısı preoperatif değere ḡre 0., 1., 2., 4. ve 6. saatlerde anlamli olarak ȳksek bulundu ($p<0.05$). Grup 2'de ise 0., 1., 2. saatlerde ȳksek, 6. saatde anlamli olarak d̄ş̄k bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4,5)

Postoperatif d̄nemde hastaların hiç birinde SpO_2 95'in altına d̄şmedi.

Tablo 4. Grup 1 hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)	KAH	Sol. Hızı
Preop.	126.80 \pm 14.89	76.06 \pm 13.75	92.86 \pm 14.02	77.80 \pm 5.57	18.86 \pm 2.03
0.saat	133.40 \pm 27.75	78.20 \pm 16.54	96.66 \pm 18.18	85.86 \pm 18.37	30.00 \pm 8.54 [#]
1.saat	120.86 \pm 27.7	71.40 \pm 12.98	88.00 \pm 15.32	85.86 \pm 16.92	28.93 \pm 10.74 [#]
2.saat	123.00 \pm 18.28	72.53 \pm 11.90	89.40 \pm 13.35	87.53 \pm 18.63 [#]	27.86 \pm 10.60 [#]
4.saat	124.93 \pm 27.75	80.53 \pm 12.51	95.26 \pm 13.07	85.06 \pm 13.06 [#]	26.46 \pm 9.17 [#]
6.saat	123.93 \pm 18.18	76.60 \pm 12.23	92.46 \pm 13.01	84.60 \pm 11.39 [#]	22.66 \pm 6.17 [#]
8.saat	121.00 \pm 15.05 [#]	75.13 \pm 10.06	90.53 \pm 10.19	75.53 \pm 23.29	22.46 \pm 9.92
12.saat	124.73 \pm 16.52	77.86 \pm 13.39	93.53 \pm 13.29	81.00 \pm 10.35	18.40 \pm 4.15
16.saat	127.26 \pm 17.16	78.13 \pm 10.64	94.46 \pm 11.61	87.93 \pm 10.43 [#]	19.80 \pm 6.15
20.saat	123.80 \pm 15.18	73.33 \pm 9.48	90.13 \pm 8.95	87.33 \pm 8.29 [#]	19.86 \pm 4.85
24.saat	125.06 \pm 15.09	74.93 \pm 6.75	91.53 \pm 8.02	82.00 \pm 10.38	18.60 \pm 4.53

Grup içi p<0.05 için #

Gruplar arası p<0.05 için *

Tablo 5. Grup 2 hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)	KAH	Sol. Hızı
Preop.	128.60 \pm 10.61	73.73 \pm 13.11	91.93 \pm 11.56	74.66 \pm 5.80	19.73 \pm 2.18
0.saatt	139.86 \pm 22.08 [#]	78.53 \pm 10.78	98.86 \pm 13.13 [#]	87.20 \pm 18.35 [#]	31.00 \pm 8.17 [#]
1.saatt	111.73 \pm 18.81 [#]	65.13 \pm 12.92 [#]	80.60 \pm 13.20 [#]	74.13 \pm 16.41	23.60 \pm 6.72 [#]
2.saatt	109.80 \pm 16.48 ^{*#}	67.00 \pm 13.25	81.26 \pm 13.36 [#]	71.80 \pm 14.54 [*]	22.60 \pm 5.52 [#]
4. saatt	112.66 \pm 21.16 [#]	66.66 \pm 10.77 ^{*#}	82.06 \pm 12.91 ^{*#}	69.86 \pm 11.25 ^{*#}	20.20 \pm 5.22 [*]
6.saatt	114.00 \pm 20.82 [#]	68.86 \pm 10.74	84.00 \pm 13.22 [#]	68.53 \pm 9.89 ^{*#}	17.66 \pm 4.20 ^{*#}
8.saatt	107.60 \pm 21.40 [#]	62.20 \pm 12.09 ^{*#}	77.33 \pm 14.67 ^{*#}	70.80 \pm 10.71 [*]	19.53 \pm 6.12
12.saatt	106.73 \pm 22.00 ^{*#}	60.40 \pm 12.48 ^{*#}	75.93 \pm 14.86 ^{*#}	74.26 \pm 14.07	21.06 \pm 7.16
16.saatt	107.20 \pm 25.33 ^{*#}	62.66 \pm 15.25 ^{*#}	77.46 \pm 18.30 ^{*#}	75.00 \pm 13.22 [*]	19.86 \pm 4.82
20.saatt	107.53 \pm 25.27 ^{*#}	63.80 \pm 12.87 ^{*#}	78.26 \pm 16.31 ^{*#}	75.13 \pm 15.05 [*]	20.46 \pm 5.61
24.saatt	110.46 \pm 21.88 ^{*#}	67.13 \pm 10.86 ^{*#}	81.60 \pm 13.72 ^{*#}	73.53 \pm 13.08	19.60 \pm 5.01

Grup içi p<0.05 için #

Gruplar arası p<0.05 için *

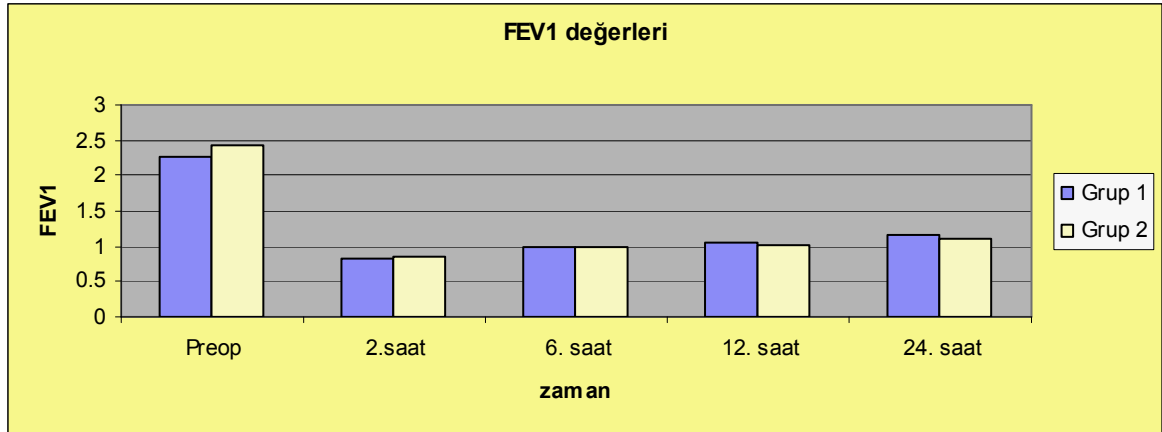
Solunum fonksiyon testleri bakımından yapılan karşılaştırmada FEV1'de gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da postoperatif FEV1 değerleri preoperatif değerlere göre 2., 6., 12.,

24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6). Her iki grupta da 2. saate göre 6., 12. ve 24. saatlerde anlamlı olarak artış saptandı ($p<0.05$) (Şekil 6).

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FEV1 değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
Preop	2.26 \pm 0.53	2.43 \pm 0.48	
2. saat	0.83 \pm 0.22 [#]	0.84 \pm 0.23 [#]	$p>0.05$
6. saat	0.99 \pm 0.30 [#]	0.98 \pm 0.19 [#]	$p>0.05$
12. saat	1.05 \pm 0.53 [#]	1.03 \pm 0.21 [#]	$p>0.05$
24. saat	1.16 \pm 0.27 [#]	1.11 \pm 0.19 [#]	$p>0.05$

Grup içi kıyaslamada preop. değere göre $p<0.05$ için [#]



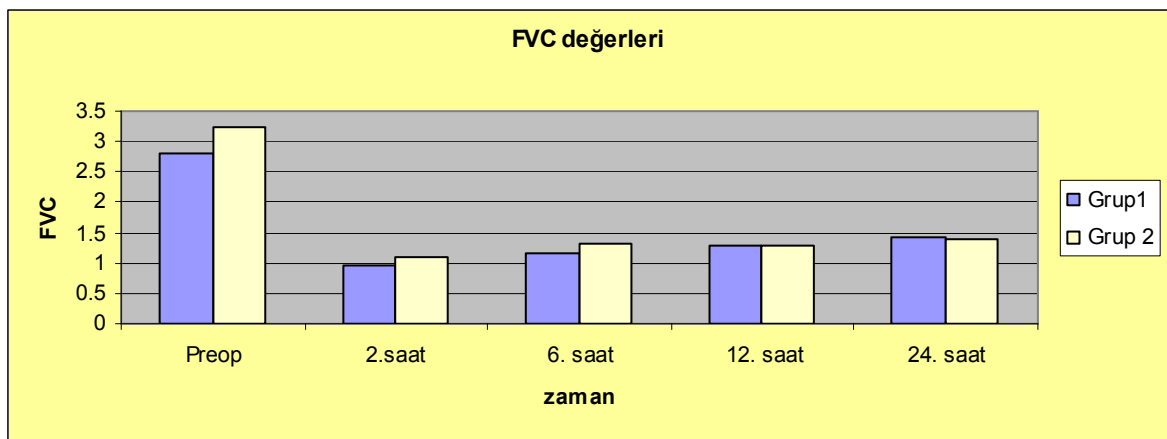
Şekil 6. Grupların FEV1 değerleri

Solunum fonksiyon testleri bakımından yapılan karşılaştırmada FVC'de gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da postoperatif FVC değerleri preoperatif değerlere göre 2., 6., 12., 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7). Her iki grupta da FVC değerlerinde 2. saate göre 6., 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış saptandı ($p<0.05$) (Şekil 7).

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FVC değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
Preop	2.82 \pm 0.69	3.24 \pm 0.86	
2.saat	0.95 \pm 0.23 [#]	1.08 \pm 0.34 [#]	p>0.05
6. saat	1.17 \pm 0.26 [#]	1.31 \pm 0.35 [#]	p>0.05
12. saat	1.30 \pm 0.36 [#]	1.28 \pm 0.32 [#]	p>0.05
24. saat	1.42 \pm 0.36 [#]	1.40 \pm 0.29 [#]	p>0.05

Grup içi kıyaslamada preop. değere göre p<0.05 için [#]



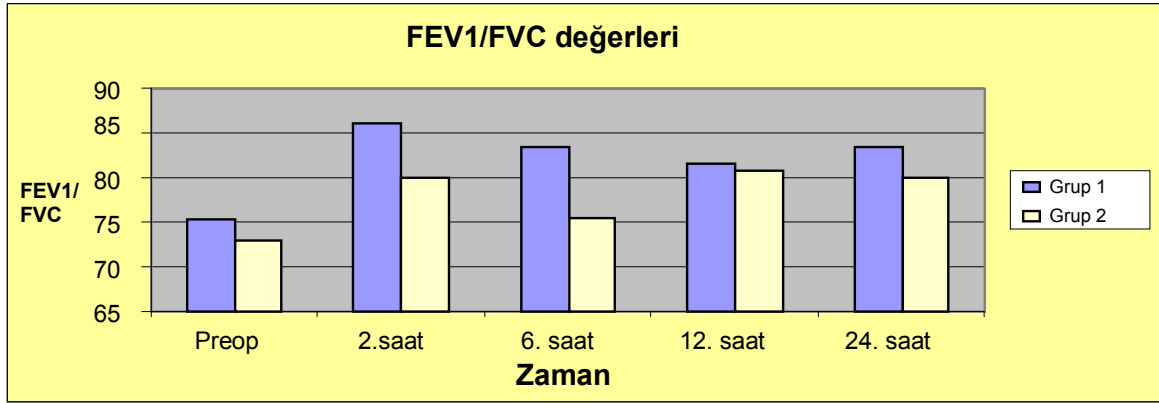
Şekil 7. Grupların FVC değerleri

Gruplar arasında solunum fonksiyon testleri bakımından yapılan karşılaştırmada, FEV1/FVC değerleri Grup 2'de 2. ve 6. saatlerde anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise Grup 1'de postoperatif FEV1/FVC değerleri preoperatif değerlere göre 2., 6., 12., 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 8). Grup 2'de ise 2., 12. ve 24. saatlerde anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 8).

Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların FEV₁/FVC değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
Preop	75.30 \pm 8.13	72.93 \pm 6.77	
2.saat	86.09 \pm 6.17 [#]	79.95 \pm 9.48 [#]	p<0.05
6. saat	83.42 \pm 9.13 [#]	75.52 \pm 10.2	p<0.05
12. saat	81.56 \pm 8.50 [#]	80.84 \pm 6.75 [#]	p>0.05
24. saat	83.40 \pm 7.46 [#]	80.00 \pm 4.97 [#]	p>0.05

Grup içi kıyaslamada preop. değere göre p<0.05 için [#]



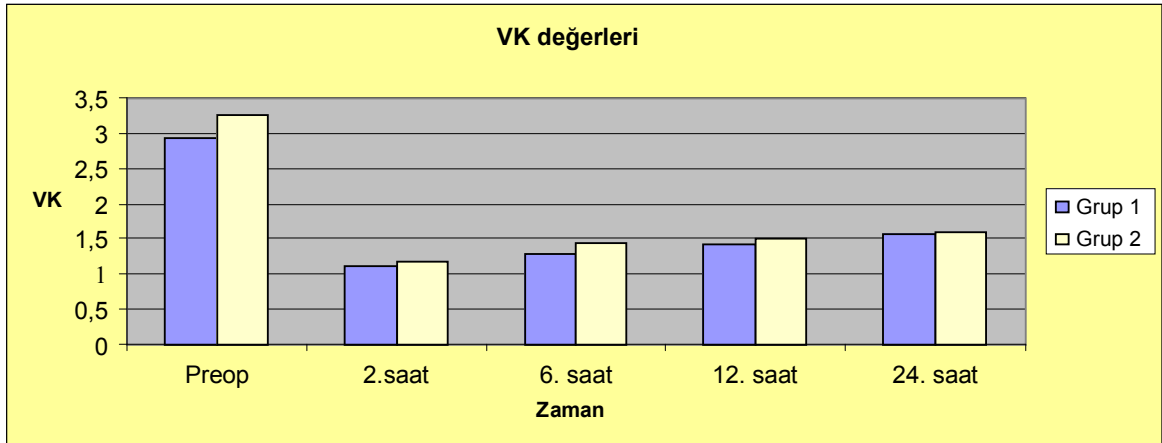
Şekil 8. Grupların FEV1/FVC değerleri

Solunum fonksiyon testleri bakımından yapılan karşılaştırmada VK'de gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da postoperatif VK değerleri preoperatif değerlere göre 2., 6., 12., 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9). Her iki grupta da 2. saate göre 6., 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış saptandı ($p<0.05$) (Şekil 9).

Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların VK değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
Preop	2.94 \pm 0.66	3.27 \pm 0.86	
2. saat	1.12 \pm 0.26 [#]	1.19 \pm 0.38 [#]	p>0.05
6. saat	1.28 \pm 0.38 [#]	1.44 \pm 0.39 [#]	p>0.05
12. saat	1.42 \pm 0.50 [#]	1.51 \pm 0.41 [#]	p>0.05
24. saat	1.57 \pm 0.47 [#]	1.59 \pm 0.36 [#]	p>0.05

Grup içi kıyaslamada preop. değere göre p<0.05 için [#]



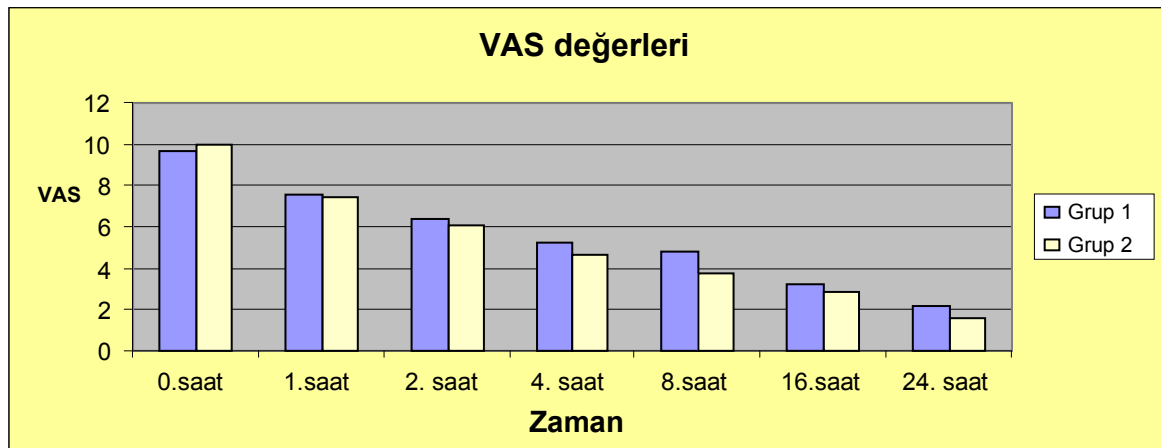
Şekil 9. Grupların VK değerleri

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada postoperatif VAS değerleri, Grup 2'de 8. ve 24. saatlerde 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 10). Grup içi karşılaştırmada ise VAS değerleri her iki grupta da 0. saate göre 1., 2., 4., 8., 16. ve 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 10).

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların VAS değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
0. saat	9.66 \pm 0.89	10.00 \pm 0.00	p>0.05
1. saat	7.60 \pm 1.12 [#]	7.46 \pm 0.99 [#]	p>0.05
2. saat	6.40 \pm 0.98 [#]	6.06 \pm 1.48 [#]	p>0.05
4. saat	5.26 \pm 1.27 [#]	4.66 \pm 1.71 [#]	p>0.05
8. saat	4.80 \pm 0.94 [#]	3.73 \pm 1.38 [#]	p<0.05
16. saat	3.26 \pm 0.79 [#]	2.86 \pm 1.12 [#]	p>0.05
24. saat	2.20 \pm 0.67 [#]	1.60 \pm 0.63 [#]	p<0.05

Grup içi 0. saate göre kıyaslamada p<0.05 için [#]



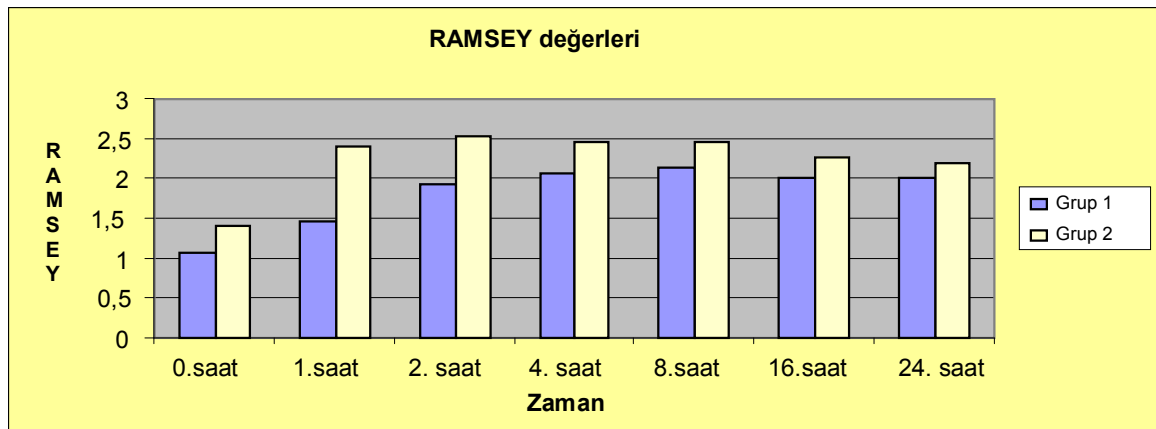
Şekil 10. Grupların VAS değerleri

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada postoperatif RAMSEY değerleri Grup 2'de 1., 2., 4. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 11). Grup içi karşılaştırmada ise RAMSEY değerleri her iki grupta da 0. saate göre 1., 2., 4., 8., 16. ve 24. saatlerde anlamlı yüksek bulundu (p<0.05) (Şekil 11).

Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların RAMSEY değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
0. saat	1.06 \pm 0.25	1.40 \pm 0.82	
1. saat	1.46 \pm 0.51 [#]	2.40 \pm 0.91 [#]	p<0.05
2. saat	1.93 \pm 0.45 [#]	2.53 \pm 0.63 [#]	p<0.05
4. saat	2.06 \pm 0.45 [#]	2.46 \pm 0.51 [#]	p<0.05
8. saat	2.13 \pm 0.35 [#]	2.46 \pm 0.51 [#]	p<0.05
16. saat	2.00 \pm 0.00 [#]	2.26 \pm 0.70 [#]	p>0.05
24. saat	2.00 \pm 0.00 [#]	2.20 \pm 0.56 [#]	p>0.05

Grup içi 0. saate göre kıyaslamada p<0.05 için [#]



Şekil 11. Grupların RAMSEY değerleri

Gruplar arasında postoperatif kan gazı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 12,13). Grup içi karşılaştırmada ise Grup1'de preoperatif değerlere göre 0., 6. ve 12. saatlerde pH değerinde anlamlı yükselme bulundu ($p<0.05$). Grup 2'de ise 0. ve 6. saatlerde pH, 12. saatte ise pO_2 değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme bulundu ($p<0.05$) (Şekil 12).

Tablo 12. Grup 1' deki hastaların kan gazı değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

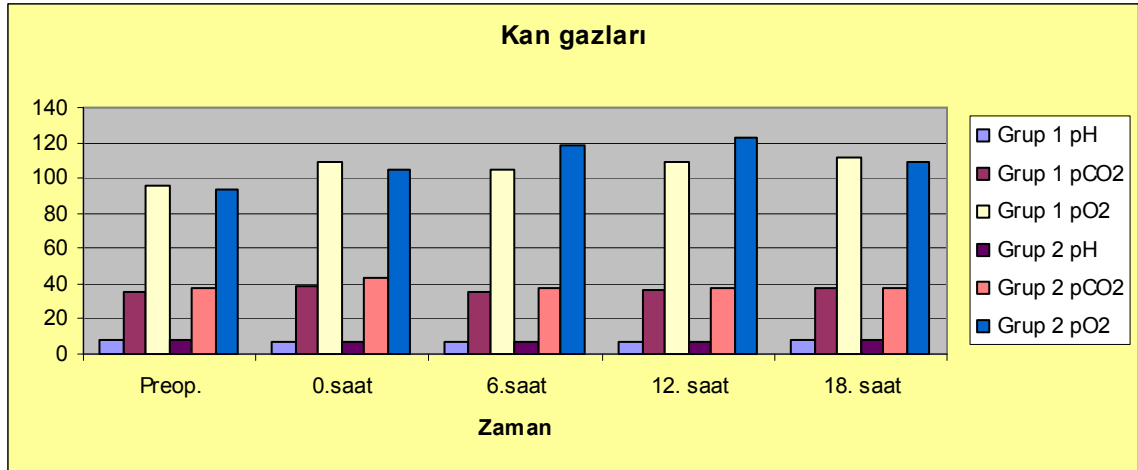
Grup 1			
	pH	pCO ₂	pO ₂
Preop.	7.42±0.02	35.54±3.53	95.69±16.36
0. saat	7.31±0.07 [#]	39.10±7.58	108.77±39.23
6. saat	7.37±0.03 [#]	35.25±5.32	104.72±22.11
12. saat	7.39±0.02 [#]	36.76±4.30	108.86±23.03
18. saat	7.41±0.03	37.22±4.01	111.87±27.83

Grup içi p<0.05 için #

Tablo 13. Grup 2' deki hastaların kan gazı değerleri (aritmetik ortalama ± standart sapma)

Grup 2			
	pH	pCO ₂	pO ₂
Preop.	7.42±0.03	37.29±2.41	93.58±19.69
0. saat	7.28±0.05 [#]	42.74±7.22	105.00±26.54
6. saat	7.37±0.05 [#]	37.88±5.21	118.36±29.23
12. saat	7.39±0.04	37.90±5.69	123.16±32.10 [#]
18. saat	7.41±0.04	37.29±4.48	109.32±33.95

Grup içi p<0.05 için #



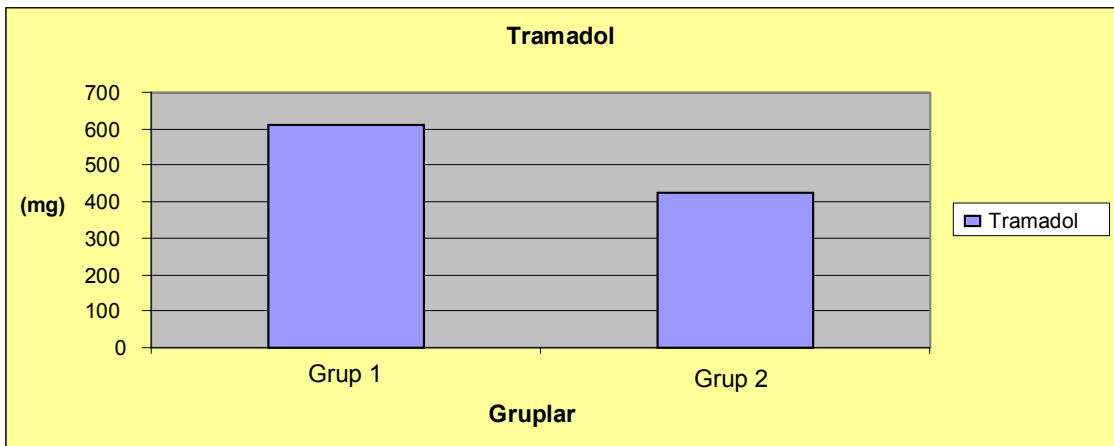
Şekil 12. Grupların kan gazı değerleri

Tramadol kullanımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak Grup 2'de anlamlı düşme bulundu ($p<0.05$) (Tablo 14). Grup 2'de tramadol tüketimi %31 oranında düşük bulundu (Şekil 13).

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların total tramadol kullanımı (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2
Tramadol	611.60 \pm 86.73	425.27 \pm 121.73*

Gruplar arası $p<0.05$ için *

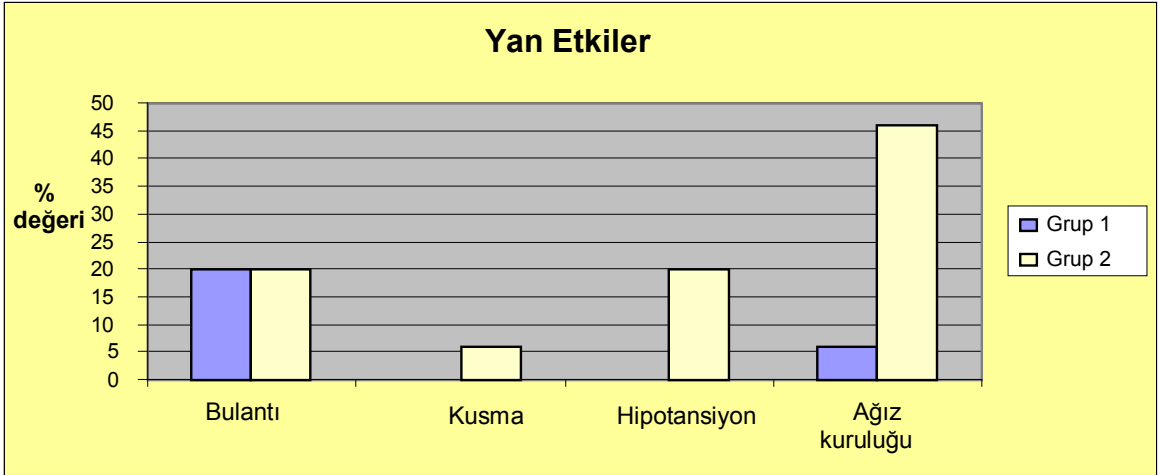


Şekil 13. Grupların tramadol tüketimi

Yan etki bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak Grup 2'de sadece ağız kuruluğunda anlamlı yükseklik bulundu ($p<0.05$) (Tablo 16) (Şekil 14).

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda görülen yan etkiler (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	Grup 1	Grup 2	Gruplar arası kıyaslama
Bulantı	0.41 \pm 0.10	0.41 \pm 0.10	$p>0.05$
Kusma	0.00 \pm 0.00	0.06 \pm 0.25	$p>0.05$
Hipotansiyon	0.00 \pm 0.00	0.20 \pm 0.41	$p>0.05$
Ağız kuruluğu	0.06 \pm 0.25	0.46 \pm 0.51	$P<0.05$



Şekil 14. Graplarda görülen yan etkiler

5.TARTIŞMA

Torakotomi, hastalar için son derece ağırlı bir işlemdir (106,107). Torakotomi sonrası yetersiz analjezi; yeterli nefes alamama ve öksürememeye yol açarak hastaların bronşiyal sekresyonların atılamamasına sebep olur. Bu da ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu komplikasyonlar arasında atelektazi, pnömoni, bronşit, hipoksemi, respiratuar yetmezlik ve uzamış mekanik ventilasyon gibi respiratuar sorunlar yer almaktadır (108).

Wahba ve ark. (109) üst abdominal cerrahi sonrası FRK ve VK'nin preoperatif değerlere göre sırası ile %21.7 ve %63'ye kadar varan bir oranda azalma olduğunu göstermişlerdir.

Rock ve ark. (108) üst abdominal ve torakal cerrahi geçiren hastalarda VK ve FRK'nin postoperatif olarak azalma eğiliminde olduğunu ifade etmişlerdir. FRK azalmasının ventilasyon perfüzyon bozukluğuna sonuçta da hipoksemiye sebep olacağı bildirilmiştir.

Craig ve ark. (110) abdominal cerrahi sonrası VK'nin %60 veya daha fazla azaldığını ve 14 güne kadar tam düzeldiğini göstermişlerdir.

Biz de çalışmamızda SFT'i postoperatif 2., 6., 12. ve 24. saatte değerlendirdik. FEV₁ oranlarında Grup 1'de ortalama %50; Grup 2'de 24 saatlik değerlendirmede ortalama %55 azalma saptadık.

Her iki grupta da FVC değerlerinin 24 saatlik ölçümlerinde, Grup 1'de ortalama azalma%50; Grup 2'de ise %57 idi.

Her iki grupta VK değerlerinin 24 saatlik değerlendirmesinde; Grup 1'de ortalama %47, Grup 2'de ise %52 oranında azalma tespit ettik.

Bu değerlerin preoperatif değerlere göre düşük bulunmasının sadece postoperatif ağrıya bağlı değil primer akciğer patolojisine ve yapılan operasyon tipi ile operasyon esnasında sinir, kas ve kot hasarına da bağlı olduğunu düşündük.

Bu hastalarda postoperatif ağrının ortadan kaldırılması, hem solunum fonksiyonlarının hızla düzelmesine hem de komplikasyon görülme oranını azaltarak hastanın mobilizasyonuna katkıda bulunur ve hastanede kalış süresini kısaltır (4).

Tramadol, postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (49). Postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir (50,55,56). Akut ağrıda İV tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (50,51). Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve tavan değere sadık kalınma zorunluluğu ağrının giderilmesinde yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir (39). Ayrıca ağrı tedavisinde etkinliğin yetersiz kalmasının hastanın beklentilerinin, opioidlerin doz sınırlarının ve etki sürelerinin yeterince bilinmemesine, yan etkilerinden ve bağımlılıktan korkulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (111).

Özyalçın ve ark. (53) HKA yöntemi ile yapılan bir çalışmada tramadolü, petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağlaması ve daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır.

Bloch ve ark. (55) torakotomi sonrası ağrıyı azaltmada tramadol infüzyonunun epidural morfin ile kıyaslamasını yapmışlar ve torakotomi sonrası ağrı tedavisinde İV tramadolün, epidural morfin kadar etkin olduğunu ve torasik epidural kateter yerleşimi riskine girmeden etkin analjezi sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Erolcay ve ark. (57) torakotomili hastalarda, pre-emptif olarak uyguladıkları intraplevral morfin sonrasında, İV HKA ile morfin ve tramadolü karşılaştırmışlardır. Tramadolü 20 mg bolus, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde 24 saat süresince uygulamışlar ve total tramadol tüketimini 493.5 ± 191.5 mg olarak bulmuşlardır. İstirahatte ve derin inspirasyon sırasında morfinle benzer analjezi sağlandığını belirtmişlerdir.

Chrubasik ve ark. (112) majör abdominal jinekolojik cerrahi geçiren olgularda 150 mg yükleme dozu vererek 15 mg/sa tramadol infüzyonu uyguladıkları grupta, tramadol infüzyonu uygulanmayan grubu karşılaştırmışlar ve her iki grupta gereksinim halinde 100 mg ek tramadol kullanmışlardır. İnfüzyon uyguladıkları grupta ağrının daha iyi engellendiğini, ek tramadol dozlarının %60 daha az olduğunu, ancak %30 daha fazla tramadol tüketimine yol açtığını bulmuşlardır (660 ± 115 mg/ 510 ± 261 mg). İnfüzyon yapılan grupta daha hızlı başlangıç ve daha üstün analjezi elde etmişlerdir. Biz de çalışmamızda torakotomi ağrısının şiddetli olması sebebiyle hızlı ve etkin analjezi sağlamak için tramadolu HKA ile devamlı infüzyon ve gerektiğinde ek doz alabilmesi için bolus doz olarak ayarladık ve tramadolün dozunu 50 mg yükleme dozu, 10 mg bolus doz, 20 dk kilit süresi ve 0,28 mg/kg/sa'ten infüzyon şeklinde devamlı ve bolus modunda gidecek şekilde ayarladık .

Stamer ve ark. (60) çalışmalarında 24 saatlik tramadol tüketimini 714.6 ± 9.8 mg ve en çok görülen yan etki olarak bulantıyı %33.3, kusmayı %15 olarak bulmuşlardır.

Jellinek ve ark. (113) çalışmalarında devamlı infüzyon grubunda 20 saatlik total tramadol tüketimini 707 ± 139 mg, bulantıyı %30 ve kusmayı 10 olarak bulmuşlardır.

Chrubasik ve ark. (112) infüzyonlu grupta 24 saatlik tramadol tüketimini 660 ± 115 mg, bulantıyı %56.2 ve kusmayı %31.2 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda 24 saatlik total tramadol tüketimi grup 1 de 611.60 ± 86.73 mg iken Grup 2'de 425.27 ± 121.73 mg olarak bulundu. Grup 2'deki tramadol

dozundaki bu anlamlı düşme ve tüketimdeki azalmanın, deksmedetomidinin etkin bir adjuvan olduğunun göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Grup1 ve 2'de bulantı %20 oranında bulundu. Grup 1'de ağız kuruluğu %6, Grup 2'de ise %46 oranında bulundu. Grup 1'de hipotansiyon ve kusma görülmedi. Grup 2'de hipotansiyon %20 ve kusma %6 oranında görüldü. İstatistiksel olarak sadece ağız kuruluğunda anlamlı farklılık vardı.

Tramadolle yapılan bir çok çalışmada yükleme dozunu takiben infüzyonla idame yapılan ve ek tramadol dozları kullanılan hastalarda doz aşımına neden olmadığı ve solunumsal yada hemodinamik ciddi yan etkiler görülmediği bildirilmiştir (112-114). Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir.

Wahlander ve ark. (115) toraks cerrahisinden sonra epidural analjeziye ilave olarak deksmedetomidini kullanmışlar ve torakotomi sonrası hastalarda İV deksmedetomidinin torasik epidural analjeziye yardımcı bir ajan olduğunu, opioid ihtiyacını ve de solunum depresyonu ihtimalini azaltabileceğini bulmuşlardır.

Constantinos ve ark. (116) hem spontan soluyan hem de mekanik ventilatöre bağlı çocuk hastalarda kardiyak ve torasik cerrahiden sonra İV deksmedetomidini kullanmışlar ve deksmedetomidinin hem spontan soluyan hem de mekanik ventilatördeki hastalar için iyi tolere edilen bir ajan olduğu sonucuna varmışlardır.

Cormack ve ark. (117), deksmedetomidinin hipotansiyon ile bradikardi gibi komplikasyonlarının bulunduğunu ve bunların doza bağımlı olduğunu, ayrıca kolay tedavi edilebileceklerini vurgulamışlardır. Yapılan başka çalışmalarda da deksmedetomidinin doza bağlı olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azalttığı bildirilmiştir (91,118).

Çalışmamızda gruplar arası yapılan karşılaştırmada Grup 2'de sistolik kan basınçlarını 2., 12., 16., 20., 24. saatlerde, diyastolik kan basıncını ise 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Grup içi karşılaştırmada sistolik kan basıncı Grup 2'de

tüm takip saatlerinde, diyastolik kan basıncı ise 2., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup 2'de klinik olarak sadece üç hastada hipotansiyon gelişti. Bir hastada 10 mg efedrin ve 5 ml/kg %0.9 SF ile sıvı replasmanı sonrası tansiyon yükselmeyince, deksmedetomidin dozu yarıya düşürüldü ve tansiyon düzeldi. Diğer iki hastada ise 10 mg efedrin ve 5 ml/kg %0.9 SF ile sıvı replasmanı sonrası tansiyon yükseldi. Grup 2'de kalp hızı 2., 4., 6., 8., 16. ve 20. saatlerde istatistiksel olarak düşük bulundu. Ama klinik olarak hastalarımızın hiçbirinde bradikardi gözlenmedi. Bunun düşük doz deksmedetomidin kullanımına bağlı olabileceğini düşündük.

Schultz ve ark. (119) preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemde EP kateterden verilen bupivakain ve fentanilin postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliğini araştırmışlardır. Hastaların %70.05'inde cerrahi gününde, %78'inde cerrahiden 1 gün sonra, %91'inde ise cerrahiden 2 gün sonra mükemmel (VAS skoru 0 ile 2 arasında) analjezi sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda Grup 2'de 24. saatteki VAS değerleri hastaların tamamında 2'nin altındaydı. Bu da tramadole deksmedetomidin ilavesinin epidural katater kadar etkin bir analjezi sağladığını göstermiştir.

Postoperatif dönemde gruplar arası yapılan VAS ve RAMSEY değerlendirmelerinde Grup 2'de; 8. ve 24. saatlerde VAS değeri anlamlı olarak düşük bulundu. RAMSEY skorunda ise istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu. RAMSEY skorları ortalama 2-3 arasındaydı. Hastalar sedatize durumda olup hasta ile kooperasyon korunmakta ve hastalar uyarıldığında komutlara hemen yanıt verebilmekteydiler. Grup içi değerlendirmede ise; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına rağmen, Grup 2'de 4. saatteki VAS değerlerinin ortalamasının 5'in altında bulunmasından dolayı, deksmedetomidin ilavesinin daha hızlı ve daha etkin bir analjezi sağladığı sonucuna vardık. Ayrıca RAMSEY skorlarının ortalama 2-3 arasında olması nedeniyle hastaların daha sakin ve daha kooperatif konforlu bir postoperatif bakım alabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Her iki grupta SFT değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamasına karşılık, deksmedetomidin eklenen grupta VAS değerlerini 8. ve 24. saatlerde daha fazla olmak üzere düşük bulduk. Ayrıca her iki grupta da ilerleyen saatlerde SFT değerlerinde düzelme saptadık.

2. Deksmetomidin kullanılan grupta tramadol tüketimini %31 oranında düşük kaydettik.

3. Deksmetomidin grubunda ağız kuruluğu dışında istatistiksel olarak anlamlı yan etki gözlemedik ve istatistiksel olarak ciddi hemodinamik yan etkiye rastlamadık.

4. Deksmetomidin grubunda sedasyon skorları daha yüksek bulunmasına rağmen hastalarla kooperasyon korunmakta ve uyarılara hemen yanıt alınmaktaydı.

5. Bu bulguların ışığında sedasyon, analjezi ve anksiyolitik etkisi olan deksmedetomidinin İV olarak tramadole ilavesinin, etkin bir analjezi sağlayarak, postoperatif solunum parametrelerini baskılamaksızın hastalara daha konforlu bir postoperatif bakım sağlayacağını düşünmekteyiz

7. KAYNAKLAR

- 1.Mozell EJ, Sabanathan S, Mearns AJ, Bicckfort-Smith PJ, Majid MR, Zografos G. Continuous ekstrapleural intercostal nerve block after pleurectomy. Thorax. 1991;46:21-4.
- 2.Richardson J, Sabanathan S, Shah R. Post-thoracotomy spirometric lung function: The effect of analgesia. A review. J Cardiovasc Surg. 1999;40:445-456.
- 3.Silomon M, Claus T, Huwer H, Biedler A, Larsen R, Molter G. Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. Anesth Analg. 2000;91:44-50.
- 4.Benumof JL. Management of postoperative pain. In: Benumof JL, ed. Anesthesia for Thoracic Surgery. (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995:756-774.
- 5.Erdine S. Postoperatif Analjezi Yöntemleri. Ağrı Kitabı. Ed.Erdine S. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:156.
- 6.Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J. Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morfin. Anesthesiology. 1984;61:569-575.
- 7.Perttunen K, Nilsson E, Heinonen J, Hirvisalo EL, Salo JA, Kalso E. Extradural, paravertebral and intercostal nerve blocks for postthoracotomy pain. Br J Anesth. 1995;75:2.
- 8.Matthews PJ, Govenden W. Comparison of continuous paravertebral and extradural infusions of bupivacaine for pain relief after thoracotomy. Br J Anaesth. 1989;67:204-205.
- 9.Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal pain. In: Raj PP, editor. Practical management of pain. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000:618-29.
- 10.Rawal SN. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000:124-141
- 11.Melzack R, D.Wall P. Akut ve postoperatif ağrı. Ağrı Tedavisi El Kitabı. Ed.Erdine S. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006:16-23
- 12.Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk or postoperative myocardial ischemia in patients with cardiac risk factors. Can J Anaesth. 1993;40:532-541.

13. Gottschalk A, Steven PC, Stephen Yang, E. Andrew Ochroch, Preventing and Treating Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*. 2006;104(3):594-600.
14. Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Farmakolojisi. Ağrı Kitabı. Ed. Erdine S. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:152-158.
15. Kayhan Z. Genel Anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:65-125.
16. Raj PP. Pain Medicine: A Comprehensive Review, 1st ed. St. Louis, MO, USA: Mosby, 1996.
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. (Çev. Ed: Tulunay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:127-169.
18. Raffa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, 2003;731-742.
19. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:275-285.
20. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998; 5;155-182.
21. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267:331-340.
22. Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol*. 1997;21:529-537.
23. Dayer P., Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1997;53:18-24.
24. Kabel JS, van Puijenbroek EP. Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:754-757.
25. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E: Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research*. 1986;36:1278-1283.

26. Liao S, Hill JF, Nayak RK. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Research*. 1992;9:308.
27. Duthie DJR: Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81:51-57.
28. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1994;47:3-7.
29. Tegeder J, Lotsch J, Gisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease, *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:17-40.
30. Shipton EA. Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care*. 2000;28:363-374.
31. Leeder JS, Keorns GL. Pharmacogenetics in pediatric. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:55-77.
32. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years a pilot study. *Anesth Prog*. 2002;49:109-112.
33. Cossman M, Wilsmann KM. Treatment of Prolonged Pain. Assessment of the efficacy and safety of repeated administration of tramadol (Tramal). *MMW*. 1987;129:851-854.
34. Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*. 1997;53:25-33.
35. Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH. Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology*. 1986;90:1647.
36. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg*. 1992;74:510-514.
37. Tryba M, Zenz M. Wirksamkeit und nebenwirkungen von opioiden und alpha-Adrenorezeptorantagonisten in der therapie postoperativer schmerzen. *Schmerz*. 1992;6:182-191.
38. Barnung S.K, Treschow M, Borgbter FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain*. 1999;71:111-112.
39. Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F: Postoperative Analgesie mit Tramadol und Metamizol: kontinuierliche Infusion versus PCA. *Der Anaesthesist*. 2003;52:33-41.
40. Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharmacol*. 2003;139:741-748.

41. Meyboom RH, Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Van Puijenbroek EP. Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8: 63-64.
42. Bady IW. Tramadol and seizures. *Med. J. Aust.* 2005;182: 595-596.
43. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. Editorial II. *Br J Anaest.* 1999;82:493-495.
44. Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain.* 1997;72:325-330.
45. Blumstein H, Gorevic PD. Rheumatologic illnesses: treatment strategies for older adults. *Geriatrics.* 2005;60:28-35.
46. Carrig B: Tramadol HCL. *Clin Toxicol.* 1997;20:2.
47. FDA Committee. FDC Reports (Pink Sheet). Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology. 1998;60:4-5.
48. Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, et al. The comparison of tramadol and morphine by subcutaneous PCA. *Can J Anaesth.* 1998;45:435-442.
49. Krimmer H, Pfeiffer H, Arbogast R, Sprotte G. Die kombinierte Infusionsanalgesie-ein alternatives Konzept zur postoperativen Schmerztherapie. *Chirurg.* 1986;57:327-329.
50. Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H: Zur inzidenz postoperativer schmerzen auf chirurgischen normalstationen. *Anaesthesist.* 1992; 81:737-741.
51. Striebel HW, Hackenberg J. Vergleich einer tramadol-/metamizol infusion mit der combination tramadol-infusion plus ibuprofen suppositorien zur postoperativen schmerztherapie nach hysterektomien. *Anaesthesist.* 1992;41: 354-360.
52. Spacek A. Kombinations-Infusionsanalgesie: Eine alternative zur PCA. *AINS.* 1999;34:363-366.
53. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Mecmuası.* 1997;25:207-213.
54. Kocabaş S, Karaman S, Uysallar E, Fırat V. The use of tramadol and morphine for pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:45-48.

55. Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo- controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg*. 2002;94:523-528.
56. Lempa M, Köhler L. Postoperative pain relief in the morbidly obese patient: feasibility study of a combined dipyrone/tramadol infusion. *Acute Pain*. 1999;2: 172-175.
57. Erolçay H, Yuçeyar L. Intravenous patient controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesth*. 2003;20: 141-146.
58. James MF, Sylvia AM, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebocontrolled double-blind trial. *Anesth Analg*. 1996;83:87-91.
59. Vickers MD, Paravicini D: Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth*. 1995;12:265-271.
60. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA: Tramadol in the management of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 1997;14: 646-654.
61. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* 10. baskı. Ankara, Taş Yayıncılık. 2002:1044-1074.
62. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-268.
63. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP. Effects of IV dex in humans: part II: hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992;77:1134-1142.
64. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA. Sedative, amnestic and analgesic properties of dexmedetomidine. *Anest Analg*. 2000; 90:699-705.
65. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004:212-223.
66. Coursin DB, Coursin Drew B, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:221-226.
67. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*. 2000;14(2): 261-269.

68. Maze M, Tranquilli W. Alfa 2 adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991;74(3):581-605.

69. Nacif-Coelho C, Correa sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conduc alters the hypnotic respofise to the alfa 2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus cereleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1527-34.

70. Hayashi Y, Maze M. Alfa 2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth*. 1993;71(1):108-18.

71. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE. Reduction of postop pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine*. 1985;10(7):649.

72. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1349-59.

73. Pertovaara A, Kauppila T, Tukeva T. The effect of medetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol*. 1990;179(3):108-14.

74. Richard C, Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA , et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg*. 2002;95:1052-1059

75. Dutta S, Lal R, Karol MD. Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci*. 2000;89:519–527.

76. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future*. 1993;18:49-56

77. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of today*, 1999;35:151-157

78. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans L. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77:1125-1133.

79. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 2000;4:302-308,

80. Belleville JW, Howland WS, Seed JC, Houde RW: The effect sleep on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology*. 1959;20:628-634

81. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:22-8.
82. Cote P, Gueret P, Bourassa MG. Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries *Circulation.* 1974;50:1210
83. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8:233.
84. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S, Ali-Melkkilä T, Kaukinen S, Turunen J. et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology.* 1993;78:1065-75.
85. Furst SR, Weinger MB. Dexmedetomidine, a selective α_2 agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology.* 1990;72:882-8,
86. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezola and isoflurane in dogs. *Anesthesiology.* 1992; 76:573-9.
87. Jakol ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth.* 1994;6:204-11.
88. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 1994;79: 646-53.
89. Virkkilä M, Ali-Melkkilä T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-cage cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia.* 1994;49:853-8.
90. Scheinin H, Karhuvaara S, Oikkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L et al. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:537-46.
91. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin. Pharmacol Ther.* 1989;46:33-42.
92. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382-394.

93. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:150-163.
94. Baird MB, Schug SA. Safety aspects of postoperative pain relief. *Pain Digest* 1996;6:219–25.
95. Miller RR, Greenblatt DJ, eds. Drug effects in hospitalized patients: Experiences of the Boston collaborative drug surveillance program, 1966–1975. New York: John Wiley & Sons, 1976:133– 63.
96. Baxter AD. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth.* 1994;41:87–90.
97. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. *Chest Surg Clin N.* 2002;12:251-63.
98. Kehlet H. Postoperative Pain Relieve 7th. International Syposium Pain Clinic. İstanbul, 1996:193-194.
99. Tulunay M, Tulunay C. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:98-100.
100. Koçoğlu H, Göksu S, Pirbudak L. Preoperatif vizit ve Premedikasyon Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ARŞİV Kaynak Tarama Dergisi. 2000;9: 367-380.
101. Morgan GE, Mikhail MS, Murray M. Solunum Fizyolojisi ve Anestezi. Klinik Anestezi 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:475-510
102. Kayhan Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004:552-589.
103. Erturan S. Spirometrik İnceleme ve Akciğer Volümleri. *Solunum* 2. 2000: 126-128.
104. Pierce R. Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician.* 2005;34:535-39.
105. Waurick R, Aken HV. Update in thoracic epidural anaesthesia *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:201-13.
106. Tirpana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:433-38.
107. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. *Anesthesiology.* 1994;81:735-59.

108.Rock P, Preston BR. Postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2003; 6:123–132.

109.Wahaba WM, Don HF, Craig DB. Postoperative epidural analgesia: effects on lung volume. *Can Anaesth Soc J.* 1975;22:519-27.

110.Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg.* 1981;60:46-52

111.Aypar Ü. Postoperatif analjezi ilkeleri ve analjezik, antiinflamatuvar ilaçların yeri. In: Gökçe Kutsal Y, ed. *Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı.* Ankara, 1999;90-101.

112.Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Monting J, Atanassoff P, Alon E. Intravenous tramadol for post-operative pain-comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesthesiol.* 1992; 9(1):23-8.

113.Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr M, et al. Tramadol in postoperative pain therapy. Patient- controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesist.* 1990;39:513-20.

114.Rud U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol. Continuous infusion versus repetitive bolus administration. *Anaesthesist.* 1994;43:316-21.

115.Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, Saldana-Ferretti B, Joshi RR, Playford HR, et al. Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Dexmedetomidine as an Adjunct to Epidural Analgesia After Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:630-5.

116.Chrysostomou C, Filippo SD, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatric Critical Care Med.* 2006;7:126-131.

117.Cormack JR, Orme RM, Costello TG. The role of α_2 -agonists in neurosurgery *J Clin Neurosci.* 2005;12(4):375-378.

118.Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg.* 1993;75:932-9.

119.Schultz AM, Werba A, Ulbing S, Gollmann G, Lehofer F. Peri-operative thoracic epidural analgesia for thoracotomy. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:600-603.