

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**AĞRILI ORTOPEDİK HASTALARDA
PREOPERATİF TRANSDERMAL FENTANİLİN
ANESTEZİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEHER İLHAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HABİP ATALAY

DENİZLİ-2011

Doç.Dr. Habip ATALAY danışmanlığında Dr. Seher İLHAN tarafından yapılan "Ağrılı Ortopedik Hastalarda Preoperatif Transdermal Fentanilin Anestezi ve Postoperatif Analjezi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Simay SERİN



ÜYE Prof.Dr. Erkan TOMATIR



ÜYE Doç.Dr. Habip ATALAY



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Dekan

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
AĞRININ TANIMI ve TARİHÇESİ	2
AĞRININ SINIFLANDIRILMASI.....	3
AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
AĞRI NÖROFİZYOLOJİSİ	8
POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ	10
Postoperatif ağrının etkileri.....	11
Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri.....	12
HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ	13
TRANSDERMAL FENTANİL	18
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	53
ÖZET	54
YABANCI DİL ÖZETİ	56
KAYNAKLAR	58

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Yetişkin opioid bazlı hasta kontrollü analjezi kullanılan ilaç dozları	15
Tablo 2: Fentanil için transdermal ilaç sistemi	19
Tablo 3: Demografik özellikler	24
Tablo 4: Operasyon bulguları	25
Tablo 5: Preoperatif izlem bulguları	25
Tablo 6: Sistolik kan basıncı	26
Tablo 7: Diyastolik kan basıncı	27
Tablo 8: Ortalama kan basıncı	27
Tablo 9: Kalp atım hızı	28
Tablo 10: Periferik oksijen saturasyonu	29
Tablo 11: Dakikadaki solunum sayısı	29
Tablo 12: Ramsey sedasyon skoru ve vizüel analog skala	30
Tablo 13: İlaç miktarı ile entübasyon ve ekstübasyon kalitesi	30
Tablo 14: Postoperatif sistolik kan basıncı	31
Tablo 15: Postoperatif diyastolik kan basıncı	31
Tablo 16: Postoperatif ortalama kan basıncı	32
Tablo 17: Postoperatif kalp atım hızı	32
Tablo 18: Postoperatif periferik oksijen saturasyonu	33
Tablo 19: Postoperatif dakikadaki solunum sayısı	33
Tablo 20: Postoperatif ramsey sedasyon skoru	34

Tablo 21: Postoperatif istirahat vizüel analog skala	35
Tablo 22: Postoperatif hareket vizüel analog skala	35
Tablo 23: Postoperatif bulantı	36
Tablo 24: Postoperatif kusma	36
Tablo 25: Postoperatif kaşıntı	37
Tablo 26: Tüketilen analjezi miktarı	37
Tablo 27: Parasetamol alan olgular	38
Tablo 28: Hasta konforu	38

KISALTMALAR DİZİNİ

HKA	:	Hasta kontrollü analjezi
IASP	:	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
NRS	:	Numeric Rating Scale
VAS	:	Visual Analogue Scale
MPQ	:	McGill ağrı sorgulaması
WHYMPI	:	West Haven-Yale çok boyutlu ağrı soru formu
EMG	:	Elektromyografi
SEP	:	Somatosensoryel uyarılmış potansiyel
MEP	:	Motor uyarılmış potansiyel
VEP	:	Görsel uyarılmış potansiyel
AEP	:	İşitsel uyarılmış potansiyel
EEG	:	Elektroensefalografi
WDR	:	Wide dynamic range
TTS	:	Transdermal therapeutic system
ASA	:	American Society of Anesthesiologists
SKB	:	Sistolik kan basıncı
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
OKB	:	Ortalama kan basıncı
KAH	:	Kalp atım hızı
SpO ₂	:	Periferik oksijen satürasyonu
RSS	:	Ramsey sedasyon skoru

GİRİŞ

Ağrı ve etkin ağrı yönetimi eskiden olduğu gibi günümüzde de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk zamanlarda sadece bir hastalık belirtisi niteliğinde değerlendirilen ağrının etkili yönetimi ayrı bir tıp dalının ortaya çıkmasına yol açmıştır (1).

Ağrı tedavisinde geniş bir hasta kitlesini ilgilendiren alan olarak karşılaşılan postoperatif analjezide, ilaçların ve uygulama yöntemlerinin çeşitliliğinin artması ile belirgin ilerleme kaydedilmiştir.

Son 20 yılda postoperatif analjezi amaçlı olarak çeşitli ağrı tedavi kılavuzları geliştirilmiştir. Postoperatif analjezide kullanılan hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi hastanın kendi kendine analjezisini sağlamasına izin veren çağdaş bir yöntemdir; ancak özel programlanacak bir alet ve sete gereksinim olması, hareket yeteneğini kısıtlaması ve yanlış doz uygulamaları söz konusu olabilmektedir (1, 2).

Transdermal fentanil uygulanması, kolay ve invaziv olmayan bir işlemdir. 90'lı yıllarda postoperatif analjezi amacıyla çalışılmış ve hastaya özgü titre edilememesi, erken postoperatif analjezide yetersiz kalması gibi dezavantajları nedeniyle tercih edilmemiştir (3, 5, 6). Bu çalışmalarda transdermal fentanilin farmakokinetik özelliklerinin dikkate alınmadığı anlaşılmaktadır. Minville ve ark.'larının araştırması dışındaki çalışmalar transdermal fentanilin operasyondan birkaç saat önce uygulandığı; oysa, yapılan çalışmalarda etkinliğinin 14 saatte plato düzeyine ulaştığı ve 72 saate kadar sürdüğü ortaya çıkmıştır (4, 7, 8). Bu ilaçtan yola çıkılarak transdermal hasta kontrollü uygulamaların yapıldığı iyontoforetik teknikler gelişme aşamasındadır (2).

Çalışmamızda ağırlı ortopedik hastalarda preoperatif transdermal fentanilin, anestezi ve analjezi üzerine etkilerini İV morfin ile yapılan HKA ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRININ TANIMI ve TARİHÇESİ

Ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'ne (International Association for the Study of Pain-IASP) göre 'gerçek ya da olası doku hasarı ya da tehdidi ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, affektif, hoş olmayan bir duyu ya da duygusal deneyim' olarak tanımlanmıştır. Ağrı daima subjektiftir ve bireyin sözlü olarak ağrıyı anlatamaması ağrılı durumu yok saymamıza neden olmamaktadır, ayrıca ağrı daima nahoş bir duygudur; ancak ağrıya benzemekle birlikte nahoş olmayan, iğne batmasına bağlı acı gibi deneyimler ağrı olarak adlandırılmamaktadır (9).

İnsanlığın tarihiyle paralellik göstermiş olsa da, ağrıyla ilgili önemli gelişmeler son 50 yılda ivme kazanmıştır. İlk zamanlarda ağrının hastalığın tedavisine bağlı olarak ortadan kalkacağına inanıldığı için ağrı tedavisine özel bir önem verilmemekteydi. Aynı zamanda fizyolojik, anatomik ve patolojik bilgiler çok sınırlıydı (1). Ancak bu durum, 1973 yılında Washington Üniversitesi anesteziyoloji profesörü olan John J. Bonica'nın, ağrıyla ilgilenen 13 farklı ülkeden 350 katılımcıyı davet ettiği bir toplantıyla büyük değişim ve ilerleme göstermiştir (9).

Tüm bu çabalara paralel olarak ağrıyla ilgili önemli gelişmelerde; 1965 yılında Wall ve Melzack tarafından 'kapı kontrol teorisi'nin ortaya atılması, ağrı ve doku hasarının eş anlamlı olmadığı kabul edilmesi, Wilbert Fordyce tarafından ağrının çevresel etkenlerden etkilendiğinin kanıtlanması ve opioidlerle ilgili ilerlemeler çok değerli basamaklar olarak kabul edilmektedir (1).

Böylece 1973'te IASP kurulmuş, 1975'te editörü Patrick D. Wall olan '*Pain*' dergisi yayına başlamıştır. İlk uluslararası kongre 1975'te Floransa'da yapılmış, Dennis Albe-Fessard ilk başkan, Bonica ise onursal başkan seçilmiştir. 1978'de Montreal'de ağrı ve ağrı terimlerinin ilk tanımlamaları yapılmış ve 1979'da '*Pain*' dergisinde yayınlanmıştır. Daha sonra tüm bu tanımlamalar diğer dillere çevrilmiştir. Türkçeye ise 1989 yılında T. Aldemir tarafından 'Ağrı Terimleri' adı altında çevrilmiştir (9).

Ağrı alışmaları Derneğinin kurulmasına, ağrıyla ilgili yayımların ve bununla birlikte teknolojik ve farmakolojik gelişmelerin artmış olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ũlkelerde bile soğuk algınlığından sonra en sık karşılaşılan sorun olarak karşımıza ağrı çıkmaktadır.

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Klinikte ağrı sınıflaması için birçok kriter kullanılmaktadır. Ağrının anatomik yerine (bel ağrısı, baş ağrısı ve pelvik ağrı), sũresine (geçici, akut, kansere bağlı kronik ve kansere bağlı olmayan kronik ağrı), etyolojisine (kansere bağlı postherpetik nevralsi), organ sistemlerine (miyofasiyal, romatizmal, vaskũler, kotaljik ve nŕrolojik), mekanizmasına (nosiseptif, nŕropatik) ve kaynaklandığı yere (somatik, visseral ve sempatik) gŕre sınıflamalar yapılmaktadır (10, 11).

Klinik uygulamada en sık sũresine gŕre akut ve kronik ağrı sınıflaması kullanılmaktadır. Uluslararası Ağrı alışma Derneğinin tanımlamasının dışında akut ve kronik ağrıya ek olarak bazı yazarlar tarafından 'geçici ağrı' tanımlaması da yapılmaktadır. Geçici ağrı; doku hasarı yokluğunda nosiseptŕr aktivasyonu ile oluşmaktadır. Damar yolu açılması ve lomber ponksiyon gibi yetişkin için sorun olarak gŕrũlmeyen ağrılı işlemler, ŕzellikle çocuklarda ŕnem kazanmaktadır (1).

Akut ağrı; hasarın olduğu yerdeki nosiseptif iletimin aktivasyonuyla aniden ortaya çıkmakta ve lezyon ile arasında yer-zaman ilişkisi açısından yakın bir bağlantı bulunmaktadır. Yara iyileşme sũrecinde giderek azalan ve zamanla kaybolan akut ağrı, bir sendrom veya hastalık olmaktan daha çok bir belirti olarak dikkat çekmektedir (1). Akut ağrı kendi arasında beklenen ve beklenmeyen akut ağrı diye ikiye ayrılmaktadır. Doğum ağrısı, postoperatif ağrı ve diş çekimi ağrısı, beklenen ağrı iken; kırığa, yanığa ve travmaya bağlı oluşan ağrılar beklenmeyen ağrılar olarak adlandırılmaktadır (11).

Kronik ağrı, doku hasarının iyileşmesinden sonra ya da akut ağrının normal iyileşme sũrecinin ŕtesinde uzun sũren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bir ağrının kronik hale gelmesi için 3-6 aylık bir sũrecin geçmesi gerekmektedir. Akut ağrıdan

farklı olarak neden olduğu ek sorunlar kronik ağrıyı bir sendrom haline getirmektedir. Bunlara bağlı olarak; halsizlik, uyku bozukluğu, libido azalması, iştahsızlık, kilo kaybı, kabızlık, eklem bozuklukları, huzursuzluk ve psikomotor bozukluklar meydana gelmektedir. Kronik ağrı özellikle disiplinler arası yaklaşımın önemini artırmaktadır. Kronik ağrı kendi içinde kansere bağlı ya da kanser dışı kronik ağrı diye ikiye ayrılmaktadır (1).

Kaynaklandıkları yere göre ağrı; somatik, visseral ve sempatik diye üçe ayrılmaktadır. Somatik ağrı, duyuşal liflerle iletilmekte ve ani başlamaktadır. Sinir köklerinin yayılım yerinde hissedilmektedir. Keskin, iyi lokalize olan, batma, sızlama ve zonklama tarzında kendini göstermektedir. Visseral ağrı, iç organlardan kaynaklanan ve otonomik liflerle iletilen bir ağrıdır. Yavaş başlamakta, yaygın olduğundan iyi lokalize edilememektedir. Sempatik kökenli ağrılar ise sempatik sistemin tutulduğu ağrılar olup, birincil hastalıktan bir süre sonra başlamakta ve şiddeti gittikçe artmaktadır. Derinin duyarlı ve soğuk olmasına neden olan sempatik ağrı, geceleri artmakta ve ekstremitelerde trofik değişiklikler meydana getirmektedir. Damarlardan kaynaklanan, yanma tarzındaki kozalji de sempatik ağrılar içinde yer almaktadır (11).

Ağrı oluşum mekanizmalarına göre; nosiseptif, nöropatik, reaktif, deaferantasyon ve psikosomatik ağrı diye beşe ayrılmaktadır. Nosiseptif ağrı, fizyopatolojik olay ya da süreçlerin nosiseptörleri (ağrı algılayıcılar) uyarmasına bağlı oluşmaktadır (12). Nöropatik ağrı (örneğin: diyabetik ayak ağrısı, disk hernisine bağlı ağrı), primer olarak sinir sisteminden kaynaklanmaktadır (9). Reaktif ağrı, bir olaya karşı efferent sinirlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu ortaya çıkmaktadır (örneğin: refleks sempatik distrofiler). Deaferantasyon ağrısında (örneğin: fantom ağrısı) ise periferik ve santral sinir sistemi lezyonlarına bağlı olarak somatosensoryal uyarı iletim kesilmesi göze çarpmaktadır. Son grupta ise psikolojik yönü ağır basan ve esasen hastanın dikkatleri kendi üzerine çekmek ve dolayısıyla ikincil kazanım elde etmek için psikososyal sorunlarını 'ağrı' diye nitelendirdiği psikosomatik ağrılar bulunmaktadır. Bu gibi hastalarda psikiyatrik tedavi ön plana çıkmaktadır (11).

AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Etkili ve yeterli bir ağrı tedavisi yönetimi için ilk ve belki de en önemli basamağı, ağrılı hastanın kapsamlı ve doğru değerlendirilmesi oluşturmaktadır (13).

Ağrılı hastanın değerlendirilmesi için kullanılacak yöntemde, kolay ve hızlı uygulanabilir ve hasta tarafından iyi anlaşılır olması gibi özellikler aranmaktadır (14). İyi bir değerlendirme gözlem ile başlamaktadır. Daha sonra hastadan alınacak iyi ve ayrıntılı bir anamnez, ağrı ve nitelikleri hakkında bilgi sağlayacaktır. Anamnez dört bölümden oluşmaktadır: ağrı, alınan ilaçlar, aile ve psikolojik anamnez. Ağrı anamnezi; ağrının yeri, yayılımı, süresi, sıklığı seyri, niteliği, şiddeti, artıran ve azaltan nedenler, daha önce uygulanan analjezi yöntemleri ve birlikte bulunan belirtiler ağrı hakkında değerli bilgiler elde etmemize yaramaktadır (11, 13).

Ağrı ölçümü subjektif ve objektif diye 2 ana gruba ayrılmaktadır. Subjektif ölçümler kendi arasında tek boyutlu ve çok boyutlu olarak; objektif ölçümler ise elektrodiagnostik, radyolojik, davranışsal modeller ve nörofarmakolojik inceleme şeklinde sınıflandırılmaktadır (11, 14-16).

Subjektif kriterli yöntemler tek ve çok boyutlu olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Kategori skalası, sayısal skala ve vizüel analog skala tek boyutlu yöntemler olarak sınıflandırılırken; ağrı günlüğü, McGill ağrı sorgulaması (Mc Gill Pain Questionnaire-MPQ), kısa ağrı envanteri (Brief Symptom Inventory-BSI), West Haven-Yale çok boyutlu ağrı soru formu (West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory-WHYMPI) ve analjezi/ağrı azalmasının ölçümü çok boyutlu yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır (14).

Ağrı kategori skalası, sözel anlatım skalası olarak, hastadan ağrısını sözcüklerle (hafif, can sıkıcı, rahatsız edici, berbat ve çok şiddetli gibi) anlatması istenmektedir. Ancak hastaların ağrılarını uç sözcükler yerine ortalama anlatımlarla betimlemesi nedeniyle, ağrı şiddetinin tam değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır (11).

Sayısal skala (Numeric Rating Scale: NRS) en basit olması nedeniyle en sık kullanılmaktadır. Hasta, ağrısını sözlü yada yazılı olarak 0-10 yada 0-100 arasında

(0=ağrı yok, 10=en şiddetli ağrı) ifade etmektedir. Sözlü uygulanma ve hastanın hareketine gereksinim duymama gibi avantajı bulunmaktadır (14).

Vizüel analog skala (Visual Analogue Scale-VAS), basit, güvenilir ve kısa sürede uygulanan bir yöntemdir. 10 cm uzunluğunda, dikey ya da yatay bir çizelgede (sol uçta=hiç ağrı yok, sağ uçta=mümkün olan en şiddetli ağrı) hastanın ağrısına uyan noktayı işaretlemesi istenmekte ve cm cinsinden ağrı şiddeti hakkında bilgi alınmaktadır. VAS'ın avantajları arasında; uygulamasının kolay olması, yanıltıcı etkenlerden az etkilenmesi, oldukça değerli bilgi elde edilmesi ve zamanla gelişen değişiklikleri iyi yansıtması bulunmaktadır (11, 13-17). Ancak 8 yaş altı çocuklarda ve yaşlılarda yüksek başarısızlık oranına sahip bir yöntem olarak görünmektedir (13).

Çok boyutlu yöntemlerden MPQ, 1971'de Melzack ve Tagerson tarafından geliştirilmiştir. Klinik literatürden seçilen 102 sözcük, 3 ana (duyumsal, duygusal ve değerlendirici) ve 16 alt grupta toplanmıştır. Sorgulama sonunda üç parametre (ağrı derecelendirme indeksi, seçilen sözcük sayısı, o andaki ağrı şiddeti) elde edilmektedir. McGill ağrı sorgulaması, güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir. En önemli özelliği ise ağrı sendromları ayırıcı tanısına olanak sağlamasıdır (11, 18).

West Haven-Yale çok boyutlu ağrı soru formu, ilk kez Kerns tarafından önerilmiştir. Üç bölüme ayrılan 52 maddelik soru içermektedir. Birinci bölüm; ağrı ve ızdırabın, normal aile ve iş ilişkileri ve sosyal destek ile bağlantılarını araştıran 5 genel boyutu, ikinci bölüm; ağrıyı ve ızdırabı ortaya koymada kişisel algılamaların belirlenmesini, üçüncü bölüm; günlük işlerdeki ağrı ile etkileşimin sıklığını belirlemektedir. MPQ'ya oranla daha kısa ve daha klasik olan WHYMPI, özellikle psikometrik yaklaşımla kronik ağrı değerlendirmesinde kullanılmaktadır (11).

Kısa ağrı envanteri formu, 17 maddeden oluşmaktadır. Ağrının şiddeti ve ağrının derecesi elde edilmektedir. Ayrıca ağrı lokalizasyonunun, analjezik kullanımının ve ağrı tedavisine yanıtın belirlenmesine olanak sağlamaktadır (14).

Ağrı günlüğü kronik ağrılı hastalarda kullanılmaktadır. Her gün doldurulduğu için poklinikteki gibi anlık duruma göre yanlış karar verilmesini engellemektedir. Ancak güvenilirliği hakkında belirgin çekinceler bulunmaktadır. Çünkü tamamen hastaların ifadesine bağlı yapılmaktadır. Aynı zamanda bazı hastalar, kontrol muayenesinden hemen önce geriye dönük olarak formu doldurmaktadır. Bu da hatalı sonuçlara yol açmaktadır (11).

Objektif kriterli değerlendirmeler üç gruba ayrılmaktadır. İlk grup objektif kriterli değerlendirmede elektrodiagnostik yöntemler bulunmaktadır: elektromiyografi (Electromyography-EMG), somatosensoryel uyarılmış potansiyel (Somatosensorial Evoked Potential-SEP), motor uyarılmış potansiyel (Motor Evoked Potential-MEP), görsel uyarılmış potansiyel (Visual Evoked Potential-VEP), işitsel uyarılmış potansiyel (Auditory Evoked Potential-AEP) ve elektroensefalografi (Electroencephalography-EEG). Bu yöntemler gerek tanı gerekse tedavi açısından önem taşımaktadır. İkinci grup ise radyolojik incelemeyi içermektedir. Bunlar tanıya (direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve tedaviye (floroskopi, anjiyografi) yönelik yapılmaktadır. Ağrılı hastada ilk amaç ağrının nedenini ortaya koymak olduğundan radyolojik inceleme büyük önem taşımaktadır. Ancak en basit yöntemden başlanılması gerektiği unutulmamalıdır (11, 14). nc grupta ise nörofarmakolojik incelemeler bulunmaktadır. Plazma beta endorfin düzeyi ile ağrı arasında negatif korelasyon olması nedeniyle, bize önemli bir bilgi vermektedir. Akut ağrı adrenalın, noradrenalin ve seratonin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Plazma kortizol ve antidiüretik hormon yükselişi de gözlenmektedir. Ağrı, beyin, kan ve beyin-omurilik sıvısında endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olmaktadır. Vücut ısısındaki değişimi gösteren termografi, özellikle refleks distrofi açısından yararlı olmaktadır. Termografi tüm biyolojik sistemlerin çevreye ısı yayması ilkesine dayanmaktadır. Ağrı tedavisi amacıyla yapılan girişimlerin etkinliğini takip etmek amacıyla uygulanan güvenilir ve basit bir yöntemdir (11, 15).

Davranışsal skalalar, doğrudan ağrı değerlendirmesi yapılamayan, iletişim eksikliği bulunan hastalarda önem kazanmaktadır. Bu yöntemin yetişkinler ve konuşamayan çocuklar için tasarlanmış eşitleri bulunmaktadır. Bu skalalar, bazı

olgularda klinik olarak zorunlu olmasına rağmen, çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kabul görmemektedir (14).

Ağrının kişiden kişiye değişen subjektif bir yakınma olması, objektif değerlendirilmesini zorlaştırmakta, esasen kişinin daha önceki ağrılı deneyimlerine dayanmakta ve tüm bunların ışığında ağrısı hakkında hastanın söylediklerine inanmak gerekmektedir. Diğer bir deyişle herhangi bir yöntem ağrının olmadığını ya da var olduğunu kanıtlama yeterliliğine sahip değildir (14).

AĞRI NÖROFİZYOLOJİSİ

Ağrı algılaması, nosiseptör adı verilen algılayıcılar tarafından sağlanmaktadır. Nosiseptörler kimyasal, termal ve mekanik uyarıları duyuşal potansiyele ve yeterli yüksekliğe ulaştığında aksiyon potansiyeline dönüştürerek spinal korda iletmektedir. Ayrıca nosiseptörler, substance P ve kalsitonin gene-related peptid gibi nöropeptidler salgılamaktadır (19).

Ağrı, ağrı yolları adı verilen, birbirleri ile sinaps yapan birinci, ikinci ve üçüncü duyu nöronları aracılığıyla periferden serebral kortekse iletilmektedir. Bu, dört fizyolojik olayı içermektedir. Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon. Duyusal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesi transdüksiyon diye adlandırılmaktadır. İlgili yapılarıdaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesi transmisyon olayını gerçekleştirmektedir. Transmisyon iletilsinin inen nöral yollar ile azaltılmasına modülasyon denmektedir. Persepsiyon ise tüm etkenlerin sentez edilip algılanması olarak kabul edilmektedir (20).

Ağrı yollarını oluşturan birincil afferent nöronlar, her biri spinal kord düzeyindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök gangliyonlarında yerleşmiştir (21). Dorsal boynuzda, birincil afferent nöron ikinci sıra nöron ile sinaps yapmakta ve aksonları ise orta hattı geçip karşı taraf spinotalamik traktüsten yukarı çıkarak talamusa ulaşmaktadır. İkinci sıra nöronlar, talamik nükleusta üçüncül nöronlarla sinaps yapmaktadır. Bunlar da internal kapsül ve korona radyatadan geçerek serebral kortekse projeksiyonlar göndermektedir (20).

İkincil nöronlar nosiseptif spesifik (NS) ya da hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan uyarıya yanıt veren wide dynamic range (WDR) nöronlardır. Nosiseptif özgül nöronlar sadece noksiyus uyarılar ile ilgili iken WDR nöronları A β , A δ (hızlı keskin iyi lokalize duyu) ve C (künt, yavaş başlayan ve iyi lokalize edilemeyen duyu) liflerinden noksiyus olmayan afferent uyarıları da almaktadır. Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I-II'de daha az olarak lamina V'teki ikincil nöronlara kollateraller göndermekte; nosiseptif A δ lifleri ise esas lamina I, V ve daha az olarak lamina X'da sinaps yapmaktadırlar (20, 22-24).

Temel olarak ağrıyı ileten ve baskılayan ağrı yolları mevcuttur. Asıl ağrı yolağı olan çıkıcı traktüslerden spinotalamik traktüs, lateral ve medial diye iki ana yola ayrılmaktadır (12). Sadece uyarıcı değil aynı zamanda inhibitör alanlara da sahip olan spinotalamik traktüs, periferik sinirlerin tekrarlayıcı elektriksel uyarıların da etkili bir şekilde inhibe edilebilmektedir (21). Lateral spinotalamik traktüs, ağrının yerleşim, şiddet ve süre gibi diskriminatif özelliklerini; medial spinotalamik traktüs ise, otonomik ve hoş olmayan algılama özelliklerini iletmektedir. Diğer alternatif ağrı yolları arasında; spinoretiküler, spinomezensefalik, spinoservikal, spinohipotalamik traktüsler bulunmaktadır (20). Antinosiseptif yollar, ağrılı uyarılara dorsal boynuz ve beyin sapında antinosiseptif bir etki ortaya çıkarmaktadır. Bunlar periaquaduktal saha ve nukleus rafe magnustan kaynaklanan yollardan ve spinal kord dorsolateral funikulustan oluşmaktadır. İnen yollar antinosiseptif etkilerini α_2 adrenerjik, serotoninerjik ve opiyat reseptör mekanizmalarıyla sağlamaktadır. Baskılayıcı nörotransmitterler glisin ve gama amino bütirik asit spinal kordda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır (12).

Ağrı iletimi, serebral kortekste primer somatosensoriyal korteks paryetal loba ve postsantral gyrus 3., 1. ve 2. alanlarına gelmektedir. Serebral kortekste, postsantral gyrus ağrının duyu boyutu, paryetal bölge ağrının sembolizasyonu, frontal 9 ve 12. alanlar ise ağrı motivasyonu ile ilgilidir (12, 21, 22).

Ağrı modülasyonu periferik ve santral düzeyde olmaktadır. Periferik sensitizasyon, nosiseptörlerde, spinal kordda ya da supraspinal yapılar da meydana gelmektedir. Periferik sensitizasyonda prostaglandinler, 5 hidroksitriptamin, bradikinin ve lökotrienler gibi birincil mediyatörler salınmaktadır. Bunlar daha sonra hasarın olduğu yerde substance P, kalsitonin gene-related peptid ve kolesistokinin salınımına neden olmaktadır. Periferik sensitizasyonla ilişkili diğer süreçler arasında noradrenalinin refleks sempatik salınımı, histamin bağımlı vazodilatasyon ve sinir büyüme faktörü salınımı yer almaktadır (23). Bu modülasyon ağrıyı baskılayabilmekte ya da artırabilmektedir (20, 23).

Santral sensitizasyon, transkripsiyon bağımlı ve transkripsiyon bağımsız diye ikiye ayrılmaktadır. Transkripsiyon bağımsız olan, C liflerinin koşullandırılmasından sonra düşük eşik değerli A β uyarılarının yanıt oluşturduğu heterosinaptik santral sensitizasyon şeklinde tanımlanmaktadır. Transkripsiyon bağımlı sensitizasyon ise, gen aktivasyonuna yol açan uzamış noksiyus uyarılarda oluşmaktadır (23). Santral sensitizasyona sıklıkla patolojik nosiseptif uyarı yol açmaktadır. Bu durum spinal kord nöronlarının uyarılabilirliklerinin artışıdır. Santral sensitizasyon, nosiseptif uyarı oluşumunu artırmakta ve uyarı azalınca ortadan kalkmaktadır. Bu süreçte nöropeptidler ve spinal prostaglandinler de rol oynamaktadır (12).

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Cerrahiye bağılı gelişen ağrı, akut ağrı sınıfına girmektedir. Altta yatan hastalığa, cerrahiye ya da her ikisine bağılı olarak ortaya çıkmaktadır (25). Ancak bu ağrı, bazen en az 3 ay süren ve nöropatik özellikleri ön plana çıkan kronik ağrı niteliği kazanabilmektedir. Diğer bir deyişle ‘uzun süreli akut nöropatik ağrı’ diye adlandırılmaktadır (26). Akut ağrı genellikle oluşmak üzere olan ya da yeni gelişmiş doku hasarını belirtmekte ve bireyi oluşabilecek olumsuz sonuca karşı uyarılmaktadır. Örneğin ayağı kırılan bir kişinin zararlı hareketten kaçınmasını sağlayabilmektedir (27).

Akut ve kronik ağrı arasında birçok fark bulunmaktadır. Akut ağrı da sinir sistemi sağlam kalmakta; ağrı, gebelik gibi fizyolojik bir sürece ya da cerrahi ve travmaya bağılı nedenlerden kaynaklanmaktadır. Yüz buruşturma ve artmış otonomik

etkiler açıkça görülmektedir. Bu etkiler arasında hipertansiyon, terleme, taşikardi, solunum hızında artma, solunum derinliğinde azalma, kas spazmı gastrointestinal sekresyon artışı, barsak hareketinde azalma, sfinkter tonusunda artma, idrar retansiyonu, venöz staz, olası pulmoner emboli, anksiyete, deliryum ve konfüzyon gözlenmektedir. Altta yatan neden iyileştiğinde akut ağrı düzelmektedir (27).

Postoperatif ağrı, cerrahinin doğal bir süreci gibi görülmektedir. Bu yanlış yargıdan dolayı postoperatif ağrı tedavisi çoğunlukla göz ardı edilmekte ve beraberinde olumsuz sonuçları doğurmaktadır. Bundan dolayı akut ağrının başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer organ sistemlerine etkisinin iyi bilinmesi, etkin bir ağrı tedavisinin ilk basamağını oluşturacaktır (28).

Postoperatif ağrının etkileri

Akut ağrıda, kardiyovasküler etkiler ön plana çıkmaktadır. Hipertansiyon, taşikardi, artmış myokard oksijen gereksinimi ve artmış sistemik vasküler direnç oluşmaktadır. Normal kişilerin tersine ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda, kalp debisi azalabilmektedir. Artan oksijen gereksinimi myokard iskemisini alevlendirebilmekte ya da başlatabilmektedir (27).

Abdominal ve torasik cerrahiye bağlı ağrı, sakınma sonucu solunum işlevini bozmaktadır. Göğüs duvarı hareketinin azalması, tidal hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sınırlamakta ve bunun sonucu olarak atelektazi, hipoksemi, intrapulmoner şantlaşma ve hipoventilasyona yol açmaktadır. Toplam vücut oksijen tüketiminin ve karbondioksit üretiminin artması, dakika ventilasyonu artışını gerektirmekte ve bu da solunum işini artırmaktadır. Ayrıca ağrıya bağlı venöz staz ve hareketsizlik, tromboza eğilim ile pulmoner emboliye neden olmaktadır (28).

Akut ağrıda artmış sempatik tonus sfinkter tonusunu artırarak intestinal ve üriner motiliteyi azaltıp ileus ve idrar retansiyonuna yol açmaktadır. Bununla birlikte artmış mide sekresyonu ülserleşmeye neden olmakta ve bulantı-kusma sık görülmektedir. Nöroendokrin yanıt, strese bağlı olarak katabolik hormonları artırmakta (katekolamin ve kortizol) ve anabolik hormonları (insülin ve testosteron) azaltmaktadır. Akut ağrı, tüm bunlara ek olarak trombosit adhezyonu artışına, aşırı

pıhtılaşmaya, lenfopeni ile birlikte lökositoya, infeksiyon duyarlılığına, anksiyete ve uyku bozukluğuna neden olmaktadır (28).

Tüm bu olumsuz olayların sonucu etkin olmayan postoperatif ağrı tedavisi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu nedenle perioperatif dönemde gelişecek ağrının tedavi edilebilmesi için ilk aşamada, preoperatif değerlendirme ve hastaya özgün planlama yapmak gerekmektedir (25). Bu aşamada; cerrahi tipinin, beklenen ağrı şiddetinin, hastanın medikal durumunun, hastanın tercihinin ve önceki ağrı deneyimlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastaların ayrıntılı fizik muayenelerinin yapılması önerilmektedir. Hastanın preoperatif hazırlığında; mevcut medikal durumu nedeniyle kullandığı ilaçların ayarlanması, mevcut ağrısının ve endişesinin tedavi edilmesi, multimodal analjezinin bir parçası olarak premedikasyon uygulanması, hastanın ve ailesinin eğitimi gerekmektedir (16).

Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri

Doğru tedavi seçeneğine ulaşmak için, hastanın postoperatif ağrısının değerlendirilmesi önemli bir yol göstericidir. Öncelikle hastanın demografik bilgileri, geçmiş ağrı hikayesi, tedaviler ve genel anamnezi değerlendirilmektedir. İdeal bir akut ağrı değerlendirmesinde: hasta, ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı, hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı, hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli, her müdahale öncesi ve sonrasında değerlendirilmeli, maksimum ağrı düzeyi (müdahale eşiği) belirlenmeli, ağrı ve tedavinin yan etkileri açıkça belgelenmeli, gerekirse ve uygunsa aile bireyleri sürece dahil edilmeli, ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış durumunda hasta, cerrah tarafından muayene edilmeli, yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmeli, değerlendirmede standart ağrı skalaları kullanılmalıdır (16).

Postoperatif ağrı tedavisinde 3 temel yöntem kullanılmaktadır: sistemik uygulama, rejyonal teknikler (nöroaksiyal bloklar, periferik rejyonal analjezi) ve diğerleri (29). Tüm bu analjezik yöntemler için son 15-20 yıldan beri kabul edilen en önemli yaklaşım 'multimodal ya da dengeli analjezi' olmuştur. Multimodal analjezide, ilaçlar ya farklı yoldan birlikte uygulanmakta ya da aynı yoldan farklı ilaçlar eş zamanlı uygulanmaktadır. Böylece ağrı tedavisinin en önemli ilaçlarından

opiooidler başta olmak üzere tüm ilaçların dozları ve olası yan etkileri azaltılmıştır (23).

Sistemik ilaç uygulama yolları arasında; intramüsküler, intravenöz, oral, subkutan, rektal, transmukozal, transdermal ve nazal yol bulunmaktadır. Sistemik uygulamada son zamanlarda tercih edilen yöntem olarak, intravenöz HKA öne çıkmaktadır. Sistemik uygulamada opiooidler (tramadol, morfin, fentanil, alfentanil, meperidin, sufentanil), nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (ketorolak, ibuprofen, asetaminofen, diklofenak) ve ketamin kullanılmaktadır. Rejyonal teknikler, nöroaksiyal blok ve periferik rejyonal analjezi şeklinde ayrılmaktadır. Nöroaksiyal teknikler kendi arasında tek doz ve sürekli uygulama olarak ayrılmaktadır. Periferik rejyonal analjezi teknikleri arasında; yara infiltrasyonu, brakial pleksus, lumbal pleksus, femoral, paravertebral, interkostal ve intraplevral blokları, intraartiküler analjezi yer almaktadır. Rejyonal tekniklerde opiooidler, lokal anestezipler (bupivakain, levobupivakain, ropivakain) ve adjuvan ilaçlar (klonidin, ketamin) uygulanmaktadır. Üçüncü tedavi şeklinde transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve akupunktur bulunmaktadır. Bu tekniklerin analjezik etkinlikleri tartışmalı olsa da; postoperatif analjezi, opiooid gereksiniminde azalma, opiooid yan etkilerinde azalma ve sempatoadrenal sistem aktivitesinde azalma sağlayabilmektedirler (25, 29).

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi, ağrı tedavisi için daha önceden belirlenen, küçük dozlarda ilacın hastanın kendi kendine, bir mikroişlemci kontrollü infüzyon pompası ile uyguladığı bir sistem olarak düşünülmüştür (30).

1963 yılında Roe, küçük dozlarda intravenöz opiooid uygulamasının geleneksel parenteral yöntemlerden daha etkili olduğunu göstermiştir. İlk kez 1965'te Sechnzer hastaların kullanabileceği bir analjezi sistemini düşünmüş, Keer-Szanto ise 1972'de opiooidleri HKA ile güvenli bir şekilde uygulamıştır (31).

Hasta kontrollü analjezi için geliştirilen infüzyon pompaları 2 grupta incelenmektedir; gravimetrik kontrollü ve itici pompalar. Gravimetrik pompalar, yerçekimine göre çalışmaktadır. İtici pompalar kendi arasında şırınga ve peristaltik

tip diye ikiye ayrılmaktadır. Şırınga tipinde, şırınga pistonu dönen bir vida ile ilerletilerek sete doğru akım sağlanmaktadır. Peristaltik pompa, döngüsel ve çizgisel akım üretmekte, hareket mikropressör ile elde edilmektedir (27).

Anlık yönetimi hastada olan HKA sisteminin bazı özellikleri bulunmaktadır. Bunlar güç kaynağı, uygulama şekli, çalışma şekli, ilaç verme sistemi, programlama, güvenlik ve diğer olmak üzere sınıflandırılmaktadır (27).

Sistemin güç kaynağı şehir şebekesi ile çalışabilmeli, şarj edilebilir pili olmalı ve pilin ömrü uzun olmalıdır. Cihaz epidural, intravenöz ve diğer uygulama yolları için uygun olmalı ve taşınabilmelidir. Çalışma şekli bolus, sürekli bazal infüzyon ya da her ikisi olmalıdır. İlaç verme birimleri küçük ve hafif olmalı, ilaçlar uygun dozda hazırlanmalı ve setler standart olmalıdır. Programlama sistemi konsantrasyonu ya da hacmi kaydetmeli; maksimum doz, kilitli kalma zamanı, bolus doz ve bazal infüzyon gibi parametreler ayarlanabilmelidir. Güvenlik açısından sistemin dayanıklı bir mekanizması ve kilitlenebilmeli özelliği olmalı, geriye akışı önleyen valfi bulunmalı, ilacın ya da batarya şarjının azaldığını ve hatta hava olduğunu gösteren alarmı içermelidir. Bütün bunların yanında cihaz ekonomik olmalı, hasta butonu kolay çalışabilmeli ve dayanıklı olmalıdır (27).

Saymış olduğumuz bu özelliklere rağmen HKA uygulamasında birçok sorun karşımıza çıkmaktadır. Sağlık personelinin; HKA pompasını yanlış programlayabileceği, yanlış ilaç ya da yanlış dozda ilaç koyabileceği, bazal infüzyonu ekleyip ya da çıkarabileceği, setten havayı tam çıkaramayacağı, ilaç rezervuarını yetersiz doldurabileceği, önerilen malzemeyi kullanmayacağı ve pil ömrünü yanlış hesaplayıp erken şarj bitmesine neden olabileceği gibi unsurları unutmamak gerekmektedir (27, 31, 32).

Uygun hasta seçildikten sonra programlama ile ilgili bilinmesi gereken bazı HKA kavramları bulunmaktadır: yükleme dozu, bolus doz, kilitli kalma süresi, bazal infüzyon ve 4 saatlik limit. Hastada yeterli analjeziyi kısa sürede sağlayabilmek için ilacın gerekli plazma düzeyini çabuklaştırmak amacıyla yükleme dozu yapılmaktadır. Bu doz analjeziyi devam ettirmek için ayarlanmaktadır. Hasta böylece ağrısız

döneme geçebilmektedir. Yükleme dozu duruma göre ameliyat öncesi ya da hemen sonrasında uygulanmaktadır. Bolus doz ise hastanın ağrı duymaya başladığında kendisinin uygulayabileceği daha önceden ayarlanan dozdur. Bolus doz sayesinde hastalar arasında görülebilecek analjezik gereksinimi hastanın kendisi tarafından ayarlanmakta ve yeterli analjezik düzeyi idame edilmektedir. Ancak burada hastanın gereksiz ya da suistimal amaçlı ilaç uygulamasını engellemek için sistemin ilaç vermediği bir sürenin olması gerekmektedir. Bu süreye kilitli kalma süresi adı verilmektedir (yani kilitli kalma süresi, bolus dozlar arasında kalan minimum süredir) (27, 30). Kilitli kalma süreleri, 2 ile 10 dakika arasında değişmekte fakat remifentanilde ise daha kısa (2 dakika) ayarlanmaktadır (30). Bazal infüzyon süresi daha çok opioid toleransı ya da yüksek doz opioid gereksinimi olanlara uygulanmaktadır. Bu uygulama ile ilacın plazma düzeyindeki dalgalanmalar engellenmekte; ancak solunum depresyonu sıklığı da artmaktadır. Doz aşımını önlemek için cihaz 4 saatlik maksimum doz limiti ayarlama olanağı sunmaktadır. Örneğin morfin için geliştirilen saatlik doz eşitliği; $(100\text{-yaş})/24$ şeklinde tasarlanmıştır (bu eşitlik 20-70 yaş arası için geçerlidir) (27). Tablo-1'de sık kullanılan opioidler ve doz rejimleri görülmektedir (30).

Tablo-1 Yetişkin opioid bazlı hasta kontrollü analjezi kullanılan ilaç dozları

İlaç	Bolus doz	Kilitli kalma süresi (dk)	Bazal infüzyon hızı
Morfin	1-2 mg	5-10	$\leq 0,5 \text{ mg.sa}^{-1}$
Fentanil	10-50 μg	5-10	$\leq 50 \mu\text{g.sa}^{-1}$
Sufentanil	4-6 μg	5-10	$\leq 5 \mu\text{g.sa}^{-1}$
Remifentanil	0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (30 sn)	2	önerilmez
Tramadol	10-20 mg	5-10	$\leq 10 \text{ mg.sa}^{-1}$

Hasta kontrollü analjezi, ameliyat sonrası en az 24-36 saat parenteral opioid gereksinimi olan, yaşları 10-70 arasında değişen, cihazı ve sistemi anlayıp kullanabilecek hastalara uygulanmaktadır. Hastaya HKA sisteminin ameliyat öncesi dönemde anlatılması gerekmektedir (27). Bunun yanında; allerji öyküsü olanlar, ilaç bağımlıları, cihazı kullanmada mental ya da fiziksel yetersizliği olanlar, reddeden hastalar ve psikiyatrik sorunu olanlar uygulama dışı bırakılmaktadır.

Morfin, opioid agonistlerin prototipi olmanın yanında intravenöz HKA'da ilk seçenek ve araştırmalarda en fazla çalışılan opioid olarak karşımıza çıkmaktadır (30, 31). İlk kez 1806'da Sertürner tarafından izole edilmiş ve sonra Yunan mitolojisinde rüyalar tanrısı olan 'Morfeus' adı verilmiştir. İlk kimyasal sentezi 1903'te yapılmıştır. Morfinin farmakolojik etkileri arasında analjezi, sedasyon, anksiyetenin giderilmesi, öfori, solunum ve öksürük refleksinin depresyonu, bulantı-kusma, düz kas spazmı, kabızlık, histamin salınımı, pupiller konstrüksiyon, nadiren kas rijiditesi, tolerans ve bağımlılık gözlenmektedir. Morfin her türlü ağrıda kullanılsa da özellikle derin yapılardan kaynaklanan anksiyete ve korku bileşeni olan ağrılarda en değerli etkiye sahip bulunmaktadır. Solunum depresyonu, morfinin damar içine uygulanmasından 7 dakika, kas içine uygulanmasından 30 dakika sonra başlamakta, ve 4-5 saat sonra sonlanmaktadır. Solunum derinliğini ve hızını azaltmaktadır. En sık yan etkilerinden biri olan bulantı-kusmayı dopamin ve 5-HT₃ reseptörlerini uyararak yapmaktadır (33).

Morfin İV uygulamadan sonra hızla dağılmakta ve sonra yavaşça plazma konsantrasyonu azalmaktadır. Terminal yarı ömrü 3 saat, klirensi 15 mL.kg⁻¹.dk⁻¹, dağılım hacmi 3,5 L.kg⁻¹ ve pH 7.4'te iyonize olmayan kısmı %24 olan morfinin, fentanilden daha kısa terminal yarı ömre, daha az yağda çözünlüğe ve daha uzun etki süresine sahip olduğu görölmektedir (33). Morfin, asıl olarak karaciğerde glukronidle konjuge edilerek, karaciğer dışında ise özellikle böbrekte metabolize olmaktadır (30). Metabolitlerinin %70'ini bakterilerce yıkılan morfin-3-glukoronid oluşturmaktadır. Diğer metaboliti, morfin-6-glukoronid, morfinden daha güçlü etki göstermektedir (33).

Morfin ve diğer opioidlerin kullanımına bağlı olarak hasta kontrollü analjezi uygulamasında bazı yan etkiler oluşmaktadır; bulantı-kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, sedasyon ve idrar retansiyonu (30, 34, 35). En sık bulantı-kusma gözlenmektedir (30). Opioidlerin dışında cerrahinin şekli, diğer anesteziik ilaçlar, anksiyete ve ağrı gibi etkenler de katkıda bulunmaktadır. HKA'de bulantı-kusma tedavisi için metokloporamid, deksametazon, ondansetron ve droperidol kullanılmaktadır (31). Kaşıntı da HKA'de sık görölmektedir, ancak tedavisine dair bir çalışma yapılmamıştır. Diğer bir yan etki olan solunum depresyonu sıklığı

hakkında, tanımlamadan kaynaklanan tartışma mevcuttur. Fakat opioidlerin dışında uyku apne öyküsü, obezite, böbrek hastalıkları ve uygulanan sedatiflerin de solunum depresyonuna katkı sağlayacağını unutmamak gerekmektedir. Ayrıca erkek cinsiyet, yaşlılık ve HKA kullanımıyla sıklığı artan idrar retansiyonu %23 oranında gözlenmektedir (30, 31).

Yapılan çalışmalar, HKA'nin bazı avantaj ve dezavantajlarını ortaya koymaktadır. Buna göre HKA yönteminin avantajları:

- 1- Şiddetli ağrıda hızlı kontrol sağlamakta,
- 2- İlacın plazma konsantrasyonunda süreklilik sağlamakta,
- 3- İntramuskuler analjezik gereksinimini ortadan kaldırmakta,
- 4- Yardıma ihtiyacı azaltmakta,
- 5- İntramuskuler uygulamaya oranla daha az ilaç gerekmekte,
- 6- Erken mobilizasyonu sağlamakta,
- 7- Postoperatif komplikasyonların azaltılmasına yardım etmekte,
- 8- Hastalar tarafından kolay anlaşılmaktadır (27).

Ancak HKA'nin avantajlarının yanında dezavantajları da bulunmaktadır:

- 1- Pompanın maliyeti yüksek,
- 2- İlaçların yan etkileri ortadan kalkmamakta,
- 3- Çok iyi hasta izlemi gerekmekte,
- 4- Opioidlere tolerans gelişmekte,
- 5- Uzun süreli kullanım infeksiyon riskini artırmakta,
- 6- Özel set gerektirmektedir (27).

Hasta kontrollü analjezinin intravenöz uygulanmasının dışında non-intravenöz HKA diye adlandırılan epidural, periferik sinir kateter, transdermal, oral, intranazal, rektal, intramuskuler ve subkutan şekilleri de bulunmaktadır (30, 31). İntravenöz, epidural, rejyonal analjezi ve transdermal HKA'ler arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu; infeksiyon riski ve katetere bağlı sorunlar transdermal HKA'de, nörolojik yan etkiler intravenöz ve transdermal HKA'de bulunmamakta; maliyet en az intravenöz, en fazla transdermal HKA neden olmaktadır. Ayrıca

transdermal HKA'de adjuvan ilaç uygulanamamakta ve 24 saatlik kullanma süresi bulunmaktadır (30).

TRANSDERMAL FENTANİL

Transdermal ilaç sistemi (Transdermal therapeutic system-TTS), sağlam deri yoluyla güçlü opioidlerin sürekli sistemik uygulanmasını sağlamaktadır. Sistem Alza Corporation (ABD) tarafından geliştirilmiş ve 1991'de Johannsen-Cilag tarafından (Belçika) piyasaya sürülmüştür. Derinin dışında invaziv olmayan opioid uygulama yerleri olarak ağız, burun ve solunum yolu mukozaları bulunmaktadır. Mukoza, deriye kıyasla, daha fazla kan akımı ve daha az bariyer özelliğine sahip olduğundan daha hızlı emilim ve doz ayarlaması sağlamaktadır (36)

Transdermal opioid, nitrogliserin gibi diğer ilaç uygulamalarından yola çıkılarak düşünülmüştür. Bu amaçla ilk kez fentanil kullanılmıştır. Fizikokimyasal özellikleri ve yüksek analjezik gücü nedeniyle, iyi bir seçenek olmuştur. Transdermal geçiş için 1000 g.mol^{-1} 'den az molekül ağırlığı (fentanil: 286, morfin: 337) ve yağ ile suda çözünebilme özelliği gerekmektedir. Oktanol/su katsayısı fentanilde 717, morfinde 0,70 olup transdermal akımı kolaylaştırmaktadır. Fentanilin deriden geçişi morfinden 1000 kat fazla bulunmuştur. Aynı zamanda fentanil 100 kat daha güçlüdür (36-37).

Transdermal uygulamada perkütan metabolizma önem kazanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda fentanilin %92'si değişmeden sistemik dolaşıma geçmektedir. Geçiş primer olarak difüzyona bağlı gerçekleşmekte, difüzyonu stratum korneum kalınlığı etkilemektedir (8). Bazı ilaçların emilimi anatomik bölgeden etkilenirken fentanil göğüs, karın ve kalçadan eşit oranda emilmektedir (38).

Deriyi geçen ilaç kutanöz mikrodolaşıma girmektedir. Fentanilin emilimini etkilemek için lokal kan dolaşımında aşırı değişim olması gerekmektedir. TTS fentanilin topikal krem emiliminden farkı, uygulanan deri alanının sınırlı kalmasıdır. Böylece ilaç salınımı kontrol edilebilmektedir (8, 36).

Transdermal sistem dört fonksiyonel tabakadan yapılmıştır. Uygulamadan önce koruyucu çıkarılır. Deriye basınç duyarlı, silikon bazlı yapışkan temas ettirilir. Böylece yükleme dozu verilmiş olmaktadır. Hız kontrolünü yapan salınım zarının arkasında, etilen-vinil asetat kopolimerden oluşan rezervuar yerleştirilmiştir. Burada fentanil (2,5 mg/10 cm²) ve etanol (0,1 mL/10 cm²) bulunmaktadır (etanol fentanilin emilimi için deri geçirgenliğini artırmaktadır). En dışta bulunan tabaka, fentanilin çevreye kaçışını engellemektedir. TTS'nin toplam kalınlığı 0,5 mm kadardır. Eş zamanlı olarak doz ayarlaması için, birçok yama kullanılabilir. Fentanil yamalarının 4 farklı boyutu tablo-2'de özetlenmiştir (36).

Tablo-2 Fentanil için TTS

Boyut (cm ²)	Fentanil içeriği (mg)	Veriliş hızı (µg.sa ⁻¹)	Veriliş hızı (mg.gün ⁻¹)
10	2,5	25	0,6
20	5	50	1,2
30	7,5	75	1,8
40	10	100	2,4

Fentanilin dışında transdermal yoldan uygulanan buprenorfin sistem farklılıkları nedeniyle önemli bir opioid gibi görünmektedir. İlaç matriks yapı içinde yapışkan tabaka ilaç içeren ve içermeyen şeklinde iki kat olarak tasarlanmıştır. Sırtın üst kısmına, subklavikular bölge ya da göğüse uygulanmaktadır. Postoperatif ağrıdan daha çok kanser ağrısı gibi kronik orta ya da daha şiddetli ağrı durumunda kullanılmaktadır. Buprenorfin yamalarının dozları 35, 52.5 ve 70 µg.sa⁻¹ tasarlanmıştır. 35 µg.sa⁻¹lik yama uygulamasından; minimum terapötik konsantrasyona (100 pg.mL⁻¹) ulaşma zamanı 21 saat, maksimum plazma konsantrasyonu 305 pg.mL⁻¹, maksimum plazma düzeyine ulaşma zamanı 60 saat, eliminasyon yarılanma ömrü 25,3 saat olarak elde edilmiştir. Lokal yan etkiler arasında geçici eritem, kaşıntı; sistemik yan etkiler arasında bulantı-kusma, kabızlık ve baş dönmesi görülmektedir (39).

Transdermal fentanilin, dağılım hacmi 3-8 L.kg⁻¹, plazma proteinine bağlanma oranı %79-87, eliminasyon yarı ömrü 17 saat olarak bulunmuştur (8, 40).

Transdermal fentanil karaciğerde majör (norfentanil) ve minör (hidroksifentanil, hidroksinorfentanil) metabolitlerine yıkılmaktadır (40). Yapılan 8 hastalık bir çalışmada 24 saatten sonra $100 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$ yamanın ortalama biyoyararlanımı %92 olarak bulunmuştur (8).

Varvel'e göre TTS sonrası sistemik fentanil Emilimi ilk 4 saatte çok düşük, 4-8 saatte artmakta sonra 24 saatte sabit kalmaktadır (8). Gourlay, bu gecikme zamanını postoperatif hastada 'minimum etkin konsantrasyon' olan $0,63 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ değerine kadar geçen süre olarak tanımlamaktadır (yaklaşık $25 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$ yamada 26,6 saat, $100 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$ yamada ise 6 saat) (41). Gecikme zamanı, doz ayarlamasında önem kazanmaktadır. Buna göre yetersiz dozda ikinci bir yamanın eklenmesi için en az 48 saat beklenmektedir. Gecikme zamanından sonra kararlı durum fazı gelmektedir. Bu fazdaki konsantrasyon intravenöz uygulamadakine benzemektedir. İlk gün yüksek iken 2. ve 3. gün azalmaktadır (36).

Yama çıkarıldıktan sonra, intravenöz uygulamaya kıyasla serum konsantrasyonu kademeli olarak azalmaktadır. Çünkü deri tabakalarında hala fentanil varlığı sürmektedir (36). Yamanın çıkarılmasından sonra fentanil düzeyinin $0,63 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ altına düşmesine kadar geçen süre 'yıkılma zamanı' olarak tanımlanmaktadır (41). Postoperatif hastalar için bu süre 2,3-22,3 saat bulunmuştur. Yıkılma zamanının iki önemi göze çarpmaktadır. Birincisi, analjezik etki sürmektedir. İkincisi yan etki olasılığı devam etmektedir (36). Transdermal Emilimi etkileyebilecek etkenler; yaş, vücut ısısı, renal ve hepatik yetmezlik, deri kalınlığı olarak düşünülmektedir (36).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (30-6-2010 tarih ve 2 sayılı karar) ve hastadan bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ameliyathanesinde Temmuz 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalardan çalışmayı bırakmak isteyen veya çalışmaya alınıp çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Araştırmaya anestezi öncesi değerlendirmede American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflamasına göre I-II-III olarak değerlendirilen, yaşları 20 ve 65 arasında olan ve preoperatif VAS ≥ 4 olan ortopedik cerrahi geçirecek 40 hasta dahil edildi. ASA IV-V, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar, kardiyak sorunlu hastalar, opioidlere ve uygulanacak ilaçlara allerji öyküsü olan hastalar, gebeler, opioid bağımlılığı olan hastalar, kronik akciğer hastalığı olanlar, dermatolojik rahatsızlığı olan hastalar, kilosu 50 kg'ın altı, 100 kg'ın üstü olan hastalar ve psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, operasyondan bir gün önce preoperatif olarak değerlendirilip yazılı ve sözlü onay formu alındıktan sonra randomize (zarf usulü) şekilde 2 gruba ayrıldı: transdermal fentanil bandı uygulanan Grup TF (n=20) ve hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulanan morfin grubu Grup HKA (n=20). Grup TF band uygulanmadan önce sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), VAS değeri, Ramsey sedasyon skoru (RSS), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve solunum frekansı değerleri kontrol ölçümleri adı altında kaydedildi. Transdermal fentanil (Durogesic 50mcg 5TTS Flaster, İstanbul, Türkiye) grubu hastalara (Grup TF), operasyondan 10 saat önce göğüs ön duvarı veya kola 50 $\mu\text{g}\cdot\text{saat}^{-1}$ fentanil veren fentanil bandı uygulandı. TF grubuna ek tedavi verilmedi. Transdermal fentanil uygulanan hastaların, operasyona kadar geçen sürede bulantı, kusma, bradikardi, dispne ve kaşıntı semptom ve bulguları kaydedildi. HKA grubuna operasyona kadar ortopedi hastalarına özgü kemik iyileşmesini deprese etmeyen perfalgan ve güçlü analjezik aldolan ile servis tedavisi verildi.

Her iki gruba da preoperatif hazırlık odasında premedikasyon amacıyla herhangi bir ilaç verilmedi. Grup HKA, preoperatif hazırlık odasında hemodinamik parametreleri, RSS ve VAS değeri kontrol ölçümleri adı altında kaydedildi. İndüksiyon öncesi (İ.Ö) operasyon odasında iki grubun hemodinamik ölçümleri, sedasyon skorları ve VAS değerleri kaydedildi. Hastaların sedasyon skorları, RSS ile değerlendirildi. Ameliyathanede preoksijenizasyondan (10 L.dk⁻¹'dan 1 dk süresince) sonra anestezi indüksiyonunda kirpik refleksi kaybolana kadar verilen propofol (Propofol %1 Fresenius, İstanbul, Türkiye) dozları kaydedildi. Takiben 0.08-0.1 mg.kg⁻¹ intravenöz vekuronyum bromür (Blok-L 10 mg flakon, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Kas gevşetici verildikten 3 dakika sonra hasta entübe edildi ve entübasyon öncesi hemodinamik ölçümler entübasyon öncesi (E.Ö) değerleri olarak kaydedildi. Entübasyondan sonra entübasyon koşulları Cooper skorlamasına göre değerlendirildi. Anestezi idamesi için % 50 O₂ + % 50 kuru hava ve 1-1.5 MAC desfluran (Suprane, Eczacıbaşı Baxter, İstanbul, Türkiye) uygulanarak, entübasyondan sonra 1., 5., 10., 15., 30., 60. dakikalarda ve ilerleyen operasyon süresince her yarım saatte bir hemodinamik ölçümler kaydedildi. Kas gevşetici idame dozu olarak 0.03 mg.kg⁻¹ vecüronyum bromür gerektiğinde kullanıldı. Kalp atım hızı 50 atım.dk⁻¹ altına indiğinde 0,5 mg atropin (Atropin ampul, 0.5 mg.ml⁻¹, Galen, İstanbul, Türkiye) ve kan basıncı (KB) başlangıç değerinin %25 altına düştüğünde 5 mg efedrin (Efedrin HCL ampul, 50 mg.ml⁻¹, Biosel, İstanbul, Türkiye) iv yapılması planlandı. Atropin verilen hastalar kaydedildi. Operasyon bitiminde desfluran kesilerek kas gevşetici etkisi atropin (0.01-0.02 mg.kg⁻¹) ve neostigmin (0.04-0.08 mg.kg⁻¹) ile antagonize edildi. Olgular, spontan solunumlarının yeterli olduğuna karar verildiğinde, orofaringeal sekresyonlar aspire edilerek ekstübe edildi. Ekstübasyon kalitesi 5'li skala üzerinden değerlendirildi. Ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası 1., 5. ve 10. dakikada hemodinamik ölçümler kaydedildi. İnhalasyon ajanlarının kesilmesinden ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak kabul edildi. Derlenme ünitesinde modifiye Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma süreleri ve sedasyon skalası değerlendirilip kaydedildi. Hastalar derlendikten sonra ilgili servise gönderildi.

Postoperatif 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatte hemodinamik parametreler, Ramsey sedasyon skoru, hareket ve istirahattaki VAS düzeyi, bulantı, kusma, kaşıntı ve lokal eritem gibi yan etkiler kaydedildi.

Transdermal fentanil grubuna analjezi yetersiz ($VAS \geq 4$) geldiği saat kaydedilip 1 g parasetamol (Perfalgan 1 g flakon, Bristol-Myers Suqibb, İstanbul, Türkiye) infüzyon şeklinde uygulanarak analjezi desteği sağlandı ve tüketilen parasetamol miktarı kaydedildi. Transdermal fentanil, postoperatif 24. saatte çıkartıldı. 24 saat içerisinde SpO_2 %90 altında olanlar, kalp atım hızı atropin verilmesine rağmen 50 ve altı olanlar ve solunum hızı dakikada 8 ve daha az olanlar fentanil bantları çıkartılması, gerektiğinde naloksan (Naloksan HCL, 0,4 mg ml⁻¹, Abbott laboratuvarları, İstanbul, Türkiye) verilip antagonize edilmesi planlandı.

Hasta kontrollü analjezi grubuna derlenme odasında cihazla (Pain Management Provider, Abbott Laboratories North Chicago, IL60064, USA) yükleme dozu 2 mg, bazal infüzyon 1 mg.sa⁻¹, bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatlik limit 25 mg olacak şekilde morfin (Morphine HCI ampul, 1 mL'lik 10 mg.ml⁻¹, Galen, İstanbul, Türkiye) ile HKA başlandı. $VAS \geq 4$ geldiği saat kaydedildi. Analjezi yetersiz kaldığında 1-2 mg morfin iv verildi. Tüketilen morfin miktarları kaydedildi.

Çalışmanın power analizi sonucunda; $VAS < 4$ 'e ulaşma süresine göre yapılan değerlendirmede 'SD %20, power %46, $p < 0,05$ ' için uygun örnekleme sayısı her grup için 20 hasta belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Samples T testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Temmuz 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında 6 aylık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde yapılan ve toplam 40 hastanın dahil edildiği çalışmada, operasyon sırasındaki gözlemlerde klinik olarak olumsuz bir olay gözlenmedi.

Bu çalışma yaşları 20 ile 65 arasında değişmekte olan 14'ü (%35) kadın; 26'sı (%55) erkek, toplam 40 olgu üzerinde uygulandı. Olguların ortalama yaşı $43,2 \pm 13,6$ idi. Olguların ortalama kilosu $75,7 \pm 12,7$ (45-99) idi. Gruplara göre olguların demografik verileri ile operasyonlar ve operasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-3 ve 4). Preoperatif izlemde bulantı (%30), kusma (%20) oranı Grup TF'de, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Tablo-5). Hiçbir olguda üriner retansiyon görülmedi. Postoperatif 30. dk'da kontrol grubundaki olguların 3'ünde (%15) laringospazm görüldü. TTS fentanil grubunda laringospazm görülmedi. Hiçbir olguda lokal eritem görülmedi.

Tablo – 3: Demografik özellikler

		Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
		Ort \pm	Ss	Ort \pm	Ss	
Yaş (yıl)		45,0	13,9	41,4	13,4	0,416
Kilo (kg)		74,9	13,2	76,4	12,4	
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	8	%40	6	%30	0,507
	Erkek	12	%60	14	%70	
ASA	I	12	%60	10	%50	0,806
	II	7	%35	9	%45	
	III	1	%5	1	%5	

Tablo - 4: Operasyon bulguları

		Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
		Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Operasyon süresi (dk)		179,5	68,3	174	85,7	0,824
Operasyon Adı	Humerus kırığı	N	%	n	%	0,999
	Kalça protezi	3	%15	3	%15	
	Önkol kırığı	6	%30	7	%35	
	Femur kırığı	2	%10	2	%10	
	Rotator cuff yırtığı	5	%25	4	%20	
	Tibia kırığı	1	%5	1	%5	
		3	%15	3	%15	

Tablo – 5: Preoperatif izlem bulguları

		Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
		N	%	N	%	
Bulantı	Yok	14	% 70,0	20	% 100	0,008
	Var	6	% 30,0	0	% 0,0	
Kusma	Yok	16	% 80,0	20	% 100	0,035
	Var	4	% 20,0	0	% 0,0	
Bradikardi	Yok	19	% 95,0	20	% 100	0,311
	Var	1	% 5,0	0	% 0,0	
Dispne	Yok	20	% 100	20	% 100	-
	Var	18	% 90,0	20	% 100	
Kaşıntı	Yok	18	% 90,0	20	% 100	0,147
	Var	2	% 10,0	0	% 0,0	

Grup TF’de, SKB ilk kontrol ölçümü grup HKA’ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu (133,050±18,274’e 151,750±15,768, p<0,01). Grup TF’de induksiyon öncesi (152,300±23,991’e 130,150±13,937), entübasyon sonrası 1. (148,950±17,716’e 125,550±13,077), 5.(133,250±13,680’e 118,200±11,200), 10. (127,200±15,666’e 117,050±12,037) ve 15. Dk (124,900±14,527’e 115,850±15,809) ve ekstübasyon sonrası 1. (146,900±17,152’e 133,250±15,478) SKB ölçümleri grup HKA’dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05) (Tablo-6).

Tablo - 6: Sistolik kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	151,750	15,768	133,050	18,274	0,002**
İndüksiyon öncesi	130,150	13,937	152,300	23,991	0,002**
Entübasyon öncesi	113,750	16,682	117,750	21,626	0,665
Entübasyon sonrası 1. dk	125,550	13,077	148,950	17,716	<0,001**
5. dk	118,200	11,200	133,250	13,680	0,001**
10. dk	117,050	12,037	127,200	15,666	0,029*
15. dk	115,850	15,809	124,900	14,527	0,029*
30. dk	118,700	14,521	126,450	15,233	0,081
60. dk	120,350	14,125	128,000	15,159	0,155
90. dk	120,950	14,634	125,611	12,998	0,430
120. dk	124,294	15,791	124,600	12,100	0,850
180. dk	119,091	16,772	128,583	15,559	0,186
240. dk	112,143	9,822	124,000	12,227	0,061
300. dk	103,000	14,142	127,000	16,598	0,118
Ekstübasyon öncesi	132,150	15,356	141,250	16,209	0,113
Ekstübasyon sonrası 1. dk	133,250	15,478	146,900	17,152	0,015*
Ekstübasyon sonrası 5. dk	132,150	15,356	141,250	16,209	0,113
Ekstübasyon sonrası 10. dk	124,294	15,791	124,600	12,100	0,850

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Grup TF’de, diastolik kan basıncı ilk kontrol ölçümü grup HKA’dan anlamlı olarak yüksek bulundu ($76,700\pm 16,294$ ’e $86,100\pm 9,792$, $p<0,05$). Grup TF’de indüksiyon öncesi ($89,800\pm 14,895$ ’e $74,550\pm 14,609$), entübasyon sonrası 1. dk ($90,150\pm 13,732$ ’e $70,550\pm 12,927$) ve ekstübasyon sonrası 1. dk ($86,550\pm 9,955$ ’e $77,750\pm 14,304$) diastolik kan basıncı ölçümleri grup HKA’dan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo-7). Grup TF’de, OKB ilk kontrol ölçümü grup HKA’dan anlamlı olarak yüksek bulundu ($97,100\pm 16,584$ ’e $108,550\pm 11,029$, $p<0,01$). Grup TF’de indüksiyon öncesi ($112,100\pm 16,118$ ’e $92,900\pm 13,298$), entübasyon sonrası 1. ($111,050\pm 13,241$ ’e $90,000\pm 11,608$), 5. dk ($98,000\pm 10,151$ ’e $84,200\pm 11,270$) ve ekstübasyon sonrası 1. dk ($106,800\pm 11,377$ ’e $96,100\pm 16,839$) OKB ölçümleri grup HKA’dan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). (Tablo-8).

Tablo - 7: Diyastolik kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	86,100	9,792	76,700	16,294	0,040*
İndüksiyon öncesi	74,550	14,609	89,800	14,895	0,002**
Entübasyon öncesi	62,550	11,914	70,250	15,468	0,113
Entübasyon sonrası 1. dk	70,550	12,927	90,150	13,732	<0,001**
5. dk	71,000	13,332	69,533	10,521	0,955
10. dk	66,150	11,695	72,350	11,123	0,116
15. dk	63,850	13,140	71,000	12,612	0,116
30. dk	66,400	12,918	69,850	11,222	0,147
60. dk	68,700	12,658	71,700	9,504	0,255
90. dk	67,850	11,860	71,278	10,571	0,198
120. dk	71,000	13,332	69,533	10,521	0,955
180. dk	65,909	13,210	72,917	9,180	0,131
240. dk	62,000	7,528	71,333	10,013	0,116
300. dk	60,500	16,263	67,400	15,994	0,696
Ekstübasyon öncesi	75,900	13,345	82,350	8,616	0,095
Ekstübasyon sonrası 1. dk	77,750	14,304	86,550	9,955	0,027*
Ekstübasyon sonrası 5. dk	75,900	13,345	82,350	8,616	0,095
Ekstübasyon sonrası 10. dk	71,000	13,332	69,533	10,521	0,955

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Tablo - 8: Ortalama kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	108,550	11,029	97,100	16,584	0,026*
İndüksiyon öncesi	92,900	13,298	112,100	16,118	<0,001**
Entübasyon öncesi	79,850	12,110	87,300	16,397	0,155
Entübasyon sonrası 1. dk	90,000	11,608	111,050	13,241	<0,001**
5. dk	84,200	11,270	98,000	10,151	<0,001**
10. dk	86,300	12,070	91,333	11,892	0,169
15. dk	83,818	11,923	93,833	12,554	0,064
30 dk	85,100	11,982	90,450	11,772	0,136
60. dk	86,800	11,884	92,700	10,965	0,140
90. dk	86,300	12,070	91,333	11,892	0,169
120 dk	88,471	12,709	87,733	10,773	0,970
180. dk	83,818	11,923	93,833	12,554	0,064
240. dk	79,143	8,153	87,200	11,432	0,122
300. dk	75,000	16,971	89,000	16,688	0,329
Ekstübasyon öncesi	94,100	14,082	102,850	10,629	0,085
Ekstübasyon sonrası 1. dk	96,100	16,839	106,800	11,377	0,012*
Ekstübasyon sonrası 5. dk	94,100	14,082	102,850	10,629	0,085
Ekstübasyon sonrası 10. dk	88,471	12,709	87,733	10,773	0,970

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Grup TF'de KAH ilk kontrol ölçümü grup HKA'dan anlamlı olarak yüksek bulundu. ($77,350 \pm 11,226$ 'e $85,700 \pm 8,310$, $p < 0,01$). Grup TF'de indüksiyon öncesi ($93,200 \pm 13,269$ 'e $75,850 \pm 9,218$), entübasyon sonrası 1. dk ($95,150 \pm 11,522$ 'e $79,750 \pm 13,254$), 10. dk ($86,700 \pm 15,114$ 'e $76,350 \pm 8,126$), ekstübasyon öncesi ($95,850 \pm 10,101$ 'e $85,850 \pm 9,751$), ekstübasyon sonrası 1. dk ($100,700 \pm 9,696$ 'e $89,950 \pm 9,265$) KAH ölçümleri grup HKA'dan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo-9).

Tablo - 9: Kalp atım hızı (atım.dk⁻¹)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	85,700	8,310	77,350	11,226	0,017*
İndüksiyon öncesi	75,850	9,218	93,200	13,269	<0,001**
Entübasyon öncesi	76,650	8,887	83,200	14,096	0,074
Entübasyon sonrası 1. dk	79,750	13,254	95,150	11,522	0,001**
5. dk	82,500	17,678	80,200	13,480	0,845
10. dk	76,350	8,126	86,700	15,114	0,013*
15. dk	77,455	10,453	81,167	9,778	0,388
30. dk	73,714	7,610	81,200	8,643	0,110
60. dk	76,650	8,887	83,200	14,096	0,074
90. dk	73,714	7,610	81,200	8,643	0,110
120. dk	72,882	18,220	83,200	8,571	0,061
180. dk	77,455	10,453	81,167	9,778	0,388
240. dk	73,714	7,610	81,200	8,643	0,110
300. dk	82,500	17,678	80,200	13,480	0,845
Ekstübasyon öncesi	85,850	9,751	95,850	10,101	0,002**
Ekstübasyon sonrası 1. dk	89,950	9,265	100,700	9,696	0,001**
Ekstübasyon sonrası 5. dk	82,500	17,678	80,200	13,480	0,845
Ekstübasyon sonrası 10. dk	77,455	10,453	81,167	9,778	0,388

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

SpO2 ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). (Tablo-10).

Tablo -10: Periferik oksijen saturasyonu (%)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	98,350	0,933	98,150	1,348	0,722
İndüksiyon öncesi	98,200	0,951	98,400	1,569	0,328
Entübasyon öncesi	98,850	0,671	99,200	0,951	0,073
Entübasyon sonrası 1. dk	98,900	0,718	99,100	0,968	0,272
Ekstübasyon öncesi	98,400	1,095	98,950	0,945	0,121
Ekstübasyon sonrası 1. dk	97,300	2,105	97,050	2,625	0,869
Ekstübasyon sonrası 5. dk	97,200	2,093	96,300	3,097	0,389
Ekstübasyon sonrası 10.dk	97,500	1,539	97,350	2,907	0,510

Dakikadaki solunum sayısı (SS/dk) ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-11).

Tablo -11: Dakikadaki solunum sayısı

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Kontrol	14,650	1,843	14,350	1,725	0,233
İndüksiyon öncesi	13,900	1,651	14,450	1,701	0,211

Ramsey sedasyon skoru bakımından değerlendirildiğinde Grup TF’de Grup HKA’ya göre, yöntem farklılığından dolayı ilk kontrol ölçümleri anlamlı olarak düşük ($1,050\pm0,224$ ’e $1,500\pm0,513$, $p<0,01$), indüksiyon öncesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($2,000\pm0,000$ ’a $1,200\pm0,410$, $p<0,01$). VAS ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo - 12: Ramsey sedasyon skoru ve vizüel analog skala

		Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
		Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
RSS	Kontrol	1,050	0,224	1,500	0,513	0,002**
	İndüksiyon öncesi	2,000	0,000	1,200	0,410	<0,001**
VAS	Kontrol	5,100	0,968	4,850	0,933	0,391
	İndüksiyon öncesi	3,850	0,988	4,150	1,089	0,590

****p<0,01** RSS: Ramsey sedasyon skoru, VAS: Vizüel ağrı skoru

Grup TF’de uygulanan propofol miktarı (187±21,788’e 125±28,928) ve ekstübasyon kalitesi (2,60±1,188’e 1,05±0,224) anlamlı olarak düşük iken (p<0,01), entübasyon skoru (7,05±1,932’e 8,60±0,598) ve ekstübasyon süreleri (5,50±2,439’a 7,60±2,981) grup HKA’dan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,01). Gruplar arasında uygulanan atropin miktarı açısından fark gözlenmedi (Tablo-13).

Tablo - 13: İlaç miktarı ile entübasyon ve ekstübasyon kalitesi

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
Propofol miktarı (mg)	125	28,928	187	21,788	<0,001**
Entübasyon skoru	8,60	0,598	7,05	1,932	0,003**
Atropin kullanımı (hasta)	1/20		0/20		0,152
Ekstübasyon süreleri (dk)	5,60	2,981	5,50	2,439	0,945
Ekstübasyon kalitesi	1,05	0,224	2,60	1,188	<0,001**

****p<0,01**

Postoperatif dönemde yapılan kan basıncı ölçümleri sonucunda; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı bağlamında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo-14, 15, 16 ve 17).

Tablo - 14: Postoperatif sistolik kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	141,850	14,554	144,700	12,110	0,393
60. dk	133,850	16,191	140,350	13,628	0,125
90. dk	129,750	16,777	128,350	12,700	0,945
2.saat	126,400	13,461	130,100	12,628	0,428
4.saat	129,750	16,777	128,350	12,700	0,945
8.saat	132,000	17,122	123,500	11,821	0,093
12.saat	128,550	13,264	120,500	12,344	0,058
16.saat	125,350	13,926	118,750	13,365	0,149
20.saat	124,300	11,667	116,250	15,379	0,117
24.saat	121,250	11,050	112,250	12,719	0,056

Tablo - 15: Postoperatif diyastolik kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	79,800	13,045	80,550	10,385	0,596
60. dk	76,800	12,862	79,300	13,059	0,605
90. dk	73,500	10,430	76,150	10,414	0,367
2.saat	73,100	8,303	70,750	9,904	0,618
4.saat	73,900	10,083	69,650	8,786	0,263
8.saat	79,800	13,045	80,550	10,385	0,596
12.saat	76,800	12,862	79,300	13,059	0,605
16.saat	68,750	9,475	64,000	6,609	0,113
20.saat	73,100	8,303	70,750	9,904	0,618
24.saat	73,900	10,083	69,650	8,786	0,263

Tablo - 16: Postoperatif ortalama kan basıncı (mmHg)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	100,200	12,585	102,050	9,795	0,473
60. dk	95,450	13,020	99,650	12,317	0,250
90. dk	92,200	10,601	96,100	10,770	0,284
2.saat	90,950	8,501	90,650	9,287	0,978
4.saat	92,300	11,333	88,800	8,661	0,296
8.saat	94,200	12,522	86,650	8,324	0,090
12.saat	92,200	10,601	96,100	10,770	0,284
16.saat	86,700	9,932	83,500	8,217	0,278
20.saat	86,700	7,630	80,750	9,640	0,058
24.saat	83,900	7,297	80,050	9,271	0,245

Tablo - 17: Postoperatif kalp atım hızı (atım.dk⁻¹)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	81,500	7,917	77,200	5,550	0,077
60. dk	85,150	9,281	91,700	9,387	0,058
90. dk	82,050	8,140	84,350	8,145	0,335
2.saat	82,350	6,862	83,400	8,363	0,455
4.saat	80,650	9,184	80,300	8,001	0,879
8.saat	82,350	6,862	83,400	8,363	0,455
12.saat	81,500	7,917	77,200	5,550	0,077
16.saat	77,700	7,263	76,250	5,210	0,449
20.saat	75,200	7,797	74,600	7,170	0,911
24.saat	74,150	5,659	72,650	7,775	0,532

Postoperatif SpO₂ ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). (Tablo-18). Postoperatif SS/dk ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). (Tablo-19). Grup TF’de, 30.dk postoperatif solunum sayısı 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (19,050±3,203’e 13,650±1,755, p<0,01). Grup HKA’da 30.dk, postoperatif solunum sayısı 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (19,000±2,470’e 13,850±1,460, p<0,01). Bu farklılıklar klinik olarak bir anlam ifade etmiyordu.

Tablo - 18: Postoperatif periferik oksijen saturasyonu (%)

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	98,700	1,031	97,900	2,404	0,404
60. dk	98,800	0,834	98,200	2,016	0,613
90. dk	98,850	0,745	98,350	1,531	0,500
2.saat	98,850	0,745	98,450	1,395	0,500
4.saat	98,850	0,745	98,450	1,395	0,500
8.saat	98,850	0,745	98,400	1,353	0,390
12.saat	98,850	0,745	98,350	1,348	0,279
16.saat	98,850	0,745	98,350	1,348	0,279
20.saat	98,850	0,745	98,400	1,314	0,323
24.saat	98,850	0,745	98,400	1,353	0,390

Tablo - 19: Postoperatif dakikadaki solunum sayısı

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	19,050	3,203	19,000	2,471	0,966
60. dk	18,150	2,889	18,100	2,634	0,890
90. dk	17,100	2,954	16,650	2,560	0,751
2.saat	16,550	2,743	16,150	2,601	0,803
4.saat	16,150	2,700	15,150	2,412	0,275
8.saat	15,550	2,164	14,900	2,469	0,341
12.saat	14,850	2,033	14,550	2,038	0,788
16.saat	14,150	1,843	14,100	1,334	0,658
20.saat	13,750	1,713	13,900	1,334	0,501
24.saat	13,650	1,755	13,850	1,461	0,497

Postoperatif RSS ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). (Tablo-20). Grup TF’de postoperatif ramsey sedasyon skalası 30.dk ile postoperatif ramsey sedasyon skalası 24 saat arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($1,650\pm 0,933$ ’e $2,050\pm 0,233$ $p>0,05$). Grup HKA’da postoperatif ramsey sedasyon skalası 30.dk ile 90.dk arasında ve 90.dk ile 24 saat arasında anlamlı fark

bulunamadı (1,700±0,978'e 1,950±0,686 p>0,05, 1,950±0,686'a 2,050±0,394 p>0,05).

Tablo - 20: Postoperatif ramsey sedasyon skoru

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	1,650	0,933	1,700	0,979	0,914
60. dk	1,850	0,875	1,650	0,813	0,427
90. dk	1,950	0,224	1,950	0,686	0,653
2.saat	2,000	0,000	1,950	0,224	0,317
4.saat	2,000	0,000	2,000	0,324	0,999
8.saat	2,100	0,308	2,050	0,394	0,671
12.saat	2,100	0,447	2,100	0,447	0,999
16.saat	2,150	0,366	2,000	0,324	0,179
20.saat	2,100	0,308	2,000	0,324	0,323
24.saat	2,050	0,224	2,050	0,394	0,979

Grup TF'de postoperatif 30. (6,150±1,226'e 4,700±0,571), 60. (4,650±1,387'e 3,550±0,510) ve 90. dk (3,550±0,887'e 3,100±0,308) istirahat VAS anlamlı olarak düşük bulunurken; 2. saat (2,650±0,671'e 3,050±0,224), 4. saat (2,450±0,686'e 3,700±0,865), 8. saat (2,100±0,447'e 3,900±0,852), 12. saat (1,900±0,447'e 3,550±0,510), 16. saat (1,800±0,410'e 3,450±0,510), 20. saat (1,550±0,510'e 3,250±0,444) ve 24. saat (1,400±0,503'e 3,250±0,639) istirahat VAS anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). (Tablo-21). Grup TF'de, postoperatif istirahat 30.dk, postoperatif istirahat 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (4,700±0,571'e 3,250±0,638 , p<0,01). Grup HKA'da postoperatif istirahat 30.dk, postoperatif istirahat 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (6,1500±1,225'e 1,400±0,520, p<0,01).

Grup TF'de postoperatif 30. dk hareket VAS değeri (8,450±1,432'e 6,500±0,827) anlamlı olarak düşük bulunurken, 2. Saat (4,350±0,933'e 5,250±0,716), 4. saat (4,200±1,005'e 5,200±0,696), 8. saat (3,600±0,995'e 5,050±0,510), 12. saat (3,000±0,562'e 4,800±0,768), 16. saat (2,750±0,550'e

4,700±0,571), 20. saat (2,750±0,550'e 4,450±0,686) ve 24. saat (2,500±0,513'e 4,150±0,489) hareket VAS anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). (Tablo-22). Grup TF'de, postoperatif hareket 30.dk, postoperatif hareket 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (6,500±0,827'e 4,150±0,489 , p<0,01). Grup HKA'da postoperatif hareket 30.dk, postoperatif hareket 24 saatten anlamlı olarak yüksek bulundu (8,450±1,431'e 2,500±0,512, p<0,01).

Tablo - 21: Postoperatif istirahat vizüel analog skala

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	4,700	0,571	6,150	1,226	<0,001**
60. dk	3,550	0,510	4,650	1,387	0,004**
90. dk	3,100	0,308	3,550	0,887	0,037*
2.saat	3,050	0,224	2,650	0,671	0,011*
4.saat	3,700	0,865	2,450	0,686	<0,001**
8.saat	3,900	0,852	2,100	0,447	<0,001**
12.saat	3,550	0,510	1,900	0,447	<0,001**
16.saat	3,450	0,510	1,800	0,410	<0,001**
20.saat	3,250	0,444	1,550	0,510	<0,001**
24.saat	3,250	0,639	1,400	0,503	<0,001**

*p<0,05 **p<0,01

Tablo - 22: Postoperatif hareketli vizüel analog skala

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	Ort ±	Ss	Ort ±	Ss	
30. dk	6,500	0,827	8,450	1,432	<0,001**
60. dk	6,250	1,070	6,800	1,881	0,257
90. dk	5,400	0,883	5,750	1,832	0,754
2.saat	5,250	0,716	4,350	0,933	0,002**
4.saat	5,200	0,696	4,200	1,005	0,001**
8.saat	5,050	0,510	3,600	0,995	<0,001**
12.saat	4,800	0,768	3,000	0,562	<0,001**
16.saat	4,700	0,571	2,750	0,550	<0,001**
20.saat	4,450	0,686	2,750	0,550	<0,001**
24.saat	4,150	0,489	2,500	0,513	<0,001**

**p<0,01

Postoperatif bulantı görülme oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$) (Tablo-23).

Tablo - 23: Postoperatif bulantı

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	N	%	N	%	
30. dk	5	25	6	30	0,727
60. dk	5	25	5	25	-
90. dk	5	25	4	20	0,708
2.saat	3	15	4	20	0,681
4.saat	2	10	2	10	-
8.saat	0	0	1	5	0,317
12.saat	0	0	1	5	0,317
16.saat	0	0	0	0	-
20.saat	0	0	1	5	0,317
24.saat	0	0	1	5	0,317

Postoperatif kusma görülme oranı ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$) (Tablo-24).

Tablo - 24: Postoperatif kusma

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	N	%	N	%	
30. dk	4	20	5	25	0,708
60. dk	2	10	4	20	0,382
90. dk	1	5	0	0	0,317
2.saat	0	0	0	0	-
4.saat	0	0	0	0	-
8.saat	0	0	0	0	-
12.saat	0	0	0	0	-
16.saat	0	0	0	0	-
20.saat	0	0	1	5	0,317
24.saat	0	0	1	5	0,317

Postoperatif kaşıntı görülme oranı ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$) (Tablo-23, 24, 25).

Tablo - 25: Postoperatif kaşıntı

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	N	%	N	%	
30. dk	2	10	2	10	-
60. dk	2	10	2	10	-
90. dk	2	10	3	15	0,637
2.saat	2	10	3	15	0,637
4.saat	2	10	3	15	0,637
8.saat	2	10	3	15	0,637
12.saat	2	10	2	10	-
16.saat	2	10	2	10	-
20.saat	2	10	2	10	-
24.saat	2	10	2	10	-

Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 Olma Süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Grup TF'de $6,90\pm 01,553$, Grup HKA'da $6,800\pm 1,642$, $p>0,05$).

Tablo - 26: HKA grubunda tüketilen analjezi miktarı

		N	Ort.	S.s	Min.	Max.
	4.saat	20	20,25	5,27	10	28
	8.saat	20	24,00	4,81	16	30
Morfin (mg)	12.saat	20	20,10	5,86	6	30
(Grup HKA)	16.saat	20	13,50	6,71	4	24
	20.saat	20	8,40	6,31	4	28
	24.saat	20	7,70	6,91	4	32

Tablo - 27: Grup HKA'da parasetamol alan olgular (n=20)

	N	%
4.saat	20	100
8.saat	15	75
12.saat	11	55
16.saat	10	50
20.saat	5	25
24.saat	7	35

Grup TF'de hasta konforu çoğunlukla iyi ve orta olarak tanımlanırken, grup HKA'da çoğunlukla mükemmel ve iyi olarak tanımlanmıştır. Grup TF'de hasta konforu anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,01$) (Tablo-28).

Tablo - 28: Hasta konforu

	Grup TF (n=20)		Grup HKA (n=20)		P
	N	%	N	%	
Mükemmel	1	% 5,0	14	% 70,0	<0,001**
İyi	8	% 40,0	5	% 25,0	
Orta	10	% 50,0	1	% 5,0	
Hasta konforu	Kötü	1	% 5,0	0	

**** $p<0,01$**

TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisi, algoloji alanında önemli ve farklı bir yere sahiptir. Anestezi teknikleri ve anestezi ilaçlardaki gelişmeler, yapılmakta olan ameliyat sayısını ve çeşitliliğini arttırmıştır. Böylece daha fazla medikal sorunu olan hastaların olduğu operasyonlar artmıştır. Bu durum ise, sorunlu hastalarda ameliyat sonrası etkili bir ağrı tedavisinin önemini artırmaktadır. Böylece morbidite ve mortalite olumlu yönde etkilenecek, hastaların iyileşme sürecine azımsanmayacak bir katkı sağlanmıştır (27). Farklı hasta profilleri ve değişik cerrahi işlemler karşısında analjezik ajan ve teknik seçeneklerimiz artmıştır. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen henüz ideal bir postoperatif analjezi yöntemi bulunmamaktadır (15).

Postoperatif ağrı yönetimi için birçok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar arasında transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, hasta kontrollü analjezi (intravenöz, epidural HKA), sürekli spinal ya da epidural analjezi güncel yaklaşımlar olarak bulunmaktadır; fakat bu sistemler, aynı zamanda maliyeti de arttırmaktadır. Özel araç-gereç, uygulama tekniği ve uzmanlık gerektiren bu sistemlerin aksine TTS uygulamasında böyle bir gereksinim bulunmamaktadır. Bu özelliğinden dolayı, klinik uygulamaya girişi, postoperatif ağrı yönetimi için de umut verici bir gelişme olarak görülmüştür (5).

Transdermal fentanil yöntemi, hasta kontrollü analjezinin kullanılmadığı oryante olamayan, elini kullanmada yetersiz, venöz yol sağlanmasında zorluk çekilen hastalarda alternatif bir seçenek olduğu ileri sürülmektedir (5). Ayrıca HKA ile transdermal fentanil karşılaştırıldığında transdermal yol uygulanmasının daha ucuz olması, kolay ulaşılabilirliği, damar yolu gerektirmemesi, dolaylı olarak infeksiyon riskinin azalması, hasta konforunun iyi olması ve programlama ihtiyacının olmaması gibi üstünlükleri vardır (4).

Sevarino ve ark. uygulama şekli olarak TTS fentanilin HKA'deki 'bazal infüzyon' ile benzerlik gösterdiğini bildirmiştir. Bu bağlamda TTS fentanil ile

yapılan tüm çalışmaların aynı zamanda ‘bazal infüzyon’ yaklaşımının da değerlendirilmesi için bir fırsat olarak görülmesi gerektiği savunulmuştur (7). Hasta kontrollü analjezi tekniği ile yapılan araştırmalarda, bazal infüzyonun opioidlerin istenmeyen yan etkilerini (bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu) artırdığı sonucuna varılmıştır (42). Bundan dolayı HKA’de bazal infüzyon uygulaması tartışılır hale gelmiştir (7).

HKA bazal infüzyon uygulamalarında aynı düzeydeki ağrıda, hastalar arasında opioid tüketimi açısından büyük farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılığın, yapılan kromozomal çalışmalar sonucu genetik farklılıklara dayandığı savunulmuştur. Buna göre aynı ağrı düzeyine sahip farklı kişilerde yaklaşık beş kata varan opioid dozu kullanımı söz konusudur (43). Bu durum subjektif bir yakınma olan ağrının neden kişiden kişiye farklılık gösterdiğini de açıklamaktadır. Bu bilgiler ışığında, hastanın ağrı şiddetine göre analjezik gereksinimini kendisinin belirleyip uyguladığı bir sistem olan HKA’nin klinikte daha yararlı olabileceği düşünülmüş ve bugün için en modern yöntemlerden biri olarak kabul edilmiştir. Diğer yandan sabit ve sürekli opioid ilaç uygulama yöntemi olan TTS, muhtemel kişisel farklılıklar açısından, akut ağrı yönetiminin bireyselleştirilmesini zorlaştıracığı öngörülebilir. Yapılan çalışmalarda transdermal fentanil yamasının analjezi yönünden yetersiz kaldığı durumlarda ilave opioid verilmiş olan hastalarda solunumun deprese olduğu görülmüştür (43). Biz bu çalışmamızda solunum depresyonu riskinden dolayı analjezinin yetersiz kaldığı durumlarda destek olarak nonsteroid antiinflamatuvar analjezik ilaç kullanmayı tercih ettik.

Etkili bir postoperatif ağrı tedavisi, preoperatif dönemde planlanmalıdır. Gerek hastanın ayrıntılı olarak anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmesi ve gerekse ameliyat sonrası ağrının özellikleri ve uygulanacak yöntemler hakkında hastanın bilgilendirilmesi ve hazırlanması önemli basamaklardır (16).

Öngörülen ağrının ortaya çıkmadan önce tedavisinin başlandığı pre-emptif analjezi yönteminin; postoperatif ağrıyı azalttığı, analjezik gereksinimini düşürdüğü, morbiditeyi olumlu etkilediği ve hastanede kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (27). Bu tip analjezik yaklaşımda, cerrahi travmadan önce etkin bir farmakolojik

analjezi düzeyi sağlanmalıdır. Lokal anesteziyle yara infiltrasyonu, nöroaksiyal blokaj, opioid ve nonopioid ilaçların ağrı ortaya çıkmadan önce verilmesi uygulama şekilleri arasında sayılabilir. Deneysel bulgular, pre-emptif analjezinin periferik ve santral ağrı modülasyonunu etkin bir şekilde azaltabileceğini göstermiştir (20).

Pre-emptif analjezi düşüncesiyle yapılan TTS fentanil uygulamasında ağrı ortaya çıktığında etkin plazma analjezik düzeyinin sağlanması önemli bir faktördür. Yapılan çalışmalarda, TTS fentanilin preoperatif olarak uygulanma zamanında farklılıklar gözlenmektedir. Çoğu çalışmada anestezi indüksiyonundan 1 saat önce uygulanırken, Sevarino ve ark. (6) 1997'de yaptıkları başka bir çalışmada TTS fentanili 2 saat, Lehmann ve ark. ise 8 saat önce uygulamıştır (5, 7, 44-47). TTS fentanilin cerrahiden hemen önce ya da cerrahi sırasında uygulandığı araştırmalar da mevcuttur (48, 49).

Varvel'in yapmış olduğu çalışmada transdermal fentanilin sistemik emilimi; ilk dört saatte çok düşük iken, 4-8 saat arasında artmış ve 24 saate kadar sabit kalmıştır (8). Siafaka ve ark. ise yapmış oldukları araştırmada; TTS fentanilin ($50 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$), $0,63 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ olan minimum etkin konsantrasyona $11,3\pm 4,9$ saatte ulaştığını ve bu plazma düzeyini hastadan çıkarılmasından 13 saat sonraya kadar devam ettirdiğini göstermiştir (5). Buradan yola çıkarak biz çalışmamızda ağrılı ortopedik hastalara operasyon başlamadan 10 saat önce pre-emptif analjezi amaçlı TTS fentanil ($50 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$ 'lik yama) uyguladık. Ağrılı ortopedik hastalara uygulamamızın nedeni, ağrısız hastalarda derin sedasyona yol açıp solunum depresyonu riskinden dolayıdır.

Varvel ve ark ile Siafaka ve ark'nın yapmış oldukları çalışmalardan elde edilen farmakolojik bilgiler ışığında, TTS fentanilin 1, 2, 8 saat önce ya da cerrahi sırasında veya cerrahiden hemen sonra uygulanmış olması analjezik etkinlik açısından sorgulanması gereken bir yaklaşımdır (5, 8).

Sevarino ve arkadaşlarının 1992'de abdominal jinekolojik cerrahi geçiren 95 hastada yaptıkları çalışmada hastalar 3 gruba (plasebo, TTS 25 ve $50 \mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$) ayrılarak TTS fentanil anestezi indüksiyonundan yaklaşık 1 saat önce uygulanmıştır. Anestezi indüksiyonunda opioid olarak alfentanil uygulanmış ancak idamede opioid

kullanılması hakkında bilgi verilmemiştir (7). Ketene ve ark.'nın onkolojik cerrahi geçirecek 45 hastayı içeren çalışmasında; hastalar plasebo, TTS 25 ve TTS 50 $\mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$ yama uygulamak üzere ayrılmış ve TTS fentanil cerrahiden 1 saat önce uygulanmıştır. Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde ise herhangi bir opioid verilmemiştir (44). Sifaka ve ark.'ları tarafından intraabdominal jinekolojik kanser cerrahisi geçirecek 40 hastada (plasebo ve TTS 50 $\mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$) benzer bir uygulama yapılmış ve TTS fentanil 1 saat önce uygulanmıştır. Ancak bu çalışmada, her iki gruba da genel anesteziye ek olarak epidural kateter takılmış ve 12-15 mL %0,5 bupivakain verilmiştir. Anestezi indüksiyonunda her gruba 100 μg fentanil uygulanan çalışmada daha çok TTS fentanilin farmakokinetik profiline odaklanılmış ve bu doğrultuda hastadan analiz edilmek üzere kan örnekleri alınmıştır (5).

Sevarino ve ark.'ları 1997'de yayınladıkları çalışmalarında, yaşları 18 ve 65 arasında değişen 62 hastayı 3 gruba (plasebo, TTS 50 $\mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$, TTS 75 $\mu\text{g}\cdot\text{sa}^{-1}$) ayırarak TTS fentanilin postoperatif ağrı tedavisinde etkinliğini araştırmışlardır. Plasebo ve TTS fentanil yamaları anesteziiden 2 saat önce uygulanmış, intraoperatif opioid gereksinimi sufentanil ile karşılanmıştır (6).

Bu dört çalışmada (5-7, 44); intraoperatif hemodinami, entübasyon ve ekstübasyon skorları karşılaştırılmamıştır. Çalışmalar daha çok postoperatif ağrı değerlendirmesi ve Sifaka ve arkadaşlarının çalışmasında ilaveten farmakolojik profil analizi üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak yapılan ameliyatların süresi incelendiğinde 2-3 saat sürdüğü gözlenmektedir. Bu da bize, TTS fentanilin, minimum etkin konsantrasyona (0,63 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) ulaşması ve etkin olabilmesi için gerekli olan zamanı sağlamadığını göstermektedir. Çünkü Sifaka ve ark.'larının yaptıkları kan örneklerinin analizinde, fentanilin yaklaşık 11,3 \pm 4,9 saat sonra minimum etkin konsantrasyona ulaştığı ve çıkarıldıktan sonra 13 saat bu düzeyi koruduğu kanıtlanmıştır.

Bu nedenle yapılan bu 4 çalışma, bize entübasyon-ekstübasyon skorları ve intraoperatif hemodinami hakkında bilgi vermediği gibi, asıl amaçları olan postoperatif ağrı etkinliği açısından da güvenilir bir sonuç sağlamamaktadır.

Fentanilin hemen cerrahi öncesi ya da cerrahi sırasında TTS şeklinde verildiği araştırmalar, farmakolojik özelliklerin dikkate alınmadığını, tam tersine intravenöz ya da intramuskuler uygulama gibi düşünöldüğünü göstermektedir (48, 49). Ancak TTS fentanil ile ilgili elde edilen bulgular; bu araştırmaların yöntemlerinin tasarlanmasında farmakolojik bir yanlışlığın olduğunu kanıtlamakta ve hem operasyon sürecinde hem de postoperatif dönemde istenilen yararların sağlanamadığını göstermektedir (5, 8).

Lehmann ve ark.'larının çalışmasında TTS fentanil ve TTS plasebo gruplarına preoperatif 8 saat önce TTS yerleştirilmiş ve postoperatif 24 saat sonra çıkarılmıştır (45). Her iki grubun ek analjezi ihtiyacı iv HKA fentanil ile karşılanmıştır. Transdermal fentanil grubun plasebo grubuna göre ağrısı daha az olup daha az ek analjezi ihtiyacı olduğu görölmüştür.

İncelemiş olduğumuz tüm bu araştırmaların aksine, Minville ve ark. TTS fentanilin farmakokinetik özelliklerini hesaba katarak çalışma yöntemlerini belirlemişlerdir. Total kalça artroplastisi yapılan hastalarda postoperatif analjezi açısından HKA (iv morfin) ile TTS fentanili karşılaştırdıkları araştırmaya 30 hastayı dahil etmişler ve fentanilin transdermal olarak verildiğinde serum plato düzeyine 14 saatte erişebildiği görüşünden yola çıkarak fentanili yaklaşık 10 saat önce uygulamışlardır. Böylece postoperatif ağrı yönetiminin daha etkili olacağı düşünölmüş ve yine bu çalışmada entübasyon ve anestezi idamesi bir opioid ile desteklenmiştir (4).

Yapmış olduğumuz çalışmada TTS fentanili Minville ve arkadaşları gibi, farmakokinetik özelliklerden yola çıkarak, anestezi indüksiyonundan yaklaşık 10 saat önce hastaya uyguladık. Böylece serumdaki fentanil minimum etkin konsantrasyonuna ulaşması için gereken zamanı sağlayarak, VAS ve sedasyon skorlarına etkisini daha sağlıklı ve güvenilir bir şekilde değerlendirmeyi tasarladık.

Literatürdeki postoperatif analjezi amaçlı TTS fentanil uygulamasına dair tüm araştırmalar incelendiğinde, genellikle hastalara premedikasyon uygulanmadığı görölmektedir (4, 6, 7, 44). Lehmann ve ark. ise TTS fentanili operasyondan 1 saat

önce uyguladıkları araştırmada, hastalara preoperatif 40-60 dakika önce intramuskuler olarak 2 mg midazolam ve 0,2 mg glikopirolat vermişlerdir (46). Ancak premedikasyonun amacı ve kullanılan ilaçlar irdelendiğinde, opioidlerin de içinde olduğu farklı özellikteki birçok anesteziğin premedikasyon amaçlı olarak uygulanabileceği ve perioperatif süreçte önemli bir basamak olduğu görölmektedir. McQuay ve ark. tarafından yapılan ve opioid premedikasyonun değerlendirildiği bir araştırmada; ortopedik cerrahi sonrası ilk analjeziğe premedikasyon uygulanmayanlarda ilk 2 saat içinde, opioid ile premedikasyon uygulananlarda 5 saat sonra gereksinim duyulduğu gösterilmiştir (50). Bu bağlamda preoperatif olarak bir opioidin verilmesinin, hem pre-emptif analjezi hem de premedikasyon özelliğini taşıdığını göz ardı etmemek gerekmektedir.

Diğer yandan güçlü bir opioid olan fentanilin, analjezik özelliğine ilaveten sedatif etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir (33). Sedatif özelliğinden dolayı premedikasyon amaçlı olarak kullanılan opioidler arasında yer almaktadır (33). Bu nedenle gruplardan birine TTS fentanil uygulanması önemli bir noktadır. Ancak TTS fentanil ile intramuskuler fentanilin farmakokinetik farklılıklarının gözden geçirilmesi gerekmektedir. Etkili serum düzeyine TTS fentanil uygulamasında ortalama 11,3 saatte ulaşıldığı Siafaka ve ark. tarafından kanıtlanmıştır (5). Ayrıca Varvel ve ark.'ları, transdermal uygulamada serum fentanil düzeyinin 4-8 saatte artmaya başladığını gösterdiğinden dolayı, preoperatif olarak 1-2 saat önce ya da cerrahiden hemen önce TTS fentanil uygulanmasının 2-3 saat süren ameliyatlarda hemodinamik ve klinik parametrelere anlamlı bir etki etmeyeceği görölmektedir (8).

Bizim çalışmamızda ise, Minville ve ark.'larının araştırmasına (4) benzer şekilde, TTS fentanili anestezi indüksiyonundan yaklaşık 10 saat önce uygulamış olmamız, fentanilin minimum etkin serum düzeyine ulaşması için gereken süreyi tanımış olmamıza ve dolayısıyla hem pre-emptif analjezi hem de premedikasyon yapmamıza olanak sağlamıştır.

Her ne kadar TTS fentanil grubu ile HKA grupları arasında sistolik diyastolik ortalama kan basınçları, kalp atım hızları, sedasyon skoru ve ağrı skorların kontrol ve indüksiyon öncesi ölçümler arasında belirgin farklılar gözlediysek de biz bunu klinik

olarak analjezi yöntemlerinin farklılığına bağlıyoruz. TTS fentanil grubun kontrol ölçümleri sırasında klinikte süregelen analjezi stoplandığı için hastaların sedasyon skorları, HKA grubuna göre streslerini yansıtır şekilde daha düşükken ağrı skorları daha yüksekti. Buna paralel olarak hemodinamik ölçümleri de yüksekti. HKA grubunda ise derlenme odasında preoperatif analjezi tedavileri sürdüğü için hastaların sedasyon skorları yüksek; ağrı skorları düşüktü dolayısıyla hemodinamik yanıt TTS fentanil grubuna göre daha düşüktü. Halbuki induksiyon öncesi ölçümlerde HKA grubun da stres arttığı için TTS fentanil grubun kontrol değerleri gibi yüksek hemodinamik ölçümlerle karşılaştık.

İndüksiyon öncesi ölçümleri karşılatırırsak, TTS fentanil grubunun 10 saattir süregelen premedikasyonu sayesinde HKA grubuna göre hemodinamik ölçümler, ağrı skorları daha düşüktü. Hastalarda TTS fentanil grubunda TTS fentanilin etkisiyle induksiyon ajanının HKA'ya göre daha az tüketildiğini gördük. TTS fentanil grubunda bu etkili analjezinin HKA grubuna göre entübasyon ve ekstübasyona hemodinamik yanıtları baskıladığını gördük (Tablo 6-13). TTS fentanilin preoperatif ve intraoperatif etkilerinin vurgulandığı bir çalışmaya rastlamadık.

Diğer yandan preoperatif dönemde TTS fentanile bağlı yan etkiler gözlenmiştir (bulantı, kusma). Fakat bu yan etkiler uygulamayı durdurmamızı ve hastayı çalışma dışı bırakmamızı gerektirecek düzeyde olmamıştır (Tablo 5).

Fentanil, yüksek klirens özelliği taşıyan bir opioiddir (33). Anestezi induksiyonunda kullanılan tek doz intravenöz fentanil ile anestezi idamesinde gerek duyuldukça, ağrılı durumlara müdahale etmek için aralıklı bolus uygulanan fentanil, sürekli uygulama şekli olan TTS'dekine benzer farmakokinetik özelliklere sahip değildir. Bununla birlikte sürekli sabit dozda intravenöz fentanil uygulaması da TTS fentanilden farklı olarak gittikçe azalan bir plazma düzeyi göstermektedir (8). Bolus uygulamanın aksine TTS şeklinde verildiğinde, serum fentanil düzeylerinde yavaş değişiklikler meydana gelmektedir (5).

Bahsedilen farklılıklar özellikle yeterli anestezi derinliğinin istendiği entübasyon sırasında önem kazanmaktadır. Entübasyon süreci, kas gevşemesi,

hipnoz ve analjezi ihtiyacının olduğu bir d6nemdir. 6zellikle kalp ve serebrovask6ler hastalığı bulunan hastalarda, arteryel kan basıncındaki aşırı değişikliklerin ciddi komplikasyonlara yol açacağı bilinmektedir. Bundan dolayı entübasyona hemodinamik yanıtı inceleyen araştırmalar klinik anestezide kapsamlı bir yere sahiptir. Billard ve ark. propofol ve fentanilin artan dozlarda birbiriyle etkileşimini araştırmışlar ve sonuçta; fentanil uygulanmadığında tek başına propofolün entübasyon sonrası hipertansif yanıtı baskılamadığını; artan dozda fentanil eklenmesinin preentübasyon hipotansiyonuna yol açtığını ancak entübasyon sonrası sistolik kan basıncındaki artışı baskıladığını ve fentanil dozu sabit tutulup propofol dozunun artırılmasının ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (51).

Genellikle araştırmalarda standart anestezi protokollerine uyulmuş olsa da bunun dışında entübasyon öncesi herhangi bir opioid uygulanmayan çalışmalar da mevcuttur (44). Ancak Billard ve ark.'larının elde ettiği bulgular, anestezi indüksiyonunda opioid olmaksızın hemodinamik yanıtın baskılanamayacağını bize açıkça göstermektedir (51). TTS fentanil ile ilgili çalışmalardan entübasyon skorlamasına dair bir değerlendirmeye ulaşamadık. Tüm bu çalışmalardan farklı olarak yapmış olduğumuz bu değerlendirmede TTS fentanilin entübasyon skorlarını daha olumlu etkilediği bulgusunu elde ettik. Ayrıca indüksiyonda titre edilerek hipnotik olarak vermiş olduğumuz propofolün, TTS uygulanan grupta daha az dozda olduğunu gözlemledik. Propofol tüketimindeki azalmayı minimum etkin kan düzeyine ulaşan fentanilin propofol ile aditif etkilişimine bağladık.

Entübasyon gibi önemli bir süreç olan ekstübasyon sırasında da, transdermal fentanilin farmakokinetik özelliğinin, değerlendirme kriterlerine olumlu etki yaptığını düşünmekteyiz. Çünkü ekstübasyon süreleri açısından her iki grup arasında fark bulunmasa da ekstübasyon kalitesi hesaba katıldığında TTS fentanilin daha iyi olduğunu gözlemledik.

Çalışmamız diğer araştırmalardan preoperatif döneme ek olarak intraoperatif ve postoperatif sürecin düzenlenmesi açısından da farklılıklar içermektedir (5-7, 44, 46, 47, 52). Bu çalışmalarda gruplara ya TTS fentanil yaması ya da plasebo yamalar

takılmıştır (6, 7, 44). Biz ise bir gruba TTS yama yapıştırırken diğer gruba intraoperatif opioid uygulaması ile standart geleneksel anestezi yöntemi uyguladık. Böylece analjezik gereksinimi bir grupta TTS fentanil ile diğer grupta iv opioid ile sağlanmıştır. Ayrıca Minville ve ark. operasyon sonrasında tüm gruplara HKA analjezi uygulamış ve böylece TTS fentanil+HKA ile plasebo yama+HKA karşılaştırmıştır (4). Bu ise TTS fentanilin tek başına postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini araştırmaktan ziyade HKA'ye ilaveten opioid tüketimine etkisinin araştırılmasına yol açmaktadır. Yani bu araştırmalar, TTS fentanilin güvenliği ve plaseboya oranla etkinliğini araştırmıştır. Bazı çalışmalar ise 75 ya da 100 µg.sa⁻¹'lik fentanil yamaları ile intravenöz fentanili karşılaştırırken, Siafaka ve ark. hasta kontrollü epidural analjezi ile TTS fentanil uygulamasını kombine etmiştir (5, 53, 54).

Bizim çalışmamız Minville ve ark.'larının (4) araştırmasına benzer şekilde doğrudan postoperatif dönemde HKA ile TTS fentanil uygulamasının postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek üzere düzenlenmiştir. Gerek bizim çalışmamız ve gerekse bahsedilen çalışma, temelde iki opioid analjeziğin (morfin ve fentanil) ve iki farklı analjezi tekniğinin (HKA ve TTS) klinik profilinin karşılaştırılmasıdır. Ancak burada intravenöz ve transdermal uygulamada fentanilin farklı farmakolojik özelliklere sahip olması sonucu belirleyen asıl unsurdur. Çünkü morfinden 100 kat daha güçlü olan fentanilin, intravenöz uygulamada hızla başlayan ve hızla sonlanan (20-30 dk) etkisi TTS uygulamasın yaklaşık 10 saatte başlamakta ve çıkarıldıktan 13 saate kadar sürmektedir (5, 33).

Ayrıca araştırmalar arasında, TTS fentanilin postoperatif dönemde çıkarılması bağlamında da bir standart bulunmamaktadır. Genellikle 24. ya da 72. saatte çıkarılmıştır (4, 6, 7, 44, 47-49). Bir çalışmada ise 25. saatte çıkarıldığı görülmektedir (5). VAS değerlerinin cerrahi sonrasında zamana göre değişimini inceleyen bir araştırma, ağrı şiddetinin zamanla azaldığını kanıtlamıştır (55). Başka bir araştırmada ise operasyon geçiren çoğu hastanın ilk 24 saatte şiddetli ağrı duyduğunu göstermiştir (56). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda TTS fentanil yamasının; postoperatif ağrının giderek azalan özellik göstermesi ve transdermal fentanilin çıkarıldıktan sonra bile 13 saat kadar minimum etkin plazma konsantrasyonunu sürdürmesi özelliklerine dayanarak, her iki grupta da yaklaşık

olarak benzer ağrı yönetimi sağlamak amacı ile, cerrahi sonrası 24. saatte çıkarılmasının uygun olacağını düşündük (5).

Transdermal fentanil tekniğini inceleyen araştırmalar, postoperatif dönemde hemodinami, analjezi, hasta konforu ve yan etkiler üzerine yoğunlaşmıştır (4, 6, 7, 44, 47, 52). Bu bağlamda postoperatif hemodinamik izlem önemli yer tutmaktadır. Opioidlerin kardiyovasküler sistemi baskılaması sonucunda tipik olarak hipotansiyon ve bradikardi görülmektedir (33). Bu yan etkiler ya müdahaleyi ya da opioid tedavisinin durdurulmasını gerekli hale getirebilmektedir. Bu nedenle postoperatif etkin ağrı tedavisinde, hemodinamik yakın izlem önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hemodinamik izleme dair veriler doğrudan belirtilip, gruplar arası karşılaştırılması yapılmamış olsa da, tedavi gerektiren hipotansiyon ya da bradikardinin görülmemesi nedeniyle her iki tekniğin de olumsuz hemodinamik etkisinin olmadığı sonucunu çıkarmaktayız (6, 7, 44, 47, 52). Biz Minville ve arkadaşların (4) çalışmasında olduğu gibi ilk 24 saat postoperatif hemodinamik ve sedasyon skorlarında bir fark bulamadık. Bu fizyolojik parametreleri objektif ağrı ölçümüyle değerlendirdiğimizde TTS fentanil ile HKA grupları arasında fark olmadığı kanısına vardık (Tablo 14-20).

Araştırmada kullandığımız opioidler, genel olarak sedatif etkiye sahiptir (33). Morfinden daha güçlü olan fentanil düşük dozda ($1-2 \mu\text{g.kg}^{-1}$) hafif sedatif etki gösterirken, yüksek dozda ($50-150 \mu\text{g.kg}^{-1}$) derin sedasyona yol açmaktadır (33). Siafaka ve ark. yapmış olduğu bir araştırmada, toplam $55,8 \pm 22 \mu\text{g.saat}^{-1}$ dozda fentanilin intravenöz verilmesinin minimum etkin konsantrasyonu sağladığını kanıtlamıştır (5). Siafaka ve ark. $50 \mu\text{g}'$ lık fentanil yamasının ortalama 11,3 saatte minimum etkin konsantrasyona ulaştığını belirtmiştir (5). Bu araştırmalardan elde edilen sonuçlar bize $50 \mu\text{g.saat}^{-1}$ 'lık TTS fentanil yamasının sedasyon için gerekli plazma düzeyini idame ettireceğini düşündürmektedir. Bu nedenle sedasyon düzeyinin takibi, hem oluşabilecek olumsuz sonuçları belirlemek hem de hasta konforu hakkında dolaylı olarak bilgi sağlamaktadır. Fakat araştırmalarda sedasyon değerlendirilmesi açısından da değişiklikler görülmektedir. Bazı çalışmalar, 3 nokta sedasyon skalasını (0: uyanık-oryante, 1: uykulu-oryante, 2: uykulu-dezoryante) kullanmıştır (44, 52). Diğer yandan Sevarino ve ark. 2 farklı araştırmada 5 düzeyden

oluşan skala (1: uyanık-oryante-konuşuyor, 2: uykulu-oryante-konuşuyor, 3: uykulu-oryante-konuşamıyor, 4: çok uykulu-dezoryante, 5: stupor-dezoryante) kullanmıştır (6, 7). Bizim çalışmamızda ise Minville ve ark. gibi RSS kullanılmıştır (4). Farklı sedasyon skorlama sistemleri kullanılsa da, bir çalışma dışında gruplar arasında fark gözlenmemiştir (4, 6, 7, 44, 47). Sadece Siafaka ve ark. RSS'den üretilen bir sedasyon sistemi ile yaptıkları değerlendirme sonucunda, epidural analjezi+TTS fentanil yaması uygulanan grupta epidural analjezi+plasebo yaması uygulanan gruptan daha yüksek değerler gözlemiştir (5). Ayrıca bu çalışmada yapılan kan analizleri sonucu sedasyon skoru ile fentanil plazma düzeylerinin arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (5).

Yaptığımız çalışmada ise, postoperatif analjezi teknikleri açısından benzerlik bulunan Minville ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu olarak, TTS fentanil grubu ile morfin uygulanan HKA grubu arasında postoperatif dönemde ölçülen sedasyon değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı sonucuna ulaştık (Tablo 20).

Ağrı değerlendirme yöntemleri arasında bulunan ve sıklıkla kullanılan VAS değerleri, opioidlerin prototipi olan morfin gereksinimi ile korelasyon göstermektedir. Ancak bu korelasyon VAS -zaman arasındaki ilişki gibi çizgisel olmayıp, sigmoidal özellik göstermektedir. Aubrun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; başlangıç VAS değeri ile morfin tüketimi arasında zayıf bir korelasyonun olduğu, sonraki süreçte morfin tüketiminin VAS değeri ile çizgisel değil sigmoidal artış gösterdiği, VAS 62 değerinden sonra morfin tüketim ivmesinin arttığı, VAS 80 değerinden sonra bu ivmenin azaldığı sonuçlarına ulaşılmıştır (55). Diğer yandan Siafaka ve arkadaşlarının araştırmasında fentanil plazma konsantrasyonu ile VAS değeri arasında ters bir korelasyonun olduğu görülmüştür (5).

Yapılan çalışmalar sonucunda gerek istirahat gerekse hareket VAS değerleri, çoğunlukla TTS fentanil uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (4, 7, 44). Sandler ve ark. ise gruplar arasında fark gözlememiştir (52). Sevarino ve ark. istirahat VAS değerleri açısından fark gözlemezken, hareket VAS değerlerinde TTS fentanil grubu lehine sonuç elde etmiştir (7). Bu çalışmaların aksine doğrudan TTS fentanil ile HKA'yi karşılaştıran Minville ve ark. TTS fentanil grubunda VAS değerlerinin daha düşük olduğunu ve dolayısıyla daha etkili olduğunu göstermiştir

(4). Ancak bu çalışmada destekleyici ajan olarak morfin kullanılmış olması VAS değerlerinin daha düşük olmasına neden olmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmada gruplar arasında postoperatif dönemde hem istirahat hem de hareket halinde ölçülen VAS değerlerini karşılaştırdık. TTS fentanil grubunda preoperatif 10 saat öncesinden yapıştırılan yama sayesinde postoperatif 30. dakika da ortalama istirahat VAS, 4,70 olarak ölçülürken, HKA grubunda hastaların bilinci açıldıktan sonra bolus idamesi başladığı için, ortalama istirahat VAS düzeyleri 6.15 olarak değerlendirildi. TTS fentanil grubunun istirahatteki ağrısı 60. ve 90. dakikalarda kabul edilebilir ağrı eşiğinin altında olduğunu ($VAS < 4$) ve farkın azaldığını, 2. saatte ve sonrasında ise HKA grubunun analjezi düzeyinin ($VAS \leq 3$) daha iyi olduğunu gözlemledik. Postoperatif hareketliken ölçülen ağrı skorlarına bakıldığında; 30., 60. ve 90. dakikalarda TTS fentanil grubunda daha düşük olduğu görülürken, 2. saatte ve sonrasında TTS fentanil grubunda kabul edilebilir düzeylerin ($VAS \geq 4$) üzerindeydi. İstatistiksel analiz sonucunda 2. saatten sonra yapılan değerlendirmelerde grup HKA'da her iki VAS değerlerinin (istirahat ve hareket) grup TF'den daha düşük olduğunu gördük. Böylelikle TTS fentanil grubunda analjezinin sağlandığını, fakat yeterli olmadığını söyleyebiliriz (Tablo-21-22).

Preoperatif dönemde TTS fentanile ve postoperatif dönemde hem TTS fentanile hem de intravenöz morfine bağlı gözlediğimiz tipik opioid yan etkilerini postoperatif dönemde her iki grupta da gözlemledik (57). TTS fentanile bağlı oluşan yan etkiler, genellikle gastrointestinal, nörolojik, solunumsal ve diğerleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır (40). Oluşma sıklığına göre daha çok bulantı, kusma, kabızlık, somnolans ve konfüzyon görülmektedir (40). Solunum sistemi ile ilgili olan dispne gibi yan etkiler ise %3-10 civarında görülmektedir. Ancak bu etkiler genellikle fentanil yamasının çıkarılmasına yol açmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisi için yapılan araştırmalarda, solunum depresyonu ile alakalı kesin bir tanım bulunmamasına rağmen genellikle 5 dakikadan uzun süren < 8 /dk solunum frekansı şeklinde kabul görmüştür (5). Bununla birlikte bazı araştırmalarda periferik oksijen saturasyonunun %90'ın altında olması da kullanılan diğer bir kriterdir (47).

Grond ve arkadaşlarının postoperatif TTS fentanil uygulamasını içeren bir incelemesinde, solunum depresyonu %0-30 arasında değişmektedir (36). Yüksek insidansa sahip çalışmalarda TTS fentanil operasyondan 0, 1 ve 2 saat önce uygulansa da bunlar arasında istatistiksel bir değerlendirme yapılmamıştır (36). Yine aynı incelemede bulantı-kusma (%1-90), deri reaksiyonları (%0-62) ve nörolojik yan etkiler (%0-80) gözlenmiştir. Bu incelemede de solunum depresyonu diğer yan etkilere oranla daha az görülmektedir (36). Başka çalışmalar da bu insidansı destekler niteliktedir (6, 7, 44, 47). Bununla birlikte solunum depresyonunun olmadığı çalışmalar da yayınlanmıştır (4, 45, 58).

Postoperatif dönemde yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamayan çalışmalar bulunmaktadır (4, 6, 7, 45, 52). Ancak bu çalışmalar yukarıda bahsettiğimiz doğrultuda genellikle TTS+HKA ile plasebo+HKA uygulanan grupları karşılaştırmaktadır. Bunlardan sadece bir tanesi bizim çalışmamız gibi postoperatif dönemde TTS fentanil ile HKA'yi karşılaştırmaktadır (4). Bunların dışında Sifaka ve ark. lokal eritemin, Ketene ve ark. bulantının, Miguel ve ark.'sa solunum depresyonunun TTS fentanil uygulanan grupta fazla görüldüğünü savunmuşlardır (5, 44, 47).

Bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre; her iki grupta da opioide bağlı tipik yan etkiler görülmüştür; ancak yan etkiler açısından gruplar arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda postoperatif bulantı Grup TF'de % 0-25, Grup HKA'de % 0-30, kusma Grup TF'de % 0-20, Grup HKA'de % 0-25, kaşıntı Grup TF'de % 10, Grup HKA'de % 10-15 arasında görünmektedir. Gruplar postoperatif yan etkileri bakımından değerlendirildiğinde bulguların benzer olması belli bir düzeyde analjezi sağlandığını düşündürdü.

Araştırmalarda, analjezinin yeterli olmadığı durumlarda, kurtarma amacıyla her iki grubun hastalarına sıklıkla morfin uygulanmış olsa da intravenöz tramadol veren araştırma da bulunmaktadır (44). İlave opioid gereksinimi, TTS fentanil grubunda daha az meydana gelmiştir (4, 6, 7, 44, 47, 52).

Her iki grupta da postoperatif olarak sistemik ajanların kullanılması gözden kaçırılabilir aşırı doza bağlı solunum depresyonuna neden olmaktadır. Bundan dolayı TTS fentanil grubunda destek analjezik olarak NSAI asetominofen gerektiğinde 4 saatten az olmamak koşuluyla tekrarlayan dozlarına kullanmamıza karşın, HKA'de 4 saatlik morfin limiti 25 mg olmasından dolayı destek ilaca gerek olmadı. Literatürde hem TTS fentanil kullanıp, hemde destek ajan olarak morfini tercih eden ve farkında olmadan ilaç doz aşımına bağlı solunum depresyonu görülen çalışmalarla karşılaştık (6-7).

Hasta kontrollü analjezi ile transdermal opioid uygulamasının farklı teknikler olması; tedavi etkinliği, uygulanabilirliği ve hasta uyumu açısından hasta konforunun da hesaba katılmasını gerektirmektedir. Hasta konforunu analiz etmek için Ketene ve ark. 4 düzeyli, Miguel ve ark. ise 6 düzeyli bir skorlama sistemi kullanmıştır (44, 47). Ketene ve ark. postoperatif dönemde her hastaya uygulanan, TTS fentanil ve plasebo yama grupları arasında, TTS fentanil grubunun çok iyi düzeyde hasta memnuniyetine sahip olduklarını göstermiştir (44). Miguel ve ark. ise TTS fentanil ve plasebo yama uygulanan hastalar arasında hasta konforu açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir (47). Yapmış olduğumuz çalışmada ise grup HKA'de postoperatif analjeziyi 14 hasta mükemmel, 5 hasta iyi olarak değerlendirmiş toplamda %95'inde analjezi sağlanılarak başarı elde edilirken, TTS fentanil grubunda ise 1 hasta mükemmel, 8 hasta iyi, 10 hasta orta; toplam %95 kabul edilebilir analjezi düzeyi sağlandığını söyleyebiliriz. Bu değerlendirmeye göre TTS fentanilin İV morfin ile postoperatif analjeziden daha zayıf olduğunu görüyoruz. Daha önce HKA ile TTS fentanilin kombine çalışmaları olmasına rağmen (4) bizim çalışmamız HKA'nin TTS'ye göre hasta açısından daha konforlu olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

SONUÇ

Günümüzde, birçok analjezik ilacın ve analjezi tekniğinin uygulanmasına rağmen postoperatif ağrı tedavisi alanında araştırma ve tartışmalar devam etmektedir. Bu bağlamda uygulanması kolay ve noninvaziv bir işlem olan transdermal fentanil yamasının postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini araştırmak amacıyla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde yapılan bu çalışmamızda; çalışmaya 26'sı erkek (%65), 14'ü ise kadın (%35), ortopedik cerrahi geçirecek toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre;

- 1- Preoperatif yan etkiler (bulantı ve kusma), kontroldeki hemodinamik parametreler (sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, kalp hızı) Grup TF'de Grup HKA'dan istatistiksel olarak daha yüksek idi.
- 2- İndüksiyondan önce, entübasyondan sonra ve ekstübasyondaki hemodinamik parametreler ile propofol tüketimi Grup TF'de Grup HKA'dan istatistiksel olarak daha düşük idi. Bu bulgu Grup TF'nin anesteziye katkısını gösteriyordu.
- 3- Entübasyon skoru Grup TF'de Grup HKA'dan daha iyi idi.
- 4- Hasta konforu ile hareket ve istirahat VAS, postoperatif 2. saatten sonra Grup HKA'da Grup TF'den daha iyi idi.
- 5- Preoperatif VAS, intraoperatif periferik arteriyel oksijen saturasyonu, hemodinamik parametreler ve solunum sayısı, postoperatif yan etkiler ve hemodinamik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç olarak; transdermal fentanilin daha iyi entübasyon ve ekstübasyon koşulları sağladığı, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik izlem açısından transdermal fentanil ile HKA arasında anlamlı bir fark görülmediği ancak postoperatif dönemde istirahat ile hareket VAS ve hasta konforu bağlamında iv morfin ile hasta kontrollü analjezinin transdermal fentanile oranla daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ÖZET

Ağrılı ortopedik hastalarda preoperatif transdermal fentalinin anestezi ve postoperatif analjezi üzerine etkilerinin araştırılması

Dr. Seher İlhan

Günümüzde, postoperatif ağrı tedavisi yönetimi için birçok analjezik ilaç ve teknik uygulanıyor olmasına rağmen, bu konuda araştırma ve tartışmalar devam etmektedir. Transdermal fentanil yaması, hastaya uygulaması kolay ve noninvaziv olan bir alternatif yöntemdir. Bu nedenle, çalışmamızda transdermal fentanil yaması uygulamanın postoperatif ağrı tedavisi yönetiminde etkili ve kabul edilebilir olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Bu prospektif randomize çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra, Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ameliyathanesi'nde Temmuz 2010– Aralık 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Risk sınıflaması ASA I-II-III olan, yaşları 20-65 arasında ortopedik cerrahi geçirmiş olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hiçbir hastaya premedikasyon verilmedi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup TF'ye (n=20) operasyondan 10 saat önce transdermal fentanil yaması (50 µg.saat⁻¹) uygulandı ve operasyondan 24 saat sonra çıkarıldı. Grup HKA'ya (n=20) postoperatif olarak iv morfin ile hasta kontrollü analjezi uygulandı. Hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmadı. Her gruba geleneksel desfluran ile inhalasyon anestezisi uygulandı. Grup TF ve Grup HKA perioperatif dönemde klinik olarak gözlemlendi. Hemodinamik parametreler, entübasyon, ekstübasyon, Ramsey sedasyon (RSS) ve görsel ağrı skorları (VAS) ve yan etkiler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak kaydedildi. Aynı zamanda, ilave analjezik tüketimi ve hasta konforu skalası da kaydedildi.

Elde edilen bulgulara göre; preoperatif yan etkiler (bulantı ve kusma), kontroldeki hemodinamik parametreler (sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, kalp hızı) Grup TF'de Grup HKA'dan istatistiksel olarak daha yüksek idi (p<0,05); induksiyondan önce, entübasyondan sonra ve ekstübasyondaki hemodinamik parametreler ile propofol tüketimi Grup TF'de Grup HKA'dan istatistiksel olarak

daha düşük idi ($p<0,01$); entübasyon skoru Grup TF'de Grup HKA'dan daha iyi idi ($p<0,01$); hasta konforu ile hareket ve istirahat VAS, postoperatif 2. saatten sonra Grup HKA'da Grup TF'den daha iyi idi ($p<0,01$); preoperatif VAS, intraoperatif periferik arteriyel oksijen saturasyonu, hemodinamik parametreler ve solunum sayısı, postoperatif yan etkiler ve hemodinamik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç olarak; TTS fentanilin daha iyi entübasyon ve ekstübasyon koşulları sağladığı, ancak postoperatif dönemde VAS ve hasta konforu bağlamında iv morfin ile hasta kontrollü analjezinin transdermal fentanile oranla daha etkili olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

The research of effects of preoperative transdermal fentanyl on anesthesia and postoperative analgesia in the painful orthopaedic patients.

Dr. Seher İlhan

Recently, in spite of many analgesic drugs and techniques are being applied for postoperative pain management, research and controversies continue in this subject. Transdermal fentanyl patch is an alternative method that is a noninvasive and easy for receiving to the patients. Because of this reason, in our study, we aimed to show whether application of transdermal fentanyl patch is effective and acceptable in postoperative pain management or not.

This prospective randomized study was performed in Operating Room of Research and Training Center of Pamukkale University between July 2010 and December 2010. 40 patients whose risk classification was ASA I-II-III and age was between 20-65 years and who underwent orthopaedics surgery were included the study. None of the patients were premedicated. Patients were randomly divided into two groups. Group TF (n=20) was transdermally received fentanyl patch (50 µg.saat⁻¹) 10 hours before the operation and removed 24 hours after the operation. Group HKA (n=20) was received iv morphine for patient-controlled analgesia postoperatively. None of the patients were premedicated. Conventional inhalation anesthesia with desflurane was applied to the each groups. Group TF and Group HKA were clinically observed by monitoring in the perioperative period. Hemodynamical parameters, intubation, extubation, Ramsey sedation (RSS) and visual analogue pain scores (VAS) and side effects were enrolled preoperatively, intraoperatively and postoperatively. And also, additional analgesic consumption and patient comfort scores were noted.

According to the results; preoperative side effects (nausea and vomiting), hemodynamical parameters (systolic, diastolic, and mean blood pressure, heart rate) at control were statistically significantly higher at Group TF than Group HKA

($p < 0,05$); hemodynamical parameters before induction, after intubation and at extubation, with propofol consumption were lesser at Group TF than Group HKA ($p < 0,01$); intubation score was better at Group TF than Group HKA ($p < 0,01$); patient comfort with VAS at ambulation and rest were better at Group HKA than Group TF after the second hour postoperatively ($p < 0,01$); there was no statistically difference at preoperative visual analogue scores, intraoperative peripheral arterial O₂ saturation, hemodynamical parameters and respiratory rate, postoperative side effects and hemodynamical parameters between the two groups.

In conclusion; we estimated that TTS fentanyl has been provided better intubation and extubation conditions but patient-controlled analgesia with iv morphine has been more effective than transdermally fentanyl according to VAS and patient comfort in the postoperative period.

KAYNAKLAR

1. Loeser JD. The current issues in pain management. In: Roenn JH, Paice JA, Preedor, editors. *Current Diagnosis and Treatment of Pain*. Chicago: Mc Graw Hill, 2006; 1-10.
2. Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel G et al. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth* 2003; 50: 328-332.
3. Medication safety: PCA pump programming errors continue to cause fatal overinfusions. *Health Devices* 2002; 31: 342-346.
4. Minville V, Lubrano V, Bounes V, Pianezza A, Gris C. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: patient-controlled analgesia versus transdermal fentanyl patch. *J Clin Anesth* 2008; 20: 280–283.
5. Sifaka I, Rellia P, Argyra E, Iakovidou N. Pharmacokinetic profile and efficacy of a fentanyl transdermal delivery system for acute postoperative pain after intra-abdominal gynecologic surgery for cancer. *World Institute of Pain* 2004; 4: 98–104.
6. Sevarino FB, Paige D, Sinatra RS, Silverman DG. Postoperative analgesia with parenteral opioids: Does continuous delivery utilizing a transdermal opioid preparation affect analgesic efficacy or patient safety? *J Clin Anesth* 1997; 9: 173-178.
7. Sevarino FB, Naulty S, Sinatra RS. Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1992; 77(3): 463-466.
8. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70: 928-934.

9. Merskey H, Bogduk N. IASP Pain Terminology. www.iasp-pain.org/ 20 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
10. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Pain Management. Washington 2001: 16-26.
11. Alkaya F, Keçik Y. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi, kronik ağrıda hasta değerlendirilmesi, ağrı ölçüm yöntemleri. Editörler: Özatamer O, Batislam Y, Özgencil GE, Alkaya F. Anestezi Güncel Konular II. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi, 2010. 439-456.
12. GÜldoğuş F. Ağrı algılama ve iletimi. OMÜ Tıp Dergisi 2005; 22: 15-18.
13. Jovey RD. Accreditation pain standard: making it happen! The Canadian Pain Society 2005.
14. Younger J, McCue R, Mackey S. Pain Outcomes: A Brief Review of Instruments and Techniques. Curr Pain Headache Rep 2009; 13: 39-43.
15. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Ağrı. İstanbul. Logos Yayıncılık, 2004. 922-936.
16. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (TARD). Anestezi Uygulama Kılavuzları: Postoperatif Ağrı Tedavisi 2006.
17. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Pain Management. Washington 2001: 309-328.
18. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: From Description to Measurement. Anesthesiology 2005; 103: 199-202.
19. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg 2004; 389: 237-243.

20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Ağrı tedavisi. Editörler: Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Ankara. Güneş Kitabevi, 2004; 309-358.
21. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol 1997; 14: 2-31.
22. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and Functional Neuroanatomy of Pain Perception. J Clin Neurophysiol 2000; 17: 592-603.
23. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. Yale J Biol Med 2010; 83: 11-25.
24. McHugh JM, McHugh WB. Pain: Neuroanatomy, chemical mediators and clinical implications. AACN Adv Crit Care 2000; 11: 168-178.
25. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2004; 100: 1573–1581.
26. Akkaya T, Özkan D. Chronic post-surgical pain. Ağrı 2009; 21: 1-9.
27. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. Editör: Serdar Erdine. Ağrı Tedavisi El Kitabı. İstanbul. Güneş Kitabevi, 2006: 13-30.
28. Gülücü C, Aşık İ. Hasta kontrollü analjezi yöntemleri. Editörler: Özatamer O, Batislam Y, Özgencil GE, Alkaya F. Anesteziye Güncel Konular II. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi, 2010. 457-476.
29. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD editor. Miller's Anesthesia. Philadelphia. Elsevier 2005: 2729-2762.
30. Momeni M, Crucitti M, Kock MD. Patient-Controlled analgesia in the management of postoperative pain. Drugs 2006; 66: 2321-2337.

31. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 44-61.
32. Schein JR, Hicks RW, Nelson WW, Sikirica V, Doyle DJ. Patient-controlled analgesia-related medication errors in the postoperative period causes and prevention. *Drug Safety* 2009; 32: 549-559.
33. Calvey TN, Williams NE. Analgesic drugs. In: *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*. Calvey TN, Williams NE, editors. Oxford. Blackwell Publishing 2008: 195-226.
34. Etches RC. Respiratory depression associated with patientcontrolled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anesth* 1994; 41: 125-132.
35. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* 1991; 266: 1947-1952.
36. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89.
37. Roy SS, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm Res* 1989; 6: 825-832.
38. Roy SS, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990; 7: 842-847.
39. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999-2010.
40. Muijsers RBR, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61: 2289-2307.

41. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, et al. The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain: a double-blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain* 1990; 40: 21-28.
42. SinatraR, Chung KS, Silverman DG, Brull SJ, Chung J et al. An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient-controlled analgesia (PCA) or PCA plus basal infusion in postcesarean-delivery patients. *Anesthesiology* 1989; 71: 502-507.
43. Klepstad P. Genetic variability and opioid efficacy. *Cur Anaesth Crit Care* 2007; 18: 149-156.
44. Ketene A, Köse MF, Şekerci S, Hergüner A, Oral H, Dede H. Postoperatif ağrıda transdermal fentanil kullanımı. *Ankara Üniv Dikimevi Sağ Hiz Mes Yük Der* 2004; 2: 9-16.
45. Lehmann KA, Einhoff C, Eberlein HJ, Nagel R. Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations. A randomized double-blind comparison with placebo using intravenous patient-controlled analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 17-21.
46. Lehmann LJ, DeSio JM, Radvany T et al. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997; 22: 24-28.
47. Miguel R, Joel K, Douglas R, Peter S et al. Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system: a multicenter trial. *Anesthesiology* 1995; 83: 470-477.
48. [Gourlay GK](#), [Kowalski SR](#), [Plummer JL](#), [Cherry DA](#), [Gaukroger P](#), [Cousins MJ](#). The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. [Pain](#) 1989; 37(2): 193-202.

49. [Caplan RA](#), [Ready LB](#), [Oden RV](#), [Matsen FA](#), [Nessly ML](#), [Olsson GL](#). Transdermal fentanyl for postoperative pain management. A double-blind placebo study. [JAMA](#) 1989; 261: 1036-1039.
50. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopedic pain- effect of opiate premedication and local anaesthetic block. *Pain* 1988; 33: 291-295.
51. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR. Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology* 1994; 81: 1384-1393.
52. Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friedlander M et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994; 81: 1169-1180.
53. Duthie DJR, Roebottom DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 614-618.
54. Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentabyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate iv and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988; 60: 608-613.
55. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003; 98: 1415-1421.
56. De Menezes Couceiro T, Valenca MM, Lima LC, de Menezes TC, Raposo MCF. Prevalance and influence of gender, age and type of surgery on postoperative pain. *Rev Bras Anesth* 2009; 59: 314-320.

57. Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2008; 107:1384 –1389.

58. Barrera E, Fernandez-Galinski S, Escolano F, Puig M. Postoperative analgesia induced by transdermal fentanyl in dorsal and lumbar spine arthrodesis. *Eur J Pain* (poster sessions) 2009; 13: 191-192.