

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK ADENOTONSİLLEKTOMİ
OPERASYONLARINDA
PREEMPTİF VE POSTOPERATİF ORAL TRAMADOL
UYGULAMASININ
POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİLERİ

Dr. Gülçin AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2011

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK ADENOTONSİLLEKTOMİ
OPERASYONLARINDA
PREEMPTİF VE POSTOPERATİF ORAL TRAMADOL
UYGULAMASININ
POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİLERİ

Dr. Gülçin AYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alpaslan APAN

KIRIKKALE

2011

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

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

Tez Savunma Tarihi:

27.07.2011

Prof. Dr. Alpaslan APAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Üye

Yard. Doç. Dr. E.Arzu KÖSE

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Üye

TEŞEKKÜRLER

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

Tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen, asistanlığım süresince birçok şeyi öğrenmemde sabırlı ve hoşgörülü davranan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Alpaslan Apan'a, anesteziyle ilgili her konuda ve özellikle yoğun bakımda bilgi, tecrübe ve deneyimlerini bana her zaman sunan, her zaman yanımda olduğunu bildiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye, eğitimim sırasında desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz'e, asistanlığımın başlangıcında eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Şaziye Şahin ve Doç. Dr. Çetin Kaymak'a,

Tezimi hazırlarken çalışmalarına katkılarından dolayı Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi AD. öğretim üyesi saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Kazkayası, Prof. Dr. Rahmi Kılıç ve asistanlarına, rotasyon eğitimim süresince desteklerini gördüğüm, üniversitemiz Farmakoloji AD, Dahiliye AD ve Kardiyoloji AD öğretim üyelerine ve asistanlarına, Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım kendilerini hep hatırlayacağım sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Yıldız Babadağ, Uzm. Dr. Yasemin Pekuz, Uzm. Dr. Yasemin Şahin, Uzm. Dr. Esra Aykaç, Dr. Hilmi Koputan, Dr. Serkan Güler, Dr. Elif Şenses, Dr. İzzet Yıldız, Dr. Hakan Gündoğan, Dr. Gülnaz Ateş ve Dr. Gökay Ateş'e.

Tezimi hazırlarken yardım ve desteğini gördüğüm Dr Tayfun Şahiner'e

En zor anlarımda hep yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim, dualarıyla bana güç veren biricik annem babam ve kardeşime

Fedakarlıklarından dolayı kendilerine minnettar olduğum Nazen annem ve Bayram babama

Hayatımın anlamı, evimizin neşe kaynağı, varlığıyla bana yaşam gücü veren
biricik oğlum İBRAHİM'E

Bir ömrü adadığım, sabrına ve hoşgörüsüne hayran olduğum biricik eşim
OKTAY'A

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

**Aydın G., “Pediatrik Adenotonsillektomi Operasyonlarında Preemptif ve Postoperatif Oral Tramadol Uygulamasının Postoperatif Analjeziye Etkileri ”
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı Uzmanlık Tezi. Kırıkkale 2011**

Amaç:

Çalışmamızın amacı, pediatrik yaş grubunda yapılan adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonlarında hastanın entübasyonundan sonra veya anesteziden uyanmadan önce titre edilen dozlarda oral tramadol uygulamasının postoperatif analjeziye etkilerini belirlemektir.

Materyal Metod:

Elektif olarak adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu uygulanacak ASA I-II sınıfı 3-16 yaş grubu 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak üç eşit gruba (n=30) ayrıldı ve her üç gruptaki hastalara rutin monitörizasyon uygulandı. Anestezi induksiyonu propofol 2-2.5 mg/kg, rokuronyum bromid 0.6 mg/kg ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon uygulandıktan sonra anestezi idamesi sevofluran (% 2-2.5) ve N2O/O2 (oksijen oranı %50) ile sürdürüldü. Grup 1’de operasyon bitiminden sonra (postoperatif), Grup 2 ‘de entübasyondan sonra (preemptif) oral yoldan damla şeklinde uygulanmak üzere 1 mg/kg tramadol Grup 3’de ise entübasyondan sonra kontrol grubuna eşit volümde serum fizyolojik oral olarak uygulandı. Tramadol dozu insülin enjektörüne konularak nazofarenkse doğru ilerletilerek adenoid dokusuna uygulandı. Operasyondan sonra hastaların ağrı ve derlenmesi görsel ağrı skalası veya VRS ile değerlendirildi. VRS skoru ilk 4 saatte her saat başı, takip eden süreçte 4 saatte bir bakıldı ve hastanın ağrısı 11 derecede (0= yok veya 10= en şiddetli ağrı) değerlendirildi

Bulgular:

Pediatrik adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu yapılan hastalarda kontrol grubu, preemptif ve postoperatif tramadol uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında 15, 30, 45 ve 60. dakika ajitasyon skorlarında anlamlı artış ve 0, 10 ve 20. dakika Modifiye Aldrete Skorlarında anlamlı azalma saptandı. Kontrol grubu başlangıç ajitasyon skoru diğerlerine göre anlamlı olarak düşüktü.

Sonuç:

Adenoidektomi bölgesine preemptif veya postoperatif oral tramadol damla uygulaması sevofluran ile oluşan ajitasyonu azaltmakta ve postoperatif analjezi sağlamaktadır. Uygulamalar arasında fark bulunmamıştır. Uygulamanın basit ve non-invazif olması nedeni ile avantaj sağladığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi, sevoflurane, ajitasyon, tramadol.

ABSTRACT

Aydın G. “The Effects of Preemptive and Postoperative Oral Tramadol Instillation on Postoperative Analgesia in Pediatric Adenoidectomy and Tonsillectomy” Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesia, Specialization Thesis, KIRIKKALE, 2011.

Background:

The postoperative analgesic efficacy of tramadol infiltration to the surgical area has been demonstrated in tonsillectomy. The present study aimed to investigate nasopharyngeal tramadol instillation for the possible influence on sevoflurane-induced agitation in pediatric patients undergoing adenoidectomy, tonsillectomy with or without tube placement.

Materials and methods:

After obtaining approval from Local Ethics Committee and written informed consents from parents, ninety ASA class I-II pediatric patients included to the study. Induction of anesthesia was achieved with propofol 2-2.5 mg/kg and rocuronium bromide. Sevoflurane 2-2.5% in N₂O-O₂ mixture (InsO₂: 50%) was given for the maintenance. Patients were randomized into three groups and insulin injector was attached to the vasocan without introducer and advanced to the nasopharynx through the oral cavity. Saline controls was injected to the Group III (n=30), tramadol 1 mg/kg was given 10 min before adenoidectomy in Group I (n=30) after bleeding control in Group II (n=30) respectively. Patients were evaluated for postoperative pain, agitation and for modified Aldrete scores in the recovery.

Results:

Agitation scores were significantly higher in control group at 15, 30, 45, and 60. min periods when compared to pre-emptive and postoperative tramadol treatment groups. Modified Aldrete scores were significantly lower in the control group during 0, 10, and 20 min.s. The first agitation score was also significantly decreased in the control group.

Conclusion:

Pre-emptive or postoperative tramadol ointment to the adenoidectomy area decreased sevoflurane-induced agitation. No difference was found between pre or

postoperative administration. The technique has advantages with easy and non-invasive administration.

Key words: General anesthesia, sevoflurane, agitation, tramadol.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER, TABLOLAR, GRAFİKLER	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tonsiller Anatomi	2
2.1.1. Tonsilla Palatina	2
2.1.1.a Tonsilla Palatina Anatomisi	2
2.1.1.b. Farengeal Tonsil (Adenoid)	3
2.1.1.c. Lingual Tonsil	4
2.2 Ağrı	4
2.2.1 Postoperatif Ağrı	5
2.1.1.a Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler	7
2.2.2 Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi	7
2.3 Preemptif Analjezi	9
2.4 Sevofluran	11
2.4.1 Fiziksel Özellikleri	11

2.4.2 Biyotransformasyon ve Toksisitesi	12
2.4.3 Organ ve Sistemlere Etkileri	12
2.4.3.a Solunum Sistemine Etkileri	12
2.4.3.b Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	12
2.4.3.c Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkileri	12
2.4.3.d Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri	13
2.4.3.e Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	13
2.5 Sevorane Ajitasyonu	13
2.6 Tramadol	14
2.6.1 Farmakodinamiği	14
2.6.2 Farmakokinetiği	15
2.6.3 Terapötik Etkinlik	15
2.6.4 Tolerabilite ve Yan Etkileri	16
2.6.5 İlaç Etkileşimi	16
2.6.6 Kontrendikasyonları	16
2.6.7 Dozu ve Kullanım Şekli	16
3.MATERYAL VE METOD	18
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7.KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	:yüzde
AS	:Ajitasyon Skoru
ASA	: American Society of Anesthesiology
CHEOPS	:Children's Hospital of Eastern of Ontorino Pain Scale
CO ₂	: Karbondioksit
dk	: dakika
HCL	:Hidroklorür
HFIP	:Heksaflorazopropanol
IASP	:Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
İm	:intramüsküler
iv.	: intravenöz
KAH	:Kalp atım hızı
KBB	:Kulak Burun Boğaz
MAK	:Minimum alveolar konsantrasyon
MAO	:Mono amin oksidaz
MAS	:Modifiye Aldrete Skoru
mg	:miligram
mg/kg	: miligram/kilogram
mm	: milimetre
mmol/l	:milimol/litre
N.glossof	:Nervus glossofarengeus
N ₂ O/O ₂	:Nitröz oksit/ Oksijen
NIPS	:Neonatal İnfant Pain Scale
NMDA	:N-Metil-D-Aspartat
NSAİ	:Nonsteroid Antienflamatuar
OAB	:Ortalama arter basıncı
OPS	:Objektif Pain Scale
p<0.05	:p küçüktür 0.05
p>0.05	:p büyüktür 0.05
Pa CO ₂	:Parsiyel karbondioksit

po 15	:Postoperatif 15. dakika
po30	:Postoperatif 30. dakika
SpO ₂	Oksijen satürasyonu
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
SSRI	:Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	:Santral sinir sistemi
TCA	:Trisiklik Antidepresan
VAS	:Visüel Analog Scale
VRS	:Verbal Rating Scale
M	mü

ŞEKİLLER

Şekil-1: Sevofluranın moleküler yapısı	10
Şekil-2: Tramadolün moleküler yapısı	13

TABLolar

Tablo-1: Çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde kullanılan bazı ölçüm yöntemleri	7
Tablo-2: MAS	18
Tablo-3: AS	18
Tablo-4: Grupların yaş, boy, kilo, cinsiyet, ASA dağılımları, anestezi süresi, cerrahi süresi	20
Tablo-5: Grupların anestezi ve operasyon süreleri, vaka dağılımı, uyanma süresi, ses çıkarma süresi ve iletişim süresi	23
Tablo-6: Grupların yan etki, postoperatif komplikasyon ve ek analjezi gereksinimi	26

GRAFİKLER

Grafik-1: Grupların KAH değişimleri	21
Grafik-2: Grupların OAB değişimleri	22
Grafik-3: Grupların AS değişimleri	24
Grafik-4: Grupların MAS değişimleri	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonları pediatrik hasta popülasyonunda en sık uygulanan operasyonlardandır. Postoperatif dönemdeki morbiditeyi belirleyen ağrı, yan etkileri artırmadan azaltılmayı gerektirir. Çoğunluğunu okul öncesi dönemdekilerin oluşturduğu pediatrik hastalara cerrahi uygulanması nedeniyle volatil anestezikle uyarılmış ajitasyon yaygındır (1).

Sevoflurane kolay maske uygulaması ve erken uyanma özellikleri sebebiyle pediatrik olgularda tercih edilen volatil bir anesteziktir. Ortaya çıkan ajitasyon, büyük olasılıkla pediatrik hastalarda sevofluranın yaygın kullanılmasına bağlı olmakla beraber, ağrı da katkıda bulunan sebeplerden biridir (2). Ajitasyon cerrahi hastaların taburculuğunun gecikmesine, komplikasyonların artmasına ve uyandırma ekibinin zaman harcamasına sebep olur.

Tramadol serotonin ve noradrenalin gerilim inhibisyonu yapan, zayıf bir opioid analjeziktir (3). Ayrıca minor cerrahilerde ağrıyı azaltmak için lokal anestezik olarak da kullanılabilir (4). Kapsül, ampül ve damla formları mevcuttur. Tramadol intravenöz veya peritonsiller infiltrasyon dozlarını belirlemek amacıyla geniş bir şekilde araştırılmıştır (5-8). Ancak mukozal uygulama hızlı plazma pik konsantrasyonlarına ulaşma ve uzun süren analjezik seviyeleriyle (9) bağlantılı olduğundan klinik uygulamaları kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı tonsillektomi ve adenoidektomi yapılacak pediatrik hasta grubunda cerrahi ablasyon öncesi ve sonrası oral tramadol uygulamasının postoperatif analjezik etkilerini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

Günümüzde tonsillektomi KBB pratiğinde en sık yapılan operasyondur. Peritonsiller apse, rekürrent tonsillit ve obstrüktif hipertrofi tonsillektomi endikasyonları içinde en sık karşılaşılanlardır. Tonsillektomi sonrasında ağrı, kanama, tonsil lojunda enfeksiyon, yutma güçlüğü, kulak ağrısı, ses ve konuşma bozukluğu sıklıkla görülür (10,11).

2.1. Tonsiller Anatomi

2.1.1. Tonsilla Palatina

2.1.1.a Tonsilla Palatina Anatomisi

Palatin tonsiller orofarenkste her iki tarafta palatoglossal ve palatofarengal plikalar arasındaki tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir. Ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır ve ileri yaşlarda ise atrofiye olur. Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksen, yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. İç yüz veya medial yüzü serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamöz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak oval yarıklar veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup "fossulae tonsillaris" veya "cryptae tonsillaris" adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitelyum incedir. Epitel dentritik hücreler ve makrofajlar içerirler. Kriptaların sayıları 10-30 kadardır. Kriptalar genellikle tübüler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar. Orifisleri dar olduğundan boşalmaları zor gerçekleşmektedir (12).

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur. Aşağıda dile yukarıda yumuşak damağa ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü gevşek fibröz doku aracılığı ile süperior konstriktör adeleye komşudur (12).

2.1.1.b. Farengeal Tonsil (Adenoid)

Nazofarenksin posterior duvarında yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid doku kitlesine, adenoid adı verilir. Nazofarenks üst kısmından yumuşak damağın serbest kenarına kadar uzanır. Yanlarda rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ve lateral farengeal bantlarla devamlılık gösterir (13,14).

Doğumda mevcut olan adenoid embriyogenezin 4 ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur (15). Çocuklarda 3 –6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonra gittikçe küçülür ve erişkinlerde tamamen kaybolur (13,15). Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi ile adenoid nedenli obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (16,17). Waldeyer halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise bilinmemektedir (18).

Adenoidler; yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli), çok katlı yassı epitel ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteline sahiptir. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoidlerde, respiratuar epitel oranında azalma eğilimi, özelleşmiş yassı epitel oranında artma eğilimi vardır (15). Adenoidlerin kanlanması, eksternal karotid arterin dalları olan farengea ascendans, internal maksiller arter ile fasial arterden olmaktadır. Venöz drenajı ise farengeal pleksus yoluyla internal juguler vene olur. Lenfatik drenajı önce retrofarengeal lenf nodlarına oradan da derin juguler lenf nodlarına doğru olur. Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Duyusal innervasyonu ise nervus vagus ve nervus glossofaringeus ile sağlanmaktadır (13,15).

Adenoidler üst solunum yolundan giren viral ve bakteriyel antijenlere karşı organizmanın korunmasında önemli rol oynamaktadır. Bu lenfoid doku orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonu engelleyen ve enfeksiyonun kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynaktır (19). Bu lokal mukozal defans sistemi, salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur (20). Bu da lokal üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. Adenoidlerin kesin olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (21,22).

2.1.1.c. Lingual Tonsil

Lingual tonsil, dil kökünde yerleşmiş nonkapsüle, nodüler lenfoid doku kitlesinden ibarettir. Dilin ön kısmından sulkus terminalis ile ayrılmaktadır. Lenfoid doku aralarında tübüler girintiler (çok katlı yassı epitelden oluşan kriptler) vardır. Lingual tonsil, 30 ile 100 kadar irregüler büyüklük ve şekilde lenfoid folikül içerir (23).

Lingual tonsilin arteriyel beslenmesi, eksternal karotid arterin lingual dalları tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise lingual venler aracılığıyla internal juguler vene olmaktadır. Tonsiller folliküllerin etrafındaki lenfatik pleksuslar esas olarak süperior derin servikal nodlara ya da juguler nodlara drene olurlar. Sensorial innervasyonu ise N.glossofaringeusun lingual dalından gelir, ayrıca superior laringeal sinirden de bazı küçük dallar alabilmektedir (23).

2.2 Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatının (IASP) yaptığı tanıma göre ağrı; vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetiyle ilişkili olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de alakalı, hoş olmayan emosyonel ve sensoriyal bir duygudur (24, 25).

Ağrı genellikle doku zedelenmesiyle ilişkili nosiseptif nitelikte bir duygudur. Nosisepsiyon ise doku hasarı ve ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olaylar serisidir.

Ağrı iki komponentten oluşur:

- 1- Ağrının duyumu ve algılanması (ağrının duyusal ve kognitif komponenti).
- 2- Ağrıya karşı reaksiyon (ağrının affektif komponenti): Anksiyete, korku, endişe, panik ve otonom sinir sistemiyle ilgilidir. Bu nedenle ağrıya müdahale hastanın fizyolojik ve psikolojik durumuna fayda sağlamaktadır (24, 26, 27).

Ağrı genellikle akut ve kronik ağrı şeklinde sınıflandırılmakta olup, yüzeysel, derin, visseral, yansıyan ve psikojenik (fonksiyonel) olarak da sınıflandırılmaktadır. Yüzeysel ve derin ağrılara aynı yolları kullandıkları için somatik ağrı da denilmektedir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan bir başka sınıflamada ağrıyı patolojik ve fizyolojik olarak ayırmaktadır (28).

Akut ağrı vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir ve sıklıkla nosiseptif özelliكتedir. Sebep olan lezyon ile ağrı arasında; yer, zaman ve şiddet bakımından yakın ilişki vardır. Nedenleri arasında travma, doku hipoksisi, enfeksiyon ve enflamasyon sayılabilir (26, 28).

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrıdır. Hasta uyandığında duyduğu ağrıyı azaltmak için hareketlerini ve solunum derinliğini sınırlamaya çalışır. Otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk, terleme ve bulantı gibi belirtiler postoperatif ağrıya eşlik eder (10, 25).

Kronik ağrı olgularının ise çoğu nosiseptif nitelikte olup, uyarıcı etki geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştirir ve anormal davranışlara yönelten bir özellik kazanır. Bunlar kişilik, yaşam tarzı, fonksiyonel kapasite değişiklikleri ile kilo ve libido kaybı, depresyon, uykusuzluk gibi semptomlardır. (10, 24, 26- 28)

2.2.1 Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren iatrojenik, genellikle iyi lokalize olmuş ve göreceli olarak kısa süreli cerrahi travmanın derecesi kadar insizyonun tipi ve genişliği ile de doğrudan ilişkili olan akut bir ağrı tipidir. Postoperatif ağrıyı da kapsayan akut ağrı; üç aydan daha kısa süren, başlangıcı ani ve şiddetli olup lezyonlarla birlikte başlayıp iyileşme süreci ile ortadan kaybolan, basit bir iğne batmasından ekstremitte amputasyonunu da içeren bir semptomdur.

Akut ağrıyı beklenmeyen ve beklenen ağrı olarak iki grupta sınıflandırabiliriz. Çeşitli kırıklar, travma ve yanık sonrası oluşan beklenmeyen ağrıda hasta her zaman şiddetli bir ağrı ifade etmez. Örneğin, savaşta yaralanan askerlerin başlangıçta ağrı ifade etmedikleri gibi. Beklenen ağrı ise; invaziv işlemlerin uygulanmasında ve cerrahi işlemlerde olduğu gibi önceden tahmin edilip koruyucu önlem alınabilen bir ağrıdır (29).

Cerrahi Ağrının Şiddet ve Süresini Etkileyen Faktörler :

- Hastanın cerrahi girişime psikolojik, farmakolojik ve fizyolojik olarak hazırlanmaması
- Cerrahi girişimin yeri, insizyon tipi ve süresi
- Cerrahi işlem sırasında hastanın pozisyonu
- İntraoperatif travmanın derecesi
- Cerrahi girişim ile ilgili komplikasyonlar
- Cerrahi girişim sonrası bakımın niteliği ve kalitesi

2.1.1.a Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler

Yeni ağrı yönetiminde nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol edebilmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir yaklaşım benimsenmektedir. Multimodal analjezi ağrı siklusunda iki veya daha fazla ajanın kullanılmasıdır. Bu yaklaşımda yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler bir yandan minimize edilirken her bir ajanın etkinliğinden de maksimum yararlanma sözkonusudur. NSAİ'ler periferik inflamasyonu, lokal anestezipler afferent sinir aktivitesini, opioidler ise santral ağrıyı düzenlerler. Multimodal analjezi protokolünde opioidler ve lokal anestezipler önemli rol oynarlar. Bu yöntem hastanın erken mobilizasyonuna, erken enteral nutrisyonuna, postoperatif ağrı kontrolüne ve perioperatif stres cevabının azaltılmasına izin verirken postoperatif patofizyolojiyi kontrol eder, hasta derlenmesini hızlandırır ve hospitalizasyonu kısaltır. Pek çok klinik çalışmada, majör cerrahi girişim geçirecek hastalarda multimodal yaklaşım kullanılmaktadır (31).

2.2.2 Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı değerlendirilmesi için yöntem seçerken çocuğun yaşı, genel durumu, ağrıyı tanıma düzeyi göz önüne alınmalıdır. Ölçümler sistematik olarak tekrarlanmalıdır. Çocuklarda algılama, yorumlama ve kendini ifade etme süreçlerinde yaşanan farklılıklar nedeniyle ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü zordur. Çocuklarda ağrıyı ölçmek için kullanılan yöntemlerin hiçbiri tek başına standart bir ölçüm değildir ve ağrının farklı komponentleri hakkında yeterli bilgi

sağlamaz. Ağrı ölçümünde altın standart olan kişisel ifade en iyi yöntemdir (32-35). Çocuğun yaşı küçüldükçe ağrının değerlendirilmesi daha da zorlaşır. Bebek ve küçük çocuklarda davranışsal ve biyolojik ölçümler kullanılır. Konuşamayan çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde en sık kullanılan teknik tümüyle subjektif ve yetersiz olan sezgi ve klinik deneyimdir. Üç yaşından büyük çocuklar ağrının lokalizasyonu, şiddet ve niteliği hakkında kendi gelişim durumlarına göre sözcüklerle bilgi verebilirler. Okul öncesi çocuklarda ise bazı skorlama sistemleri kullanılabilir. Ancak elde edilen sonucun ağrı, açlık ve anksiyeteden hangisine bağlı olduğunu belirlemek zor olabilir. Okul çağındaki çocuklarda ve adölesanlarda VAS uygulanabilir. Çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde kullanılan bazı skorlama sistemleri ve temel özellikler Tablo 1' de özetlenmektedir (35).

Tablo 1: Çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde kullanılan bazı ölçüm yöntemleri

Ölçüm Yöntemi	Yaş Grubu	Ölçümler
Objektif Ağrı Skalası (OPS)	Tüm yaş Grupları	Kan basıncı, ağlama, hareket, ajitasyon Sözel ve vücut dili.
Prenses Margaret Hastanesi Ağrı Değerlendirme Skalası	7-14 yaş	Yüz mimikleri, yataktaki pozisyon hemşire ve kişisel değerlendirme
Adölesan Pediyatrik Ağrı Skalası	8-14 yaş	Vücut hareketleri, sözcük-grafik, ağrı tanımlama skalası
Poker Kağıdı Skalası	4-13 yaş	0 - 4 arası poker kağıtları
Oucher Yüz Skalası	2 yaş üzeri	Ağrısızlık ve en şiddetli ağrı arası yüz ifadelerini gösteren 6 fotoğraf
Vizüel Analog Skala	4 yaş üzeri	0 - 100 arası rakamlar
Renkli Analog Skala	5-16 yaş	Soluk pembe en hafif, koyu kırmızı en şiddetli ağrı

Kişisel ifadeye dayalı ağrı ölçümleri: Kişisel ifadeye dayalı testlerde ağrı kognitif özelliği ile değerlendirilir. Bunlar içinde yüz skalalan önemli bir yer tular. Çocuk ağrısını yüzlerden birini işaret ederek derecelendirir. Yüz skalalan çocuklar tarafından kolayca anlaşılabilir, uygulaması kolaydır ve mükemmel psikometrik özelliğe sahiptir. Beş yaş altı çocuklarda 1-4 arası iskambil kağıtları, 5-8 yaş

grubunda sözcük ya da grafiğe dayalı skalalar kullanılabilir. Beş yaş üzeri çocukların ağrı değerlendirilmesinde ağrı termometresi, renkli analog skalalar, VAS' da güvenilir ve geçerli değerlendirme yöntemleridir (33, 34, 35).

Biyolojik parametrelere dayalı ağrı ölçümleri: Biyolojik parametreler olarak kalp atım hızı, kan basıncı, kan kortizol düzeyi kullanılabilir (34, 35).

Davranış biçimine dayalı ağrı ölçümleri: Ağlama, yüz ifadesi, sözel ifade, dokunma, vücut pozisyonu ve motor aktivite gibi çeşitli davranış biçimleri ile ağrının ölçülmesi temeline dayanan skalalardır (34,35).

Kombine skalalar: Çocuklarda ağrı ölçümünde davranışsal ve biyolojik parametreleri kombine eden skalalardır. Üç yaş altındaki çocuklarda yüz görünümü, vücut pozisyonu, hareketlilik, ağlama, uyku paterni, cilt rengi ile birlikte arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, arteriyel oksijen saturasyonu gibi vital bulgular aynı skorlama sistemi içerisine alınarak doğruya yakın değerlendirme yapılabilir. NIPS, CHEOPS (ağlama, yüz, sözlü ifade, pozisyon, hassas bölgeye dokunma, bacakların pozisyonu), OPS(kan basıncı, ağlama, hareket, ajitasyon, verbal değerlendirme ve vücut hareketleri) yaygın olarak kullanılır (33-35)

2.3 Preemptif Analjezi

Cerrahiden kaynaklanan ağrı ve inflamasyon sonucunda prostoglandin üretimi ve sensitizasyonunda artış meydana gelir. Analjezi ağrılı stimulusdan ve doku hasarından önce uygulanırsa, hiperaljezi ve hipersensitivitenin önüne geçilebilir. Cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanımı ile periferik sinir sistemindeki sensitizasyon önlenerek, postoperatif ağrının devamı ve derecesi azaltılabilir (36). Doku hasarlanması, afferent stimülasyonun ilerlemesi ve santral sinir sisteminin uyarılmasının bozulmasıyla sonuçlanabilir. “Primer hiperaljezi” hasarlanma bölgesindeki değişiklikleri gösterirken “Sekonder hiperaljezi”

hasarlanma bölgesini çevreleyen sağlam dokudaki değişiklikleri gösterir. Primer hiperaljezi, periferik nosiseptörlerin sensitizasyonu ile sekonder hiperaljezi ise periferden kaynaklanan mekanoreseptif inputun santral olarak ilerlemesiyle meydana gelir. Bu nedenle cerrahi travma, sensoriyal ilerlemede değişikliklere neden olmaktadır. Böylelikle postoperatif ve persistan cerrahi sonrası ağrıda güçlenme ve uzama oluştuğu belirtilmiştir. Santral nöronların postoperatif sensitizasyonu sonucunda hastalarda allodini ve hiperaljezi olabileceği görülmüştür (11). Hasta derlenmesinde kısa dönemde postoperatif ağrıyı azaltan, uzun dönemde ise kronik ağrıyı kontrol altına alan antinosisseptif tedavi cerrahi sonrası santral sensitizasyon ve hipereksitabilitiyi azaltmak için kullanılır. Pek çok tanımlama önerilmiştir. Bu tanımlamalar intraoperatif olarak dar kategoriye perioperatif olarak da geniş kategoriye ayrılmışlardır. Preemptif analjeziyle ilgili dar tanımlama, insizyon öncesi ve sonrası olarak müdahalenin zamanına dikkat çeker. Bu dar tanımlama, uygun klinik çalışmalarda preemptif analjezinin tespit edilen etkisinin eksikliğini gösterebilmektedir. Daha geniş tanımlamalar ise, preemptif analjezinin uygulamanın hassasiyeti ve süresiyle olduğu düşünülen diğer bakış açılarıyla ilgili verilmektedir (37).

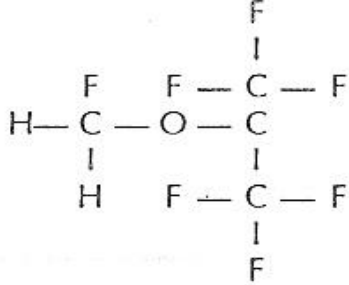
Preemptif analjezi, santral sensitizasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olmakla beraber insizyonel ve inflamatuvar hasarlanmaları tedavi etmek için de gereklidir. Uygulamanın kesin zamanlanması santral sensitizasyonu önlemedeki etkisinde önemli olmayabilir. Çeşitli ajanlar ve teknikler bu konuya açıklık getirmek için uygulanmıştır. Preemptif analjezinin geniş tanımlamasını kullanan klinik çalışmalar, bu modalitenin uygun olduğunu göstermiştir. Maksimum klinik etkinliğin sağlanması için intraoperatif ağrılı stimulus bloğunun sağlanıp, bu bloğun postoperatif döneme kadar devam etmesi gerekmektedir. Nitekim preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması hem akut hem de kronik dönemde postoperatif ağrıyı azaltmıştır. Genel anestezinin periferden spinal korda ve beyine olan afferent hasarlanma transmisyonunu hafifletebildiği ancak bloke edemediği görülmüştür.

Genel anestezi uygulanan hastalardaki cerrahi hasarlanma, dorsal nöronların sensitizasyonuna neden olur. Bu olay uzamış postoperatif ağrı ve artmış analjezik gereksinimi için olan evreyi pekiştirmektedir. Sonuç olarak; cerrahi nosisepsiyona

bağlı olarak, santral sinir sistemi yollarındaki değişiklikler veya santral nöroelastikiyet postoperatif ağrıyı güçlendirir ve “Wind up” denilen hiperaljezik durumla karşılaşılabilir. Bu durum hastalarda, postoperatif kuvvetsizlik yapıcı etkiye neden olmaktadır. Lokal anestezi kullanımıyla ağrı yollarının inhibisyonu, opioid kullanımıyla ağrı persepsiyonunun değişimi ve de NMDA reseptör antagonistleriyle ağrı yollarının inhibisyonu preemtif analjezi için bir örnektir (37).

2.4 Sevofluran

Sevofluran ilk kez 1960 yılında sentezlenmiş ancak CO₂ adsorbanları ile etkileşimi ve florür iyon salınımı nedeniyle önemsenmemiş, 1988 yılında Japonya'da araştırmalar tekrar başlamış ve 1992 yılından sonra da dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır, Sevofluran 7 flor atomu içeren metil-propileter (Fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-ethyleter) yapısında güçlü bir inhalasyon anesteziğidir (41- 43)



Şekil 1: Sevofluran (Fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-ethyleter)

2.4.1 Fiziksel Özellikleri

Hoş kokulu bir sıvı olup yanıcı ve patlayıcı değildir. Kan ve dokudaki çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle kan/gaz dağılım katsayısı: 0.69 ± 0.007 olup çabuk absorbe edilip hızla elimine edilir. Böylelikle hızlı anestezi indüksiyonu ve hızlı derlenme sağlar. Yağ/kan çözünürlük katsayısı 47.5 dir. MAK değeri oksijen içerisinde 2, %60 azot protoksit içinde 0.66 olarak bulunmuştur (43-48).

2.4.2 Biyotransformasyon ve Toksisitesi

Sevofluranın biyotransformasyonu sonucu organik ve inorganik florlu metabolitler meydana gelir. İnsanda sevofluran metabolizmasından sorumlu majör enzim Sitokrom P-450-2E1 olarak tanımlanmıştır. Sitokrom P-450'de katalizlenen sevofluranın oksidasyonu sonucunda inorganik ve organik flor metaboliti olan HFIP meydana gelir. (44 - 46,49).

2.4.3 Organ ve Sistemlere Etkileri

2.4.3.a. Solunum Sistemine Etkileri

Keskin olmayan kokusu, solunum sistemine iritan olmaması ve düşük çözünürlüğü nedeniyle indüksiyonda büyük bir avantaj sağlar (43,50).

İnsanlardaki ilk çalışmalar ve köpek çalışmaları sevofluran'ın PaCO₂'de orta derecede artış yaptığını ve dakika ventilasyonunu düşürerek solunum işlevini deprese ettiğini göstermiştir. Hızlı anestezi indüksiyonu ve hızlı derlenme sağlayan sevofluran güçlü bir inhalasyon anesteziğidir. Ayrıca diğer inhalasyon anesteziklerinden daha az havayolu irritasyonu yaptığı için çocuklarda indüksiyon ajanı olarak da tercih edilir (43, 47, 49 - 51).

2.4.3.b Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran kardiyak kontraktiletiyi orta derecede azaltırken sistemik vasküler rezistansı ve kan basıncını hafifçe düşürür. Böylece kalp atım hızı artarak kardiyak output korunur. Artan konsantrasyonlarda ise diğer inhalasyon anestezikleri gibi kan basıncını düşürür (43, 46, 49, 51, 52).

2.4.3.c Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Sevofluran metabolitleri karaciğer proteinleri ile trifloroasetilasyon oluşturmadığından antitri-floroasetikasetil protein antikoru oluşumuna neden olmazlar. Sevofluran metaboliti HFIP hızla glukuronize olduğu için karaciğer moleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür. Karaciğer perfüzyonunu doza bağlı olarak azalttığından hepatosellüler fonksiyon etkilenirken karaciğerin metabolik fonksiyonu iyi korunur (43, 51, 53).

2.4.3.d Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Sevofluran'ın ana eliminasyonu inorganik florid gibi yan ürünler oluşturmaktadır. Floridler ise nefrotoksik olmakla beraber idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozulmaya neden olmazlar. Plazma florür iyonu konsantrasyonu 50 mmol/l'tnin üzerinde olan hastalarda renal toksisiteye ait herhangi bir bulgu görülmemiştir. Çocuklarda uzun süreli anesteziyelerde bile inorganik florür konsantrasyonu 50 mmol/l'tnin altındadır. Bu nedenle yarı kapalı devrelerde bile çocuklarda risk oluşturmamaktadırlar. Ancak florür artışının kronik böbrek hastalarında risk oluşturabileceği bildirilmiştir (43, 50, 51, 54 - 56).

2.4.3.e Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Normokarbi durumunda sevofluranın serebral kan akımını ve kafa içi basıncını hafifçe arttırdığı ileri sürülse de yapılan bazı çalışmalarda sevofluranın serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azalttığı görülmüştür. Hayvan deneyleri göstermiştir ki sevofluran serebral kan akımını ve oksijenin serebral metabolik hızını azaltmaktadır. Sevofluran diğer anesteziyeler gibi serebral metabolik hızı ve beyin enerji gereksinimini azaltır. Nöbet aktivitesine neden olmaz (43, 51, 57).

2.5 Sevorane Ajitasyonu

Sevofluran, hızlı sorunsuz indüksiyonu ve erken uyanma profili nedeniyle pediatrik hastalarda tercih edilen volatil bir anestezi ajanıdır. Bununla birlikte çocuklarda uyanmada %80 oranında ajitasyon oluşturmaya potansiyel bir problemidir (58). İnsidansı okul öncesi erkek çocuklarda biraz daha fazladır (59). Fakat diğer volatil anesteziyelerle insidansı azalmamaktadır (60, 61). Ajitasyona katkıda bulunan diğer bir faktör ağrı olmakla birlikte cerrahi olmayan amaçlardaki sevofluran kullanımından sonra da görülmektedir (62, 10). Uyanma sırasındaki ajitasyon veya tekmeleme hareketleri intravenöz yollar, drenler ve hasta açısından zararlı olup hem zamanı hem de personel ihtiyacını artırır.

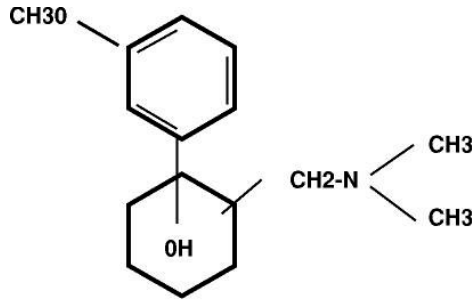
Bu komplikasyonları azaltmak için opioid analjezikler (60, 62), benzodiazepinler (10), NSAİD'ler (11), lokal anesteziyel infiltrasyonu (10,11), nonvolatillerle indüksiyon/idame (11,25), alfa 2 agonistler (58, 26), tropisetron (27),

kaudal blok (28), NMDA antagonisti (72), ve uyanma döneminin gecikmesi (63) gibi çeşitli ilaçlar ve müdahaleler kullanılmıştır.

İlginç olarak, psikomimetik potansiyeli bilinen ve bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin uyanmadaki ajitasyonu azaltmaktadır(64). Obstetride sedatif etkisi ile kabul gören magnezyum sülfatın, NMDA reseptör antagonisti gibi davranarak ağrıyı azalttığı da düşünülmektedir (29)

2.6 Tramadol

Tramadol HCl, yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil) 2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür



Tramadol

Şekil 2: Tramadolün kimyasal yapısı

2.6.1 Farmakodinamiği:

Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup μ reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre 6000 kez daha azdır (65). Metaboliti olan o-desmetilin analjezik etkisi tramadole göre 2-4 kat daha fazla olup μ reseptörüne afinitesi ise 4-200 kat daha fazladır (66,67). Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

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

2-Supraspinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Tramadol - μ , kappa ve delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlanmasına rağmen en fazla etkinliğini mü reseptörleri üzerinden göstermektedir (66, 68).

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlarken, opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajlar sağlanmıştır (69). Naloksan ile tramadolün analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyorsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik, tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile desteklenmektedir. Tramadolün antitussif etkisi olmakla beraber morfin gibi solunum sistemini deprese etmez, gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri daha azdır (69).

2.6.2 Farmakokinetiği:

Tramadolün oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir (%80). Kandaki en yüksek konsantrasyonuna iki saat içinde ulaşır. Tramadol ve metaboliti metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u ise safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6.3 ± 1.4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, iv ve im yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda ve tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (66, 69, 70).

2.6.3 Terapötik Etkinlik:

Yapılan çalışmalarda tramadolün orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etkisi gösterilmiştir. Orta dereceli postoperatif ağrıda İV 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer etkin bulunmuştur (70). Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, hasta kontrollü analjezi cihazı veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca doğum sancılarında im, üretral taş ve diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokard infarktüsü, anstabil anjina ağrısı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır (67). Kronik ağrı tedavisinde ise kanser ağrıları olan visseral ağrı, kemik ağrısı ve nöral ağrıda da kullanılmaktadır. Bunun dışında sırt ağrısı, eklem rahatsızlıkları, nöropatik ağrı, primer fibrozis ve osteitis deformansta da kullanılabilir (66,67).

2.6.4 Tolerabilite ve Yan Etkileri:

Tramadolün oral ve parenteral kullanımında en sık görülen yan etkileri; bulantı- kusma, sersemlik, baş dönmesi, halsizlik, terleme ve ağız kuruluğudur. Yan etkiler hastaların % 15'inde görülmüştür en çok da hızlı enjeksiyon sonrası olduğu bildirilmiştir (66,67). Tramadolün yüksek doz kullanımı morfine göre daha az solunum depresyonu yapmaktadır. Tramadol ile bağımlılık ve suistimal riski oldukça düşüktür. Yüksek doz tramadol kullanan hastalarda fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları bildirilmiştir (66, 69). Dozaşımı durumunda en yaygın semptomlar taşikardi, hipertansiyon, ajitasyon, letarji, bulantı, nöbetler, koma ve solunum depresyonudur. Tramadolün doz aşımı ile kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların % 50'sinde apne ve sedasyon düzelmiştir . SSS'de ise en sık baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk hissi ve baş ağrısına neden olup yüksek oral veya iv doz sonrasında nöbet gelişebilmektedir. Ancak bu etki daha çok epilepsi, kafa travması, metabolik bozukluk, alkol-ilaç bağımlılığı, SSS enfeksiyonu olan kişilerde tramadolün kullanımıyla gözlenir. Kodein allerjisi olan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir (66,67).

2.6.5 İlaç Etkileşimi:

Tramadol ile TCA, SSRI, MAO inhibitörleri, nöroleptikler ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Tramadol alkolün yan etkilerini arttırabilir (66,69).

2.6.6 Kontrendikasyonları:

İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, analjezikler, alkol, hipnotik, opioid ve psikotrop ilaçlar ile akut zehirlenmelerde, opioid bağımlılığında, MAO inhibitörleri kullananlarda, kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta, solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarda, intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (66,71).

2.6.7 Dozu ve Kullanım Şekli:

Tramadolün im, iv, oral, yavaş salınımlı tablet, damla ve rektal formları mevcuttur. Günde 4 defa 50-100 mg alınması yeterli olup yaşlılarda günlük maksimum doz 300 mg'dır. Yan etkileri açısından iv uygulamada yavaş enjeksiyonu önerilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg/kg dozunda kullanılabilir (66, 69, 70).

3. MATERYAL METOD

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütülen bu tez prospektif ve randomize bir çalışmadır. Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra (24.08.2009/2009-206) elektif olarak adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu planlanan ASA I-II sınıfı 3-16 yaş grubu her grupta 30 hasta olmak üzere toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların ebeveynleri operasyondan bir gün önce çalışma hakkında bilgilendirilip onam alındı. Randomizasyon yöntemi kapalı zarf seçimi ile yapıldı. İlaçları hazırlayıp uygulayan, anestezi sırasında hastayı izleyen ve postoperatif derlenme döneminde hastayı değerlendiren olmak üzere üç farklı araştırmacı çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak üç ayrı gruba ayrıldı ve her üç gruptaki hastalarda rutin monitörizasyon uygulandı. Operasyon süresince 5 dakika ara ile KAH , OAB, SpO₂ değerleri kaydedildi. Hastaların damar yolu bulunduktan sonra anestezi indüksiyonu propofol (Propofol® % 1 Fresenius Kabi AB, İsveç) 2-2.5 mg/kg, rokuronyum bromid (Esmeron®, Organon, Hollanda) 0.6 mg/kg ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon uygulandıktan sonra anestezi idamesi sevofluran (Sevorane® likid, Abbott) % 2-2.5 ve N₂O/O₂ (oksijen oranı %50) karışımı ile sürdürüldü. . Grup 1’de operasyon bitiminden sonra (postoperatif), Grup 2 ‘de entübasyondan sonra (preemptif) oral yoldan damla şeklinde uygulanmak üzere 1 mg/kg tramadol, Grup 3 ‘de ise entübasyondan sonra kontrol grubuna eşit volümde serum fizyolojik oral olarak uygulandı.

Tramadol dozu insülin enjektörüne konularak nazofarenkse doğru adenoid dokusuna uygulandı. Operasyon bitiminde spontan solunumun sağlanması için titre edilen dozlarda atropin-neostigmin karışımı uygulandı. Derlenme odasına alındıktan sonra tüm hastalar vital bulgular ve derlenme skorları açısından gözlemlendi.

Operasyondan sonra ağrı ve derlenmesi görsel ağrı skalası veya VRS ile değerlendirildi. VRS skoru ilk 4 saatte her saat başı, takip eden süreçte 4 saatte bir bakıldı ve hastanın ağrısı 11 derecede (0= yok veya 10= en şiddetli ağrı) değerlendirildi. Ek ilaç gereksinimi, hastanın uyku durumu, bulantı-kusma gibi yan etkiler, yorgunluk ve sıvı alımı belirlendi.

Derlenme odasında ve postoperatif dönemde VRS skoru 4'ün üzerinde olan hastalara 10 mg/kg dozunda 10 dakikada intravenöz yoldan parasetamol infüzyonu yapıldı. Bu tedaviye rağmen VRS skoru 4'ün üzerinde olan hastalarda kilosuna göre (30 kg'ın altı veya üstü) 5 veya 10 mg intravenöz meperidin yapıldı.

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

Bu çalışma ile analjezik özellikleri bilinen ve operasyon bölgesine uygulanan tramadol'un adenoidektomi ve tonsillektomi hastalarında postoperatif analjeziye olan etkileri belirlendi.

Tablo-2: MAS

Skor	0	1	2
Aktivite	Hareketsiz	Pasif hareket	Canlı ekstremite hareketi
Solunum	Apneik,destek gerek	Yüzeysel veya sınırlı	Derin solunum veya öksürme
Bilinç	Yanıtsız	Uyarıya yanıt veriyor	Tamamen uyanık
O2 satürasyonu	< 90	90-94	≥ 95

Tablo-3: AS

1	2	3	4
Sakin	Kolay sakinleştirilebilir	Orta ajite veya huzursuz	Dövüşken, disoriente

İstatiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her üç grubun demografik verilerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Hemodinamik veriler ve solunuma ait sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde ANOVA ve Post hoc Bonferroni testleri, VRS skoru gibi nonparametrik değerlerin hesaplamasında Kruskal-Wallis ANOVA analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma olarak belirtildi. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

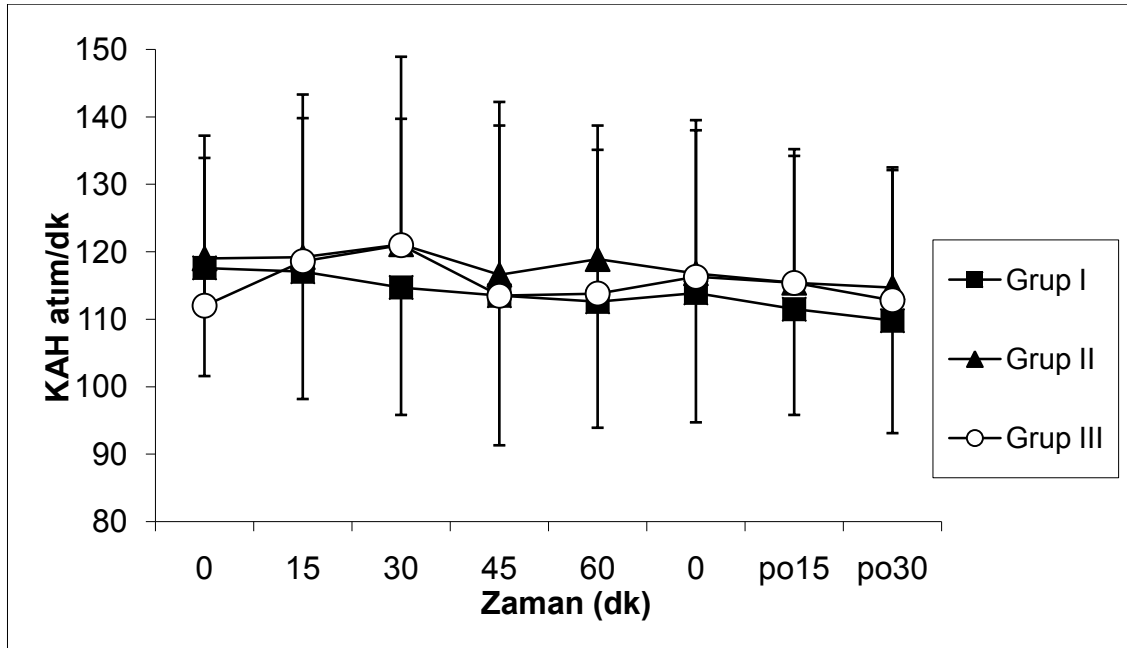
4. BULGULAR

Grupların demografik verileri değerlendirildiğinde yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA dağılımları, anestezi süresi, cerrahi süresi açısından değişiklik bulunmadı. Gruplar arasında sadece boylar açısından Grup 3’de artış saptandı.(Tablo 5) (* p<0.05.)

Tablo-4 Grupların yaş, boy, ağırlık, cinsiyet, ASA dağılımları, anestezi süresi, cerrahi süresi ile ilgili veriler ort±SD.

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)
Yaş	7,2 ± 2,6	5,6 ± 3,1	7,4 ± 3,5
Boy (cm)	107 ± 16	103,3 ± 23,8	122,3 ± 21,4*
Ağırlık (kg)	25,5 ± 10,9	21,1 ± 8,6	27 ± 13,6
Cinsiyet (K/E)	16/14	12/18	13/17
ASA (I/II)	28/2	29/1	28/2

Gruplar hemodinamik değişkenler açısından benzerdi.. Kalp atım hızı (KAH) ve Ortalama arter basıncının(OAB) dağılımları Grafik 1 ve 2’de gösterildi.

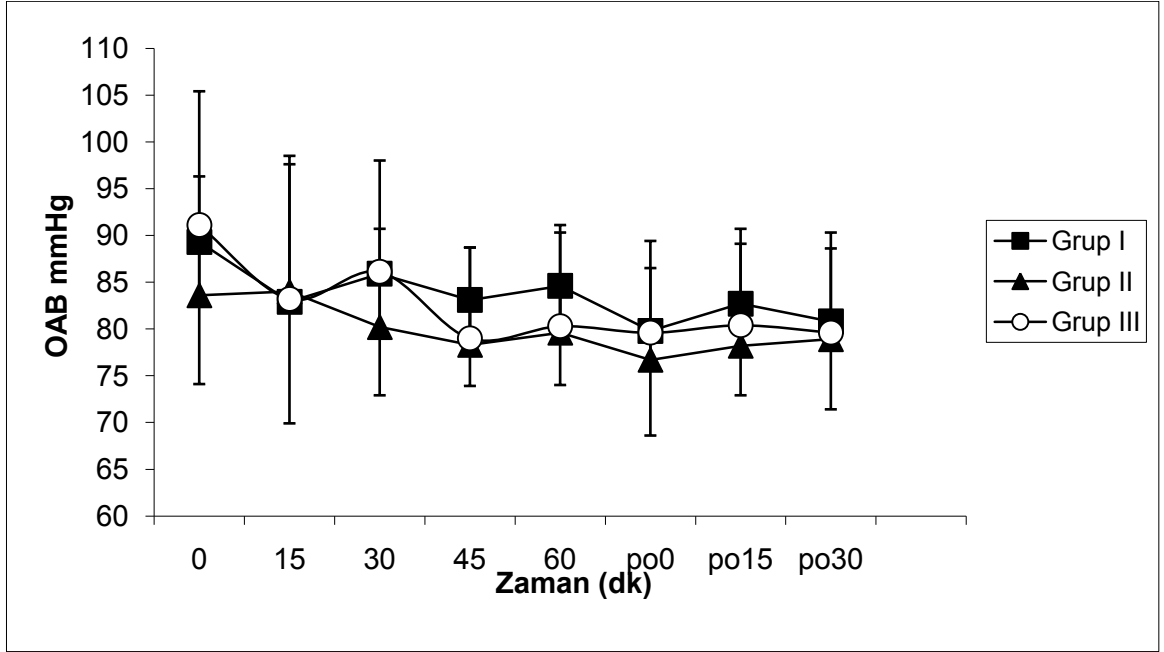


Grafik 1. Grupların kalp atım hızı (KAH) değişimleri

Grup 1 : Operasyon bitiminden sonra (postoperatif)

Grup 2 : Entübasyondan hemen sonra (preemptif)

Grup 3 : Kontrol (SF) $p < 0.05$



Grafik-2. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değışimleri

Grup 1 : Operasyon bitiminden sonra (postoperatif)

Grup 2 : Entübasyondan hemen sonra (preemptif)

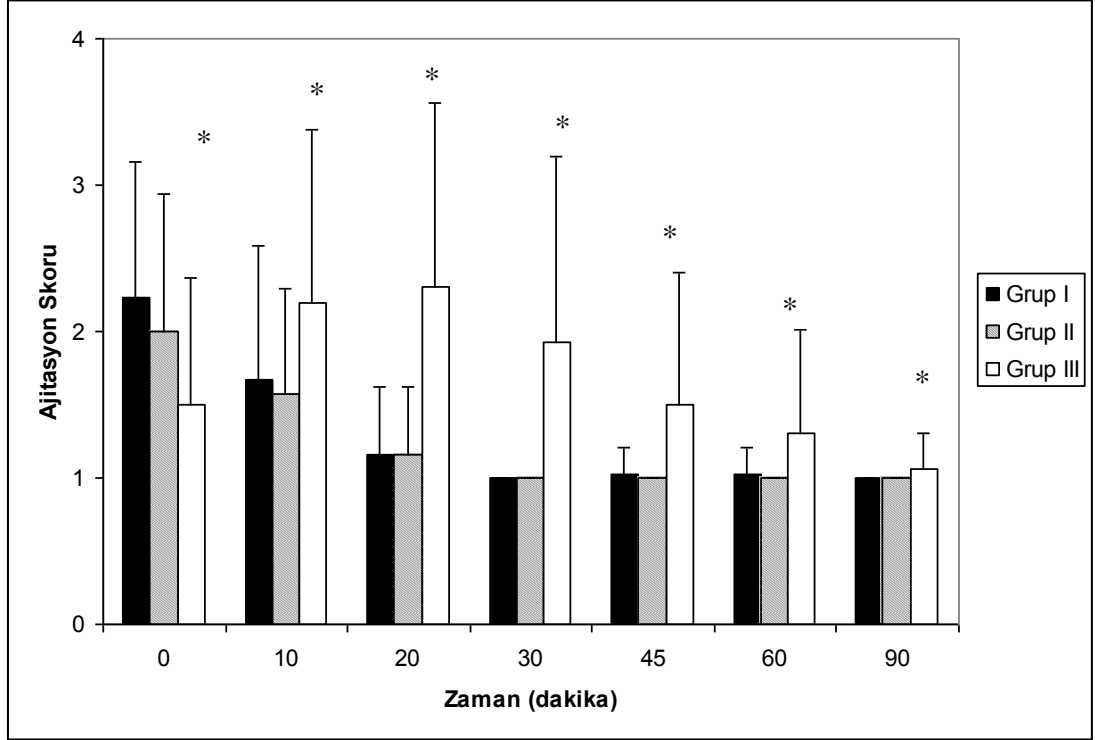
Grup 3 : Kontrol (SF) $p < 0.05$

Gruplar arasında cerrahi girişimin tipi, anestezi süresi, operasyon süresi ve derlenme süreleri (uyanma-ses çıkarma- iletişim) açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.(Tablo 6)

Tablo- 5 Grupların anestezi ve operasyon süreleri, vaka dağılımı, uyanma süresi, ses çıkarma süresi ve iletişim süresi ort±SD olarak sunulmuştur.

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)
<u>Cerrahi Tipi</u>			
Adenoidektomi	15	9	16
Tonsillektomi	3	3	2
Adenotonsillektomi	5	11	8
Adenoid+ T-tüp	7	7	4
Tonsil + T-tüp	-	-	-
<u>Süre (dk)</u>			
Anestezi Süresi (dk)	55,5 ± 26,5	54,1 ± 20,8	51,9 ± 20,2
Operasyon Süresi (dk)	48,9 ± 23,8	49,8 ± 19,7	39,2 ± 19,5
Uyanma Süresi (dk)	6,2 ± 3,2	7,4 ± 3,5	13,8 ± 5,1
Ses çıkarma Süresi (dk)	8,9 ± 3,8	11,2 ± 5,8	7,9 ± 3,2
İletişim Süresi (dk)	15,9 ± 9,4	16 ± 7,2	19,9 ± 6,3

Hastaların postoperatif AS değişimleri değerlendirildiğinde tüm zaman dilimlerinde kontrol grubu ile (Grup 3) Grup 1-2 arasında anlamlı bir fark saptandı. ($p<0.05$)



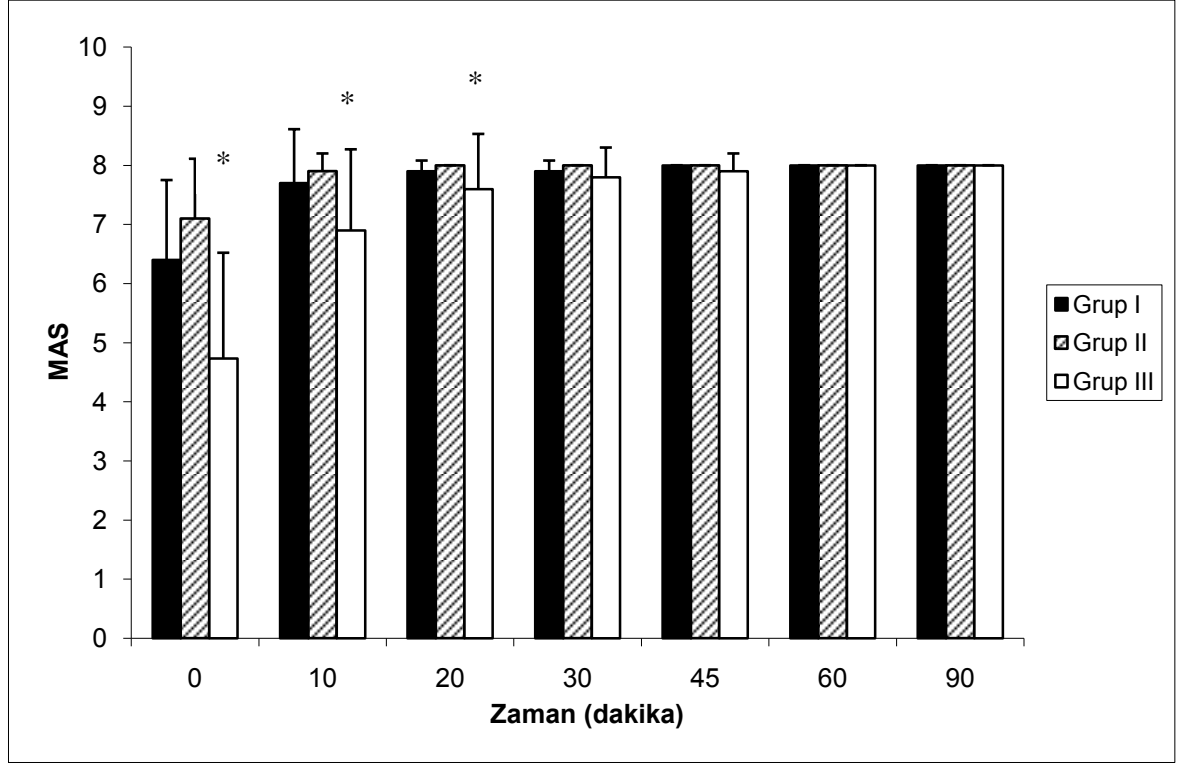
Grafik-3: Grupların Ajitasyon Skoru (AS) değişimleri.

Grup 1 : Operasyon bitiminden sonra (postoperatif)

Grup 2 : Entübasyondan hemen sonra (preemptif)

Grup 3 : Kontrol (SF)

Grup 3 değerlerinin Grup 1 ve 2'ye göre postoperatif 0, 10 ve 20. dakikada anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. ($p < 0.05$)



Grafik-4: Grupların Modifiye Aldrete Skoru (MAS) değişimleri

Grup 1 : Operasyon bitiminden sonra (postoperatif)

Grup 2 : Entübasyondan hemen sonra (preemptif)

Grup 3 : Kontrol (SF)

Grupların demografik verileri değerlendirildiğinde Grup 1’de 3 hastada boğaz ağrısı, 2 hastada yutma güçlüğü, 2 hastada bulantı, 1 hastada laringospazm, titreme ve kusma görülürken Grup 2’de sadece 1 hastada deliryum saptandı. Grup 3 ‘de ise 3 hastada bulantı, 2 hastada laringospazm ve 1 hastada kusma görülürken 4 hastada ileri derecede ajitasyon (.deliryum.) gözlendi. Ek analjezi gereksinimi açısından Grup 3 ‘deki hastalar ile diğerleri arasında belirgin bir farklılık saptandı. (%53.3) ($p < 0,001$). Diğer gruplarda ek analjezi gereksinimi olmadı.

Tablo- 6 Grupların yan etki, postoperatif komplikasyon ve ek analjezi gereksinimi dağılımı ort \pm SD olarak sunulmuştur.

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)
Boğaz ağrısı	3	-	-
Yutma güçlüğü	2	-	-
Titreme	1	-	-
Bulantı	2	-	3
Larengospazm	1	-	2
Kusma	1	-	1
Deliryum	-	1	4
Ek analjezi gereksinimi	-	-	16

5. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu planlanan pediatrik yaş grubuna cerrahi öncesi ve sonrası oral tramadol uygulamasının postoperatif dönemde ajitasyonu ve analjezik ihtiyacında azalma görüldü. Tramadol farmakokinetiğinin araştırıldığı 4-7 yaş arası pediatrik bir grupta yapılan çalışmada oral uygulamanın emiliminin daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Yaklaşık 30 dakikada plazma pik seviyesine ulaşılmış olup 100 ng/ml'lik analjezik konsantrasyonuna ise 6.8 saat süre ile ulaşılmıştır. Pediatrik hastalardaki artmış metabolizma ve mü reseptör aktivitesini artıran aktif metabolitler bu artmış etkiyi açıklar(9). Plasebo ile karşılaştırıldığında, pediatrik hastalarda dental müdahalelerden önce 3 mg/kg dozunda tramadol uygulamasının solunum depresyonu yapmadan belirgin bir analjezi sağladığı izlenmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise cerrahi alana daha düşük dozlarda tramadol uygulanmasına rağmen postoperatif derlenme döneminde daha az ajitasyon ve daha az analjezik ihtiyacı izlenmiştir.

Pediatrik hastalarda intravenöz tramadol uygulamasının analjezik etkisini araştıran birçok çalışma vardır. Özköse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (5) anestezi indüksiyonundan sonra uygulanan daha düşük dozlarda tramadol (0.5 ya da 1 mg/kg) tonsillektomi ağrısını azaltmada eşit değerde etkili bulunmuştur. Morfinle karşılaştırıldığında PCA yoluyla uygulanan tramadolün tonsillektomi sonrasında ağrıyı dindirme etkisi erken postoperatif dönemde daha azdır, ancak mide bulantısı morfin de daha sık görülür (6). Tonsillektomi yapılacak olan pediatrik hastalarda anestezi indüksiyonundan sonra 1-2 mg/kg dozunda tramadol ve 0.1 mg/kg dozunda morfinin postoperatif analjezik etkisi karşılaştırıldığında bulantı-kusma morfin kullanılan hastalarda daha sık izlenmiştir (%75-%40) (7). Anestezi indüksiyonu sırasında verilen 0.1 mg/kg dozunda morfin ve 1.5 mg/kg dozunda tramadolun , tonsillektomi yapılacak olan pediatrik hastalardaki analjezik etkisinin 0.5 mg/kg ketamine üstün olduğu izlenmiştir (74). Tonsillektomi yapılan pediatrik hastalarda anestezi indüksiyonundan sonra ve postoperatif dönemde tekrar edilen, 2 mg/kg dozunda ketoprofen ve 1 mg/kg dozunda tramadol uygulamasının analjezik etkisini karşılaştıran bir çalışmada ketoprofenin etkili olduğu gösterilmiş ancak tramadolun plaseboya bir üstünlüğü gösterilmemiştir (75).

Obstruktif uyku apnesi olan ve adenotonsillektomi operasyonu uygulanacak olan pediatrik hastalarda postoperatif dönemde tramadol ve morfinin analjezik etkileri eşdeğer bulunmuş ancak tramadol uygulamasında daha az desaturasyon epizodları izlenmiştir (76). Tonsillektomi sonrası peritonsiller tramadol infiltrasyonunun ek analjezik gereksinimleri ve postoperatif erken dönemde ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir(8). Akkaya ve arkadaşları (77) yaptıkları çalışmalarda, 2 mg/kg intravenöz tramadol uygulamasını peritonsiller infiltrasyonuyla karşılaştırdılar ve tramadol infiltrasyonu ağrı bakımı ve analjezik gereksinimleriyle, kusma ve bulantı gibi yan etkileriyle daha üstün geldiği belirlendi. Öte yandan, bu şekilde uygulamak, yanlışlıkla vasküler giriş ile postoperatif dönemde ameliyat sonrası kanama, solunum sıkıntısının artmasıyla invaziv ve olası komplikasyonlar taşır.

Cerrahi travma hem santral hem periferik duyarlılığa sebep olan bir olaydır. Postoperatif ağrılı durumları kısmen açıklayan nöranal bir hiper eksitabilite ile sonuçlanır ki bu 'wind-up fenomen' olarak da bilinir. Cerrahi öncesi nosiseptif uyarıyı bloklayan önleyici analjezi uygulamasının postoperatif analjezi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Hipospadias operasyonu uygulanacak olan pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada önleyici ve postoperatif tramadol uygulamaları arasında analjezik periyotlar ve yan etkiler açısından belirgin bir fark izlenmemiştir (78). Bizim sonuçlarımızda da cerrahi öncesi uygulanan önleyici taramadol uygulamasının ek bir faydası görülmedi. Tramadolun analjezik etkisi kranial sinirlerin üzerinde birincil duyarlılık ve ilk geçiş metabolizmasını azaltmasıdır. Bu olaydaki lokal anestezi etkiler henüz aydınlatılmamıştır. Ajitasyonun azalmasında ağrının hafiflemesinin yanında tramadolun monoaminerjik ve serotonerjik mekanizması da etkili olabilir. Tramadolun ajitasyon üzerindeki etkisi daha ileri çalışmalarla incelenmeyi gerektirir.

Sonuç olarak adenoid dokuya cerrahi öncesi ve sonrası tramadolun direk uygulaması adenoidektomi ve tonsillektomi yapılacak olan pediatrik hastalarda ağrı ve ajitasyonu azaltmıştır. Bu uygulaması kolay, noninvaziv ve yan etkileri artırmayan bir yöntemdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Adenoid ve tonsil operasyonları pediatrik yaş grubunda sıkça uygulanan cerrahi işlemlerdir. Sevofluran ajitasyonu pediatrik yaş grubunda postop dönemde görülen ciddi bir problemdir.

Oral tramadol uygulamasının yan etki dağılımını değiştirmediği fakat postoperatif analjezi kullanımını belirgin ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Preemptif veya cerrahiden hemen sonra uygulama arasında ise fark saptanmamıştır.

Adenoid dokusuna preemptif veya postop dönemde 1 mg/kg dozda uygulanan Tramadol HCL'ün sevofluran ajitasyonunu belirgin derecede azalttığı saptandı. Uygulamamızın noninvaziv, basit ve etkin bir uygulama olması nedeniyle bu tür operasyonlarda rahatlıkla kullanılabilieceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997; 87: 1298-1300.
2. Cravero JP, Beach M, Thyr B, Whalen K. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 364-367
3. 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: 313-40.
4. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, Babuccu O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg.* 2004 Nov;99:1461-4;
5. Özköse Z, Akçabay M, Kemalöglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int j Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 207-214.
6. Özalevli M, Ünlügenç H, Tuncer Ü, Güneş Y, Özcengiz D. Comparison of morphine and tramadol by patient controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children *Pediatr Anesth* 2005; 15: 979-984.
7. Engelhart T, Steel E, Johnston G, Veitch DY. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatr Anesth* 2003; 13: 249-252.

8. Atef A, Fawaz AA. Peritonsillar infiltration with tramadol improves pediatric tonsillectomy pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 571-574.
9. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years: a pilot study. *Anesth Prog* 2002; 49: 109-112.
10. Yegül İ.: Postoperatif Ağrı Tedavisi. Yegül İ. (ed) Ağrı ve Tedavisi İzmir, 2003: 249-254
11. Predronetto S., Garini F., Mandelli V., Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug, Indoprofen in post-episiotomic pain. *Journal of International Medical Research*. 2005; 3: 16-20
12. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 22;112-120
13. Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. Pratik Pediatrik Otolaringoloji. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993.
14. Kornblut AD. The Pharynx: Non- neoplastic disease of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumrick DA. Gluckman JL, Meyerhoff WL. Eds *Otolaryngology vol 3: Head and Neck*, 3 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; 2129–2147.
15. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1*, 2 nd Ed., New York: Lippincott- Raven Press, 1998 ; 1221-1235.

16. Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 16)* ,1994; 5 : 54–58.
17. Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the etiology of secretory otitis..*J Laryngol Otol*, 1975 ; 89: 169-174.
18. Casselbrant ML What is wrong in chronic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 1999 ; 49 : 133- 135.
19. Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballow M. Are thymus-derived lymphocytes (Tcells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:693 – 700.
20. Brandtzaeg P. Immune function of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: *Bienestock J Eds: Immunology of Lung and Upper Respiratory Tract*, New York: McGraw-Hill, 1984; 28 – 95.
21. Bernstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, Albini B. The distribution of immunocompetent cells in the compartments of palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl (Stoch)*, 1988; 454: 153- 162.
22. Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North America Review*, 1991; 24 : 845- 58.

23. Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. Otorhinolaryngology. W. B. Saunders Company, 1991; 3 : 2129–2147
24. Erdine S.: Ağrı Nörofizyolojisi. Erdine S. (ed). Sinir Blikları. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993: 25-49.
25. Erdine S., Yücel A.: Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. Anestezi Dergisi 1993; 1(2): 39-42.
26. Kayaalp O.: Narkotik (Opioid) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. Onbirinci baskı, Ankara 2005; cilt 2; 1916-2023 .
27. Yücel A.: PCA- Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia) İstanbul 2000; 1-24 .
28. Kayhan Z.: Ağrı. Klinik Anestezi., İstanbul 2003: 647-670.
29. Aslan F.E. Postoperatif Ağrı: Ağrı Doğası ve kontrolü. 2006: 159-190
30. NIH Consensus Development Panel on Gall Stones and Laparoscopic Cholecystectomy. JAMA 1993; 269: 1018-1024.
31. Shurten G., Carr DB, Harmon D., Puig MM, Browne J. Prediction and Prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. Postoperative Pain Management 2006: 109-115
32. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, et al. Anesthesia. 5th ed, Churchill, Livingstone, Philedelphia. 2000:867-881
33. Loeser JD, Butler SIT, Chapman RC, et al. Bonica's Management of Pain, Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins publisher, 2001;797-812.

34. Cousins MJ, Bridenbaugh OP. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Third Edition. Philadelphia - New York: Lippincott - Raven publishers 1998;715-725.
35. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevi, 2002;427-438.
36. Hernik Straunstrup, Janne Ovesen .Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain .Journal of Clinical Pharmacology, 1999; 39:1-8
37. Frerichs J.A., Janis LR, Preemptive Analgesia in Foot and ankle surgery. Clin. Pediatr. Med. Surgery 2003; 20 (2) 137-156
38. Stoelting R.K.: Pain. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 628-633
39. Gavil W. P., Teven R.C.: Opiates, opioid peptides and their receptors. Textbook of Critical Care. Saunders, Philadelphia 1989; 1212-1229
40. Güneş Y, Işık C.; Postoperatif ağrı tedavisinde siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Ağrı Dergisi 2004; 16 (3): 7-16
41. Brown Jr. B:Introduction and overview. Anesthesia& Analgesia, 1995,81:1-3.
42. Jones, R.M; Inhalational anesthetics; an update, Acta Anesthesia Belg.1996,47:3-6.
43. Esener Z,: Genel Anestezi; Klinik Anestezi, Editör Z,Esener_T Logos Yayıncılık, İstanbul 2004;92-93.
44. Morgan GE, Mikhail MS: Inhalational anesthetics. Clinical Anesthesiology 2nd edition Appleton-Lange, Los Angeles 1996:109-127.

45. William B, Green Jr: The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81:1-10
46. Evon D, Kharasch: Sevoflurane Metabolism. *Anesthesia & Analgesia* 1995;81:27-38
47. Nelskyla K, Kortilla, Yli-Honkato: A comparison of sevoflurane-nitrous oxide and propofol-alferitanyl-nitrous oxide Anaesthesia for minor gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 83:576-9.
48. Ebert I J, Harkin CP. Muzi M.: Cardiovascular responses to sevoflurane. A review *Anesthesia & Analgesia* 1995;81:SIH2.
49. Tanaka M, Nishikowa T.: Arterial baroreflex function in human anesthetized with sevoflurane *British Journal of Anesthesia* 1999;82(3) 350-4.
50. Chelly J.E., Hantler C.B., Berry J.: Multi-center, open-label study to evaluate the effect to repeat exposure of sevoflurane in patient ASA I-III; *Anesthesiology*, 1995, 83 (3A); A 1076
51. Morgan G. Edward, Mikhail Maget S. Jr.: *Klinik Anesteziyoloji*, Editor Doç. Dr Nurettin Lüleci, Nobel Tıp Kitabevieri, Istanbul 2002, 122-123.
52. Summers A.C., Gupta A.K., Matto B.F.: Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 1999;88:341-5.
53. Frink E.J. Jr. :The hepatic effects of sevoflurane, *Anesthesia & Analgesia*, 1995,81,46-50.
54. Malan T.P. Jr.: Sevoflurane and renal function. *Anesthesia & Analgesia*, 1995,81:39-45.
55. Weidan C.B., Monk T.G.: Volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesia* 1996,9,285-288

56. Conzen P.F., Nuscheler M., Melotte A.: Renal function and serum fluoride concentrations inpatient with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anaesthesia & Analgesia*; 1995: 81:569-575.
57. Sungsom Cha., Toru Fujigaki: Effect of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. *Anesthesiology*; 1996:85:755-760.38
58. Saper NJ, Stockman PT, Dumegon, DL. Tonsillectomy *Archives of Surgery* 1992; 127: 917-921
59. NH Consensus Development Panel on Tonsillectomy Surgery: *JAMA* 1993; 269:1018-1024
60. Morgan G. E., Mikhail M.S., Ağrı tedavisi. İn: Lüleci N. (çeviri editörü). *Klinik Anesteziyoloji İstanbul*; 2008: 359-412
61. Dermot JK MRCPİ FFARCSİ, Mahmood A. MD and Sorin J.B. MD. Preemptif analgesia II: recent advances and current trends, *Regional anesthesia and pain.Canadien Journal of Anesthesia* 2001: 48: 1091-1101
62. Dermot J.K. MRCPİ FFARCSİ, Mahmood A. MD and Sorin J.B. Preemptif analgesia I: Physiological pathways and pharmacological modalities, *Canadien Journal of Anesthesia* 2001; 48: 1000-1010
63. Stoelting R.K.: *Pain. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Third Edition*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 628-633
64. Gavil W. P., Teven R.C.: *Opiates, opioid peptides and their receptors. Textbook of Critical Care. Saunders, Philadelphia* 1989; 1212-1229

65. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1): 3-7.
66. Scott LJ, Perr CM; Tramadol. *Drugs* 2000 Jul 60 (1): 139-176
67. Levis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 643-657.
68. Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug. Indoprofen in post-episiotomic pain. *Journal of International Medical Research*. 1975; 3: 16-20.
69. Kayaalp Oğuz S.: *Tıbbi Farmakoloji*. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2. Baskı. 2007; S: 810.
70. Lee CR, Mc Tavish 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: 315-340.
71. Nightingale SL. Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* 1996; 275: 1224.
72. Apan A, Aykaç E, Kazkayası M, Doğancı N, Datlı Tahran F. Magnesium sulphate infusion is not effective on discomfort or emergence phenomenon in paediatric adenoidectomy/tonsillectomy. *İJPORL* 2010; 5-12
73. Payne KA, Roelofse JA. Tramadol drops in children: analgesic efficacy, lacks of respiratory effects, and normal recovery times. *Anesth Prog* 1999; 46: 91-96.
74. Umuroğlu T, Eti Z, Çiftçi H, Göğüş FY. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Pediatr Anesth* 2004; 14; 568-573.

75. Antila H, Manner T, Kuurila K, Salanterä S, Kujala R, Aantaa R. Ketoprofen and tramadol for analgesia during early recovery after tonsillectomy in children. *Pediatr Anesth* 2006; 16: 548-553.
76. Hullett B, Chambers NA, Pascoe EM, Johnson C. Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatr Anesth* 2006; 16: 648-653.
77. Akkaya T, Bedirli N, Ceylan T, Matkap E, Gulen G, Elverici O, Gumus H, Akin I. Comparison of intravenous and peritonsillar infiltration of tramadol for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 ;26:333-7.
78. Güneş Y, Gündüz M, Ünlügenç H, Özalevli M, Özcengiz D. Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 324-328.