

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

**POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ İÇİN UYGULANAN HASTA KONTROLLÜ  
ANALJEZİDE İNTRAVENÖZ TRAMADOL, İNTRAVENÖZ FENTANİL, EPİDURAL  
TRAMADOL VE EPİDURAL ROPİVAKAİN+ FENTANİL KOMBİNASYONUNUN  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş.Gör. Dr. Serap AYGÜN**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hasan KOÇOĞLU**

**Gaziantep - 2003**

## İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	I-II
ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Ağrı.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Ağrı Terminolojisi.....	3
2.1.3. Ağrının nöroanatomisi (Ağrı yolları).....	3
2.1.3.1. Epidermis ve dermiste ağrının algılanmasından sorumlu sinir lifleri.....	3
2.1.3.2. Ağrının iletimi ile ilgili nöronlar, merkezler ve ağrı yolları.....	5
2.1.3.2.1. Birinci sıra nöronlar.....	5
2.1.3.2.2. İkinci sıra nöronlar ve çıkan yollar.....	5
2.1.3.2.3. Üçüncü sıra nöronlar.....	7
2.1.3.2.4. Modülasyon ve rostral merkezler.....	7
2.1.3.2.5. Antinosisseptif inen yollar.....	8
2.1.4. Ağrının nörofizyolojisi.....	8
2.1.4.1. Nosisseptörler.....	8
2.1.4.2. Endojen algenik maddeler.....	8
2.1.4.3. Opioid reseptörler.....	10
2.1.4.4. Endojen opioid reseptörler.....	10
2.1.5. Ağrının uyarılma aşamaları.....	11
2.1.6. Ağrı teorileri.....	12
2.2. Postoperatif ağrı.....	12
2.2.1. Postoperatif ağrının sistemlere etkisi.....	12
2.2.2. Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi.....	13
2.2.3. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan analjezi yöntemleri.....	21
2.2.4. Epidural analjezi.....	21
2.2.4.1. Anatomi.....	21

2.2.4.2. Teknik.....	22
2.2.5. Postoperatif analjezide epidural yol.....	22
2.2.6. Hasta kontrollü analjezi.....	22
2.2.6.1. Hasta kontrollü analjezinin tarihçesi.....	22
2.2.6.2. HKA'da cihazının çalışma mekanizması ve programlanması .....	23
2.2.7. İntravenöz hasta kontrollü analjezi.....	24
2.2.8. Epidural hasta kontrollü analjezi .....	25
2.2.9. HKA uygulamasında görülebilen yan etkiler.....	25
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>27</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>52</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>53</b>
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>54</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her zaman destek olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ünsal ÖNER' e en derin minnet ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmalarımda bana destek ve yardımcı olan tez danışmanı hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan Koçoğlu' ya en içten dileklerle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana emekleri geçen ve yardımları olan hocalarım Doç. Dr. Nursan Tahtacı' ya, Yrd. Doç. Dr. Sıtkı Göksu' ya, Yrd. Doç. Dr. Lütfiye Pirbudak' a ve Uzm. Dr. Gülen Güngör' e çok teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca benimle birlikte çalışan ve emekleri geçen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca her anımda yanımda olan ve destek olan eşime ve biricik kızıma sevgilerimi sunarım.



**KISALTMALAR**

**ASA** : American Society of Anesthesiologists

**BOS** : Beyin omurilik sıvısı

**DAB** : Diastolik arter basıncı

**DAK** : Dakika

**EP** : Epidural

**HKA** : Hasta kontrollü analjezi

**HKEA**: Hasta kontrollü epidural analjezi

**IASP** : International Association of Pain

**ım** : Intramüsküler

**iv** : İntravenöz

**KAH** : Kalp atım hızı

**LA** : Lokal anestezi

**NSAİ** : Nonsteroid antiinflamatuar

**PCA** : Patient controlled analgesia

**SAB** : Sistolik arter basıncı

**SS** : Solunum sayısı

**VAS** : Vizuel analog scala

**TABLO LİSTESİ**

	<b>SAYFA</b>
<b>TABLO 1. Ağrı terminolojisindeki terimler ve karşılıkları .....</b>	<b>3</b>
<b>TABLO 2. Opioid reseptörlerin farmakolojik profilleri.....</b>	<b>14</b>
<b>TABLO 3. Opioidlerin yan etkileri.....</b>	<b>19</b>
<b>TABLO 4. İntravenöz hasta kontrollü analjezi dozları .....</b>	<b>25</b>
<b>TABLO 5. Epidural hasta kontrollü analjezi dozları .....</b>	<b>26</b>
<b>TABLO 6. Postoperatif HKA takip formu.....</b>	<b>32</b>
<b>TABLO 7. Hastaların demografik verileri ve ameliyat süreleri.....</b>	<b>33</b>
<b>TABLO 8. Operasyon çeşitleri.....</b>	<b>33</b>
<b>TABLO 9. Gruplardaki VAS değişiklikleri.....</b>	<b>34</b>
<b>TABLO 10. Grup 1 ve 2 de SAB veDAB değerleri.....</b>	<b>36</b>
<b>TABLO 11. Grup 3 ve 4 de SAB ve DAB değerleri.....</b>	<b>37</b>
<b>TABLO 12. Kalp atım hızları.....</b>	<b>38</b>
<b>TABLO 13. Gruplarda sedasyon değişiklikleri.....</b>	<b>40</b>
<b>TABLO 14. Gruplardaki istenen ve verilen bolus sayısı.....</b>	<b>41</b>
<b>TABLO 15. Analjezik tüketimleri.....</b>	<b>42</b>
<b>TABLO 16. Gruplarda görülen yan etkiler.....</b>	<b>42</b>

**ŞEKİL LİSTESİ**

	<b>SAYFA</b>
<b>ŞEKİL 1. Ağrı yolları.....</b>	<b>4</b>
<b>ŞEKİL 2. Nositseptif çıkan yollar.....</b>	<b>6</b>
<b>ŞEKİL 3. Antinosiseptif inen yollar.....</b>	<b>9</b>
<b>ŞEKİL 4 Fentanil' in kimyasal yapısı .....</b>	<b>16</b>
<b>ŞEKİL 5. Tramadol' ün kimyasal yapısı .....</b>	<b>18</b>
<b>ŞEKİL 6. Ropivakain' in kimyasal yapısı.....</b>	<b>20</b>
<b>ŞEKİL 7. Seçilen yöntemeye göre HKA' de plazma konsantrasyonları.....</b>	<b>24</b>
<b>ŞEKİL 8. Abbott Pain Management Provider pompası.....</b>	<b>30</b>
<b>ŞEKİL 9. VAS çizelgesi.....</b>	<b>31</b>
<b>ŞEKİL10. Gruplardaki VAS değişiklikleri.....</b>	<b>35</b>
<b>ŞEKİL11. Zamana bağlı sistolik arter basınçları.....</b>	<b>35</b>
<b>ŞEKİL12. Zamana bağlı diastolik arter basınçları.....</b>	<b>36</b>
<b>ŞEKİL13. Zamana bağlı kalp atım hızları.....</b>	<b>38</b>
<b>ŞEKİL14. Zamana bağlı sedasyon değişiklikleri.....</b>	<b>39</b>
<b>ŞEKİL15. Hasta gruplarının 24 saatlik istenen ve verilen bolus sayıları.....</b>	<b>41</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ameliyat olan hastada postoperatif ağrının kontrol altına alınması, hastaya yalnızca insani bir yardım değil, aynı zamanda ağrının sistemler üzerine olan zararlı etkilerini de önleyen tıbbi bir zorunluluktur. Anesteziyologların peroperatif ağrı duyusunu ortadan kaldırmakla yetinmeyip, postoperatif dönemde de etkin ve güvenli bir ağrı kontrolünü amaçlamaları gerektiği bildirilmektedir (1).

Son yirmi yılda postoperatif ağrının kontrolü için yeni yöntemler ve yeni ilaçlar bulunmasına rağmen, uygulamadaki yetersizliğin hala devam ettiği bildirilmektedir. Bunun nedenleri arasında; ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi eksikliği, opioid ilaçların solunum depresyonu, tolerans veya bağımlılık gibi yan etkilerinden korkulması nedeni ile hiç kullanılmaması veya yetersiz kullanılması ve yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olduğu bildirilmektedir (2, 3, 4).

Modern tıbbın ulaştığı noktada hastaların postoperatif dönemlerini ağrısız ve rahat geçirmelerinin morbiditeyi ve hastanede kalış süresini kısalttığı bilinmektedir (2, 3, 4). Postoperatif analjezide en üst noktayı oluşturan hasta kontrollü analjezi (HKA) (Patient Controlled Analgesia = PCA) son yıllarda oldukça popülerite kazanmıştır ve kullanımı giderek yaygınlaşmaya devam etmektedir (2, 3, 4).

Hasta kontrollü analjezi hem hastanın ağrısını kendisinin kontrol etmesi, hem de optimal analjezik dozun titrasyonu açısından son derece yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2, 3, 4).

Çalışmada, postoperatif ağrı kontrolü için uygulanan intravenöz tramadol, intravenöz fentanil, epidural tramadol ve epidural ropivakain+fentanil kombinasyonunun analjezik etkinlik, hemodinamik etkiler ve olası yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AĞRI

#### 2.1.1. TANIMI,

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşal, affektif, hoş olmayan bir duygudur (5-7). Ağrı, her zaman kişiye öznedir. Bu yüzden kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır (8).

İnsan doğduğu andan başlayarak bir çok uyararla karşı karşıya gelir. Dış uyarıların yanında insanın subjektif özellikleri de ağrı eşiği adını verdiğimiz, kişinin ağrıya karşı gösterdiği yanıtta önemli rol oynar. Ayrıca dili, dini, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. İşte bu yüzden ağırlı bir uyarana karşı yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülür (8).

Sonuçta; ağrı kompleks bir algılama deneyimidir ve iki komponenti vardır (9, 10)

Bunlar; Fizyolojik veya periferik komponent ve Psikolojik veya santral komponenttir.

#### 1. Fizyolojik komponent

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

#### 2. Psikolojik komponent

Üç majör psikolojik boyutu içerir:

a) Duyuşal diskriminatif boyut: Stimölusun lokalizasyonu, süresi, şiddetinin algılanmasıdır.

b) Motivasyonel - affektif (hissi) boyut: Hissi davranışın belirlenmesi, emosyonel komponenttir.

c) Kognitif (bilişsel) - değerlendirme boyutu: Ağrının değerlendirilmesi ve motor cevabın belirlenmesidir.

### 2.1.2. AĞRI TERMINOLOJİSİ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP), 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır. Bu terimler ve karşılıkları Tablo 1' de belirtilmiştir (9, 10).

#### Tablo 1. Ağrı terminolojisindeki terimler ve karşılıkları

**Analjezi:** Ağrılı (noxious) stimülasyonun oluşturduğu ağrının herhangi bir sebeple ortadan kaldırılması

**Nosiseptör:** Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimülusa karşı duyarlı spesifik reseptör.

**Noxious:** Doku hasarı oluşturan stimülus.

**Ağrı eşiği:** Kişide ağrıya neden olan en düşük stimülusun şiddeti.

**Ağrı tolerans seviyesi:** Kişinin ağrıyı tolere edebileceği, ağrıya neden olan en büyük stimülus.

### 2.1.3. AĞRININ NÖROANATOMİSİ (AĞRI YOLLARI)

Epidermis ve dermisten beyin korteksine ağrı impulslarını taşıyan yollardır (Şekil 1) (11).

#### 2.1.3.1. EPİDERMİS VE DERMİSTE AĞRININ ALGILANMASINDAN SORUMLU SİNİR LİFLERİ.

Ağrı ile ilgili üç grup sinir lifi vardır:

**a. A  $\beta$  lifleri:** Kalın, miyelinli liflerdir ve bunlarda iletim hızlıdır. Mekanik veya elektrik uyarılarının neden olduğu keskin ağrı kalın liflerce taşınmaktadır. Kalın lifler daha çabuk uyarılır ve uyarı hızı lifin çapı ile doğru orantılıdır.

**b. A  $\delta$  lifler:** İnce, miyelinli liflerdir bunlarda iletim yavaştır.

**c. Miyelinsiz C lifler:** İnce liflerdir ve iletim yavaştır. Deneysel çalışmalar C liflerinin, enflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterde ağrı iletilir. Uyarı şiddeti artıkça ince lifler de uyarılmaktadır. Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden medulla spinalise taşıyan A  $\alpha$  liflerinin ağrı yolları ile doğrudan ilgisi yoktur (9, 10, 12).



### **2.1.3.2.AĞRININ İLETİMİ İLE İLGİLİ NÖRONLAR, MERKEZLER VE AĞRI YOLLARI:**

1) Birinci Sıra Nöronları 2) İkinci Sıra Nöronları ve Nosiseptif çıkan yollar 3) Üçüncü Sıra Nöronları 4) Modülasyon ve rostral merkezler ve 5) Antinosiseptif İnen yollar (9-11).

#### **2.1.3.2.1. Birinci Sıra Nöronlar**

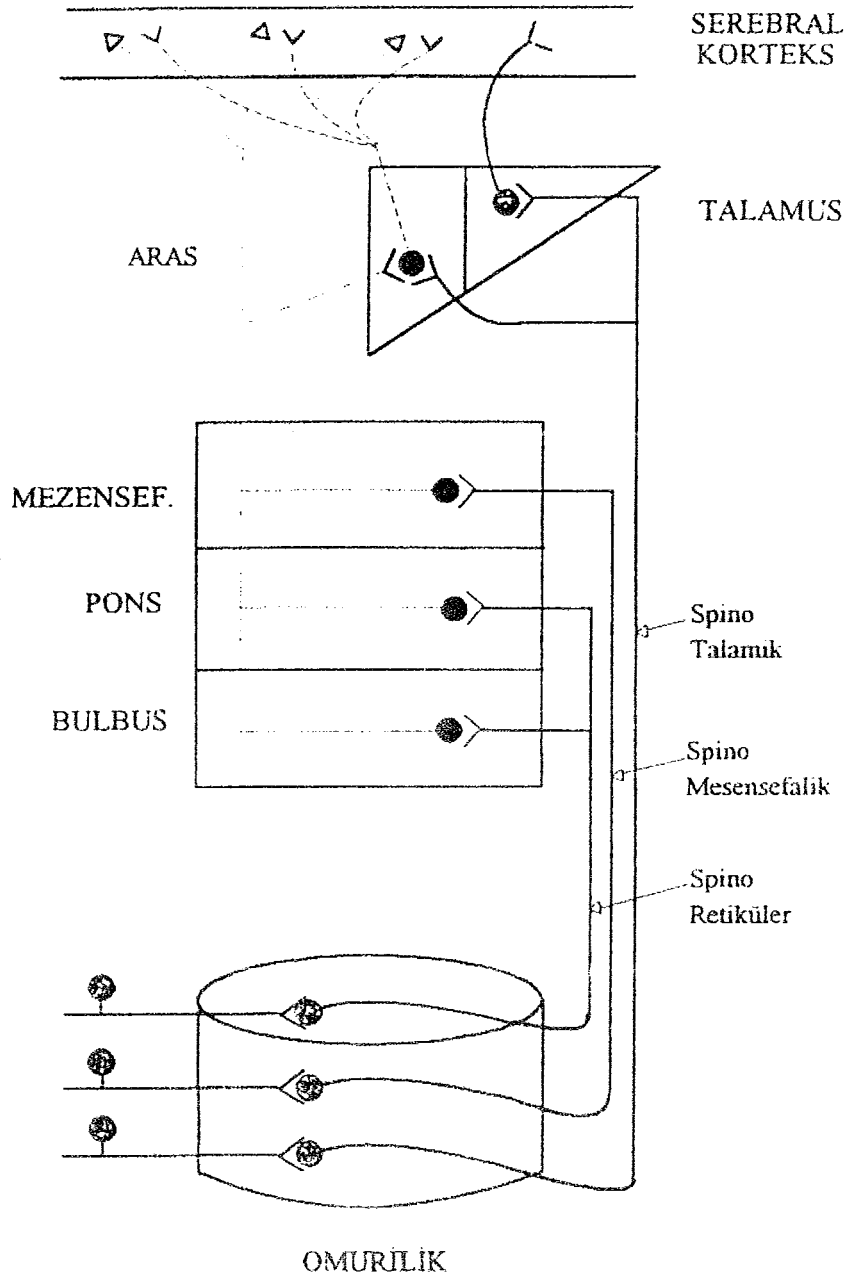
Bunların çoğunun distal uçları reseptörlerden kalkar ve aksonlarının proksimal uçlarını ise medulla spinalisin dorsal kökü aracılığıyla medulla spinalisin her segmentine gönderir. Bazı miyelinsiz afferent C lifleri medulla spinalise ventral kökten de girer. Bu nedenle bazı hastalar medulla spinalisin dorsal kökünün kesilmesinden sonra da ağrı duyar. Birinci sıra nöronları medulla spinalisin dorsal boynuzuna girdikten sonra aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve medulla spinalisin ventral boynuz nöronlarıyla da snaps yapabilirler (9-11).

#### **2.1.3.2.2. İkinci Sıra Nöronlar ve çıkan yollar**

Birinci sıra nöronların afferent lifleri medulla spinalise girdikten sonra demetler oluşturulup spinal kord arka boynuzda yer alan ikinci sıra nöronla snaps yaparlar. Bu ikinci sıra nöronların lifleri karşı tarafa geçtikten sonra çıkan yolları oluştururlar (9-11) (Şekil 2). Bunlar: Spinotalamik yol ile alternatif ağrı yollarıdır.

**1. Spinotalamik yol:** Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Bu yolun nöronları talamusun ventral posterolateral nükleusunda sonlanır (6, 13, 14). İkinci sıra nöronların çoğunun aksonları buldukları düzeyde orta çizgiyi ön komissürde çaprazlayarak medulla spinalisin karşı yarımına geçip spinotalamik yolu oluştururlar. Bunlar talamusa, retiküler formasyona, nucleus raphe magnus' a ve periaquaduktal gri maddeye çıkarlar. Bu yol lateral ve medial olarak ikiye ayrılır. Lateral spinotalamik yol daha çok talamusun ventral posterolateral nükleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk ve süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlarından sorumludur. Bazı spinotalmik lifler periaquaduktal gri maddeye gider ve çıkan ve inen yollar arasında önemli iletişimi sağlar. Kollateral lifler aynı zamanda retiküler aktivasyon





**Şekil 2. Nosiseptif çıkan yollar**

sistemi ve hipotalamus ile de ilgilidir ve ağrıya karşı oluşan reaksiyonlardan sorumludur (9-11).

**2. Alternatif ağrı yolları:** Bazı medulla spinalis ağrı lifleri yaygın olarak aynı taraf ve karşı taraf medullasında da ilerlediklerinden bazı hastalarda karşı taraf yarımının kesilmesinden sonra da ağrı devam eder (9-11).

**a. Spinoretiküler yol:** Retiküler formasyonun aynı veya karşı tarafında sonlanır. Ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

**b. Spinomezencefalik yol:** Bu bölge antinosisseptif mekanizmaların tetiklediği alanlardır (6, 7, 13). Antinosisseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar (11).

#### **2.1.3.2.3. Üçüncü Sıra Nöronlar**

Talamus'ta yer alır ve aksonların parietal korteksin posterolateral gyrus' unun I. ve II. somatosensoryel alanlarına ve fissura silvii' nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur. Lateral talamik nükleuslarının pek çok nöronları impulsları primer olarak somatosensoryel korteks, intralaminer ve medial nükleuslardakiler ise ön cingulate gyrusa yansıtarak ağrının emosyonel komponentini oluştururlar (11).

#### **2.1.3.2.4. Modülasyon ve Rostral Merkezler**

**Retiküler Formasyon:** Motor, sensoryal ve otonomik fonksiyonların regülasyonuna katılır. Ağrının affektif motivasyonel cevabına ve davranışla ağrının entegrasyonuna katkıda bulunur (13).

**Talamus:** Ventrobazal kompleks, lateral nükleusun posterior kısmı ve medial nükleus nosisepsiyonda rol alır.

**Hipotalamus:** Ayırım yapmaksızın her tip uyarıya verilen otonomik ve nöroendokrin yanıtları kontrol eder.

**Limbik sistem:** Ağrının affektif algılanmasından sorumludur.

**Korteks:** Ağrının bilinçli olarak algılanması korteksin fonksiyonuna bağlıdır. Birinci ve ikinci duyusal alanlar frontal lobun 9. ve 12. alanları, posterior parietel bölgeler ve beynin çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan yollar nosisepsiyon ile ilişkilidir (7).

### 2.1.3.2.5. Antinosiseptif inen yollar

Antinosiseptif inisi sistemler başlıca 3 ayrı yoldan oluşur (Şekil 3).

- Mezensefalik periakuaduktal gri cevherdeki enkefalinerjik nöron ile bulbus retiküler formasyonundaki rafe magnus ile sinaps yapan yol
- Bulbus ve ponstan başlayıp inen noradrenalinerjik yol
- Lokus seruleus: Burada özellikle spinal yerleşimle enkefalinerjik nöronlar ve dinorfin taşıyan nöronlar yer alır (11, 13, 15).

İnen antinosiseptif yollar elektriksel stimülasyon, sistemik veya nöroaksiyel opioid enjeksiyonu, nöroaksiyel  $\alpha$  agonist enjeksiyonu, stres ve ağrı ile aktive olabilirler. İnen kontrol sistemleri enkefalinerjik nöronlarla sinaps yapar ve bu nöronların aktivasyonuna bağlı olarak inen akson inhibisyonu gerçekleşir (15).

## 2.1.4. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

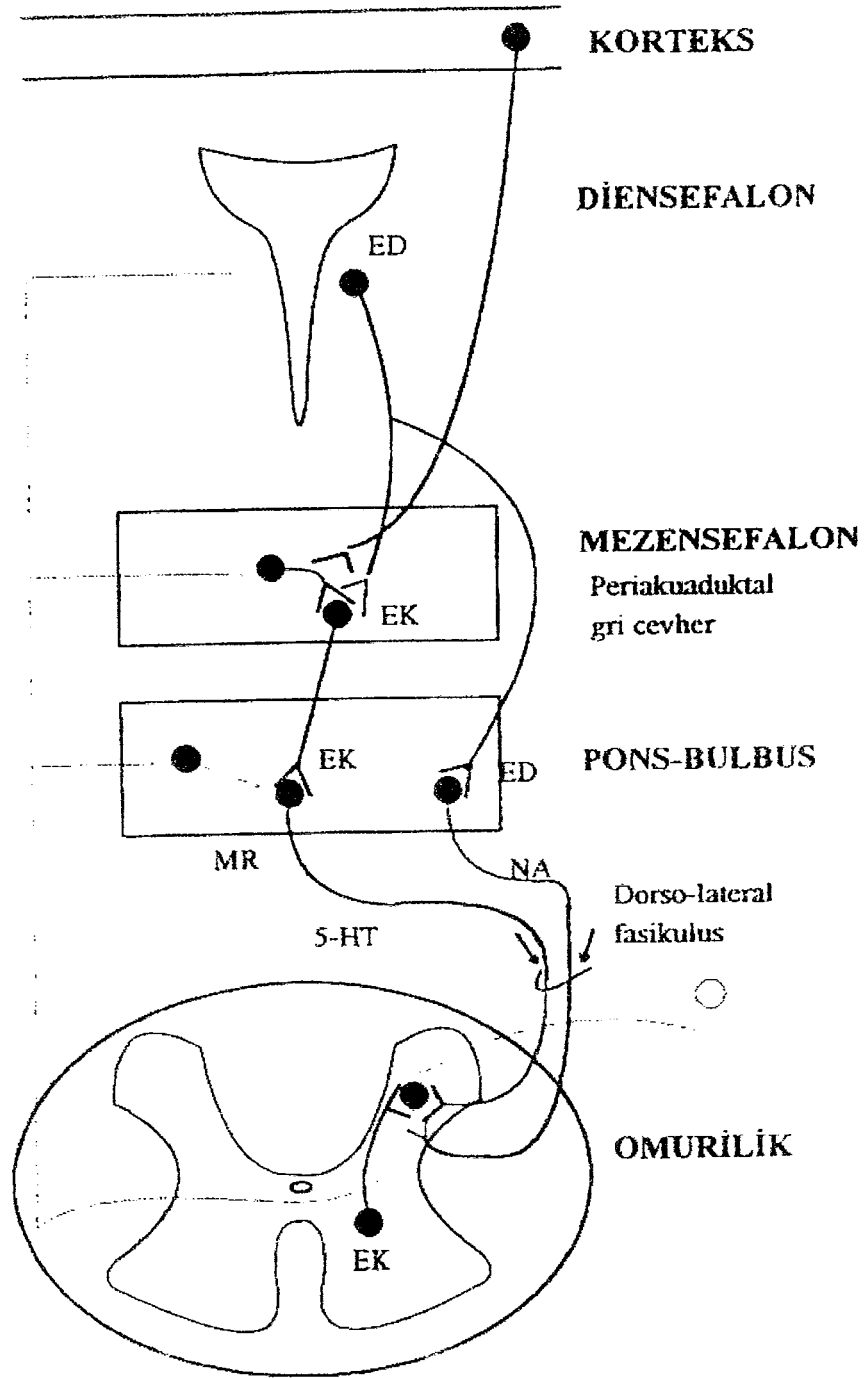
### 2.1.4.1. NOSİSEPTÖRLER

Ağrılı stimulusa karşı duyarlı spesifik reseptördür. Bunlar aktivasyon eşiklerinin yüksek olmasıyla karakterizedir ve uyarının şiddetine göre gönderdikleri impulsları kademeli şekilde artırır.

Nosiseptörler tüm deri ve derialtı dokularda bulunan, çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunlar; termik ve şimik doku hasarını algırlar. Bu sinir uçları, miyelinsiz C lifleri ile küçük miyelinli A  $\delta$  liflerinin distal uzantılardan oluşmuşlardır. A  $\delta$  liflerinin uzantıları **mekanik veya termal nosiseptörler** adını alırlar ve 5-30 m/sn iletim hızına sahiptirler. Batıcı, iğneleyici, keskin ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluştururlar. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise **polimodal nosiseptörler** adını alırlar ve şiddetli uyarılarla aktive olurlar. İletim hızları yavaştır (0.5-20 m/sn) ve iyi lokalize edilemeyen, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluştururlar (6, 7, 14) . Bunlar buldukları yere göre üç tiptir; Ciltteki nosiseptörler, derin nosiseptörler ve visseral nosiseptörlerdir.

### 2.1.4.2. ENDOJEN ALGOJENİK MADDELER

Nosiseptörler mekanik tipte uyarılarla uyarılabildiği gibi, endojen algojenik maddelerle de uyarılabilirler veya bu maddeler nosiseptörlerin duyarlılığını artırabilirler. Bu algojenik maddeler; potasyum, serotonin, bradikinin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler, substans-P, substans-K ve kalsitonon-gen ilişkili peptit (CGRP) dir (6, 7, 14).



Şekil 3. Antinosiseptif inen yollar.

### 2.1.4.3. OPIOİD RESEPTÖRLERİ

Opioid reseptörleri, beyin sapı, talamus, amigdala, arka hipofiz ve medulla spinalis stratum gelatinosa' sında yoğun bir biçimde bulunmakta ve bütün opioidler ve antagonistleri ile spesifik olarak bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin narkotiklerle veya elektriklerle uyarılması, analjezi meydana getirmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kalkmaktadır. Bu reseptörler, Mü-1 ve Mü-2 ( $\mu$ ), Kappa ( $\kappa$ ), Epsilon ( $\epsilon$ ), Delta ( $\delta$ ) ve sigma ( $\sigma$ ) olmak üzere 5 grupta toplanmaktadır (12).

### 2.1.4.4. ENDOJEN OPIOİD RESEPTÖRLER

Merkezi sinir sisteminde saptanmış olan endojen opioid reseptörleri üç grupta toplanabilir.

- a) **POMK sistemi:** Proopiomelanokortin (POMK)'den oluşan sistemdir. Uzun bir polipeptid olan endorfinin alfa, beta, gama ve delta tipleri olmakla birlikte en önemlisi beta endorfindir (12, 16). Başlıca mü reseptörüne duyarlılık gösterir. Hipofiz, beyin sapı ve medulla spinaliste bulunur. Ön hipofizden ACTH ile birlikte salınır. Stres durumlarında salınması artar (12).
- b) **Proenkefalin-A sistemi:** Lösin-enkefalin ve metionin-enkefalin gibi kısa zincirli peptidlerdir. Beyin, medulla spinalis ve otonom sinir sisteminde dağılım gösterir. Delta ve mü-1 reseptörlerine afiniteleri vardır. En yoğun buldukları yer adrenal medulla olup, deneysel olarak, bazı stres durumlarında, hipofizden salınan beta-endorfinle birlikte stres analjezisinde rol oynadıkları gösterilmiştir (12).
- c) **Proenkefalin-B sistemi:** Beyinde yaygın olarak bulunur ve intratekal uygulamada güçlü analjezi oluşturur (16). Kappa tipi reseptörlere afiniteleri vardır (12).

Medulla spinaliste ağrılı uyarıyı iletmede görev alan bazı nörotransmitterler vardır ve bunlar primer afferentlerin dorsal boynuzda sonlanan uçlarında veziküller içerisinde bulunurlar (7). Ağrılı impulsarı iletmede başlıca iki tip nörotransmitter görev alır.

1. Glutamat
2. Nöropeptidler

Glutamat A delta terminal uçlarından salgılanan eksitator bir aminoasittir. Glutamat, Na/K iyon kanallarını açarak kısa süreli, N-metil D-Aspartat (NMDA) resöptörleri ile de uzun süreli depolarizasyona neden olur.

C liflerinin uyarılması ile meydana gelen nöropeptidler ise projeksiyon nöronlarından çok yavaş gelişen ve çok uzun süren depolarizasyona neden olur. Substance P, nörokinin A, kolesistokinin ve kalsitonin-ge ilişkili peptit (CGRP) nöropeptidlerin en önemlileri olarak sayılabilirler. Nöropeptidler medulla spinaliste ağrının devamlılığında etkindirler (7, 13, 14).

### 2.1.5. AĞRININ UYARILMA AŞAMALARI

Ağrının periferden merkeze taşınmasında belirli aşamalar söz konusudur .

**1. Transdüksiyon:** Enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Uyarının sinirlerin sensorial ucunda elektriksel aktiviteye dönüştürülmesi aşamasıdır. Örneğin her sıcak uyarın ağırlı değildir. Sıcak bir uyarının ağırlı bir hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal ısıya karşı duyarısız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler (6, 8, 13).

**2. Transmisyon:** Nosiseptif uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca yayılmasıdır ve üç komponent içerir. (6, 8, 13).

- Primer sensoryel afferent nöronların oluşan elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi,
- Spinal korddan beyin sapı ve talamusa iletilmesi,
- Talamo kortikal projeksiyon (6, 8, 13).

**3. Modülasyon:** Omurilik seviyesinde oluşan bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı-kontrol teorisi ile ağırlı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağırlı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda da daha üst merkezlere iletilmektedir. Yani; modülasyon, çok sayıda nöronal etkenle nosiseptif transmisyonun modifiye edilmesidir (6, 8, 13).

**4. Persepsiyon:** Omuriliğe geçen uyarın çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezler doğru iletilir ve ağrının algılanması merkezlerde gerçekleşir (8).

Böylelikle bir uyaran transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon sonucunda kişisel değerlendirilmesi yapılmakta ve ağrı şeklinde algılanmaktadır (6, 13).

### 2.1.6. AĞRI TEORİLERİ

1. Yalnızca fizyolojik mekanizma ile ilgili olanlar.

2. Psikolojik mekanizmaların önemli olduğu çalışmalar olarak ayrılır.

Ağrıyla ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik ilk görüş spesifite teorisi, psikolojik unsurları açıklamaya yönelik ilk düşünce ise pattern teorisi olarak bilinir. Bunların dışında primitif teori ve kapı kontrol teorisi bulunmaktadır (9, 10).

## 2.2. POSTOPERATİF AĞRI

Ağrı için geçerli tüm ağrı yolları, aşma ve kavramlar postoperatif ağrı için de geçerlidir. Postoperatif ağrıda olan uyarı cerrahi travmadır.

Postoperatif ağrı hastada cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Sıkıntı, depresyon ve anksiyete artışına yol açan bu ağrı, önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır (5-7).

### 2.2.1. POSTOPERATİF AĞRININ SİSTEMLERE ETKİSİ

Postoperatif ağrının sistemler üzerine bir dizi olumsuz etkisi mevcuttur (17, 18).

**Solunum sistemi:** Özellikle hastada toraks ve abdomene yapılan cerrahi girişimlerde ağrı iskelet kas tonusunda artmaya neden olur ve bu da akciğer kompliansı, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveoler ventilasyonda azalma ile sonuçlanır. Ağrının direkt etkileri ile de derin nefes alma ve öksürük kısıtlanır ve sonuçta postoperatif ağrı hipoksi, atelettazi, sekresyonlarda birikme ve enfeksiyona neden olabilir (17, 19).

**Endokrin sistem:** Antidiüretik hormon (ADH), aldosteron, sürrenal korteks ve bazı seks ve tiroid hormonlarının salgısı artar. Genel olarak katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, adrenal kortikotropik hormon(ACTH), Growth hormon (GH), cAMP, glukagon, renin-anjiyotensin II) kana salınımı artarken, anabolizan hormonların (insülin, testosteron) salınımı azalmaktadır.

Sonuçta; artan adrenalin kardiovasküler dinamiği etkilemekte, glukoz metabolizması değişmekte (hiperglisemi), Na ve H<sub>2</sub>O retansiyonu oluşmakta, katabolik hormonların etkisi ile oluşan negatif azot dengesi iyileşmeyi geciktirmektedir (17).

**Kardiovasküler sistem:** Ağrının oluşturduğu kardiovasküler değişiklikler, katekolamin, aldosteron, kortizol ve ADH artışı ile renin-anjiyotensin II sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. Taşikardi, hipertansiyon, periferik vasküler direnç artışı, kontraktilite artışı oluşur ve bunların sonucunda kalbin yükünde artış meydana gelir. Bu durum kalbin oksijen ihtiyacının artışı ile iskemik hastalarda iskeminin derinleşmesine neden olabilir (17).

**Gastrointestinal sistem:** Sempatik tonus artışı ile gastrointestinal sistem hareketlerinde azalma, sfinkterlerin tonusunda artış oluşur. İleus ve dilatasyon gelişebilir (20, 21).

**Ürogenital sistem:** Sempatik aktivite artışına bağlı mesane düz kaslarında oluşan refleks inhibisyon üriner retansiyon ve buna sekonder idrar yolları enfeksiyonuna neden olabilir (17).

**İskelet kas sistemi:** İnsizyon bölgesinde oluşan postoperatif ağrı kas spazmına, kas spazmı da mevcut ağrının artmasına neden olur ve bir kısır döngü ortaya çıkar (17).

**İmmunolojik sistem:** Ağrıya bağlı stres yanıt lenfopeni, lökositoz ve retiküloendotelial sistemde depresyonla sonuçlanır. Direnç düşer, enfeksiyonlara eğilim artar, neoplazmlı hastalarda metastatik yayılım eğilimi artar (17).

**Koagülasyon sistemi:** Kan vizkozitesi artar, platelet adhezivitesi artar ve fibrinolitik azalır. İmmobilizasyonun da etkisi ile tromboembolik olaylara eğilim artar (5, 6, 9, 17).

Postoperatif ağrının neden olduğu bu değişiklikler; postoperatif ağrının giderilmesindeki amacın sadece hastanın subjektif olarak rahatlatılması değil, postoperatif ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin de giderilmesi ve böylece iyileşmenin ve morbiditenin azaltılması olduğunu göstermektedir (7, 21).

## 2.2.2. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNİN FARMAKOLOJİSİ

Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, nonopioid analjezikler ve bölgesel tekniklerle uygulanan lokal anestezipler olmak üzere üç grup ilaç kullanılmaktadır (22).



**1. OPIOİD ANALJEZİKLER:** Opioid analjezikler ağrı kontrolünde binlerce yıldan beri orta veya şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Endojen opioid sistemi, merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Opioidler etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), sigma ( $\Sigma$ ) ve epsilon ( $\epsilon$ ) olarak adlandırılmıştır. Bu reseptörlerin de kendi alt grupları olduğu bilinmektedir (Tablo 2) (21). Epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörü, hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Sigma ( $\Sigma$ ) ise disfori ve hallüsinasyonlardan sorumludur (21).

**Tablo 2. Opioid reseptörlerin farmakolojik profilleri (22)**

Mü-1	Mü-2	Kappa	Delta	Sigma	Epsilon
Analjezi	Analjezi	Analjezi	Analjezi	-	-
Supraspinal	-	Supraspinal	Supraspinal	-	-
Spinal	Spinal	Spinal	Spinal	-	-
-	Solunum depresyonu	Sedasyon	Solunum depresyonu	-	-
Öfori	-	Disfori	-	Disfori	-
Düşük potansiyel	Bağımlılık riski	Düşük potansiyel	Bağımlılık riski	-	-
-	Konstipasyon	-	Konstipasyon (minimum etki)	-	-
Bradikardi	-	-	-	-	-
Hipotermi	-	-	-	-	-
Üriner retansiyonu	-	Diürez	-	-	-

**Epidural uygulanan opioidlerin etki mekanizması:** Opioidlerin, medulla spinalisin dorsal boynuzundaki reseptörlere bağlanması ile segmental (selektif spinal) analjezi oluşur. Bu bölge opioid reseptörlerinden zengindir. Segmental analjezinin oluşumu beyin omurilik sıvısında ve dolayısıyla dorsal boynuzda minimal opioid konsantrasyonu gerektirir. Analjezi, ilacın dorsal boynuz üzerindeki etkisi sonucu, sistemik düzeyinin katkısı olmadan veya çok küçük bir katkısı ile oluşur (22, 23).

Opioidlerin spinal analjezi oluşturma etkisine molekül ağırlığı, büyüklüğü ve reseptöre bağlanma affinitesinin de katkıları olmasına rağmen bu etkiyi esas belirleyen faktör lipid çözünürlüğüdür (22, 23).

Epidural uygulanan opioidlerin etki mekanizmasında çeşitli faktörler rol almaktadır (22, 23). Opioidler;

a-Ekstradural yağ dokusuna bağlanabilirler,

b-Epidural venöz sisteme ve dolayısıyla sistemik dolaşıma katılabilirler,

c-Posterior radiküler spinal arterlere girerek doğrudan dorsal boynuza ulaşabilirler,

d-Araknoid granülasyonlardan diffüzyon ile durayı geçerek beyin omurilik sıvısına girebilirler.

Lipid çözünürlüğü yüksek olan fentanil gibi ajanlar hızla epidural yağ dokusuna ve kan damarlarına diffüze olurlar. Epidural yağ dokusuna bağlanmaları nedeniyle araknoid granülasyonlardan beyin omurilik sıvısına diffüze olan miktar azalır. Ancak kişiler arası epidural yağ içeriği farklılıkları nedeniyle bu bağlanmanın düzeyi önceden belirlenemez. Opioidlerin epidural venlere diffüzyonu, sistemik dolaşıma geçerek sistemik etkiler oluşturmalarına neden olur. Eğer dolaşıma geçiş fazla ise ve uzun sürerse, klinik analjezi daha çok sistemik (supraspinal) etki sonucudur (22, 23).

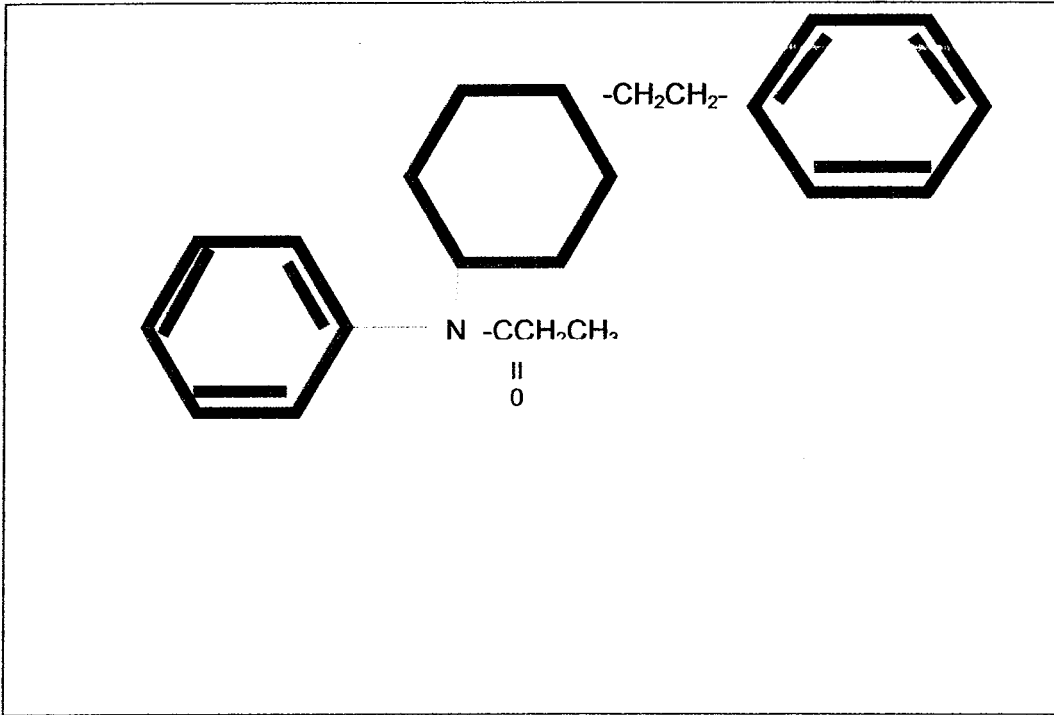
Opioidlerin sınıflandırılması :

**A. Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri (hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfin):** Bu opioidler agonist özelliktedir.

**B. Yapay opioidler (meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, remifentanil, alfaprodin, levo-alfa-asetil metadol):** Bu grup opioidler de agonist özelliktedir. Saf agonist olan alfentanil ve sufentanil  $\mu$  reseptörlerine etki ederler, etkileri doza bağımlı ve güçlüdür. Etki başlama süreleri kısa, eliminasyonları hızlıdır. Bu

özelliklerinden dolayı bu ilaçların infüzyon uygulaması için uygundur. Bu ilaçlar postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz yoldan da kullanılabilirler. Yüksek reseptör afinitesi ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle bu, opioidleri, özellikle epidural uygulama için cazip hale getirmektedir. Her iki ilaç da postoperatif ağrı tedavisinde epidural yolla, tek başına veya lokal anestezi ile kombine olarak kullanılabilir (22).

## FENTANİL



**Şekil 4. Fentanilin kimyasal yapısı (11)**

Bir fenilpiperidin türevi olan fentanil güçlü bir opioid agonisttir (Şekil 4). Postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Analjezik açıdan morfinden 75-125 kez daha güçlüdür (11). Etkisinin hızlı başlaması ve kısa süreli olması fentanilin morfine göre daha fazla lipid çözünürlüğe sahip olması ile ilgilidir. Solunum depresyonu yapıcı etkisi doza bağlıdır ve analjeziden daha uzun olabilir. Fentanil ve diğer opioidler periferik sinir bloğunda lokal anestezi etkilerini güçlendirirler. Bu kısmen zayıf lokal anestezi özelliklerine (yüksek

dozlarda sinir iletisini baskırlar) ve kısmen de periferik sinir terminallerindeki opiat reseptörleri üzerine olan etkilerine bağılıdır. Karaciğer yoluyla elimine olur.

Doz:

Oral ve transmukozal: 200-400 µg (5-15 µg/kg),

Transdermal:Başlangıç 25-50 µg/saattir. İdame dozu 25-100 µg/saattir

İntravenöz, intramüsküler: 25-100 µg (0,7-2 µg/kg)

Epidural bolus:50-100 µg (1-2 µg/kg)

İnfüzyon:25-60 µg (0,5-1 µg/kg/saat)

Spinal bolus:5-20 µg (0,1-0,4 µg/kg)

Etkinin başlaması; intravenöz uygulandığında 30 saniye içinde, intramüsküler uygulandığında ise 8 dakikadan az sürede, epidural ve spinal uygulandığında 4-10 dakika, transdermal 12-18 saat, oral ve transmukozal uygulandığında 5-15 dakika içinde olur.

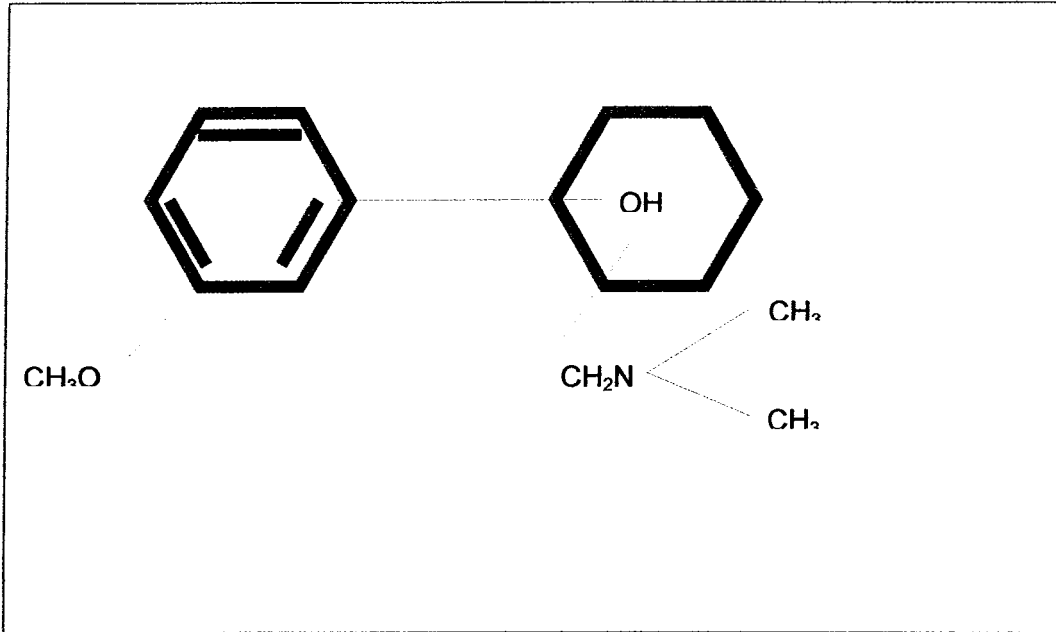
Maksimum etki; intravenöz uygulandığında 5-15 dakika, intramüsküler uygulandığında ise 15 dakikadan kısa, epidural ve spinal kullandığında 30 dakika, oral transmukozal uygulandığında 20-30 dakikada gerçekleşir.

Etki süresi; intravenöz uygulandığında 30-60 dakika, intramüsküler uygulandığında 1-2 saat, epidural ve spinal 1-2 saat, transdermal 3 gün, oral transmukozal 1-2 saattir.

Epidural, kaudal veya intratekal fentanilin istenmeyen etkileri olarak geç solunum depresyonu (tek dozdan 8 saat sonra) kaşıntı, bulantı, kusma ve üriner retansiyon sayılabilir (22, 23).

**C. Agonist-antagonist veya karma etkili opioidler (pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin):** Düşük ilaç yoğunluğunda agonist etki baskınken, yüksek ilaç yoğunluğunda antagonist etki ön plandadır. Sonuç olarak, ilaç yüksek dozlarda daha düşük analjezik etkinlik gösterir.

### 2.2.8.2. TRAMADOL



**Şekil 5. Tramadolün kimyasal yapısı (11)**

Tramadol opioid benzeri bir ilaçtır. Diğer opioidlere göre analjezik etkisi zayıf bir ajandır. (22).

Almanya'da 1977 yılında klinik kullanıma giren, farmakolojik olarak aktif iki izomerin rasemik karışımı olup, D izomeri  $\mu$ -reseptörüne karşı daha yüksek affiniteye sahiptir (Şekil 5). Klinik ve deneysel çalışmalarda etkisinin ancak % 35'ni opioid % 65'ni ise non-opioid mekanizmalarla sağladığı gösterilmiştir (24, 25). Nonopioid mekanizmanın nöronal, serotonin (5-HT) ve noradrenalinin salınımlarını artırılıp, geriemiimin inhibisyonu yoluyla olduğu bildirilmektedir. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 6 saat kadar olan tramadol karaciğerde sitokrom P-450 enzimlerince metabolize edilerek % 90'nı idrarla, % 10'nu feçesle atılmaktadır (26, 27).

Son yıllarda tramadol hidroklorid özellikle iv HKA'de kullanılan bir ajandır. Özellikle zayıf etkili bir opioid benzeri bir ajan olması nedeni ile yan etki olasılığının daha düşük olması tercih nedenidir (22). Tramadolün kalp hızı, kan basıncı ve solunum üzerine olan yan etkileri çok azdır. Ancak iv yoldan uygulandığında, diğer uygulama yollarına göre bulantı etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (28).



**D. Antagonistler (Nalokson, naltrakson):** Analjezik etkileri olmayan bu ilaçlar, özellikle opioidlerin aşırı dozlarının neden olduğu klinik durumlarda kullanılırlar (22).

**Opioidlerin yan etkileri (Tablo 3):** Opioidlerin merkezi sinir sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve diğer sistemler üzerine olumsuz etkileri vardır.

**Tablo 3. Opioidlerin yan etkileri (22)**

Organ-sistem	Olası yan etkiler
Merkezi sinir sistemi	Sedasyon, miyozis, öfori, bulantı, kusma, bağımlılık riski, tolerans, konfüzyon, myoklonus, nöbet
Solunum sistemi	Solunum depresyonu, apne
Gastrointestinal sistem	Gecikmiş mide boşalması, kabızlık, oddi sfinkteri tonusunun artması, kserostomi
Genitoüriner sistem	İdrar retansiyonu
Diğer	Kaşıntı, alerji, hipotansiyon

**2. NONOPIOİD ANALJEZİKLER:** Parasetamol, aspirin, metamizol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hafif ve orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için kullanılır (22).

**3. LOKAL ANESTEZİKLER:** Lokal anestezi (LA), öncelikle medulla spinalis, spinal sinir kökleri ve periferik sinirler olmak üzere iskelet kası, kalp kası ve beyin gibi uyarılabilen dokularda impuls oluşumunu ve yayılmasını bloke eden ilaçlardır. Bu amaçla sıklıkla lidokain, bupivakain ve ropivakain kullanılmaktadır.

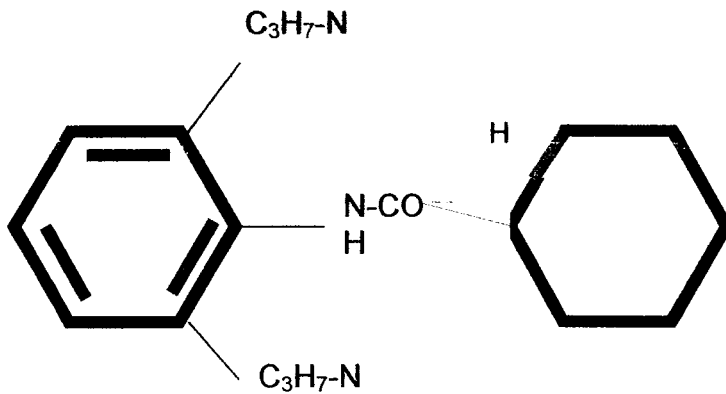
Postoperatif analjezi için kullanılan LA'ler, opioidlerle görülen solunum depresyonu problemini ortadan kaldırır. Ancak LA'lerin sabit hızlı infüzyonlarında taşiflaksi riski vardır. Taşiflaksi, analjezi bölgesinin giderek

küçülmesi ile karakterizedir. Neden olarak, spinal kord düzeyinde ağrı alanın artması, LA'in farmakolojik değişikliği veya epidural aralıkta kan akımının artması gösterilmektedir (22, 23). Sadece LA'lerle görülen bir başka problem ise sistemik dolaşımında birikmesidir. Kullanılan LA konsantrasyonu analjezi ve yan etki profilini etkiler. Hipotansiyon, kas güçsüzlüğü, sensoryal blok ve toksik düzeylere varabilecek toksik birikim gibi yan etkileri önlemek için düşük konsantrasyonlar kullanıldığında da elde edilen analjezinin kalitesi yetersiz kalabilir. Bu nedenle özellikle epidural HKA uygulamalarında LA'ler opioidler ile kombine edilerek kullanılmaktadır (22, 23).

#### Lokal anesteziklerin yapısı :

Lokal anestezi molekülü lipofilik baş, hidrofilik kuyruk ve bu iki bölümü birbirine bağlayan ara zincirden oluşmaktadır. Bu ara zincir amid veya ester bağı içermekte ve bu bağına göre lokal anestezikler aminoesterler veya aminoamidler şeklinde sınıflandırılmaktadır (11, 29).

#### 2.2.9.1. ROPİVAKAİN



Şekil 6. Ropivakainin biyokimyasal yapısı

Ropivacaine uzun etkili amid tipi lokal anestezi olup 1996 yılında klinik kullanıma girmiştir. Kimyasal yapısı ve etkisi bupivacaine benzer. Ropivacaine, S-enantiomer (1-propyl-2',6'-piperidoxylid hydrochloride monohydrate) yapısındadır (Şekil 6) (30). Mepivacaine ile bupivacainein kimyasal analogudur (31). Kardiyotoksitesi ve nörotoksitesi epidural analjezide bupivacainden daha azdır

ve daha az motor blokaj yapar (31). Yüzde 0.5-1 yoğunlukta ve en fazla 200 mg olarak klinikte kullanılmaktadır..Etki süresi doza bağımlı olarak 250-300 dakika kadardır. Karaciğerde yıkılır (12).

### **Opioid + Lokal anestezi kombinasyonu**

Lokal anestezi ile opioidlerin kombine şekilde epidural aralığa verilmesi yaygın olarak kullanılan bir analjezi yöntemidir. Sinerjik etki sağlanarak, her bir ajan daha düşük konsantrasyonda ve dozda kullanılarak olası yan etkilerden sakınılmış olur (22, 23).

## **2.2.3. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANALJEZİ YÖNTEMLERİ**

Postoperatif ağrının giderilmesinde farmakolojik veya nonfarmakolojik birçok yöntem uygulanmaktadır (22). Bunlar; intramusküler injeksiyon, intravenöz analjezik uygulaması, subkutan uygulama, rektal uygulama, dil altı uygulama, oral transmukozal uygulama, intranazal uygulama ve rejyonel uygulamalar sayılabilir. Rejyonel uygulamalardan en çok uygulanan yöntem epidural analjezi yöntemidir.

### **2.2.4 EPİDURAL ANALJEZİ**

#### **2.2.4.1. Anatomi**

Epidural aralık ventralde dura, dorsalde ligamentum flavum, kranialde foramen magnum, kaudalde hiatus sacralis ile sınırlıdır. İçinde epidural venleri ve spinal sinir köklerini çevreleyen gevşek bağ dokusu vardır. Bağ dokusu, büyük hacminde sıvının epidural aralığa enjeksiyonuna karşı direnç oluşturur. Yaşlılarda bu direnç daha fazladır. Epidural ven plexusu ventral ve lateralde daha sık orta hat üzerinde daha seyrek. Venler yukarıda intrakranial venöz sinüslere, aşağıda sakral plexusa, ventralde torasik ve abdominal vena kava ve azygos sistemine açılır. Vena kava sistemindeki bir obstrüksiyon, azygos ve epidural venlere de yansıyan staza ve kollateral dolaşım oluşmasına neden olur. Bu durum şişmanlarda, gebelerde, karın içi basıncı artmış olanlarda (asit) izlenir. Epidural aralıkta arter yoktur, fakat arteria spinalis anteriorun kollateralleri, epidural aralığın lateralinde duraya yakın seyrederek.

Epidural aralığın en lateralinde dura kılıfı vardır. Buradaki ince duramater lokal anesteziğin durayı geçmesine izin verir. Lokal anesteziğin etkisi için diffüzyonu



gereklidir. Bu nedenle her segment için enjekte edilen miktar spinal anesteziden fazladır (11).

Epidural aralıktaki negatif basınç, hastaların % 80'inde en fazla torokal bölgede iken, en az sakral bölgededir. Lomber bölgede bu basınç  $-0.5$  ile  $1 \text{ cmH}_2\text{O}$  arasındadır (32).

#### **2.2.4.2. Teknik**

Epidural aralığın saptanmasında kullanılan teknikler iki temel prensibe dayanır. Negatif basınç teknikleri ile direnç kaybı teknikleridir (11, 32).

#### **2.2.5. Postoperatif analjezide Epidural Yol**

Opioidlerin lokal anesteziklerle birlikte spinal (intratekal ve epidural) yolla verilmesi ile analjezik etkilerinde sağlanan artış postoperatif, obstetrik ve kronik ağrı tedavisinde büyük ilerlemelere neden olmuştur.

Epidural analjezi genellikle;  $T_{10}$  seviyesinin altındaki vücut bölümlerinden kaynaklanan ağrının tedavisinde kullanılmaktadır (22, 23).

#### **2.2.6. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ**

Geleneksel ağrı tedavisi yöntemlerinde hastanın ağrıyı hissetmesi ve bunun tedavi edilmesi en iyi koşullarda bile belirli bir zaman almaktadır. Bu sürenin uzaması hastanın uzun süre ağrılı kalmasına bu da hastanın psikolojik ve fizyolojik yönden olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Ağrının subjektif niteliği göz önüne alındığında optimal ilaç dozunun ayarlanmasında ciddi problemler ortaya çıkması doğaldır. Bu nedenle yeterli analjezi sağlanmasında hastanın aktif rol alması fikri ortaya çıkmıştır (23, 33)

##### **2.2.6.1. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİNİN TARİHÇESİ**

Hasta kontrollü analjezinin (Patient Controlled Analgesia-PCA) başlangıcı; 1948 yılında Keele' nin ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır. 1960'lı yıllarda Roe'nin (1963) küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermesi ve Philip Sechzer'in (1965) analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik-gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirilmesi ile HKA'ye karşı bir ilgi doğmuştur. 1970'lerin başlarında Keeri-Szanto (1972), opioidleri intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanarak tam analjezi sağlandığını bildirmiştir. Bu dönemde araştırmacıların kullandığı prototip HKA

cihazları; Cardiff-Palliator, On Demand Analgesia Computer ve Prominiject dir. Daha sonra HKA, 1980 'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir.

Bugün çok çeşitli HKA cihazları kullanılmaktadır. Bunlardan sıklıkla kullanılan bazı cihazlar şunlardır:

Abbot Lifecare PCA

**Abbott Pain Management Provider**

Bard PCA

Baxter PCA

Graseby 3300 sringe pump

CADD PCA (23)

#### **2.2.6.2. HKA CİHAZININ ÇALIŞMA MEKANİZMASI VE PROGRAMLANMASI**

Başarılı bir HKA uygulamasında hasta, cihazın kullanılması konusunda iyice aydınlatılmalıdır ve hastaya cihazın aktivasyon butonuna sadece kendisinin basması gerektiği anlatılmalı, aile kontrolünden kaçınılmalıdır (23).

HKA cihazının programlanmasında kullanılan bazı kavramlar:

**Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

**Bolus dozu (Demand dose):** Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği dozdur. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilir.

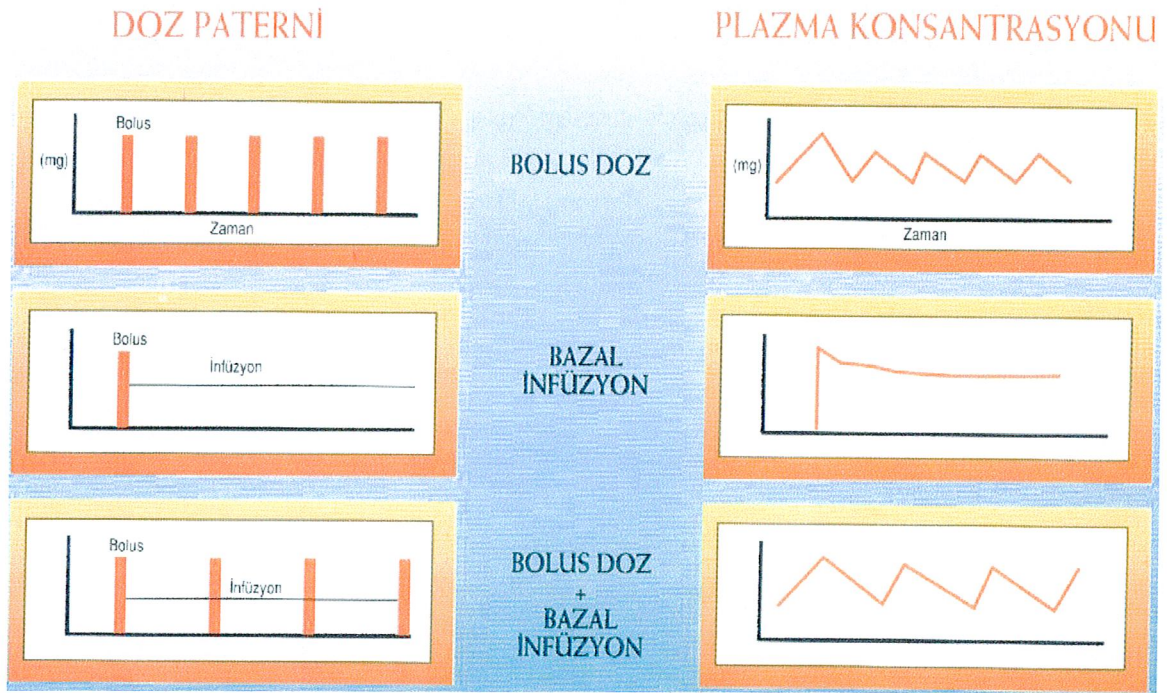
**Kilitli kalma süresi (Lockout time):** HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir.

**Limitler :** HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için bulunurlar. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler.

**Bazal infüzyon :** HKA'nın sabit hızlı infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon +bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyon+HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılmaktadır. Amaç, bolus doza küçük miktarlarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha

iyi analjezi elde edilmesidir. Bu parametreler seçilen ilacın farmakolojik özelliklerine, cerrahi girişime ve ilacın verilış yoluna göre programlanırken, klinik seyri ve hastanın ihtiyaçlarına göre tedavi seyri de değiştirilebilir (9, 23). Cihazın programlanma özelliklerine göre ilacın plazma konsantrasyonlarında değişiklikler gözlenmektedir (Şekil 7) (9).



**Şekil 7. Seçilen yöntemlere göre HKA' de plazma konsantrasyonları**

## 2.2.7. İNTRAVENÖZ HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezinin yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980 ' li yılların sonlarından itibaren HKA ile ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunu iv HKA uygulamaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda neredeyse tüm opioid ajanlar kullanılmıştır (22, 23).

İdeal HKA'de analjezik ajanın etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca analjezik etkinin tavanı olmamalı ve bulantı, kusma, solunum depresyonu ya da barsak motilite bozukluğu yapmamalıdır. Böyle bir opioid ajan mevcut olmadığı için çeşitli opioidler intravenöz HKA uygulamalarında kullanılmış ve ajanın özellikleri göz önünde bulundurularak programlanan HKA cihazları ile tüm opioid ajanların uygulanabileceği fikri ağırlık kazanmıştır. Burada özellikle kilitli kalma süresi ve bolus doz miktarı en önemli parametrelerdir. İntravenöz HKA'de



kullandığımız ilaçların dozları tabloda gösterilmiştir (Tablo 4) (22, 23). Bunların dışında meperidin, morfin, sufentanil de kullanılmaktadır.

**Tablo 4. İntravenöz hasta kontrollü analjezi dozları**

	YÜKLEME DOZU	BOLUS DOZU	BAZAL İNFÜZYON HIZI	KİLİTLİ KALMA SÜRESİ
FENTANİL	15-30 µg	10 µg	0-50 µg / saat	10-20 dak
TRAMADOL	50-75 mg	20 mg	5-10 mg/saat	10-20 dak

(DAK: dakika)

### 2.2.8. EPİDURAL HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA) yöntemini ilk kez 1988 'de Gambling ve arkadaşları bupivakain kullanarak uygulamışlardır. Bu yöntemle opioidler, lokal anestezipler veya ikisinin kombinasyonları kullanılabilir. Epidural uygulamada opioidlere ait yan etkilerden kaşıntı ve idrar retansiyonu diğer ajanlara göre daha sık görülürken, solunum depresyonu olasılığı çok düşüktür (18).

HKEA intraabdominal cerrahi, major ortopedik girişimler ve torakotomi geçiren hastalarda önerildiği gibi kronik kanser ağrılarında da başarıyla uygulanmaktadır. Hastanın, ağrı düzeyine göre opioid dozunu titre edebilmesi bu yöntemin başta gelen avantajlarından. Bu durum optimal analjezi sağlanmasında önemli bir özelliktir.

Tekniğin dezavantajları arasında sabit hızlı infüzyonun neden olabileceği akut tolerans ve aşırı opioid ihtiyacı önem taşır. HKEA' de kullandığımız ajanların dozları Tablo 5' de verilmiştir. Diğer kullanılan analjezikler; fentanil, morfin, meperidin ve bupivakain'dir.

**2.2.9. HKA uygulamasında görülebilen yan etkiler;** opioid ilaçlara ait yan etkilerdir. Bunlar; solunum depresyonu, bulantı ve kusma, sedasyon, kaşıntı, idrar retansiyonu, barsak motilitesinde azalma, hipotansiyon ve konfüzyon olarak sayılabilir (23).

**Tablo 5. Hasta kontrollü Epidural analjezi dozları**

	<b>YÜKLEME DOZU</b>	<b>BOLUS DOZU</b>	<b>BAZAL İNFÜZYON HIZI</b>	<b>KİLİTLİ KALMA SÜRESİ</b>
TRAMADOL	25 mg	20 mg	10 mg/saat	15 dakika
ROPIVAKAİN (%0.125)+ FENTANİL (2 µ/ml)	10 ml	6 ml	2ml/saat	10 dakika

### 3. MATERYAL ve METOD

Etik komite onayı ve hastaların izni ile Mart 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde, elektif şartlarda, alt abdominal operasyon geçirecek, 18-60 yaş grubu, ASA I-II risk grubunda 80 hasta çalışmaya alındı.

Kalp-damar ve solunum sistemi hastalığı olan, opioid ilaç kullanımı öyküsü bulunan, santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullananlar ile iletişim kurmakta güçlük çekilen ve epidural girişimin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı.

Operasyondan bir gün önce hastalar görülerek analjezik ilaç, epidural girişim ve yan etkileri ile Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Hastalar HKA hakkında bilgilendirildi. HKA cihazı ve VAS çizelgesi tanıtıldı.

Hastalarda bulantı-kusma geliştiğinde metoklopramid iv 10 mg yapılması planlandı. Hipotansiyon (Sistolik arter basıncı 90 mmHg'nın altına düşmesi) geliştiğinde 1000 cc Ringer Laktat hızla infüze edilmesi planlandı. Bradikardi (Nabız 50 atım/dakika'nın altına düşmesi) geliştiğinde 1 mg atropin iv yapılması planlandı. SpO<sub>2</sub> % 90'nın altına düştüğünde hastaya maske ile 2 lt /dakika oksijen verilmesi planlandı. Solunum sayısı 8 in altına düştüğünde HKA sonlandırılması planlandı.

Operasyon için premedikasyon uygulanmadı. Hastalar operasyon odasına alındı, sonra antekübital bölgede uygun bir venden 18 G kanül ile damar yolu açılarak 5-8 ml/kg/saat hızında % 0.9'luk NaCl verilmeye başlandı. Elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) moniterize edildi ve izlendi. Epidural kateter konulması için hastalar oturtularak, cilt dezenfeksiyonundan ve steril olarak örtüldükten sonra L<sub>4-5</sub> aralığından 18 G epidural tuohy iğnesi ile epidural aralığa direnç kaybı yöntemi ile girildi. Epidural aralığa içeride kranial tarafta 3 cm olacak kadar kateter yerleştirilerek 3 ml % 2' lik lidokain ile test dozu yapıldı ve tespit

edildi. Parestezi ve motor blok oluşmadığı görüldükten sonra hastalara genel anestezi verildi. Epidural için epidural set (Perifix, Melsungen, Almanya) kullanıldı.

Anestezi indüksiyonundan önce bütün hastalara 5 dakika süreyle preoksijenizasyon uygulandı. İndüksiyonda propofol (1-2 mg/kg) iv, fentanil (1 µg/kg) iv verilmesini takiben kirpik refleksinin kaybolmasından sonra, vekuronyum (0,1 mg/kg) iv ile kas gevşemesi sağlandı ve orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde %35 O<sub>2</sub>, %65 N<sub>2</sub>O ve %0,6-%1,5 konsantrasyonda isofluran kullanıldı. Gerektiğinde ek doz vekuronyum ve fentanil 1 µg/kg ve total dozu 200 µg geçmeyecek şekilde intravenöz verildi. Hastalara operasyonun son 30 dakikasında opioid verilmedi.

Operasyon sonunda, rezidüel nöromusküler blokaj 0,02 mg/kg atropin ve 0,06 mg/kg neostigmin ile antagonize edildi. Isofluran ve N<sub>2</sub>O kesildikten sonra sistemdeki anestezi gazları 8-10 L/dakika %100 oksijen ile yıkanarak ventile edildi. Spontan solunum yeterli olduğunda hastalar ekstübe edildi. Operasyon süreleri kaydedildi. Hastaya yükleme yapılacağı saat 0. saat olarak belirlendi.

Hastalarda postoperatif dönemde 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde VAS, sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), SpO<sub>2</sub>, sedasyon skorları, Bromage Skalası, istenen ve verilen bolus sayısı ile postoperatif ağrı için uygulanan total ilaç tüketimi belirtilen saatlerde kaydedildi, yan etkiler görüldüğünde (hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, sedasyon, solunum depresyonu, karın ağrısı, baş ağrısı, çarpıntı, bel ağrısı, üriner retansiyon) ve ek analjezik ihtiyacı kaydedildi (Tablo 6).

Operasyonun bitiminde hastalar uyanma odasına alındıktan sonra rastgele 4 gruba ayrıldı. HKA uygulamasında bazal infüzyon ve bolus doz programı seçildi. Tüm hastaların postoperatif değerleri kaydedildi. Ardından yükleme dozu bilinç ve koruyucu refleksler döndükten sonra yapıldı ve devamında HKA uygulaması başlatıldı. HKA uygulaması bütün gruplarda postoperatif 24. saate kadar sürdürüldü.

**GRUPLAR:**

1. Grup (iv TRAMADOL grubu): Toplam 20 hastaya iv Tramadol HCL uygulandı. Bunun için 100 ml' lik izotonik medifleks içersinden 10 ml izotonik alınıp, yerine 2 ml'lik 100 mg' lık Tramadol ampullerinden toplam 500 mg 10 ml' Tramadol konuldu. Konsantrasyonu 5 mg/ml olan 100 ml 'lik medifleks ile, yükleme dozu 50 mg, bolus dozu 20 mg, bazal infüzyon hızı 5 mg/saat, kilitleme süresi 15 dakika HKA programı seçildi. Tramadol için Abdi İbrahim, Contramal, Grünenthal, Almanya kullanıldı.

2. Grup: (FENTANİL grubu): Toplam 20 hastaya iv Fentanil uygulandı. Bunun için 100 ml'lik izotonik medifleks içersinden 20 ml izotonik alınıp, yerine 10 ml' lik 500 µg Fentanil ampullerinden toplam 1000 µg 20 ml'lik Fentanil konuldu. Konsantrasyon 10 µg/ml olan 100 ml' lik medifleks ile , yükleme dozu 25 µg, bolus dozu 15 µg, bazal infüzyon hızı 10 µg/saat, kilitleme süresi 10 dakika HKA programı seçildi. Fentanil için Abbott, Fentanyl citrate, North Chicago, ABD kullanıldı.

3. Grup: (TRAMADOL epidural grubu): Toplam 20 hastaya epidural Tramadol HCL uygulandı. Bunun için 100 ml' lik izotonik medifleks içersinden 10 ml izotonik alınıp, yerine 2 ml'lik 100 mg' lık Tramadol ampullerinden toplam 500 mg 10 ml'lik Tramadol konuldu. Konsantrasyonu 5 mg/ml olan 100 ml 'lik medifleks ile, yükleme dozu 25 mg, bolus dozu 20 mg, bazal infüzyon hızı 10 mg/saat , kilitleme süresi 15 dakika HKA programı seçildi. Tramadol için Abdi İbrahim, Contramal, Grünenthal, Almanya kullanıldı.

4. Grup: ROPİVAKAİN %0.125 + FENTANİL 2 µg/ml epidural grubu: Toplam 20 hastaya epidural ROPİVAKAİN %0.125 + FENTANİL 2 µg/ml uygulandı. 100 ml' lik medifleks içersinden 20,5 ml izotonik alınıp, yerine 16,5 ml % 7.5 mg' lık Ropivakain ile 4 ml 200 µg' lk Fentanil toplam 20,5 ml konuldu. Yükleme dozu 10 ml, bolus dozu 6 ml, bazal infüzyon hızı 2 ml/saat kilitleme süresi 10 dakika olmak üzere HKA programı seçildi. Ropivakain için AstraZeneca AB, Naropin, Södertälje, İsveç ile Fentanil için Abbott, Fentanyl citrate, North Chicago, ABD kullanıldı.

Kullanılan HKA cihazı: Abbott Pain Management Provider pompasıdır (Şekil 8). Pompa mekanizması mikro-kompüter kontrollü eksantrik –rotor peristaltik motor olup, boyutları; yükseklik: 17.1; genişlik: 10; derinlik: 5.8 cm., ağırlığı ise yaklaşık



bir kg dir. Bu pompa epidural ya da intravenöz HKA protokolleri için tasarlanmış olup 25 ml/saat ve daha düşük dozlarda sürekli infüzyon yapılması gereken tedavilerde de kullanılabilir. Pompa üç tür birim kullanılarak programlanabilir: mililitre (ml), miligram (mg) ve mikrogram ( $\mu$ g).

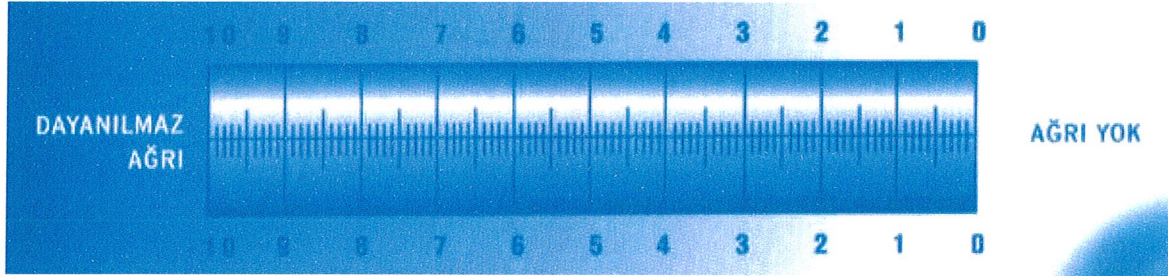
Programların kilitlenebilmesi, bolus kordonu, taşıma çantası, yazıcı bağlantısı yanısıra; şehir ceyyanı, şarj edilebilen pil ya da 9 voltluk tek kullanımlık piller çalışabilmesi önemli özelliklerdir.



**Şekil 8. Abbott® "Pain Management Provider" pompası**



Analjezik etkinliğin değerlendirilmesi için Vizüel analog skala (VAS) kullanıldı (Şekil 9).



**Şekil 9. VAS çizelgesi**

Sedasyon durumların tespiti ve değerlendirilmesinde 5 noktalı sedasyon skalası kullanıldı (23);

0 : Uyanık

1 : Zayıf ( uykuya eğilimli)

2 : Orta (uyuyor, kolay uyandırılabilir)

3 : Normal uyku (kolaylıkla uyandırılabilir)

4 : Şiddetli (derin uykuda, güçlükle uyandırılabilir) olarak değerlendirildi.

Motor blok değerlendirilmesinde bromage skalası kullanıldı (23).

0 : Motor blok yok

1 : Kısmi blok . Bacaklarda kuvvet kaybı var, dizler ve ayak bilekleri oynatılabilir

2 : Tam blok sınırı . Dizler bükülmüyor, ayak bilekleri oynatabiliyor.

3 : Tam blok olarak deđerlendirildi.

İstatiksel analiz için SPSS 8.0 (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programında "One-Way-Anova" testi uygulandı ve gruplar istatiksel olarak karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  değerı anlamlı,  $P < 0.01$  değerı çok anlamlı olarak kabul edildi.

**POSTOPERATİF PCA TAKİP FORMU**

Saat	Başlangıç	1. saat	2. saat	3. saat	4. saat	5. saat	6. saat	8. saat	12. saat	16. saat	20. saat	24. saat
İlaç uygulaması												
Uygulanan ilaç ve miktarı												
Anajezik etki başlangıcı ve sona erışı												
Bolus istek sayısı ve verilen bolus sayısı												
VAS* (0-10)												
Sedasyon skalası ** (0-4)												
Bromage skalası ***												
Solunum sayısı												
SpO2												
Kan basıncı (TA)												
Kalp hızı (Nb)												
Yan etkiler No:(1-12)****												
İlk idrara çıkış saati												
Ek anajezik ihtiyacı												

**VAS\***

- 0 Ağrı yok
- 2 Çok hafif
- 4 Hafif
- 6 Orta
- 8 Şiddetli
- 10 Dayanılmaz

**SEDASYON SKALASI\*\***

- 0 Uyanık
- 1 Zayıf (uykuya eğilimli)
- 2 Orta (Uyuyor, kolay uyandırılabilir)
- 3 Normal uyku (Kolaylıkla uyandırılabilir)
- 4 Şiddetli (Derin uykuda ,güçle uyandırılabilir)

**BROMAGE SKALASI\*\*\***

- 0 Motor blok yok
- 1 Kısmi blok. Bacaklarda kuvvet kaybı var, dizler ve ayak bilekleri oynatılabilir.
- 2 Tam blok sınırı. Dizler bükülüyor, ayak bilekleri oynatılabilir.
- 3 Tam blok

**YAN ETKİLER\*\*\*\***

- 1 Hipotansiyon
- 2 Bradikardi
- 3 Bulantı-Kusma
- 4 Kaşıntı
- 5 İdrar retansiyonu
- 6 Sedasyon
- 7 Solunum depresyonu
- 8 GIS ağrısı

**NOTLAR:** 1- Ciddi bulantı kusmada IV 10 mg metoclopramid yapılacak ve saati not edilecek.  
 2- TA 100 mmHg 'nin altına düşerse Dr.'a haber verilecek ve 1000 cc Ringer Laktat verilecek.  
 3- Nb 50'nin altına düşerse Dr.'a haber verilecek.  
 4- VAS 4 üstünde ise Tenoksikam yapılacak.  
 5- SpO2 90' nin altına düşerse Dr.'a haber verilecek.  
 6- Solunum sayısı 8'in altına düşerse Dr.'a haber verilecek.

#### 4. BULGULAR

Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, ameliyat süreleri ve ameliyat grupları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 7-8).

**Tablo 7. Hastaların demografik verileri ve ameliyat süreleri (ort±SD)**

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Yaş (yıl)	40.2±11.7	39.8±11.5	38.1±9.9	38.5±10.4
Ağırlık (kg)	71.0±12.3	72.7±10.3	69.0±8.3	68.2±9.2
Cinsiyet (E/K)	6/14	6/14	4/16	5/15
Ameliyat süresi	110±46.1	92.7±37.4	98.7±35.3	84.0±26.3

(n=hasta sayısı, SD: standart sapma)

**Tablo 8. Operasyon çeşitleri**

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Jinekolojik	11	11	10	11
Inguinal Herni	8	7	8	6
Ürolojik	1	2	0	2
Diğer	0	0	2	1

(n=hasta sayısı)

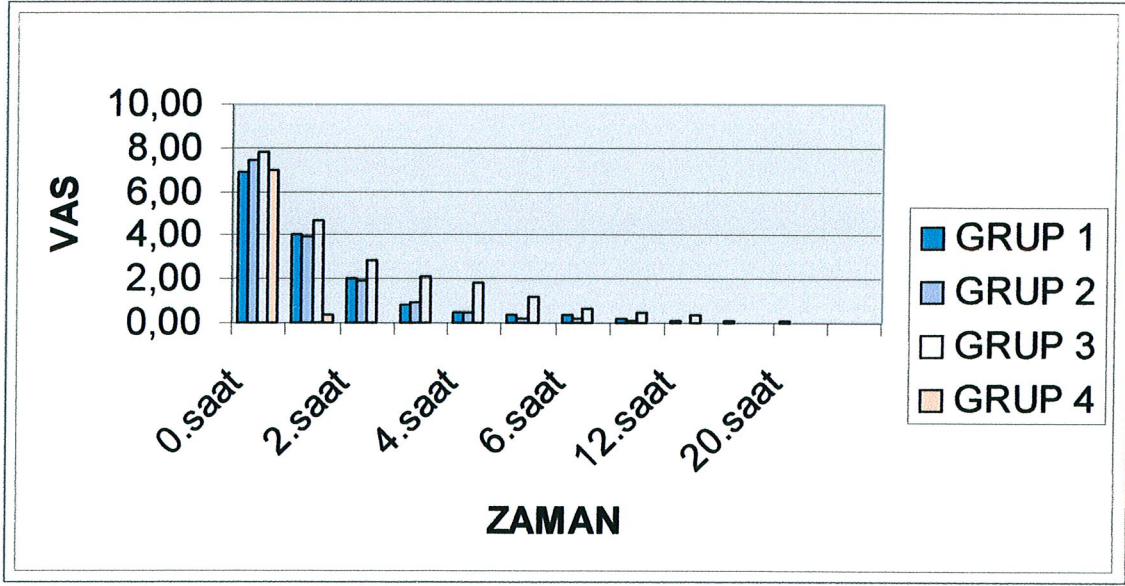


Analjezi tüm gruplarda ilk 1 saat içinde başladı, maksimum analjezik etkiye Grup 4'te 2. saatte, Grup 2'de 12. saatte, Grup 3'te 16. ve Grup 1'de 24. saatte ulaşıldı. Bütün grupların VAS değerleri postoperatif birinci saatte en yüksek, 24. saatte en düşük bulundu, bütün gruplarda VAS değerlerinde ameliyattan hemen sonra başlamak üzere azalan bir seyir gözlemlendi. Uygulamanın 1. saatinde VAS skorları Grup 4'te diğerlerinden düşük idi ( $P<0.01$ ) ve bu grupta ikinci saatten itibaren hiçbir hastada ağrı gözlenmedi. İkinci ve onikinci saat arası bütün ölçümlerde VAS değeri Grup 3'te diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0.05$ ) (Tablo 9)(Şekil 10).

**Tablo 9. Gruplardaki VAS değişiklikleri (ort±SD)**

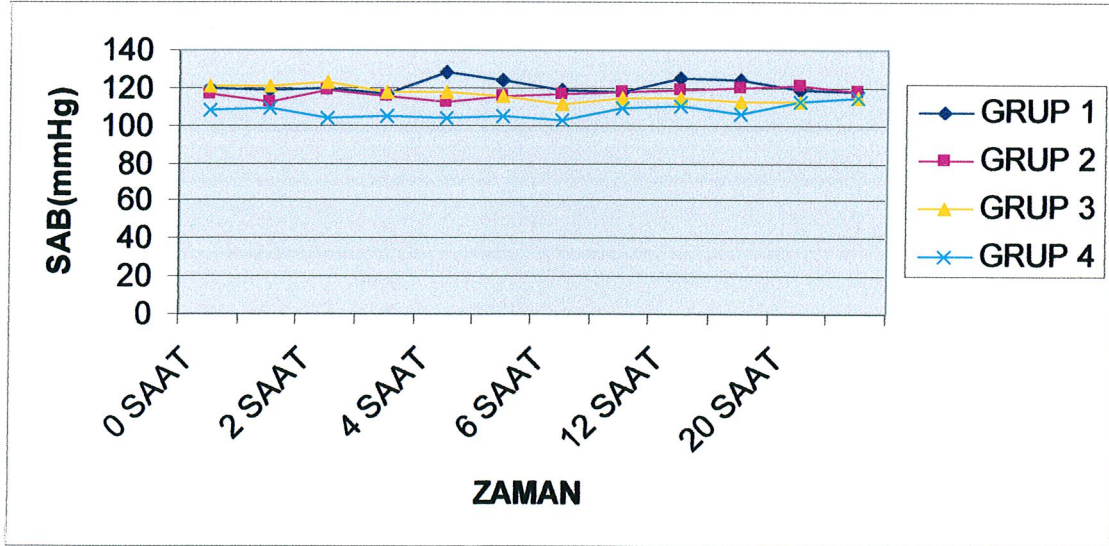
Grup	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Kontrol	6.9±1.2	7.4±1.1	7.2±0.4	7.0±0.5
1. saat	4.0±1.1	3.9±1.7	4.7±1.3	0.4±0.5**
2. saat	2.0±1.2	1.9±1.3**	2.8±0.9*	0**
3. saat	0.8±0.8	0.9±0.8	2.1±0.8**	0**
4. saat	0.5±0.7	0.5±0.7	1.8±1.0**	0*
5. saat	0.4±0.7	0.2±0.4	1.2±1.0**	0
6. saat	0.4±0.6	0.2±0.5	0.6±1.0*	0
8. saat	0.2±0.5	0.1±0.3	0.5±0.5*	0
12. saat	0.1±0.4	0	0.4±0.5*	0
16. saat	0.1±0.3	0	0	0
20. saat	0.1±0.4	0	0	0
24. saat	0	0	0	0

(n=hasta sayısı, VAS: Visuel analog scala, ort: ortalama, SD: standart sapma)  
(\*\* $P<0.01$ , \* $P<0.05$ )



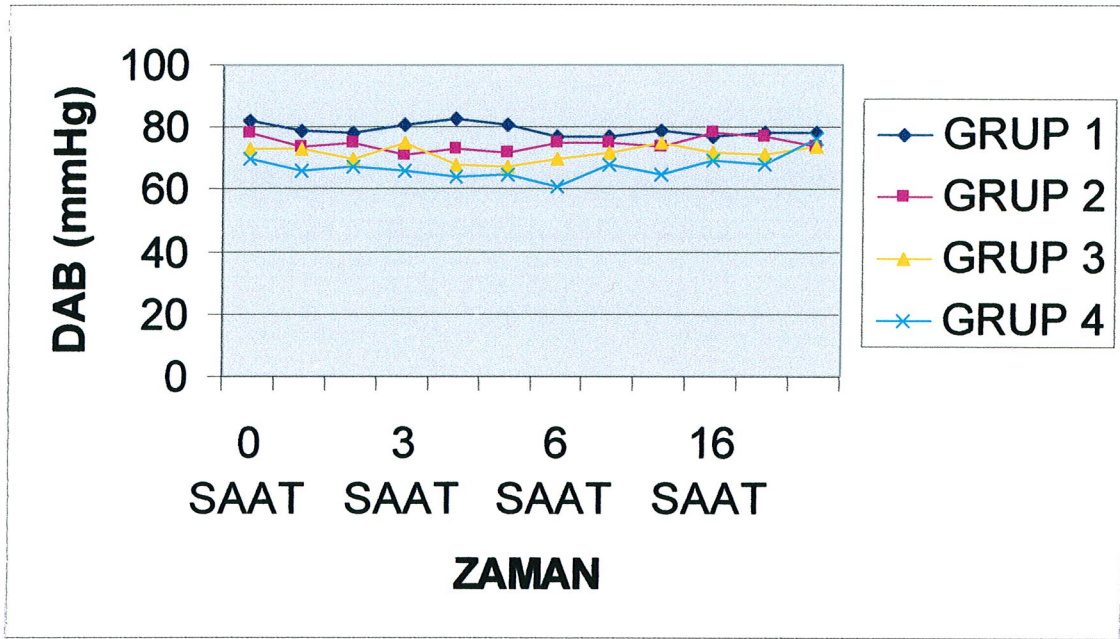
**Şekil 10. Graplarda VAS değışiklikleri (VAS: Vizuel analog scala)**

Hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada, SAB, DAB, değerlerindeki değışiklikler açısından anlamlı bir fark bulunmadı, hipertansiyon ve hipotansiyon gözlenmedi ( $P>0.05$ )(Tablo 10 ve 11) (Şekil 11 ve 12).



**Şekil 11. Zaman bağıli sistolik arter basınçları (SAB)**





Şekil 12. Zamana bağlı diastolik arter basınçları (DAB)

Tablo 10. Grup 1 ve 2 de SAB ve DAB değerleri (ort±SD)

ÖLÇÜM ZAMANI	Grup 1	Grup 1	Grup 2	Grup 2
	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)
Kontrol	120.0±15.8	82.1±12.3	117.0±20.5	78.5±9.8
1. saat	119.5±13.5	79.3±13.5	112.1±29.1	74.5±13.5
2. saat	120.0±14.6	78.0±11.9	119.0±14.4	75.0±12.3
3. saat	117.9±30.3	81.2±13.9	116.0±12.3	71.5±9.3
4. saat	128.0±18.5	83.5±9.3	112.0±11.0	73.5±10.3
5. saat	124.0±13.1	81.5±9.3	116.5±14.2	72.0±8.3
6. saat	119.0±19.4	77.2±8.3	117.5±10.6	75.5±7.5
8. saat	118.5±13.4	77.5±9.6	118.5±15.6	75.0±8.2
12. saat	125.0±14.7	79.2±8.9	119.5±13.1	74.0±9.9
16. saat	124.2±14.2	77.5±9.1	120.0±8.4	78.5±8.7
20. saat	119.5±14.6	78.0±10.0	121.0±10.7	77.0±8.0
24. saat	118.0±15.4	78.5±12.2	118.0±10.5	74.5±10.9

(SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ort: ortalama, SD: standart sapma)

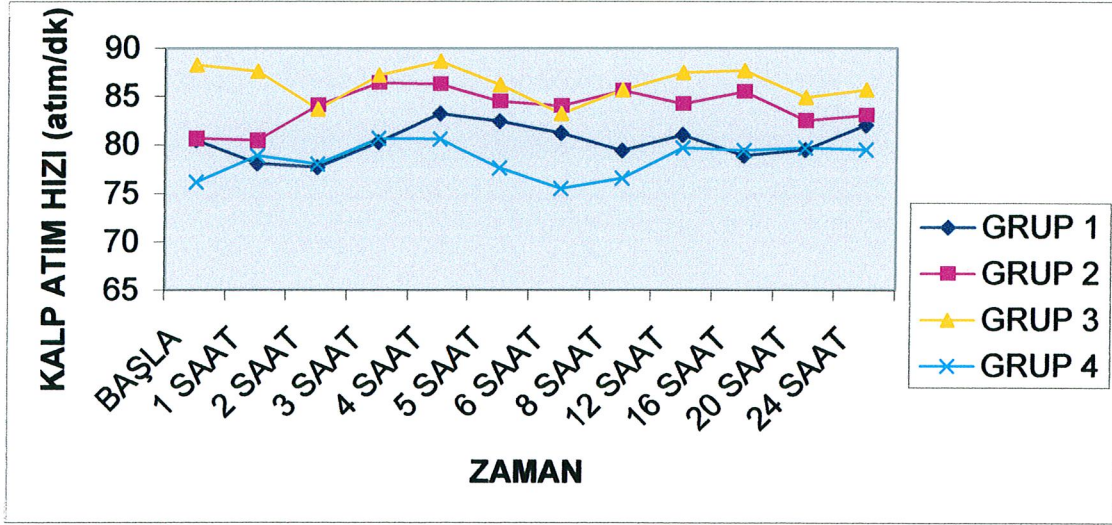
**Tablo 11. Grup 3 ve 4 de SAB ve DAB değerleri (ort±SD)**

ÖLÇÜM ZAMANI	Grup 3	Grup 3	Grup 4	Grup 4
	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)
Kontrol	121.5±24.3	73.0±10.8	108.5±8.7	70.5±8.2
1. saat	121.5±21.8	73.5±11.8	109.7±9.6	66.7±7.9
2. saat	123.5±21.3	70.0±14.8	104.5±7.5	67.0±7.8
3. saat	118.0±19.0	75.5±13.1	105.0±6.8	66.0±5.0
4. saat	118.0±16.4	68.0±11.5	104.0±6.8	64.0±5.0
5. saat	116.0±17.8	67.0±11.7	105.5±6.8	65.0±5.1
6. saat	111.5±15.3	70.0±8.5	103.5±4.8	61.5±6.7
8. saat	115.0±14.3	72.0±12.8	109.5±7.5	68.6±8.1
12. saat	115.0±12.7	75.5±12.7	110.0±10.7	65.0±10.5
16. saat	112.5±11.1	72.0±10.0	106.5±7.4	69.1±9.9
20. saat	112.5±14.0	71.0±10.7	112.5±8.5	68.5±8.1
24. saat	115.0±10.0	74.0±6.8	115.0±11.0	76.0±12.3

(SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ort: ortalama, SD: standart sapma)

Uygulama süresince hastalarda, kalp atım hızı, solunum sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerlerindeki değişiklikler açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmadı, taşikardi, hipertansiyon apne gözlenmedi (p>0.05) (Şekil 13) (Tablo 12).





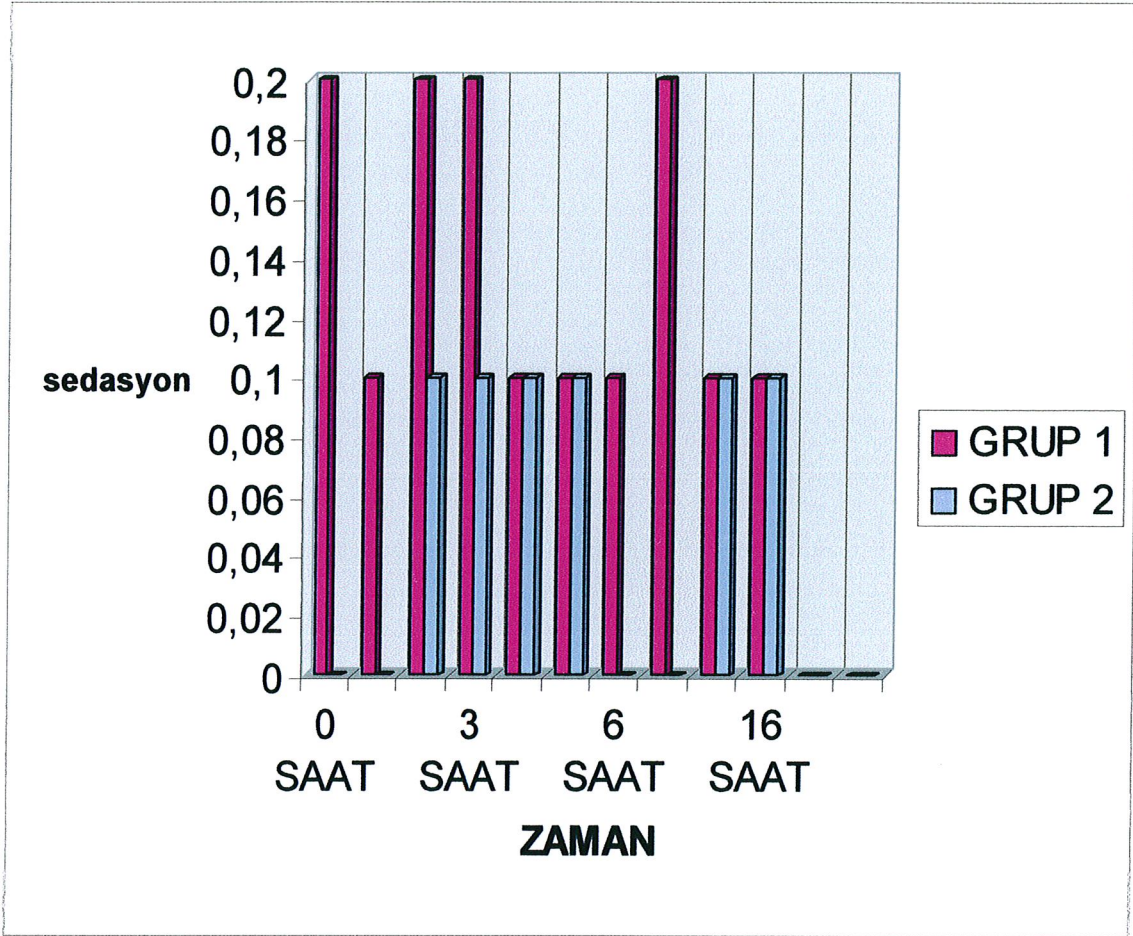
Şekil 13. Zamana bağlı kalp atım hızları

Tablo 12. Kalp atım hızları (ort±SD)

Grup	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Kontrol	80.5±9.7	80.7±6.7	88.3±16.0	76.2±7.4
1. saat	78.1±7.0	80.5±6.5	87.6±14.0	78.9±5.7
2. saat	77.7±5.4	84.1±7.9	83.7±13.5	78.0±5.6
3. saat	80.3±6.2	86.4±8.8	87.2±11.6	80.7±4.2
4. saat	83.2±9.1	86.3±6.8	88.7±11.8	80.6±4.7
5. saat	82.4±7.8	84.5±8.4	86.2±12.0	77.6±6.4
6. saat	81.2±8.3	84.0±10.0	83.2±9.0	75.5±4.6
8. saat	79.4±7.5	85.6±8.0	85.7±11.0	76.6±6.0
12. saat	81.0±9.1	79.7±6.8	87.5±13.2	79.7±6.8
16. saat	78.9±8.8	85.5±8.2	87.7±11.9	79.4±5.9
20. saat	79.5±7.5	82.5±7.6	84.9±12.5	79.7±4.6
24. saat	82.0±7.9	83.0±6.6	85.7±12.0	79.5±6.3

(n=hasta sayısı)( ort: ortalama, SD: standart sapma)

Uygulama öncesi sedasyon skorları tüm gruplarda benzerdi. Yükleme ile sadece Grup 1 de anlamlı sedasyon gelişti ( $P<0.05$ ). Bu sedasyon 20. saat ölçümlerine kadar devam etti. Grup 2 de ise 2., 3., 4., 5., 12., ve 16. saatlerde hafif sedasyon izlendi, sedasyon skoru grup 1' e göre anlamlı derecede düşük idi, Grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ( $P>0.05$ ) 3. ve 4. gruplarda hiç sedasyon gözlenmedi (Şekil 14) (Tablo 13).



**Şekil 14. Zamana bağlı sedasyon değişiklikleri**



**Tablo 13. Gruplarda sedasyon değişiklikleri (Ort±SD)**

Grup	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Kontrol	0	0	0	0
Yüklemede	0.2±0.4*	0	0	0
1. saat	0.1±0.3	0	0	0
2. saat	0.2±0.4*	0.1±0.3	0	0
3. saat	0.2±0.4	0.1±0.3	0	0
4. saat	0.1±0.3	0.1±0.3	0	0
5. saat	0.1±0.3	0.1±0.3	0	0
6. saat	0.1±0.3	0	0	0
8. saat	0.2±0.4*	0	0	0
12. saat	0.1±0.3	0.1±0.3	0	0
16. saat	0.2±0.2	0.1±0.3	0	0
20. saat	0.1±0.4	0	0	0
24. saat	0	0	0	0

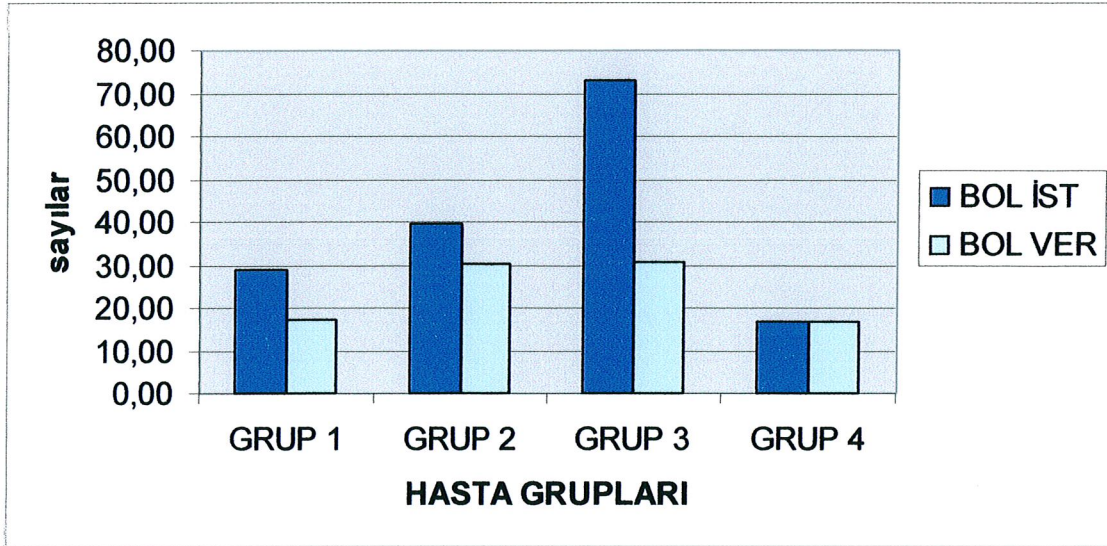
(ort: ortalama, SD: standart sapma) (\*P<0.05)

Hasta kontrollü analjezi uygulamasında gruplar bolus doz ve istek sayısı yönünden karşılaştırıldığında, epidural tramadol grubunda istek sayısının çok fazla olduğu, intravenöz tramadol ile fentanil gruplarında birbirine yakın olduğu ve epidural ropivakain +fentanil grubunda bu iki sayının aynı olduğu görüldü. Bolus istek sayısı Grup 3' te diğer tüm gruplara göre yüksek bulundu (P<0.01). Grup 4 ise Grup 2 ve 4 e göre düşük bulundu (P<0.01). Toplam verilen bolus sayısına bakıldığında Grup 4'teki bolus sayısı, Grup 3 ve 2' ye göre düşük bulundu (P<0.01), Grup 3' teki bolus sayısı ise Grup 1 ve 4 e göre yüksek bulundu (p<0.01) (Tablo 14) (Şekil 15).

**Tablo 14. Gruplardaki istenen ve verilen bolus sayısı (ort±SD)**

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Toplam istenen Bolus sayısı	28.9±16.8	39.5±15.4	72.9±19.9**	16.8±3.9**
Toplam verilen Bolus sayısı	17.4±5.8	30.1±8.2	30.5±9.9**	16.7±3.9**

(Ort: ortalama, SD: standart sapma) ( \*\*P<0.01) (\*P<0.05)



(Bol ist: bolus istenen, Bol ver: bolus verilen)

**Şekil 15. Hasta gruplarının 24 saatlik istenen ve verilen bolus sayıları**

Hasta kontrollü analjezi uygulamasında 24 saat süresince kullanılan toplam ilaç tüketimi açısından Tramadol grupları karşılaştırıldığında Grup 3' te (epidural tramadol grubu) Grup 1' e göre total ilaç tüketiminin daha az olduğu görüldü (P<0.01) (Tablo 15)



**Tablo 15. Analjezik tüketimleri (mg) (ort±SD)**

<b>Grup 1</b> (n=20)	<b>470.9±121.4*</b>
Grup 2 (n=20)	0.656±0.15
<b>Grup 3</b> (n=20)	<b>346.4±49.8*</b>
Grup 4 (n=20)	136.2±30

(Ort: ortalama, SD: standart sapma) (\*P<0.01)

Yan etkiler açısından grupların karşılaştırılmasında Grup 1' de bulantı kusma yüzdesi %55, Grup 2 de %40 olarak bulundu (P< 0.05) (Tablo 15). Grup 3 ve 4' de, bulantı-kusma gözlenmedi (P<0.01). Grup 4' te %10 oranında motor blokaj görüldü. Diğer gruplarda motor blokaj görülmedi (Tablo 16).

**Tablo 16. Gruplarda görülen yan etkiler (Ort±SD)**

	<b>Grup 1</b> (n=20)	<b>Grup 2</b> (n=20)	<b>Grup 3</b> (n=20)	<b>Grup 4</b> (n=20)
Bulantı-kusma	11(%55)	8(%40)	0**	0**
Hipotansiyon	0	0	0	0
İdrar retansiyonu	0	0	0	0
Kaşıntı	0	0	0	0
Bradikardi	0	0	0	0
Sedasyon	0	0	0	0
Solunum	0	0	0	0
depresyonu				
Karın ağrısı	0	0	0	0
Baş ağrısı	0	0	0	0
Bel ağrısı	0	0	0	0
Çarpıntı	0	0	0	0
Üriner inkontinans	0	0	0	0
Motor blokaj	0	0	0	2(%10)*

(Ort: ortalama, SD: standart sapma) (\*P<0.05) (\*\*P<0.01)

## 5. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde ağrının yok edilmesi, ağrı sonucu oluşan otonom ve biyolojik reaksiyonları azaltarak veya yok ederek morbiditeyi düşürmektedir. Postoperatif analjezi hastalarda somut konfor sağlamakta, işlevlerin erken iyileşmesini sağlamakta ve operasyon sonucu oluşacak yan etkileri azaltabilmektedir.

Opioidlerin epidural kullanımının iv kullanımına göre daha efektif analjezi sağladığı bilinmektedir (34-36). Ancak epidural uygulamada, özellikle abdominal operasyonlardan sonra, yüksek doz kullanılabilme gerekliliği nedeni ile yan etki görülme olasılığı yüksektir. Bu durum genellikle opioidlerin visseral ağrıların giderilmesinde yetersiz kalmasına bağlanmaktadır (36-38). Bu nedenle abdominal operasyonlardan sonra postoperatif analjezi için, opioidlerin epidural yoldan tek başına kullanılması tavsiye edilmemekte, adjuvan bir analjezik ile kombinasyonu önerilmektedir (39). Bu kombinasyon opioidlere bir lokal anestezi eklenmesi ile sağlanabilir (40). Bu çalışmada da opioidlerin epidural ve intravenöz yoldan kullanımının sonuçları araştırıldı ve lokal anestezi ile birlikte kullanımındaki sonuçlar karşılaştırıldı.

Intravenöz ve epidural HKA ile yapılan çalışmalarda, bolus doz ve sürekli infüzyon programının, sürekli infüzyon ile minimum etkin analjezik konsantrasyon değerine yakın bir plazma düzeyi korunurken, bolus dozlarla da çok daha iyi bir ağrı kontrolüne olanak sağladığı bildirilmiştir (41-43).

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında hastanın yönetime uyumu ile ağrı ve anksiyete kontrolünde başarının değerlendirilmesinde istek/bolus doz oranının önemli bir gösterge olduğu, bu oranın 1/1 ' e yakın olması gerektiği belirtilmektedir (41, 44, 45). Çalışmamızda hasta kontrollü analjezi uygulamasında, epidural tramadol grubunda istek sayısının çok yüksek olduğu, intravenöz tramadol ile fentanil gruplarında birbirine yakın olduğu ve hatta epidural ropivakain+fentanil grubunda aynı olduğu görülmüştür. Epidural grubunda ropivakain ile kombine ettiğimiz

fentanil grubunda 1/1 oranı elde edilirken, epidural tramadol grubunda bu oran çok düşüktü. İV gruplarında ise sonuçlar 1/1 oranına yakın bulundu. Özyalçın ve ark. (46)'nın çalışmasında 48 saat takip edilen fentanil ve tramadol gruplarında postoperatif intravenöz HKA gruplarındaki VAS skorları fentanil grubunda 3.6 ve tramadol grubunda 4.63 bulunmuştur ve 24. saate doğru VAS skorları azaldığı görülmektedir. 24. saatte ise fentanil grubunda 1.36 iv tramadol grubunda 1.33 olduğu tespit edilmiştir. Gürses ve ark.(1)'nin çalışmasında intravenöz tramadol HKA gruplarından 50 mg yükleme yapılan grubunda postoperatif VAS skoru 7.2 iken 6. saatten itibaren VAS skoru 0 olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde VAS skorlarının intravenöz fentanil grubunda 7.4, intravenöz tramadol grubunda 6.9, epidural tramadol grubunda 7.8 ve epidural ropivakain grubunda 7.0 olduğu görüldü. VAS skorlarının sıfır olduğu dönem ise iv fentanil grubunda 12. saat, iv tramadol grubunda 24. saat, epidural tramadol grubunda 16. saat ve epidural ropivakain grubunda 2. saatte olduğu görülmüştür. Bu durum epidural tramadolde konsantrasyon ve volüm sorunun yaşanması nedeni ile yeterli analjezi sağlanamadığı, intravenöz tramadolde ise yükleme dozunun yetersiz olabileceğini düşündürmektedir.

Santral sinir sistemi yan etkilerinin minimal olması ve solunum depresyonu yapmaması tramadolü postoperatif ağrı tedavisinde uygun bir alternatif yapmaktadır. Tramadolün postoperatif analjezi amacıyla intravenöz kullanımına ilişkin çok sayıda araştırma (47-51) olduğu halde epidural kullanımına ilişkin sınırlı sayıda (52-54) çalışma mevcuttur. Churubasik ve ark. (52) çalışmalarında major abdominal cerrahi geçiren 41 olguda epidural HKA da tramadol ve morfini karşılaştırdıklarında tramadolü 20 mg yükleme dozu, 8 mg/saat bazal infüzyon hızı, 5 mg bolus, morfini ise 2 mg yükleme dozu, 0.2 mg/saat bazal infüzyon hızı, 0.125 mg bolus dozlarında kullanmışlardır. Toplam günlük ilaç gereksinimi; tramadol için 550 mg, morfin için ise 11 mg olarak saptanmıştır. Erhan ve ark. (28) aynı epidural tramadol protokolü ile toplam günlük tramadol gereksinimini 399 mg, intravenöz uygulamada 380 mg olarak saptamışlar, VAS skorlarında anlamlı düşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışma tramadol için epidural/intravenöz potansiyel oranının (55) (belirli bir süre içinde epidural intravenöz etkinlik oranını =EP/IV karşılaştırılabilen analjezide epidural ve intravenöz gereksinimlerinin oranı)

yaklaşık olarak eşit olduğu görüşünü desteklemektedir (28). Tramadol uygulamasında parenteral dozlar ile eşdeğer epidural dozların kullanılması gereği, bu ajanın epidural alandan sistemik absorpsiyonu gerektiren supraspinal analjeziye sahip olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (56). Gürses ve ark. nın (1) yaptıkları çalışmada 50 mg yükleme dozu ile gruptaki toplam tüketim miktarı 351.4 mg bulunmuştur. Aynı yöntemle yapılan intravenöz tramadol çalışmalarında 24 saatlik toplam tüketimin 290-450 mg olduğu belirtilmektedir (41, 57-60). Çalışmamızda intravenöz tramadol ve toplam tüketilen ilaç miktarı 470 mg, epidural 346 mg bulundu. Bu fark epidural tramadol grubunda programlanan dozun düşüklüğü ile ilgili olabilir.

Özyalçın ve ark.nın (46) çalışmalarında fentanilin 25 µg yükleme dozu, 10 µg/saat bazal infüzyon hızı, 15 µg bolus doz ve 15 dakika kilitli kalma süresi ile HKA planlanmış ve toplam tüketilen fentanil miktarı 1.30 mg/48 saat bulunmuştur. Benzer şekilde Howell ve ark.nın (61) çalışmasında ise 25 µg bolus doz, 10 dakika kilitli kalma süresi ile programlanan çalışmada tüketilen toplam fentanil miktarı ortalama 1.875 mg bulunmuştur. Bizim çalışmamızda toplam tüketilen fentanil miktarı 0.656 mg dır. Çalışmamızda uygulanan toplam fentanil dozunun diğer çalışmaların uyguladıkları toplam dozdan düşük olması, hastaların gereksiz analjezi isteminde bulunmamaları ile ilgili olabilir.

Erken postoperatif dönemde hipoksemi yüksek bir risk faktörüdür ve bir çok nedene bağlıdır. Postoperatif hipoksinin meydana gelmesinde abdominal cerrahi operasyonu sonrasında diafram fonksiyonlarındaki bozulma ve opioid analjeziklerin neden olduğu solunum depresyonu önemli rol oynar (54). İntratekal, epidural, intravenöz ve intramüsküler verilen opioidlerin solunum depresyonu oluşturma riski yaklaşık %0.1 olarak rapor edilmiştir (64-66). Erken solunum depresyonunun daha çok epidural verilen fentanil ve sufentanil ile, geç solunum depresyonunun ise karakteristik olarak epidural verilen morfine bağlı olarak geliştiği iddia edilmiştir (66-67). Bazı çalışmalarda epidural yolla verilen opioidler ile %0.09-0.2 oranında şiddetli solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir (64, 65). Tramadolün eşdeğer analjezik dozda parenteral veya epidural kullanıldığında opioidlere göre daha az oranda solunum depresyonu oluşturduğu bildirilmiştir (54, 59, 68). Bu durum tramadolün nonopioid mekanizma ile solunum merkezinde



herhangi bir etki oluşturmamasına bağlanmıştır (54, 59). Baraka ve ark. (54) tramadol verdikleri grupta PaO<sub>2</sub> değerlerinde değişiklik gözlenmediğini, morfin verilen grupta postop 8. saatte azalma gözlendiğini ve en fazla azalmanın 10. saatte görüldüğünü bildirmişlerdir. Buna karşın solunum hızındaki değişiklikler normal sınırlar içinde kalmışlardır. Yapılan çalışmalarda epidural yoldan verilen tramadolden sonra herhangi bir solunum depresyonuna rastlanmadığı bildirilmiştir (53, 69). Tramadolün solunum hızı, SpO<sub>2</sub> ve kan gazı değerlerinde değişiklik yapmadan ve hipoksiye yol açmadan yeterli analjezi oluşturduğu ve bu yönüyle bilinen opioidlere belirgin üstünlük sağladığı, solunum depresyonu oluşturduğu bilinen morfin ve petidinin ise hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulandığında solunum depresyonuna yol açmadığı ileri sürülmektedir (1, 23, 70, 71). Erhan ve ark. (28) intravenöz ve epidural HKA yöntemi ile tramadol verdikleri hastalarda solunum depresyonu ve SpO<sub>2</sub> de değişiklik gözlememişlerdir. Yücel ve ark. (72) da çalışmalarında epidural tramadolün solunum depresyonu ile ilgili hiçbir yan etkiye rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

HKA ile fentanil uygulanarak yapılan çalışmalarda ise, solunum depresyonu gelişme olasılığı, solunum sayısındaki değişikliklerle değerlendirilmiştir. Bennett ve ark. (73), fentanil ile sağladıkları HKA da tehlikeli apne periyotlarının olmadığını bildirmişlerdir. Özyalçın ve ark. (46) yaptıkları çalışmada, yöntemin solunum üzerine olan etkisini solunum sayısı (0., 6., 24. ve 48. saatlerdeki ) ve SpO<sub>2</sub> (ilk 12 saat) parametreleriyle değerlendirilmişlerdir. Fentanil ve diğer grupların solunum üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiştir. Woodhouse ve ark.nın (74) çalışmasında ise hiçbir hastada solunum sıkıntısı gelişmemiştir. Howell ve ark. da (61) aynı bulguları elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da her dört grupta SpO<sub>2</sub> ve solunum sayıları normal sınırlardaydı ve hiçbir olguda solunum depresyonu gözlenmedi. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Epidural, spinal veya iv verilen opioidlerin yan etkilerinden olan kaşıntı genelde yüz, boyun ve üst torakal bölgede görülür (75). İnsidansı %0-100 oranında bildirilmesine karşın olguların %1 'inde şiddetli kaşıntı görülür (63, 64). Michael ve ark. (76) kaşıntı oluşturma açısından iv tramadol ile epidural morfini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da kaşıntıya raslamamışlardır. Baraka ve ark. (54) epidural verilen morfin ile %20, epidural verilen tramadol ile

%10 oranında kaşıntı görüldüğünü bildirmişlerdir. Gürses ve ark.(1) intravenöz HKA yöntemi ile morfin, petidin, tramadol kullanarak yaptıkları çalışmada, tramadol grubunda hiç kaşıntı görülmediğini, morfin grubunda %26.7 oranında kaşıntı görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tramadol gruplarında (iv ve epidural) kaşıntıya rastlanmamıştır.

Fentanil ile yapılan çalışmalarda, Özyalçın ve ark.nın (46) çalışmasında hem tramadol hem de fentanil grubunda %3 oranında, kaşıntı gözlemlendiği bildirilmiştir. Salomaki ve ark.nın (77) çalışmasında da hem intravenöz fentanil hem de epidural fentanil grubunda %5 oranında kaşıntı görülmüştür. Woodhouse ve ark.nın (74) çalışmasında ise hiç kaşıntıya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda diğer gruplardan farklı olarak fentanil grubumuzda da kaşıntıya rastlanmamıştır. Bu durum fentanil dozunun düşük olması ile ilgili olabilir.

Epidural ve intravenöz uygulanan opioidlerle %20-80 oranında bulantı-kusma görülmektedir (64, 75). Bulantı-kusmanın sıklığının doza bağlı olarak arttığı epidural uygulanan gruplarda daha az olduğu bildirilmiştir (66, 78). Tramadolün en sık görülen yan etkisinin bulantı kusma olduğu, bu insidansın intravenöz yolun kullanıldığı çalışmalarda %15 ile %35 arasında değiştiği bildirilmiştir (59, 79). Gürses ve ark. nın (1) çalışmalarında Tramadolün 50 mg yükleme grubunda %13.3, 75 mg yükleme grubunda %33 ve 100 mg yükleme grubunda %46.7 oranında bulantı ve %40 oranında kusma görülmüştür. Erhan ve ark.nın iv HKA çalışmalarında 15 olgudan 11' inde (%73) bulantı kusma görülmüş, epidural HKA grubunda görülmemiştir (31). Wielback ve ark. nın çalışmalarında ise 10 olguluk iv tramadol grubunda 2 (%20) olguda bulantı ve kusma görülmüştür (80). Yücel ve ark.nın (72) yaptıkları epidural çalışmada ise tramadol grubunda 10 olguda 3 (%30) bulantı-kusma, fentanil grubunda ise 10 olguda 2 (%20) bulantı-kusma görülmüştür. Vickers ve ark. (59) da iv HKA çalışmalarında tramadol grubunda %31.6 bulantı, %4.9 kusma görüldüğü bildirilmiştir ve bu bulgu bulgularımızla benzerdir. Bizim çalışmamızda da iv tramadol grubunda %55 bulantı-kusma gözlemlendi. Epidural tramadol grubunda ise hiçbir hastada bulantı-kusma gözlenmemiştir. İntavenöz uygulamadaki aynı dozlarda tramadolün epidural verilmesi ile bulantı kusmanın görülmemesi hem sistemik absorpsiyon sonucu kan düzeyinin daha düşük olması, hem de daha düşük yükleme ve bolus dozları

nedeniyle kan düzeyinde ani artışların olmaması ile açıklanabilir. Fentanil HKA grubumuzda ise %40 hastamızda bulantı-kusma görülmüştür. Salomaki ve ark. nın (77) çalışmasında fentanil verilen grupta %65 bulantı-kusma görülmüş ve Özyalçın ve ark.nın (46) çalışmasında ise hem tramadol grubunda hem fentanil grubunda %45 oranında bulantı-kusma görülmüştür. Bizim çalışmamızda intravenöz fentanil grubunda %40 hastada bulantı-kusma görülmesi Salomakinin çalışmasının (77) oranları ile benzerdir.

Opioidlerin yan etkilerinden biri sedasyondur ve doza bağlı olarak arttığı bilinmektedir (67). İntravenöz HKA ile uygulanan opioidlerin epidural yolla verilenlere göre daha fazla sedasyon oluşturdukları rapor edilmiştir (81). Vickers ve ark. (59) morfine göre tramadolün daha az sedasyon yaptığını bildirmişlerdir. HKA yöntemi ile yapılan çalışmalarda; bazı hastalarda derin sedasyon geliştiği ve bunun büyük ölçüde yüksek yükleme ya da bolus dozu ile kısa kilitleme süresine bağlı olabileceği bildirilmiştir (46, 82, 83). Gürses ve ark.(1) nın çalışmalarında petidin, morfin ve 50 ve 75 mg yükleme dozu kullanılan tramadol gruplarında sedasyon skorları hızla azalarak uygulamanın 2. saatinde ortadan kalkarken, 100 mg yükleme dozunda kullanılan tramadol grubunda uygulamanın 1. saatinde başlayarak 2. saate kadar artış gözlenmiş, sonra giderek 12. saate doğru azalma göstermiş ve 100 mg yükleme dozu kullanılan tramadol grubunda gözlenen sedasyon artışının, yükleme dozunun yüksek olmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Vickers ve ark.nın çalışmalarında ise tramadol grubunda %0.8 sedasyon gelişmiştir (59). Özyalçın ve ark.nın (46) çalışmasında iv HKA gruplarında tramadolden daha fazla sedasyona rastlanmıştır. Çalışmamızda İV tramadol grubunda 20. saatte kadar anlamlı sedasyon gelişti. İntravenöz fentanil grubunda ise anlamlı olmayan (2., 3., 4., 5., 12.,ve 16.saatlerde) sedasyon görüldü. Tramadol grubunda sedasyonun fazla olması yükleme dozunun düşük olması nedeniyle yükleme dozuna değil, kilitleme süresinin kısa olmasına bağlı olabilir.

Hasta kontrollü epidural analjezinin (HKEA) majör abdominal cerrahi sonrasında etkin bir analjezi yöntemi olduğu, yeterli postoperatif analjezi sağladığı ve ameliyat sonrasında normal işlevlerin sürdürüldüğü görülmüştür (84-86). Lokal anestezipler HKEA'de tek başına yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bunların her zaman

yeterli analjeziyi sağlayamadıkları bilinmektedir (86). Bu nedenle lokal anestezi ile opioid kombinasyonlarının kullanımı önerilmektedir (88). Lokal anestezikler cerrahi etkilerle harekete geçirilen stresi azaltarak iyi bir analjezi sağlamakta, ancak yeterli analjeziyi sağlamak için kullanılan yüksek dozlar nedeniyle motor blok ve hemodinamik dengesizlik gibi istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmektedirler (89-90). Opioidlerin tek başına epidural yoldan verilmesi ise, istirahat anında ağrının iyi bir şekilde kontrol edilmesini sağlayabilmekte, ancak hareket anında genellikle yetersiz kalmakta ve bazı yan etki ve komplikasyonlara neden olabilmektedir (91). Düşük dozlu epidural opioidlerle lokal anesteziklerin kombinasyonu opioidlere bağlı yan etkilerin oluşumunu azaltmaktadır (92). Bu kombinasyonlarda en sık fentanil kullanılmaktadır (93). Yüzde 0.125'lik ropivakaine eklenen 2 µg/ml fentanil dozunun en uygun konsantrasyon olduğu bildirilmektedir (94-96). Çalışmamızda da bu dozlar uygulanmış, etkin bir analjezi sağlanmış ve yan etki ile önemli oranda karşılaşılmamıştır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Kampe ve ark.ı (97), %0.1 ropivakaine düşük dozda sufentanil ilavesinin total kalça protezi operasyonu sonrasında postoperatif analjezide opioid kullanımında ve motor blokaj oluşumunda 6 kat azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Scott ve ark.ı (98), 1, 2 ve 4 µg/ml fentanili %0.2 ropivakaine ekleyerek etkilerini değerlendirmiş ve sadece 4 µg/ml fentanilin %0.2 ropivakaine ilave edilmesi ile postoperatif analjezi kalitesinde gelişme olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada önemli sayıda hastada öksürük sırasında az ile şiddetli arasında ağrı gözlenmiştir. Benzeri sonuçlar Scott ve ark.nın (98) çalışmasında da görülmüş, %0.2 ropivakain veya 2 µg/ml fentanil ilaveli hastaların yaklaşık %30'unda analjezide yetersizlik saptanmış, ancak 4 µg/ml fentanil ilavesinin yeterli olabildiği bildirilmiştir. Berti ve ark.ı (89), fentanilli veya fentanilsiz %0.2 ropivakainin HKA'da çok etkin analjezi sağladığını bulmuşlardır. Yüzde 0.2 ropivakaine 2 µg/ml fentanil ilavesi ile lokal anestezi toplam tüketimi ve HKEA' de kullanıldığında anestezi ihtiyacı azalmıştır, fakat analjezi ve motor blok yönünden önemli bir fark bulunamamıştır. Whitside ve ark.ı (99) düşük konsantrasyonlu (%0.1) ropivakain ile düşük dozlu fentanil (1µg/ml) ve yüksek konsantrasyonlu (%0.2) ropivakain ile 2 µg/ml fentanil kombinasyonlarını HKEA kullanmışlar ve düşük konsantrasyonlu grupta etkin bir analjeziye ulaşıldığını, kullanılan ilaç miktarlarının azaldığını bildirmişlerdir. Sia ve

ark.ı (100), yaptıkları çalışmada hem %0.2 hem de %0.125 ropivakain gruplarının etkin bir analjezi oluşturduğunu göstermişlerdir. Yüzde 0.125 ropivakainin altındaki konsantrasyonların etkin analjezi sağlamadığını bildirmişlerdir.

Fentanil konsantrasyonun 2 µg/ml den 4 µg/ml' ye artırılması yan etkilerin sıklığını ve şiddetini artırabilir (98). Berti ve ark.nın (89) hiçbir hastada ne oksijen tedavisi ne de nalokson verilmesini gerektirecek solunum sistemi komplikasyonu görülmediğini, sadece %0.2 ropivakaine 2µg/ml fentanil eklenmiş grupta, eklenmemiş gruba göre daha düşük SpO<sub>2</sub> değerleri gözleendiğini bildirmişlerdir. Scott ve ark.ı (98) da hiçbir hastada solunum sıkıntısı gelişmediğini ancak fentanil konsantrasyonu artıkça dakikadaki solunum sayısının azaldığını bildirmişlerdir. Kostamovaara ve ark. (101) da %0.1 ropivakain ile 10 µg/ml fentanili birlikte postoperatif analjezide kullanarak 3 (%15) hastada SpO<sub>2</sub> değerinin %90' nın altına düştüğünü ve 7 (%36) hastaya oksijen desteği gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da hiçbir hastamızda solunum sıkıntısına rastlanmamıştır. SpO<sub>2</sub> değerleri normal sınırlar içinde seyretmiştir.

Fentanil ile uygulanan HKA'da hipotansiyon yan etki olarak görülebilmektedir. Scott ve ark.nın (98) 4 µg/ml dozunda fentanil kullanarak uyguladıkları grupta daha çok hipotansiyon görülmüştür. Buggy ve ark.ı (102) %0.1 ropivakain grubunda 2 (%8) hastada, %0.1 ropivakaine 2 µg/ml fentanil eklenmiş grupta da 2 (%8) kişide hipotansiyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Kostamovaara ve ark.nın (101) çalışmasında ise %0.1 oranında hipotansiyon görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir grupta hiçbir hastamızda hipotansiyon görülmedi. Bu durum da uygulanan dozlarının düşük olması ile ilgili olabilir.

Fentanil eklenen HKA hastalarında bulantı-kusma görülebilir. Berti ve ark.ı (89) %0.2 ropivakain grubunda (%45) hastada, %0.2 ropivakain ile 2 µg/ml fentanil eklenmiş grupta da (%31) hastada bulantı-kusma görüldüğünü ve bunlara antiemetik tedavi uygulandığını bildirmişlerdir. Buggy ve ark.ı (102) %0.1 ropivakain grubunda %4 oranında, %0.1 ropivakaine 2 µg/ml fentanil eklenmiş grupta ise %12 oranında bulantı kusma görüldüğünü bildirmişlerdir. Scott ve ark. I (98) ise ropivakaine eklenen fentanil dozu artıkça bulantı kusma insidansının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hiçbir hastamızda bulantı-kusma görülmemesi uygulanan fentanil konsantrasyonun düşük olması ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda kaşıntıya rastlanmaması da diğer bazı çalışmaların (89, 98, 101, 102) sonuçları ile uyumsuzdur. Bu farklılık da fentanil dozunun düşük olması ile ilgili olabilir.

Bupivakaine benzer farmakokinetik profile sahip yeni bir lokal anestezi olan ropivakain, eşdeğer dozda bupivakainden daha az şiddette ve daha kısa süreli motor bloğa neden olmaktadır (103-107). Motor bloğun görülme insidansı uygulanan doz ile doğru orantılıdır. Liu ve ark.ı (108), abdominal operasyondan sonra epidural analjezi için %0.2 ropivakain konsantrasyonu kullanımının son zamanlarda hastaların %30'unda bir motor bloğa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim kullandığımız konsantrasyonda kullanmış olan Sia ve ark.ı (100) fentanilsiz kullandıkları 0.125% ropivakain grubunda %16 hastada, %0.2 ropivakain grubunda ise %44 hastada motor blok görülmüştür. Bizim çalışmamızda 2 hastada %10 Bromage puanı 1 olan motor blokaj görülmüştür. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamda elde edilen bulgular sonucunda şu kanılara varılmıştır;

1. En etkin analjezi %0.125 konsantrasyondaki ropivakain + 2 µg/ml fentanil ile sağlanan epidural HKA grubunda elde edilmiştir.
2. Epidural %0.125 konsantrasyondaki ropivakain + 2 µg/ml fentanil grubunda motor blok oranı literatür verilerine göre düşük bulunmuştur.
3. İntravenöz HKA'de kullanılan tramadol diğer gruplara göre daha çok bulantı kusmaya neden olduğu görülmüştür.
4. İntravenöz HKA'da kullanılan tramadol, epidural HKA' da kullanılan tramadole göre daha çok bulantı-kusma oluşturmuştur.
5. İntravenöz HKA kullanılan fentanil çalışmada kullanılan HKA programı ile etkin bir analjezi sağlamıştır, görülen yan etki oranı literatür verilerinden düşük bulunmuştur.
6. Postoperatif dönemde uygun hastalarda HKEA ile %0.125 ropivakain + 2 µg/ml fentanil uygulanarak yan etkisi az, yeterli bir analjezi sağlanabildiği görülmüştür.
7. HKA'da intravenöz yoldan tramadol rahatlıkla uygulanabilir.
8. İntravenöz HKA yöntemi kolay uygulanabilir, etkili bir yöntemdir
9. HKA, postoperatif dönemde hastanın konforunu sağlayan diğer yöntemlere alternatif bir yöntemdir.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada postoperatif ağrı kontrolü için uygulanan intravenöz tramadol, intravenöz fentanil, epidural tramadol ve ropivakain+fentanil kombinasyonunun analjezik etkinlik, hemodinamik etkiler ve olası yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlandı. 18-60 yaşları arasında alt abdominal cerrahisi geçirecek, 80 olgu (ASA I-II) çalışmaya alındı. Tüm hastalara standart genel anestezi uygulandı. Postoperatif analjezi uygulamasına göre olgular rastgele 4 gruba ayrıldı. HKA cihazı ile 1. gruba (n= 20) iv tramadol (50 mg yükleme dozu, 5 mg/saat bazal infüzyon hızı, 20 mg bolus dozu, kilitleme süresi 15 dakika), 2. gruba (n= 20) iv fentanil (25 µg yükleme dozu, 10 µg/saat bazal infüzyon hızı, 15 µg bolus dozu, 10 dakika kilitleme süresi), 3. gruba (n= 20) epidural tramadol (25 mg yükleme dozu, 10 mg/saat bazal infüzyon hızı, 20 mg bolus dozu, 15 dakika, kilitleme süresi), 4. gruba (n= 20) epidural ropivakain %0.125 + fentanil 2 µg/ml (10 ml Yükleme dozu, 2 ml/saat bazal infüzyon hızı, 6 ml bolus dozu, 10 dakika kilitleme süresi) uygulandı. Ağrı şiddeti VAS (Vizüel analog scala), sedasyon düzeyi (5 noktalı sedasyon skalası), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), Bromage Skalası ve yan etkiler 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde kaydedildi. Her dört grupta ihtiyaç duyulan toplam ilaç miktarları hesaplandı. Vital parametreler çalışma süresince normal seyretti. Her dört grupta VAS skorları başlangıca göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düşme gözlemlendi (P<0.01). Maksimum analjezik etki grup 4' te 2. saatte, grup 2' de 12. saatte, grup 3' te 16. ve grup 1' de 24. saatte ulaşıldı. Yükleme ile sadece grup 1' de anlamlı sedasyon gelişti (P<0.05). Diğer gruplarda anlamlı sedasyon görülmedi. Epidural HKA tramadol grubunda hiç yan etki görülmezken, iv tramadol ve fentanil HKA gruplarında en önemli yan etki bulantı-kusma oldu ve gruplar arası fark anlamlı bulundu (P<0.01). Grup 4' te %10 motor blokaj görüldü. Toplam ilaç tüketimi; 1. grupta 470±121.4 mg, 2. grupta 0.656±0.15 mg, 3. grup 346±49.8 mg ve 4. grupta 136±30 mg bulundu. Grup 3' te grup 1' e göre tramadol tüketiminde düşük bulundu (P<0.01). Sonuç olarak; bütün gruplar arasında en etkin analjezi ropivakain %0.125 + fentanil 2 µg/ml ile sağlandığı, iv HKA kullanılan tramadolün diğer opioidlere göre daha fazla bulantı-kusma oluşturduğu, epidural HKA'da tramadolün daha az yan etki oluşturduğu, postoperatif ağrı kontrolünde iv HKA yöntemiyle tramadol uygulanabileceği kanısına varıldı.



## 8. SUMMARY

We compared the analgesic effectiveness, hemodynamic effects and side effects of intravenous tramadol, intravenous fentanyl, epidural tramadol and epidural ropivacaine + fentanyl combinations in this study. Eighty, ASA physical status I-II patients 18-60 years old, who applied lower abdominal surgery were included. Standard general anesthesia performed to all patients. Patients were randomly allocated to four different postoperative analgesia group. PCA were applied to all groups with PCA device. In group 1 (n=20) iv tramadol (loading dose 50 mg, basal infusion rate 5 mg/h, bolus dose 20 mg, lockout time 15 min), in group 2 (n=20) iv fentanyl (loading dose 25 µg, basal infusion rate 10 µg/h, bolus dose 15 µg, lockout time 10 min), in group 3 (n=20) epidural tramadol (loading dose 25 mg, basal infusion rate 10 mg/h, bolus dose 20 mg, lockout time 15 min), in group 4 (n=20) epidural ropivacaine 0.125 % + fentanyl 2 µg/ml (loading dose 10 ml, basal infusion rate 2 ml/h, bolus dose 6 ml, lockout time 10 min). Pain intensity VAS (visual analog scale), sedation level (five point sedation scale), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), heart rate (HR), breathing rate (BR), Bromage Scale and adverse effects were recorded at 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20 and 24th hours. The medications needed were assessed in all groups. Vital parameters were normal in all groups VAS scores were significantly lower than beginning scores in all groups ( $P < 0.01$ ). Maximum analgesic effect were reached; in group 1 at 2<sup>nd</sup> hour, in group 2 at 12<sup>th</sup> hour, in group 3 at 16<sup>th</sup> hour and in group 4 at 24<sup>th</sup> hour. Significant sedation was seen in group 1 with loading dose ( $P < 0.05$ ). No sedation were seen in other groups. No adverse effects were seen in group 3. Significant adverse effects (nausea and vomiting) were seen in group 1 and 2 ( $P < 0.01$ ). Motor blockage were seen in group 4 patients (10%). Total medications in group 1, 2, 3 and 4 were respectively,  $470 \pm 121.4$  mg,  $0.656 \pm 0.15$  mg,  $346 \pm 45.8$  mg and  $136 \pm 30$  mg. As a result; we determine that; the most potent analgesic effectiveness were obtained with ropivacaine 0.125 % + fentanyl 2 µg/ml, more nausea were observed in intravenous PCA with tramadol, less adverse effect in PCA with tramadol and intravenous tramadol can be applied with PCA in postoperative pain control.

## 9. KAYNAKLAR

1. Gürses E, Tomatır E, Serin S, Atalay H, Gönüllü M. Postoperatif intravenöz hasta kontrollü analjezide tramadolün farklı dozlarının morfin ve petidin ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2000; 8: 117-122.
2. Preble LM, Guveyan LA, Sinatra RS. Patient characteristics influencing postoperative painmanagement. In Sinatra RS, Hort AH, Ginsberg B, Preble LM (ed). *Acute Pain: Mechanism & Management* St. Lois, Mosby Year Book, 12,pp: 1992: 140.-150.
3. Erdine S, Yücel A. Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi Dergisi* 1993; 1: 39-44.
4. Bonica JJ. Postoperative Pain. In John J Bonica ed: *The management of pain*. Philadelphia , Lea & Febiger, 1990: 461-467.
5. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK . *Clinical anesthesia* 3rd Ed, JB Lippincott Company, Philadelphia 1995; 1547-1577.
6. Ferrante FM, Vade Boncuer RT. *Postoperative Pain Management* 2<sup>nd</sup> Ed. Churchill Livingstone Baltimore 1993: 17-209.
7. Yegül İ. *Ağrı ve Tedavisi*. Yapım Matbacılık, İzmir 1993: 1-18.
8. Erdine S. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. Gizben Matbacılık, İstanbul 2003: 1-62.
9. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Campell JN. Peipheral neural mechanisms of nociception. In: Wall P, Melzac R.(eds), *Textbook of Pain*. 4<sup>th</sup> edition, Hongkong, Churchill Livingstone 1999. 11-57.
10. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Ağrı fizyolojisi. Işık G. <http://lokman.cu.edu.tr>. (Ocak 2003 ' te ziyaret edildi)
11. Morgan GE, Mikhail MS: *Klinik Anesteziyoloji* (Çev. N Lülecı) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002: 193-201.
12. Kayhan Z. *Klinik Anestezi, Epidural Blok*, İstanbul 1997: 414-423.
13. Erdine S. Ağrı fizyolojisi, *Hipokrat Aylık Sağlık Meslek Dergisi*. 1996; 5-12.

14. Yücel A, Erdine S. Akut ağrı mekanizmaları. Ağrı Dergisi . 1992: 5-11.
15. Cousins MJ, Mahler LE. Intratecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1989; 276-282.
16. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı . Ankara 1990 Cilt 2, 1916-1964.
17. Editoryal. Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkileri. Rejional anestezi bülteni. Ekim 1992, sayı 2.
18. Yegül İ. Ağrıda multidisipliner yaklaşımlar II. Erdine S (ed) .Postoperatif analjezi ilkeleri, İstanbul, 1993: 80-81.
19. Spence AA. Pulmoner changes after surgery. Reg Anaesth 1982; 7: 119-122.
20. Collins VD. Principles of Anesthesiology. Mechanisms of Pain and Control. 3<sup>rd</sup> Ed, Lea & Febiger Philadelphia 1993: 1317-1349
21. Kehlet H. Postoperative Pain Relieve 7<sup>th</sup> International Syposium Pain Clinic. İstanbul, 1996: 193-194.
22. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In Erdine S (ed). Ağrı. İstanbul 2002: 118-511.
23. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. Ufuk Matbacılık İstanbul . İstanbul 1997: 1-110.
24. Raffa RB,. Nayak RK, Liao S. Minn FL. The Mechanism(s) of action and pharmacokinetics of Tramadol Hydrochloride. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6: 485-497.
25. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993; 46: 313-340.
26. Ground S, Meuser T, Zech D, Henning U, Lechmann KA. Analgesic efficacy and safety tramadol enantiomers in comparison with the racemate: A randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. Pain 1995; 62: 313-320.
27. Duggan A. Pharmacoeconomic aspects of the use of tramadol hydrochloride. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6: 541-545.

28. Erhan E, Olgun E, Subaşı A, Özyar B, Uğur G. Postoperatif ağrı tedavisinde tramadol ile intravenöz ve epidural hasta kontrollü analjezinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2001; 9 (2): 92-95.
29. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Klinik Anestezi El Kitabı (Çev. Z ELAR) Logos Yayıncılık, 3. Baskı, 1999: 151-163.
30. Owen MD, Dean LS. Ropivakain. *Exp Opin Pharmacother* (2000) 1 (2): 325-336.
31. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Reg Anesth* 2000; 18 : 217-233.
32. Erdine S. Peridural Anestezi, Yapım Matbaacılık, İzmir 1993 : 178-185.
33. Sinistra RS, Hord AH, Ginsberg B, Perble LM. Acute Pain Mechanisms Management, Mosby-Year Book 1992: 70-78, 312-320.
34. Gustafsson LL, Friberg-Nilsen S, Garle M. Extradural and parenteral morphine kinetics and effect in postoperative pain; A controlled clinical study. *Br J Anaesth* 1984; 54: 1167-1174.
35. Spencer L, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anaesthesia and Analgesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.
36. Loper KA, Ready LB . Epidural morphine after anterior crucial ligament repaire : A comparison with patient controlled i.v. morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 350-352.
37. Sun HI, Wu CC, Lin MS, Chung CF, Mok MS. Combination of low-dose epidural morphine and intramuscular diclofenak sodium in postcesarean analgesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 64-68.
38. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L. Lock of analgesic effect of systemically administered morphine and pethidine on labour pain. *Br J Gynecol* 1996; 103: 968-972.
39. Chrubasik S, Chrubasik J. Selection of the optimum opioid for extradural administration in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1995; 74: 121-122.
40. Parker RK, White PF. Epidural Patient Controlled Analgesia. An alternative to intravenous PCA for pain relief after Cesarean delivery. *Anesth Analg* 1992; 75: 245-251.
41. Erdine S. Sinir blokları. İstanbul, Emre matbaacılık, 1993: 325-344.

42. Hill HF, Saeger L, Bjurstom R, Donaldson G, Chapman CD, Jacopsan R. Steady-state infusion in human volunteers. 1. Pharmacokinetic tailoring. *Pain* 1990; 43: 57-67.
43. Vinik HR, Hammonds W, Left A, Kissin I. Patient controlled analgesia (PCA) combined with continuous infusion. *Anesth Analg* 1990; 70:450-455.
44. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr-Goettelm et al. Tramadol for postoperative pain a comparison of patient-controlled analgesia and continuous infusion. *Anaesthesist* 1990; 39: 513-520.
45. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM. Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 121-125.
46. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997; 25: 207-213.
47. Lehmann KA, Kratzenberg U, Schröder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol analgesia efficacy and minimum effective concentrations. *Clin. J Pain* 1990; 6: 212-220.
48. Vickers MD, O'Flaheny D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.
49. Alon E, Atanassoff PG, Biro P. Postoperative analgesia with nalbuphine and tramadol. Continuous infusion combined with patient-controlled application. *Anaesthesist* 1992; 41: 83-87.
50. Chrubasik J, Buzina M, Shulte-Monting J., Atanasoff P, Alon E. Intravenous tramadol for postoperative pain- comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9: 23-28.
51. 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.
52. Chrubasik J, Warth L, Wüst H. Untersuchungen zur analgetischen wirksamkeit epidural applizierten Tramadols bei der Behandlung von schmerzen nach abdominal chirurgischen Eingriffen. *Eur J Pain* 1998; 9: 12-18.
53. Delilkan AE, Vijayan R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1993; 48: 328-331.
54. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader Akhoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 307-313.

55. Chrubasik J, Chrubasik S, Martin E. Klinik uygulamada epidural opioidlerin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi* 1994;6:11-18.
56. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155-159.
57. Ground S, Meuser T, Zech D, Hanning U, Lechmann KA. Analgesic efficacy and safety tramadol enantiomers in comparison with the racemate : A randomized, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 1995; 62: 313-320.
58. Sinatra R, Chung KS, Silverman DG, Brull SJ. An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient controlled analgesia (PCA) on PCA plus basal infusion in postcesarean delivery patients. *Anesthesiology* 1989; 71: 502-507.
59. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 265-271.
60. Parker RK, Holtmann B, White P. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 362-367.
61. Howell PR, Gambling DR, Pavy T, McMorland G, Douglas MJ. Patient controlled analgesia following Caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth* 1995; 42: 41-45.
62. Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, Allvin R. Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. A nationwide follow-up survey. *Br J Anaesth* 1987; 59 :791-795.
63. Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* 1989; 36: 165-185.
64. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W et al: Dose response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-53.
65. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-312.
66. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991; 75: 452-457.

67. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after cesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 636-641.
68. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992; 74: 510-517.
69. Siddik SS, Aouad MM, Sleiman D, Sfeir M, Baraka A. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. *Can J Anaesth* 1999; 46: 731-738.
70. Scoll LE, Clum GA. Examining the interaction effects of coping and brief interventions in the treatment of postsurgical pain. *Pain* 1984; 20: 279-291.
71. Wheatley RG, Shepherd D, Jackson IJB, Madej TH, Hunter D. Hypoxemia and pain relief after upper abdominal surgery: comparison of IM and patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 558-561.
72. Yücel A, Erdine S, Özyalçın S. Postoperatif ağrı kontrolünde epidural morfin, fentanil, Tramadol hidroklorid ve tramadolhidroklorid + droperidol kullanımı. *Ağrı* 1992; 4 : 35-40.
73. Bennett RL, Batenhourst RL, Bivins BA, Bell RM, Graves DA, Foster TS et al: Patient-controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Ann Surg* 1982;195: 700-708.
74. Woodhouse A, Mather LE. The minimum effective concentration of opioids: A revisit with patient controlled analgesia fentanyl. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 259-267.
75. Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth* 1989; 63: 165-188.
76. Michael FMJ, Sylvia AMH, Peter CG. Intravenous Tramadol versus Epidural morphine for postthoracotomy Pain Relief. A placebo-controlled Double-Blind Trial. *Anesth Analg* 1996; 83: 87-92.
77. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1991; 75: 790-795.
78. Vincent RD, Chesnut DH, Choi WW, Ostmann PL, Bates JN. Does epidural fentanyl decrease the efficacy of epidural morphine after cesarean delivery? *Anesth Analg* 1992; 74: 658-663.
79. Lehmann KA, Brand-Stravroulaki A, Dworzak H. The influence of demand and loading dose on the efficacy of postoperative patient controlled analgesia with

tramadol: A randomized double-blind study. *Schmerz Pain Dolor* 1986; 7: 146-152.

80. Wielback A, Tryba M, Hoell T, Strumpf M, Kulka P, Zenz M. Efficacy and safety of tramadol and morphine in patients with extremely severe postoperative pain. *Acute Pain* 2000; 3: 112-118.

81. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM, Goodman I, Mitchell D, Lefheit T et al. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993; 73:316-322.

82. Rippe JM, *Intensive Care Medicine*. In : Stevens DS, Edwards WT, (eds) *Surgical Problems in Intensive Care Unit*. New York , Little Brown and Company : 1996: 1815-1836.

83. Desmeules JA, Piquet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Anaesth* 1996; 41: 7-12.

84. Liu SS, Carpenter RL, Neal JM . Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.

85. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DG: Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-765.

86. Kehlet H. Postoperative pain relief : what is the issue? *Br J Anaesth* 1994; 72: 375-378.

87. Black AMS, Wolf A, McKenzie IM, Tonkin PA, Inglis ST, Prys-Roberts C. Epidural infusions of sufentanil with and without bupivacaine: comparison with diamorphine-bupivacaine. *Eur J Anaesth* 1994; 11: 285-299.

88. Berti M, Fanelli G, Casati A, Lugani D, Aldegheri G, Torri G. Comparison between epidural infusion of fentanyl/bupivacaine and morphine/bupivacaine after ortopedic surgery. *Can J Anaesth* 1998; 45: 545-550.

89. Berti M, Casati A, Fanelli G, Albertin A, Palmisano S, Danelli G et al. 0.2% Ropivakain with or without fentanyl for patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery: A double-blind study. *J Clin Anaesth* 2000; 12: 292-297.

90. Etches RC, Writer WDR, Ansley D, Nydahl PA, Ong BY, Lui A et al. Continuous epidural ropivakain 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 784-790.

91. Cheam EWS, Morgan M. the superiority of epidural opioids for postoperative analgesia-fact or fallacy? *Anaesthesia* 1994; 49: 1019-1021.



92. De Leon- Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83: 726-734.
93. Scott DA, Beilby DS, McClymont C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine: a prospective analysis of 1,014 patients. *Anesthesiology* 1995; 83: 727-737.
94. Scott DA, Chamley DM, Money PH. Epidural ropivakain infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery : a dose finding study. *Anesth Analg* 1995; 81: 982-986.
95. Turner G, Blake D, Buckland M, Chamley D, Dawson P, Goodchild C et al. Continuous extradural infusion of ropivakain for prevention of postoperative pain after major ortopedic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 606-610.
96. Schug SA, Scott DA, Payne J, Money PH, Hägglöf B. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivakain after upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 487-491.
97. Kampe S, Weigand C, Kaufmann J, Klimek M, König DP, Lynch J: Postoperativa analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivakain 0.1% and sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg* 1999; 89 :395-398.
98. Scott DA, Blake D, Bukland M, Etches R, Halliwell R, Marsland C et al. A comparison of epidural ropivakain infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 microg/ml fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 857-864.
99. Whiteside R, Jones D, Bignell S, Lang J, Lo S.K. Epidural ropivakain with fentanyl following major gynaecological surgery: the effect of volume and concentration on pain relief and motor impairment. *Br J Anaesth* 2000; 84: 720-724.
100. Sia TH, Ruban P, Chong JL, Whong K. Motor blockade is reduced with ropivakain 0.125% for parturient-controlled epidural analgesia during labour. *Can J Anaesth* 1999; 46: 1019-1023.
101. Kostamovaara PA, Laurila JJ, Alahuhta S, Salomaki TE. Ropivakain 1 mg/ml does not decrease the need for epidural fentanyl after hip replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 489-494.
102. Buggy DJ, Hall NA, Shah J, Brown J Williams J. Motor block during patient-controlled analgesia with ropivacaine or ropivakain/fentanyl after intrathecal bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2000; 85: 468-470.
103. Wolff AP, Hasselstrom L, Kerckamp HE, Gielen MJ. Extradural ropivakain and bupivacaine in hip surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 458-460.

104. Zaric D, Nydahl PA, Philipson L, Samuelsson L, Heierson A, Axelsson K. The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivakain (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: a double-blind study. *Reg Anesth* 1996; 21: 14-25.
105. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 431-443.
106. Bradshaw BG, Liu SS, Thirlby RC. Standardized perioperative care protocols and reduced length of stay after colon surgery. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 501-507.
107. Kehlet H, Mogensen T,. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86: 277-230.
108. Liu SS, Moore JM, Luo AM, Trautman WJ, Carpenter RL. Comparison of three solutions of ropivakain/fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 727-733.