



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**POSTOPERATİF DÖNEMDE KULLANILAN  
ANALJEZİK TEDAVİLERİN GLİSEMİK KONTROL  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**Dr. Cihan GÜLER**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**

**Uzmanlık Tezi**

**İSTANBUL -2017**



**T. C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**  
**Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Veysel ERDEN**

**POSTOPERATİF DÖNEMDE KULLANILAN**  
**ANALJEZİK TEDAVİLERİN GLİSEMİK KONTROL**  
**ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF**  
**ANALİZİ**

**Dr. Cihan GÜLER**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Veysel ERDEN**

**İSTANBUL -2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetiştirilebilmem için bilgi ve deneyimlerini sabrı ve ilgisi ile birleştiren, her zaman desteğini hissettiğim, asistanı olmaktan gurur, onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer tez hocam ve şefim Doç. Dr. Veysel ERDEN 'e,

Beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği başasistan ve uzmanlarına,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm doktor arkadaşlarıma, ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Bugüne kadar varlıklarıyla bana hep destek olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme, arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgi ve ilgisini bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim Dr. Sena GÜLER'e

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla

İSTANBUL/2017

Cihan GÜLER

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>1-GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. AĞRI.....	3
2.1.1 Ağrının tanımı .....	3
2.1.2. Ağrının sınıflandırılması .....	3
2.1.3. Ağrının Teorileri .....	5
2.1.4. Ağrının Nörofizyolojisi, İletimi ve Algılanması .....	7
2.1.5. Ağrı Reseptörleri (Nosiseptörler).....	8
2.2. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ ve ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	9
2.3. POSTOPERATİF AĞRI.....	11
2.3.1. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri.....	12
2.3.2. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) .....	13
2.3.3. Lokal Anestezikler .....	14
2.3.3. Tramadol .....	17
2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ .....	19
2. 5. GLİSEMİK KONTROL ve ÖNEMİ.....	21
2. 5.1. Hipoglisemi.....	22
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>35</b>

## KISALTMALAR

NRS:	Sayısal derecelendirme ölçeği (Numerical Rating Scale)
MPQ :	McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire)
DPQ :	Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire)
MPAC:	Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card)
PPP:	Ağrı algılama profili (pain perception profile)
CMM:	Karşıt yöntem karşılaştırması (cross-modality matching)
TARD:	Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
HKA:	Hasta kontrollü analjezi
NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
COX:	Siklooksijenaz
İV:	İntravenöz
İM:	İntramusküler
SG:	Substansia Gelatinosa
T:	Transmission
FDA:	Food and Drug Administration
DM:	Diyabetes Mellitus
OAD:	Oral antidiyabetik

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

**Sayfa No:**

<b>Şekil 1.</b> Görsel Analog Ölçeği .....	10
<b>Şekil 2.</b> Sayısal Değerlendirme Skalası .....	10
<b>Şekil 3.</b> Tramadolün kimyasal yapısı.....	18
<b>Şekil 4.</b> Kan şekeri değerlerinin ölçüm zamanına göre değişimi.....	30

## TABLÖLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Demografik veriler .....	27
<b>Tablo 2.</b> Diyabetes mellitus ve ilaç kullanımı durumu .....	28
<b>Tablo 3.</b> Kan şekeri ölçümlerinin zamana göre değişimi .....	28

## ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde 2015-2016 yıllarında elektif koşullarda cerrahi operasyon geçiren ve ASA I-III olan hastalara uygulanan rutin postoperatif ağrı tedavi protokollerinin hastaların glisemik kontrolleri üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını geriye dönük olarak değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** 01.11.2015 ile 31.07.2016 tarihleri arasında hastanemizin tüm ameliyathanelerinde elektif cerrahi operasyon geçirmiş hastaların dosya kayıtları ve ağrı takip formları geriye dönük olarak taranarak pre-operatif ve post-operatif dönemde kan şekeri takibi yapılan, post-operatif dönemde analjezik tedavi uygulamaları yapılan, ASA skoru I-II-III olan ve 18-80 yaş arasındaki 120 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar üç gruba ayrıldı; aralıklı puşe tramadol tedavisi uygulananlar Grup 1, sürekli İV infüzyon tramadol ile HKA uygulananlar Grup 2, İV parasetamol tedavisi alanlar Grup 3 olarak adlandırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların geriye dönük taranan verilerinden VKI, preoperatif açlık süresi, ek hastalıkları, kan şekeri ölçümleri (ameliyata alınmadan önce yapılan son ölçüm ve postoperatif dönemde yapılan 3 ölçüm), postoperatif 24 saatlik süreç içerisinde uygulanan analjezik türü, toplam dozu ve uygulama sıklığı kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik veriler, ASA skorları ve preoperatif açlık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç kullanım yüzdesi, DM varlığı, OAD kullanımı, insülin kullanımı oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,025$   $p=0,024$   $p=0,007$   $p=0,020$ ). Gruplar arasında preoperatif kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,089$ ). Takip süresince yapılan kan şekeri ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,020$   $p=0,045$   $p=0,004$ ). Yapılan üç ölçümde de Grup 3' teki kan şekeri ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,005$   $p=0,023$   $p=0,002$ ). Gruplarda yapılan takipteki 1, 2 ve 3.



ölçüm kan şekeri değerlerinde DM' a bağlı olarak farklılık bulunmadı ( $p=0,832$ ,  $p=0,789$ ,  $p=0,131$ ). Grup 1 ve 2' de 3. ölçümde 2. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmesine rağmen Grup 3' de anlamlı bir düşüş görülmedi ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,015$ ).

**Sonuç:** Postoperatif dönemde kullanılan analjezik tedavilerden tramadolün kan şekeri ortalamalarını düşürebileceğini belirledik.

**Anahtar kelimeler:** Postoperatif analjezi, tramadol, hipoglisemi.

## ABSTRACT

**Object:** We aimed to evaluate whether routine postoperative pain treatment protocols have any effect on the glycemic control of patients who had ASA scores I-III and underwent elective surgery between 2015-2016 retrospectively, in our clinic.

**Materials & Methods:** We assessed all medical and pain management records of patients underwent elective surgery. Then, 120 patients were chosen between the ages 18 and 80, who had ASA scores I-III, blood glucose follow-up both preoperatively and postoperatively, and received analgesic treatment postoperatively. All recorded data was evaluated retrospectively. Patients were divided in 3 groups: patients given bolus tramadol intermittently as Group 1, continuous intravenous infusion of tramadol with patients control analgesia as Group 2, intravenous paracetamol as Group 3. Body mass index, preoperative fasting time, comorbidities, blood glucose follow-up (the last measurement immediately before surgery and 3 measurements postoperatively), and total dose, administration interval, type of the analgesics given in 24 hours postoperatively were recorded from the data of patients included in the study retrospectively.

**Result:** There was no statistically significant difference in demographic features, ASA scores and preoperative fasting time between groups. There was statistically significant difference in percentage of drug use, presence of diabetes mellitus, use of oral antidiabetic drugs and insulin ( $p=0,025$   $p=0,024$   $p=0,007$   $p=0,020$ ). There was no statistically significant difference in mean preoperative blood glucose level ( $p=0,089$ ). There was statistically significant difference in blood glucose levels measured during follow-up between groups ( $p=0,020$   $p=0,045$   $p=0,004$ ). Mean blood glucose level in Group 3 was found significantly higher than Group 1 in all three measurements ( $p=0,005$   $p=0,023$   $p=0,002$ ). ( $p=0,832$ ,  $p=0,789$ ,  $p=0,131$ ). There was no difference in blood glucose levels during follow-up according to presence of

diabetes mellitus ( $p=0,832$ ,  $p=0,789$ ,  $p=0,131$ ). Although there was significant decrease in third measurement compared with second measurement during follow-up in Group 1 and Group 2, there was no significant decrease in Group 3 ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,015$ ).

**Conclusion:** We found that postoperative tramadol administration may decrease mean blood glucose level.

**Keywords:** Postoperative analgesia, tramadol, hypoglycemia

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı tedavisi, gelişen teknoloji ve artan ilaç seçeneğine rağmen hekimler için oldukça zorlayıcı bir süreçtir. Uygulanan tedavilere karşın çok sayıda hasta ameliyat sonrasında ağrılarının devam ettiğini bildirmektedir. Ağrının birçok yerde farklı biçimlerde yapılmış tanımları bulunmakla beraber, günümüzde en sık kullanılan tanımı “Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP - International Association for the Study of Pain)” tarafından yapılmıştır. Buna göre; ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoriyal, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şekli oluşudur (1). Ağrının karakteri kişiden kişiye değişir ve kişilerin cinsiyet, din, dil, ırk, sosyokültürel çevre gibi birçok özelliği ağrı eşliğini, dolayısıyla da ağrılı uyarana tepkiyi belirler.

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, zamanla ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut patolojik bir durumdur. Postoperatif dönemde ağrı kontrolünün yeterince sağlanamaması, başta atelektazi olmak üzere birçok postoperatif pulmoner komplikasyon, anksiyete, uykusuzluk, hareketin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar ve kas atrofilerine yol açabilir (2). Postoperatif ağrının kontrol altına alınması, psikolojik durumun düzeltilmesi, aynı zamanda hastanın ameliyat sonrası konforun sağlanması ağrının solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve iskelet-kas sistemindeki olumsuz etkilerini önleme

gereksiniminden kaynaklanmaktadır (3). Postoperatif dönemde ağrı tedavisinde esas olarak opioid analjezikler, non-opioid analjezikler ve lokal anestezipler kullanılmaktadır. Opioid analjezikler postoperatif ağrı tedavisinin temelini oluşturmalarına ve yüksek düzey etkinliklerine karşın, bağımlılık riski, ileri derece sedasyon, solunum depresyonu, kaşıntı, üriner retansiyon, bulantı-kusma, konstipasyon, ileus gibi yan etkilerinden dolayı uygun dozda kullanılamamaktadırlar (4). Bunların dışında en yaygın kullanılan opioid analjeziklerden biri olan tramadolün bazı vaka sunumlarında bildirilen şiddetli hipoglisemi gibi nadir komplikasyonları kullanım sıklığının sorgulanmasına yol açmıştır (5).

Bahsedilen bu yan etki profilinden yola çıkarak kliniğimizde 2015-2016 yıllarında elektif koşullarda cerrahi operasyon geçiren ve ASA I-III olan hastalara uygulanan rutin postoperatif ağrı tedavi protokollerinin hastaların glisemik kontrolleri üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını geriye dönük olarak postoperatif ağrı takip formlarına ve hasta dosyalarına bakarak değerlendirildi ve uygulanan tedavilerin kan şekeri regülasyonu üzerindeki etkilerinin retrospektif analizi yapıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. AĞRI**

#### **2. 1. 1. Ağrının tanımı**

Ağrı çeşitli uyarılara karşı ortaya çıkan duyusal ve duygusal bir deneyimdir. Ağrı bir algılama, duyum ve davranış şeklidir (6). Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır. Bütün dünyanın kabul ettiği ağrı tanımını Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi şu şekilde yapmıştır; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoriyal, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şekli oluşudur (7).

#### **2. 1. 2. Ağrının sınıflandırılması**

Süresine göre ağrı; akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut ağrı; hastalık yada travmaya bağlı doku hasarından kaynaklanan ve nosiseptörler yoluyla iletilen, genellikle lokalize, kendini sınırlayan, keskin karakterli ve patoloji ortadan kalmadan geçmeyen biyolojik bir semptomdur (8). Kronik ağrı; ağrının beklenen iyileşme süresinden yada başlangıç aşamasının üzerinden 3 ile 6 aylık bir zaman dilimi geçmesi gerekir (9). Bunun dışında bireylerin günlük aktivitelerini etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete bozukluğu, yeme

bozukluğu gibi etkileri bulunmaktadır (10). Kronik ağrının en sık rastlanan çeşitleri arasında; kas-iskelet sistemi bozuklukları, kronik visseral bozukluklar, periferik sinirler, sinir kökleri veya dorsal sinir kökü ganglionundaki lezyonlar, santral sinir sistemi lezyonları ve sinir sistemini invaze eden kanserler bulunmaktadır.

Nörofizyolojik mekanizmasına göre; nosiseptif, somatik, visseral, nöropatik (nonnosiseptif), sempatik ve psikojenik ağrı olarak sınıflandırılabilir.

- Nosiseptif ağrı: Fizyopatolojik bazı olayların ve süreçlerin nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır.
- Somatik ağrı yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır (10, 11).
  - Yüzeysel somatik ağrı: Cilt, subkütanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize, keskin, batma, oyulma veya yanma tarzında olan ağrıdır (10, 11).
  - Derin somatik ağrı: Kas, tendon, eklem veya kemiklerden kaynaklanan künt, sızlama kalitesinde ve daha az lokalize edilebilen ağrıdır. Uyarının şiddeti ve süresi ağrının lokalizasyonunu etkiler (10, 11).
- Viseral ağrı: Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır (10, 11).

Gerçek viseral ve parietal olarak ikiye ayrılır;

- Gerçek viseral ağrı: Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte olan, yavaş artan, kolay lokalize edilemeyen, yansıma bölgelerine yayılan, künt, diffüz ve orta hatta olan ağrıdır (10, 11).
- Parietal ağrı: Genellikle organ etrafında veya yansıyan uzak bir bölgede bıçaklanma tarzında ve keskin karakterli ağrıdır. Dokuların embriyonik gelişimi, migrasyonu ve afferent uyarı yollarının

dağılımına bağılı olarak gerçek visceral ve parietal ağırı, lokalize ve yansıyan olmak üzere ikişer alt gruba daha ayrılır (10, 11).

- Nöropatik Ağırı: Somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyonun bulunması durumunda periferik sinirlerde oluşan hasara bağılı uyuşukluk, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme hissi şeklinde algılanan ağırıdır(10).
- Sempatik ağırı: Yanma, doğukluk hissi üşüme tarzında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağırlardır. Refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıklarına bağılı ağırlar ve kozalji örnek olarak verilebilir (12).
- Psikosomatik (Psikojenik) Ağırı: Anksiyete, depresyon gibi psikolojik sorunları olan kişilerde doku hasarı varmış gibi ifade ettiği ağırıdır (10).

Etiyolojisine göre ağırı; kanser ağırsı, postherpetik nevralji, orak hücre anemisine bağılı ağırı, artrit ağırsı olarak sınıflandırılabilir.

Bölgesine göre ağırı; baş ağırsı, yüz ağırsı, bel ağırsı ve pelvik ağırı olarak sınıflandırılır (13).

### **2. 1. 3. Ağırı Teorileri**

1. Spesifite Teorisi: Spesifik bir uyarının beyinde temsil edilen özel bir reseptörü vardır. Spesifik lokalizasyon ağırsının niteliğini belirler. Böylece cilde uygulanan ağırlı uyarı ağırı duyusuna yol açar. Ağırı tipinin değerlendirilmesi beyinde gerçekleştirilir.

2. Patern Teorisi: İmpuls spinal korda girdikten sonra ağırı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerektiği şeklinde tanımlanabilir.

3. Kapı Kontrol Teorisi: Belirli sinir lifleriyle omuriliğe taşınan ağırlı uyarılarla ilgili bilgiler önce omurilikte değerlendirilir. Buradaki nöronlar ağırlı uyarıyı omurilik seviyesinde durdurmaya çalışır. Ağırı oluşturmeyen bir uyarı, ağırlı bir



uyaranın iletimini engelleyebilir. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2. 3. ve 5. laminalardır. Bunlardan 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, Substantia Gelatinosa (SG)'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan Transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır. Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A-beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe ederek kapıyı kapatmaktadır, ince lifler (A-delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır ve kapıyı açmaktadır. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorisinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar (14, 15).

#### 2. 1. 4. Ağrının Nörofizyolojisi, İletimi ve Algılanması

Ağrının iletimi ve algılanması konusunda Ken Casey'in “ Nosisepsiyon dorsal boynuzda doğar, beyine ulaşınca kadar onu ağrı olarak adlandıramayız.” sözünü hatırlamak gerekir (16).

Ağrının algılanması bilgi süreci teorisine göre şu şekilde olur (17):

- 1) Ağrılı uyarının ağrı bilgisi haline gelip bir süreç halinde merkezi sinir sistemi ile bütünleşmesi
- 2) Merkezi sinir sistemi sürekli olarak somatosensoriyal ve psikolojik verilerin değerlendirilmesini ve yeni bir bilgi haline getirilmesi
- 3) Ağrıya karşı reaksiyonun oluşturulması

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izleyerek algılanmaktadır (18):

1- Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler. Kısaca ağrılı uyarının reseptörü uyarıp elektrik sinyaline dönüşmesidir.

2- Transmisyon: Nosiseptörlerce algılanan ağrının daha üst merkezlere iletilmesidir. İletimde miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenir. Miyelinli A-delta lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarınlarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarına karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılır.

- i. Primer sensoryal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi

- ii. Uyarının spinal kordda, assendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi
  - iii. Talamokortikal projeksiyon
- 3- Modülasyon: Omurilik seviyesinde meydana gelen bir olaydır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değışime uğramakta ve bu değışim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.
- 4- Persepsiyon(Algılama) : Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır.

Ağrı, 3 nöronlu yolakla ile periferden serebral kortekse taşınır (18, 19). A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı aşağıya devam ederek Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosisseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (1. lamina) ile subsantia gelatinosa (2. lamina) 'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derinde bulunan 5. lamina hücrelerine ulaşır. Ağrılı uyarınları taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun 1. nöronu arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve SG' da arka boynuz hücreleri ile sinaps yaparak ağrı yolunun 2. nöronunu oluşturur. SG' da enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. nöronu talamustadır.

### **2. 1. 5. Ağrı reseptörleri (Nosisseptörler)**

Ağrıyı algılamak için özelleşmiş olan serbest sinir uçlarına nosisseptör denir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı yanıt verirler. En çok deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendon ve organların birçoğunda 3 farklı nosisseptör bulunmaktadır.

- Mekanik nosisseptörler ve mekanotermal nosisseptörler: A-delta lifleridir, myelinlidirler. Ani, keskin, batıcı tarzda ve iyi lokalize ağrıyı iletirler.

- Polimodal nosiseptörler: İnce A-beta ve C lifleri olup myelinsizdirler. Kronik, yaygın, yanıcı, sızlayıcı, künt, iyi lokalize edilemeyen ağrıyı iletirler. Ağrı reseptörleri içinde en sık bulunanlarıdır. Bunlara karşı desensitizasyon gelişmez.
- Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler.

Endojen veya eksojen doku hasarı sonucunda vücutta salgılanan bir takım kimyasal maddeler ile nosiseptörler uyarılır. Bu nosiseptörler aracılığı ile ağrılı uyarıları üst merkezlere iletiminde, dorsal boynuzda nörotransmitterler rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptitlerdir. Glutamat A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir (19). Nöropeptitlere bakacak olursak; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin-gene related peptid (CGRP) sayılabilir. Bunlar özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar (20).

## **2. 2. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ**

Ağrının ortak bir dil ile ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilebilmesi önemlidir. Bu nedenle ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır (21).

### **Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler**

Tek boyutlu yöntemler ile daha çok ağrının şiddeti ölçülür. Özellikle akut ağrının değerlendirmesinde ve uygulanan ağrı tedavisinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadırlar (22).

1. Görsel Analog Ölçeği (VAS, Visual Analogue Scale): VAS basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı ölçüm yöntemidir. 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir hattır ( Şekil. 1). Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret

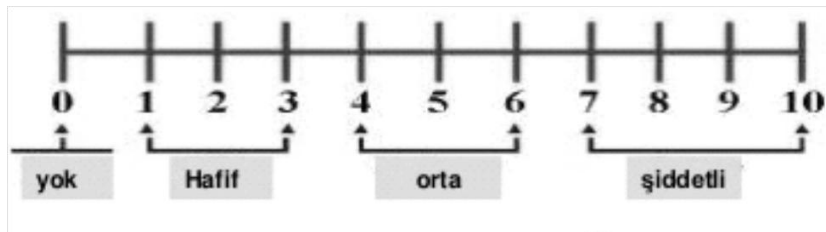
koyması söylenir. Ağrı yok başlangıcı ile bu nokta arası cm olarak ölçülüp kayda alınır. Hastalar işaretlemeyi rastgele yaparlarsa değerlendirmede yanlış olabilir.



**Şekil 1:** Görsel Analog Ölçeği

2. Kategori derecelendirme ölçeği: Ağrı yokluğundan, ağrının dayanılmaz dereceye kadar olması şeklinde bölümlere ayrılır. Hastalar bunlardan kendi durumuna en uygun olanı seçer.

3. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale; NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0' ın ağrısızlığı, 10' ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder (Şekil 2). Hem yazılı, hem de sözlü olarak uygulanır.



**Şekil 2:** Sayısal Değerlendirme Skalası

## Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler

Ağrının şiddeti ile beraber diğer boyutlarının da ölçülmesini sağlar. Bu ölçümler ağrıyı tüm yönleriyle ele alsalar bile tek boyutlu ölçeklere göre ağrı değerlendirmesi daha uzun sürer ve birçoğunun anlaşılması güçtür.

### ❖ McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ)

Üç tip ölçü kriter olarak alınır:

- Ağrı şiddeti,
- Ağrı tanımını için seçilen kelime,
- Ağrı şiddeti skorunun tamamı.

### ❖ Darmouth Ağrı Anketi (Darmouth Pain Questionnaire; DPQ)

### ❖ Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assesment Card; MPAC)

VAS'ın daha detaylandırılmış versiyonu denilebilir. Ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

### ❖ Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP)

### ❖ Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross-Modality Matching; CMM) (23).

## 2. 3. POSTOPERATİF AĞRI

Cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut ağrı türüne postoperatif ağrı denir. Cerrahiye bağlı oluşan travma sebebiyle salınan potasyum iyonları, hidrojen iyonları, laktik asit, serotonin, bradikinin ve postoglandinler gibi algojenik maddeler nosiseptörleri uyarırlar. Nosiseptörlerle algılanan ağrılı uyarının periferik sinir iletimi A-delta ve C lifleri ile olup spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Uyarılar buradan spinotalamik ve spinoretiküler yollarla taşınırlar. Suprasegmental ve kortikal yanıtlar sonucunda ağrının algılanması gerçekleşir (24, 25). Sıkıntı, stres ve daha az olarak da terleme ve bulantı gibi otonom yanıtlar oluşturabilir. Yapılan çalışmalara göre, postoperatif hastaların % 30-75 kadarının

orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (17). Günümüzde birçok yeni ilaç ve yöntem kullanılmasına rağmen postoperatif ağrı hala önemli bir tıbbi ve sosyal mesele olmaya devam etmektedir (26). Postoperatif ağrının akut dönemde yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerini azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir. Üst karın ve göğüs bölgelerinde yapılan girişimler daha şiddetli ve uzun süreli ağrı oluşturarak solunumu olumsuz yönde etkileyebilirler. Kronik ağrı; bacak amputasyonu (%30-80), torakotomi (%22-67), meme cerrahisi (%11-57), safra kesesi ameliyatı (%56) ve sternotomi (%27) gibi operasyonlardan sonra daha sık olarak görülür (27, 28). Yanlış yapılmış ağrı tedavisinin yan etkileri solunumun baskılanması, santral sinir sisteminin hasarı, sedasyon, dolaşımın baskılanması bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, uyku bozukluğu ve barsak fonksiyonlarının bozulması olarak sıralanabilir (23).

Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu,
- Farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler,
- Cerrahinin tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri,
- Postoperatif komplikasyonlar,
- Uygulanan anestezi teknikler,
- Postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi, olarak sıralanabilir (29).

### **2. 3. 1. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri**

Postoperatif ağrı, özellikle ilk 48 saat içerisinde daha şiddetlidir. Sonrasında şiddeti giderek azalsa bile 4-5 güne kadar uzayabilmektedir. Tedavisinde akut ağrıya yaklaşım prensipleri geçerlidir. Yapılan tedavi ile, hasta memnuniyetini sağlamalı,

hastanın fonksiyonel durumu korunmalı, hastanede kalış süresinin ve postoperatif dönemde hastanın iyileşme döneminin kısaltması sağlanmalıdır. (23, 30). Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlara bakacak olursak; Opioid olmayan analjezikler (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), Parasetamol, Metamizol), lokal anestezikler ve opioid analjeziklerdir. Bu ajanların uygulama yolları ve kullanılan diğer yöntemler şu şekilde sıralanabilir;

- i. Analjeziklerin sistemik uygulamaları: intramusküler (İM), intravenöz (İV), subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal yöntemler
- ii. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı: Topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler uygulama ve periferik sinir blokları
- iii. Santral bloklar: Epidural blok, spinal blok ve kombine spinal-epidural blok
- iv. Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- v. Stimülasyon yöntemleri: Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur
- vi. Bu yöntemlerin kombinasyonları kullanılabilir.

### **2. 3. 2. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

Periferik inflamasyonu siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösteren ilaçlardır. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Bu gruptaki ilaçların prototipi aspirindir. COX enziminin inhibisyonun üzerindeki etkilerine göre NSAİİ sınıflandırılabilir (31).

- Selektif COX - 1 inhibitörleri: İndometazin, ketoprofen, ibuprofen, asetilsalisilik asit.
- Selektif COX - 2 inhibitörleri: Meloksikam, nimesulid, celecoxib.
- Selektif COX - 3 inhibitörleri: Parasetamol.
- Nonselektif COX inhibitörleri: Naproksen, diklofenak, piroksikam, lornoksikam.



Genellikle COX - 1 inhibisyonuna bağlı ortaya çıkan bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; peptik ülser, bronkospazm, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, trombosit disfonksiyonu ve kanama diatezi gibi etkilerdir (32). Bunların dışında selektif COX-2 inhibitörleri konvansiyonel NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında tromboza eğilim ve myokard infarktüsü olasılığını artabilirler (33). Bu gruptaki ilaçlar tek başlarına hafif ile orta şiddetli ağrılarda kullanılabilirler ya da opioidler ile kombine edilerek şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılırlar.

### **2. 3. 3. Lokal Anestezikler**

Sinir lifinin iki önemli fizyolojik özelliği depolarize edilebilmesi ve oluşan bu depolarizasyonu belirli bir hız ile lif boyunca iletebilmesidir. Lokal anestezikler sinir lifleri ile uygun ilaç konsantrasyonlarında karşılaştığında bu liflerdeki uyarı iletimini geriye dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır. Hücre membranda sodyum iyonuna karşı geçirgenliğin artmasını önlerler ve sinir hücre membranını stabilize ederler (34). Yüksek konsantrasyonlarda ikincil bir etki olarak potasyum iyonu iletimini de bloke edebilirler. Lokal anestezikler üç ana yapıdan meydana gelirler;

- Ansatre aromatik lipofilik grup
- Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup: Sadece prilokain sekonder amin grubu içerir.
- Ara zincir: ester veya amid bağı içerirler. Bu yapısal özellikleri nedeniyle iki gruba ayrılırlar (35).

Ester yapılı lokal anestezikler plazma psdokolinerazı ve ek olarak karaciğer esterazları tarafından paralandıklarından kısa etki srelidirler. Metabolik yan ürünü olan paraaminobenzoik asit (PABA) nedeniyle allerjik reaksiyonlar görülebilir. Amid yapılı olanlar ise karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından parçalanırlar. Dolayısıyla lokal ve sistemik etkileri ester yapılılara göre daha uzundur. Allerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri nadirdir.

- ✓ Ester Grubu Lokal Anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain
- ✓ Amid Grubu Lokal Anestezikler: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, dibukain, ropivokain, levobupivakain

Lokal anesteziklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği: Lokal anesteziklerin lipid çözünürlüğünün yüksek olması membrandan kolaylıkla geçmelerini sağlar. İlacın uygulama yerinin kanlanması ile orantılı olarak emilim hızı değişiklik göstermektedir. En hızlıdan yavaşa doğru; İV, trakeal, interkostal, kaudal, paraservikal, epidural, brakiyal pleksus, intratekal, siyatik, subkutanöz olarak sıralanır. Lokal anesteziklere adrenalin, noradrenalin gibi vazokonstriktör ajanların ilave edilmesi etki süresini uzatır ve emilimini geciktirerek toksik etkilerini sınırlar. Lokal anesteziklerin birçoğu plazmada  $\alpha$ 1-asit glikoproteine ve albümine bağlanırlar. Doku perfüzyonu, kan-doku dağılım katsayısı ve doku kitlesine bağlı olarak dağılımları değişmektedir. Lokal anestezik ajanların eliminasyonu genel ilaç metabolizması şeklindedir. Karaciğer veya plazmada suda erirliği fazla olan metabolitlere çevrilirler ve idrarla atılmaktadır. Lokal anestetiklerin etkinliğini belirleyen en önemli faktör yağda eriyebilirliktir. Yağda daha çok çözünen lokal anestetiklerin etkinlikleri daha yüksektir ancak yağ yapısındaki dokulara sekestrasyon olduğundan etki başlama süreleri daha geç olmaktadır. Plazma ve membran proteinlerine olan afinitesi ve bağlanma yeteneği de etki süresini belirlemektedir. Proteinlere yüksek oranda bağlananlar uzun süre sinir membranında bağlı kaldığı için uzun etki süresine sahiptirler. Bir ilacın pKa değeri; iyonize ve noniyonize olan ilaç fraksiyonlarının eşit olduğu pH değeri olup pKa'sı fizyolojik pH'ya yakın olanlar daha hızlı etki başlangıcına sahiptirler. İlacın sinir dokusu dışındaki dokulara olan infüzyon hızı ve ilaç yoğunluğu da etki hızını belirler (34, 36, 37).

## Lokal Anesteziklerin Toksik Etkileri:

### Santral sinir sistemi:

- Lokal anestetik ilaçlar kan-beyin bariyerini kolayca aştıklarından santral sinir sistemi bunlara karşı özellikle duyarlıdır. Ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bulanık görme erken toksisite bulgularıdır. Bunların dışında ajitasyon, huzursuzluk ve sinirlilik gibi eksitasyon bulguları görülebilmektedir. Kas seyirmeleri ve tonik-klonik nöbetler izlenebilir. Medüller depresyona bağlı konvülziyon, şuur kaybı ve ilerleyen aşamalarda koma dahi gelişebilir.

### Kardiyovasküler Sistem:

- Kardiyak kontraktilete azaltırlar. Kalp hızını arttıırırlar, kardiyak outputta düşmeye neden olurlar. Negatif inotropik ve aritmojenik etkilidirler. Yüksek dozda İV uygulandıklarında ventriküler aritmi ve fibrilasyona neden olabilirler. Kardiyak arrest geliştiğinde resüsitasyon zor ve başarısız olmaktadır.

Opioid Analjezikler: “Opium” (Yunanca kökenli), haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış tohumlarının kapsüllerinden elde edilen 20 adet alkaloidin kurutulmuş ve tozlaştırılmış karışımıdır. “Opiat” kelimesi, opiumdan elde edilen her bir farmakolojik ajanı (alkaloidi) ifade ederken “opioide” kelimesi ise bu elde edilen alkaloidlerden morfine benzer özelliklere sahip tüm endojen ve ekzojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir. Günümüzde kullanılan opioidler; doğal olarak elde edilen (morfin, kodein, tebain), yarı sentetik olarak üretilen (eroine, buprenorfin) ve sentetik olarak üretilen (metadon, fentanil, petidin) opioid türevleri olarak sınıflandırılabilir. Opioid reseptörlerine etkileri açısından ise agonist (morfin, diamorfon), agonist-antagonist (pentazosin, nalbufin), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson) ve antagonist (naloksan) şeklinde sınıflandırılabilirler. Opioidler; oral, İM, İV,

subkutan, transdermal olarak yada rejyonel anestezide kullanılabilirler. Opioidler vücudumuzda 4 reseptör üzerinden etki gösterirler:

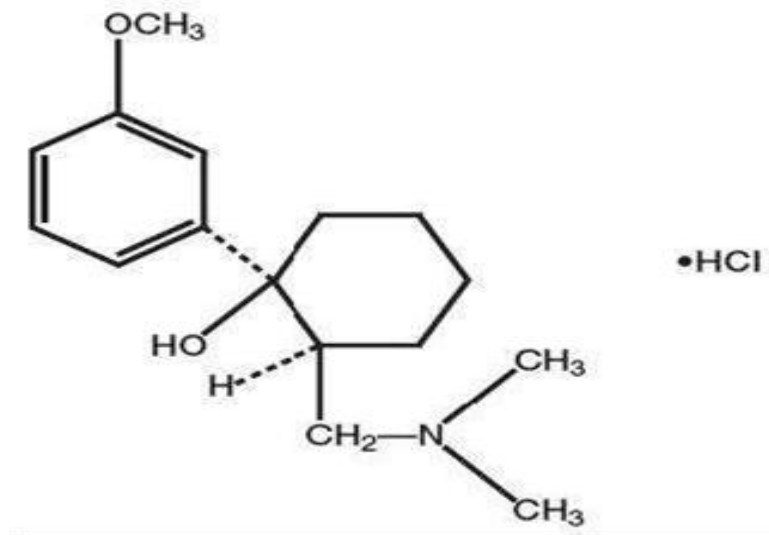
- mü ( $\mu$ ): spesifik agonisti morfindir. Solunum depresyonu, öfori, fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- kappa ( $\kappa$ ): spesifik agonisti nalorfin, pentazosin gibi opioidlerdir.
- sigma ( $\sigma$ ): agonistleri disfori ve halüsinasyon yapar, solunumu ve vazomotor sistemi stimule eder.
- delta( $\delta$ ): spesifik agonistleri beta endorfin ve enkefalindir.

Orta ve şiddetli ağrının tedavisinde kullanılırlar. Opioid analjezikler analjezi oluşturuvcu etkilerini sinapslarda endojen opioidlerin etkilerini taklit ederek sağlarlar. Opioid sistemini harekete geçirirler ve medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu olan maddelerin salınımını inhibe ederler. Aynı zamanda beyinde ağrının algılanması üzerinde de inhibe edici etkileri bulunmaktadır. Yan etkilerine bakacak olursak; solunum depresyonu, barsak motilitesinde azalma, bulantı kusma, idrar retansiyonu gibi ciddi durumlara sebep olabilirler (38-42).

#### **2. 3. 4. Tramadol**

Orijinal kimyasal adı Tramadol hidroklorid olan, santral etkili, sentetik bir kodein analogudur. Kimyasal formülü Şekil 3’de olduğu gibidir.

Analjezik sınıflandırmasında zayıf opioid grubunda yer almaktadır. Hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahiptir. Opioid özellikteki etkisini  $\mu$  reseptörü üzerinden gerçekleştirirken diğer nonopioid etkisini seratonin ve noradrenalin geri alımı üzerinden gerçekleştirmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu iki mekanizmalı etki profile nedeniyle elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, yan etki olarak daha az yan etki oluşturması, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (43-45).



**Şekil 3.** Tramadol hidroklorid

(1RS,2RS) - 2- [ (dimetilamino) metil ] - 1- (3-metoksifenil) - sikloheksonal HCl

Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde morfin veya meperidin kadar etkili olmasına rağmen şiddetli ve kronik ağrılardaki etkinliği zayıf kalmaktadır.  $\mu$  reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır. Opioid agonist etkisini  $\mu$  reseptörleri üzerinden zayıf, delta ve kappa reseptörleri üzerinden daha da zayıf olarak göstermektedir. Analjezik etkinliğini esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol ile sağlamaktadır. Biyoyararlanımı oral alımdan sonra %68, parenteral uygulama sonrasında %100'dür. Etkisi oral alımı takiben 1 saatte başlar ve 2 saatte en üst düzeye çıkar. Analjezik etkinliği yaklaşık olarak 6 saat devam eder. Genellikle önerilen günlük en yüksek dozu 400 miligramdır. Dokulara, özellikle beyin, akciğer, karaciğer böbrek gibi kanlanması yüksek organlara kolaylıkla ve yüksek oranda geçer. Plazmada proteinlerine %20 oranında bağlanır. Plasentadan fetüse %1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş oranı %0.1' dir. Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilmektedir. Tramadolün %30' u değişmeden, %60' ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1' den daha azı safra

yoluyla ve geri kalan kısmı dışkı ile atılır. Hepatik ve renal fonksiyonların yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü de yaşlı hastalarda artış gösterir. Tramadol birçok güçlü analjezik ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha az olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu bildirilmiştir. Sık karşılaşılan yan etkilerine bakacak olursak; bulantı, kusma, sersemlik, sedasyon, baş ağrısı ve ağız kuruluğudur. Diğer geleneksel opioidler gibi solunumsal ve hemodinamik parametreleri etkilemez ve tolerans gelişmez. Özellikle İV uygulama sonrası periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon nadir de olsa görülebilen bir yan etkidir. Kısa ve yavaş İV infüzyon şeklinde uygulama ile önlenabilir. Konvülsiyonlara neden olabilir veya var olan konvülsiyonları kötüleştirebilir. Bu sebepten dolayı epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvülsiyon eğilimini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır. Diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilir. Serotonin metabolizmasına olan etkilerinden dolayı monoamine oksidaz inhibitörleri ile beraber kullanılmaması gerekir (43, 46-50)

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salımlı tablet-100mg), rektal (suppozituar-100mg), parenteral olarak IV-IM (ampul-100mg), intraartiküler uygulanmaktadır.

#### **2. 4. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA):**

HKA yöntemi, hastaların ne zaman ve ne kadar dozda analjezik ilaç kullanacaklarına kendilerinin karar verdiği bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle hastanın kendi ağrı kontrolünden kendisinin sorumlu olmasıdır. HKA yönteminde hasta gereksinim duydukça programlanabilir bir infüzyon pompası kullanarak, daha önceden programlanmış doz sınırları ve kilitli kalma süresi içinde bolus enjeksiyonlar sağlayan pompaya bağlı aktive edici bir düğmeye basarak analjezik ilacı kendi kendine uygular. Hasta kontrollü analjezide kullanılan ilaçlar

çeşitli yollarla hastalara verilebilir. En çok kullanılanlar İV ve epidural yol olarak bilinmesine karşın subkutan, oral, rektal ve İM yollar da tercih edilebilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde HKA uygulamaları, konvansiyonel analjezi yöntemlerine (isteğe bağlı - aralıklı İM, İV, oral uygulamalar) göre daha etkin olup, daha yüksek oranda hasta memnuniyeti, daha az sedasyon ve postoperatif komplikasyon yanı sıra hastaların iyileşme sürecine olan olumlu katkıları nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir (51-53).

HKA tedavisinde kullanılan bazı temel tanımları bilmek, tüm cihazlarda ve tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir.

- **Yükleme Dozu:** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen anajezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı düzeyi en yüksektir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir.
- **Bolus Doz:** HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozun amacı analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli bir şekilde idame ettirebilmesidir.
- **Kilitli Kalma Süresi:** HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz alması engelleyen, gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır.
- **Limitler:** HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektedir.

- Bazal İnfüzyon: HKA'nin sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

HKA yönteminin avantajları ve dezavantajlarına göz atacak olursak;

- Avantajları: Ağrı sübjektif bir duygu olduğu için bireysel farklılıklar açısından iyi bir analjezi kontrolü sağlar. Saatlik doz ayarlamaları ile sürekli infüzyon yapılabilir ve plazmada ilaç konsantrasyonu sabit bir düzeyde kalabilir. Daha düşük doz kullanım imkanı sunabilir ve daha az yan etki oluşumu sağlayabilir.
- Dezavantajları: HKA pompa fiyatları yüksektir, personel eğitimi gerektirir. Akut ağrılı durumlarda hastaların solunum ve dolaşımı açısından monitorizasyonu iyi yapılmalıdır. Hastalar uyurken bolus dozu kullanamayıp ağrılı bir şekilde uyanabilirler (52, 55, 56).

## **2. 5. Glisemik Kontrol ve Önemi**

Besin alımındaki değişiklikler, aktivite/egzersiz, stres, ilaçlar, hastalık gibi birçok faktör kan glikoz seviyesini etkilemektedir. Hastaların kan şekeri düzenlenmesinin perioperatif dönemde yapılmamasına bağlı olarak gelişen hiperglisemi ve hipoglisemiye bağlı birçok olumsuz olayla karşılaşılabilir. Anestezi altındaki yada sedoanaljezi almış hastalarda hipoglisemi varlığı, değişken derecelerde nörolojik komplikasyonlara sebebiyet verebilmektedir. Perioperatif dönemde hiperglisemik seyreden hastalarda ise postoperatif sepsis, endotel disfonksiyonuna bağlı miyokard infarktüsü, serebral iskemi artışı ve yara iyileşmesinin gecikmesi gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Perioperatif dönemde sağlanan düzenli glukoz kontrolü ile olası cerrahi komplikasyonlar, uzun yatış süreleri ve yüksek hastane maliyetleri azaltılabilir (57).



### 2. 5. 1. Hipoglisemi

Kan glikozunun olması gereken değerlerin altına inmesidir. Hipoglisemi tanısı için Whipple triadı'nın (kan şekeri değeri <50 mg/dl bulunması, düşük kan şekeri ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, kan şekeri düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılı rehberinde diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı 70 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Hipoglisemiye yol açan birçok sebep bulunmaktadır.

- Öğün atlama ve yetersiz karbonhidrat alımı
- Adrenal yetmezlik
- Gastroparezi
- Glukoz kullanımının arttığı durumlar (aşırı egzersiz vb.)
- İnsülin ihtiyacının azalması, duyarlılığının artışı
- Hepatik glukoz üretiminin azalması (alkol alımı)
- Glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği
- İnsülin klirensinde azalma (nefropati)
- İnsülin dozunun fazla yapılması
- İnsülin uygulama zamanlamasında ve şeklinde hata yapılması
- Hasta için uygunsuz insülin seçimi ve uygulaması
- Yüksek doz oral antidiyabetik ilaç alımı

Hipoglisemi şiddetine göre 3'e ayrılmaktadır;

- Hafif hipoglisemi: Kan şekeri < 70 mg/dl, soğuk, nemli cilt, solukluk, halsizlik, tremor, çarpıntı, terleme
- Orta derece hipoglisemi: Kan şekeri = 50 - 70 mg/dl, baş ağrısı, halsizlik, ruhsal değişiklikler, irritabilite, uyku hali, dikkatte azalma, davranış değişiklikleri
- Ciddi hipoglisemi: Kan şekeri < 50 mg/dl, konvülsiyon, koma

## Tedavi

### Hafif Hipoglisemide Tedavi Yaklaşımı:

- 15 g karbonhidrat 150-200 ml meyve suyu, 4-5 adet kesme şeker veya 3-4 glukoz tableti
- 15 dakika beklenir, eğer  $< 70$  mg/dl ya da semptomlar devam ediyor ise tedaviye devam edilir.
- Kan glukozu  $\geq 70$  mg/dl ve belirtiler azaldı ise ara veya ana öğün zamanına  $\geq 30$  dakikadan fazla bir süre varsa karbonhidrat ve protein içeren öğün önerilir.

### Orta Derece Hipoglisemide Tedavi Yaklaşımı:

- 30 g hızlı etkili karbonhidrat (meyve suyu, kesme şeker, glukoz tablet vb gibi) verilir.

### Ciddi Hipoglisemide Tedavi Yaklaşımı:

- Glukagon SC, İM 1 mg
- İV 50 ml %20 dekstroz veya 100 ml %5-10, dekstroz 100 ml/saat stabilleşinceye kadar devam edilir.

Herhangi bir nedenle hipoglisemik atak geçiren tüm hastalara ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir (58, 59).

### **3. MATERİYAL ve METOD**

Bu çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (07.10.2016 tarihinde karar no:843) onay alındıktan sonra 01.11.2015 ile 31.07.2016 tarihleri arasında hastanemizin tüm ameliyathanelerinde elektif cerrahi operasyon geçirmiş hastaların dosya kayıtları ve ağrı takip formları geriye dönük olarak tarandı. Taranan hasta kayıtlarından pre-operatif ve postoperatif dönemde kan şekeri takibi yapılan, postoperatif dönemde analjezik tedavi uygulamaları yapılan, ASA sınıflamasına göre I-II-III ve 18-80 yaş arasındaki 120 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

Hastalar postoperatif dönemde rutin olarak kullanılan analjezik tedavilere göre, İV parasetamol tedavisi alan grup, sürekli İV infüzyon tramadol ile HKA uygulanan grup ve sadece aralıklı puşe tramadol tedavisi uygulanan grup olarak üç gruba ayrıldı. Aralıklı puşe tramadol tedavisi uygulanan hastalar Grup 1, sürekli İV infüzyon tramadol ile HKA uygulanan hastalar Grup 2, İV parasetamol tedavisi alan hastalara Grup 3 olarak adlandırıldı.

Çalışmaya ASA IV olan hastalar, gebe ve emziren kadınlar, son bir yıl içerisinde hipoglisemi nedeniyle tedavi görmüş hastalar, acil şartlar altında cerrahi geçiren hastalar, nörolojik defisiti yada hastalığı olanlar, nöromuskuler hastalık hikayesi olanlar, kanama bozukluğu bulunanlar, çalışmada kullanılan ilaçlara allerjisi

olanlar, postoperatif ilk 24 saat içinde herhangi bir nedenle HKA cihazı kullanım dışı kalanlar, uzun süreli analjezi tedavisi alan kanser hastaları ve kronik ağrı tedavisi görenlerin verileri dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların geriye dönük taranan verilerinden vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif açlık süresi, ek hastalıkları, kan şekeri ölçümleri (ameliyata alınmadan önce yapılan son ölçüm ve postoperatif dönemde yapılan 3 ölçüm), postoperatif 24 saatlik süreç içerisinde uygulanan analjezik türü, toplam dozu ve uygulama sıklığı kayıt altına alındı.

Ağrı takip formlarından elde edilen kayıtlara göre hastalara uygulanan rutin postoperatif analjezik tedavi şeması; Grup 1’de 24 saatte toplam 3 kez aralıklı puşe 50 mg tramadol tedavisi, Grup 2’de 24 saat sürekli infüzyon İV tramadol HKA(CADD-legacy, model 6300 ambulatory infusion pump 100 ml % 0.9 NaCl ile 3 mg/ml konsantrasyonunda 10 mg tramadol bolus doz, 30 dk kilitli kalma süresinde hazırlanmış.), Grup 3’de 24 saatte toplam 3 kez aralıklı 1gr IV parasetamol uygulaması şeklindeydi.

Hastaların medikal özgeçmişleri ve hastanede yapılan kan şekeri takipleri incelenerek hipoglisemik bir süreç geçirip geçirmediikleri belirlendi. Tüm bu toplanan veriler her hasta için özel olarak düzenlenen formlara kaydedildi.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız ikiden çok grupta normal dağılım koşulu sağlandığında One Way ANOVA Testi ile normal dağılım sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıldı Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız ikiden çok grupta iki etkinin birlikte değerlendirilmesi İki Yönlü Varyans Analizi ile yapıldı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağlamadığından

gruylarda Friedman Analizi ile yapıldı. Alt grup analizleri Wicoxson Testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruylarda oranları Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkeni belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen gruplardaki hastaların demografik verileri, ASA skorları ve preoperatif açlık süreleri Tablo 1’ de gösterildi. Demografik veriler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ASA skorları ve preoperatif açlık süreleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,157, p=0,807). Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001). Grup 1’de kadın oranı diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu.

**Tablo 1.** Demografik veriler

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
<b>Yaş</b> (yıl)		50,6±15,8	51,8±10,9	54,9±13,3	0,334
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	7 (17,5)	18 (45,0)	23 (57,5)	0,001
	Kadın	33 (82,5)	22 (55,0)	17 (42,5)	
<b>VKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )		28,2±4,0	28,3±3,3	26,7±3,9	0,104
<b>ASA</b> skoru		1,7±0,6	1,9±0,4	1,9±0,6	0,157
<b>Açlık süresi</b> (saat)		11,4±1,8	11,5±1,5	11,2±1,7	0,807

Değerler n(%), Ortalama±SD olarak verilmiştir.

Gruplar arasında ilaç kullanım oranı, DM durumu, oral antidiyabetik (OAD) kullanımı, insülin kullanımı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı

(p=0,025 p=0,024 p=0,007 p=0,020) (Tablo 2). İlaç kullanım oranı Grup 2 ve 3 de, DM ve OAD kullanım oranı Grup 2 de, insülin kullanım oranı Grup 3 de yüksekti. Grupların preoperatif kan şekeri değerlendirmelerinde DM bağlı olarak farklılık saptandı (p=0,039). Gruplarda yapılan takipteki 1, 2 ve 3. ölçüm kan şekeri değerlerinde DM' a bağlı olarak farklılık bulunmadı (p=0,832, p=0,789, p=0,131). Çalışmaya dahil edilen hastaların kan şekeri ölçüm kayıtlarında hipoglisemik bir değere rastlanılmadı.

**Tablo 2.** Diyabetes mellitus ve ilaç kullanımını durumu

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
<b>İlaç Kullanım</b>	Hayır	17 (42,5)	6 (15,0)	12 (30,0)	0,025
	Evet	23 (57,5)	34 (85,0)	28 (70,0)	
<b>DM durumu</b>	Hayır	25 (62,5)	14 (35,0)	24 (60,0)	0,024
	Evet	15 (37,5)	26 (65,0)	16 (40,0)	
<b>OAD kullanımı</b>	Hayır	25 (62,5)	14 (35,0)	27 (67,5)	0,007
	Evet	15 (37,5)	26 (65,0)	13 (32,5)	
<b>İnsülin kullanımı</b>	Hayır	37 (92,5)	32 (80,0)	27 (67,5)	0,020
	Evet	3 (7,5)	8 (20,0)	13 (32,5)	

Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Grupların kan şekeri ölçüm takipleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kan şekeri ölçümlerinin zamana göre değişimi

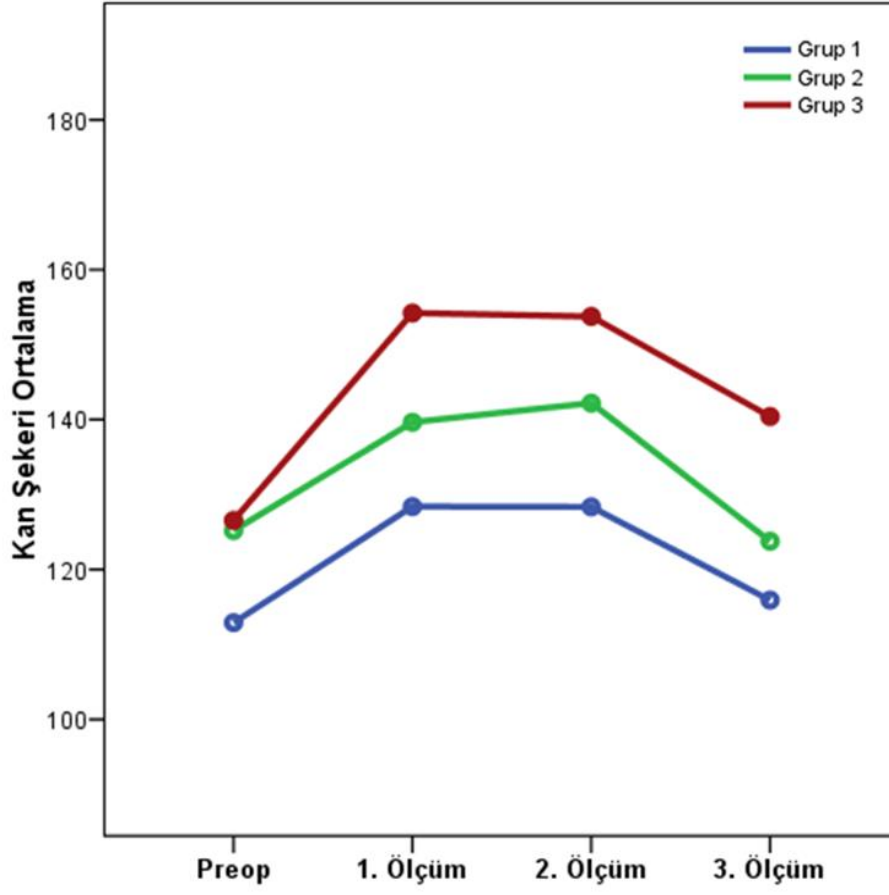
Kan Şekeri	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
<b>Preoperatif Ölçüm</b>	112,9±30,5	125,2±28,8	126,6±31,6	0,089
<b>1. Ölçüm</b>	128,4±48,7	139,7±43,2	154,2±62,1	0,020
<b>2. Ölçüm</b>	128,4±32,9	142,2±40,1	153,8±52,7	0,045
<b>3. Ölçüm</b>	115,9±30,3	123,8±24,8	140,4±38,6	0,004
<b>p</b>	0,005	<0,001	<0,001	

Değerler Ortalama±SD olarak verilmiştir.

Gruplar arasında preoperatif kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,089$ ). Takip süresince yapılmış kan şekeri ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,020$   $p=0,045$   $p=0,004$ ). Yapılan üç ölçümde de Grup 3' teki kan şekeri ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,005$   $p=0,023$   $p=0,002$ ). Gruplardaki kan şekeri ölçüm takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ( $p=0,005$   $p<0,001$   $p<0,001$ ). Grup 1 ve 2' de 3. ölçümde 2. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmesine rağmen Grup 3'de anlamlı bir düşüş görülmedi ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,015$ ). Tüm gruplarda 2. ölçüm preoperatif bakılan kan şekeri ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,002$   $p=0,002$   $p<0,001$ ). Takiplerde yapılan 3. ölçümde Grup 1 ve 2'de preoperatif bakılan kan şekere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,577$ ,  $p=0,177$ ).

Grupların kan şekeri ortalamalarının ölçüm zamanına göre değişimi Şekil 4'de gösterilmiştir.





Şekil 4. Kan şekeri değerlerinin ölçüm zamanına göre değişimi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünya genelinde her yıl 230 milyondan fazla major cerrahi işlem gerçekleştirilmekte ve postoperatif dönemde ciddi düzeyde gözlemlenen ağrı, hastaların %20- %40' lık bir oranını etkilemektedir (60). Postoperatif ağrı tedavisi Dünya Sağlık Örgütü' nün "Basamak Prensipleri" adı verilen analjezik uygulama kriterlerine göre yapılmaktadır. Basamak tedavisine göre; birinci basamakta NSAİİ ve parasetamol yer alır. Bu uygulamalara rağmen hastanın ağrısı devam ederse tedaviye ikinci basamak zayıf opioid ilaçlar (kodein, tramadol) eklenir. Birinci ve ikinci basamaktaki ilaçlarla ağrı azalmıyorsa üçüncü basamak tedaviler (güçlü opioidler: fentanil, morfin) başlanır (61). Basamak tedavisinde ikinci basamakta yer alan tramadol santral etkili, zayıf opioid grubu sentetik bir analjezik olup; ilk olarak 1960'lı yıllarda sentezlenmiştir ve 1995 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı alarak piyasaya sunulmuştur. Tramadol orta-şiddetli derecedeki postoperatif ağrı tedavisinde tercih edilmektedir ve kullanım sıklığı son yıllarda tüm dünyada giderek artmaktadır (62, 63). Tramadolün  $\mu$  reseptörlerini direk

uyararak, serotonin ve nöradrenalin santral geri alnmn engelleyerek analjezik etkilerini bu ikili mekanizma üzerinden gerekletirdiğinin bildirilmesi ve bilinen ağrı kesici seçenekler içerisinde daha güvenilir olarak algılanması son yıllarda yaygın kullanımına yol açmıştır (45, 64). Tramadol kullanımına bağlı birçok yan etki gözlenmektedir. En sık bildirilen yan etkiler; bulantı, kusma, kabızlık gibi gastrointestinal etkiler ve sedasyon, konfüzyon, anksiyete, terleme gibi nöropsikiyatrik etkilerdir (65). Bunların dışında tramadol özellikle yükselen dozlarda kullanıldığında nöbet, serotonin sendromu, ilaç etkileşimleri ve opioid ilişki yan etkiler (bağımlılık, solunum depresyonu, ölüm) gibi tehlikeli ve dikkate değer yan etkileri olabilen bir ilaçtır (64). Son yıllarda ciddi sayılacak yan etkilerine hipoglisemi de eklenmiştir (65). Biz de çalışmamızda postoperatif dönemde rutin olarak kullanılan analjezik ilaçlar içerisinde önemli bir yeri olan tramadolün hastaların postoperatif dönemde yapılan kan ekeri takipleri üzerinde bir etkisi olabileceğini dndk. Geriye dönük dosya taraması ile parasetamol tedavisi alan ve tramadol tedavisi alan hastaların kan ekeri değerleri arasında farklılık bulunup bulunmadığının retrospektif analizini yaptık.

Grandvullemn ve arkadaşları ilk olarak 2006 yılında tramadol ilişkili hipoglisemi ile ilgili 2 vaka bildiriminde bulunmuştur (66). Vakalardan biri 88 yaında diyabeti olmayan kadın hasta, diğer 8 yaında diyabetik kız çocuğudur ve tramadol kesildikten sonra hipogliseminin iki hastada da düzeldiğini belirtmişlerdir. Jonville-Bera ve arkadaşları, diyabetik bir hastada tramadol ilişkili hipoglisemi olduğuna dair bir vaka bildirimi yapmıştır (67). Taugourdeau ve arkadaşları, diyabetik olmayan iki hastada tramadol'n oral kullanımı sonrasında ciddi hipoglisemi gördüklerini bildirmişler ve hipogliseminin tramadol için belirtilen ürün özelliklerinin özetine eklenmesi gerektiğini vurgulamılar (68). Mugunthan ve arkadaşları, 54 yaşındaki kadın hastanın parsiyel hepatektomi sonrası intihar girişimi amacıyla 3000 mg tramadol alması nedeniyle 24 saat sürekli IV glukoz tedavisi gerektiren uzam hipoglisemi geliştiğini bildirmişlerdir (69). Kürten ve arkadaşları, acil servise başvuran 79 yaında diyabet öyküsü olmayan hastanın tetkik edildiğinde kan

şekerinin 36 mg/dl ve Glaskow Koma Skalası: 3 olduğunu belirlemişler (70). IV glikoz tedavisi sonrasında kan şekeri düzeyleri normale gelen hasta baş ağrısı nedeniyle 50 mg tramadol tablet aldığını bildirmiş. Hasta tüm yönlerden tetkik edilmiş ve ayırıcı tanıda hipoglisemiye tramadol dışında neden olabilecek başka bir anormallik saptanamamış.

Bourne ve arkadaşları, 1997-2010 yılları arasında Fransız farmakovijilans veritabanından aldıkları veriler çerçevesinde tramadol ve diğer ikinci basamak analjeziklere bağlı gelişen hipoglisemi vakalarını karşılaştırmışlar (71). Tramadol ilişkili hipogliseminin yaşlı ve predispozan hasta gruplarında görüldüğünü belirtmişler. tramadole bağlı gelişen hipogliseminin mekanizmasının tramadolün farmakolojik etkilerine dayanan muhtemel iki açıklaması olabileceğini belirtilmiş. Diyabetik rat modellerinde yapılan çalışmalarda; tramadol ile nöronal geri alınımı engellenen serotoninin insülin konsantrasyonunu yükselterek hipoglisemi yaratabileceği ve direk  $\mu$  reseptör uyarılmasının da periferik dokularda glukoz kullanımını arttırarak hipoglisemiye neden olabileceği belirtilmiş (72-74). Fournier ve arkadaşları, yaptıkları kohort çalışmasında 1998-2012 yılları arasında kanser dışındaki ağrı şikayetleri nedeniyle kodein ve tramadol tedavisine başlanmış 334 034 hastanın takibinin yapmış ve bunların 1105' inin hipoglisemi nedeniyle hastaneye başvurduğunu belirlemişler (63). Codein ile karşılaştırıldığında tramadolün, özellikle ilk 30 gündeki kullanıma bağlı olarak, hipoglisemi nedeniyle hastaneye başvuru riskinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda preoperatif yapılan ölçümlerde parasetamol ve tramadol alan grupların kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını gördük ancak; postoperatif dönemde parasetamol alan hastalara göre tramadol alan hastaların kan şekeri ortalamalarının daha düşük olduğunu belirledik. Çalışmamızda yapılan kan şekeri takiplerinde tramadol infüzyon ve aralıklı tramadol puşe tedavisi alan hastalarda 3. ölçümde 2. ölçüme göre anlamlı bir düşüş saptadık. Parasetamol tedavisi alan hastalarda ise bu iki ölçüm arasında anlamlı bir fark görmedik.

Odonkor ve arkadaşları, 71 yaşında tip 1 diyabet olan kadın hastanın oral günde üç kez 50 mg tramadol kullanımı sonrasında yüksek doz oral glukoz alımı ile gerileyen ve tramadol tedavisini bırakmasına neden olan rebound hipoglisemi atakları olduğunu bildirmişler (75). Tramadolün intrinsik – öglisemi yolaklarının ve otonomik kontregulatuvar mekanizmalarını baskılaması sonucunda bu rebound hipogliseminin ortaya çıkmış olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda preoperatif kan şekeri ölçümlerinde DM bağı olarak farklılık bulunmasına rağmen yapılan takip ölçümlerinde DM bağı herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak postoperatif dönemde kullanılan analjezik tedavilerden tramadolün kan şekeri ortalamalarını düşürebileceği kanısına vardık.

## KAYNAKLAR

1. Foley, K.M. Posner, J.B. (1988). Pain and its management. In: Cecil Textbook of medicine. 18th edition. W. B. Saunders Company: 104-112.
2. Melzac R, Wall PD, Erdine S. (2006). Tedavi edilmemiş akut ağrının patofizyolojisi ve komplikasyonları. Ağrı Tedavisi El Kitabı. İstanbul. 13-24.
3. Whatley RG, Samaan AK. (1995). Postoperative pain relief. Br J Surg 82:292-294.
4. Bamigbade TA, Langford RM. (1998). The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews. 5;155-182.
5. Grandvullemin A, Jolimoy G, Authier F, Dautriche A, Duhoux F, Sgro C. (2006). Tramadol-induced hypoglycemia: 2 cases [in French]. Presse Med.;35(12, pt 1):1842-1844.
6. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü. (1997). Hareket Sistemi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi.
7. Erdine S. (2003) Ağrı Sendromları ve Tedavisi, Genişletilmiş 2. Baskı, 1-7
8. Coda BA, Bonica JJ. (2001). General considerations of acute pain. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, et al, eds. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 222-240.
9. Nicholson B. (2000). Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand. 101:359-71. Review.
10. Aydın ON. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 3: 37 – 48.
11. McCaffery M, Pasero C. (1999). Pain Clinical Manual. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby Inc.
12. Yücel A, Özyalçın S: Ağrının Sınıflandırılması. Ağrı serisi, 25-28.
13. Raj, P.P. (2000). Ağrın taksonomisi. Erdine, S. (ed). Ağrı 2000. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1. baskı, 12-19.

14. Melzack R, Wall PD. (1965). Pain mechanism: a new theory. Science; 150: 971-9.
15. Aydın ON. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. ADÜ Tıp Fak. Dergisi; 3 (2): 37-48.
16. Yaksh TL, Aimone LD.(1989). The Central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of Pain, 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 181 205.
17. Erdine S. (2007). Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. Ağrı 3.Baskı, 37-49
18. Ertekin C. (1993). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed), 1-18.
19. Heavner JE, Willis WD.(2000). Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed. St Louis: Mosby Inc., 107-45.
20. Dickenson AH.(1994). NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), Pharmacological approaches to the treatment of pain. Seattle: IASPPress, 173-87.
21. Navil F. (1993). Sethna Pediatric Postoperative Pain Management. p 485-518 Eds F. Michael Ferrante, timothy R. VadeBoncouer. Churchill Livingstone, New York.
22. Yücel A. (1997). Ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçüm yöntemleri, In: Yücel A (Ed), Hasta kontrollü analjezi, Mer Matbaacılık ve Yayıncılık, İstanbul, PP 19-25.
23. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Postoperatif Ağrı Tedavisi Mart 2006.
24. Bonica JJ. (1990). Definitions and taxonomy of pain. In the Management of pain. Lea and Febiger, Philadelphia 2,18-19.
25. Woolf CJ, Chong MS. (1993). Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analgesia,77:362,1993.

26. Ceyhan D, Güleç MS. (2010). Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *Ağrı*, 22:47-52.
27. Miller RD, Aydın D. (2010). Akut Postoperatif Ağrı. *Miller Anestezi* 2. cilt, 6. basımdan çeviri. p 2729-2750.
28. Power I, McCormack JG, Myles PS. (2010). Regional anaesthesia and pain management. *Anaesthesia*, 65 (Suppl. 1), p 38–47.
29. Memedov C., Menteş Ö., Şimşek A., Kece C., Yağcı G. Harlak H. Coşar A. Tufan T. (2008). Multiregional local anesthetic administration for the prevention of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: placebo controlled comparison of ropivacaine and prilocaine. *Gulhane Med J.* 50(2): 084-090.
30. Diaz G, Flood P. (2006). Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anestesiol*; 72: 145-150.
31. Ardoin SP, Sundy JS. (2006). Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 18:221-26.
32. Vane, J.R. et al. (1998). Mechanism of action of non-steroidal antiinflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 104 (3A), 2-8.
33. Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. (2005). Recent Advances in Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs. *Allergology International.* 54:209-15.
34. Kayalp SO. (1992). Lokal anestezipler. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, cilt:2 1759-1781.
35. King M. (1993). An introduction to local anaesthesia: Primary Anaesthesia. 2.edition. King M (ed) Oxford University press. 23-9.
36. Bedre CB, Strichartz GR. (2000). Local anaesthetics: In *Anesthesia*. 5th.edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone: 491-521.
37. Strichartz GR, Berde CB. (1994). Lokal Anesthetics. In Miller RD Ed, *Anesthesia*. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc. 489-521.
38. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. ( 2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician* 11:133-53.



39. Miyoshi, H.R. Leckband S.G. (2001). Systemic opioids analgesics. In: Loeser, J.D. Butler, S.H. Chapman, C.R. Turk, D.C. eds. *Bonica' s Manegament of Pain*. Lippincott Williams and Wilkens Wolters Kluw Company, Philadelphia, 1682-1709.
40. Terenius L, Tamsen A. (1982). Endorphins and modulation of the acute pain. *Acta Anesth Scand. Suppl.* 74:21-28.
41. Kayaalp O. (2002). *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ Kitapçılık; 916-937.
42. Yücel A. (1997). *Hasta Kontrollü Analjezi*. 1. Baskı. İstanbul: MER Matbaacılık ve Yayıncılık; 64-76.
43. Keskinbora K, Aydınlı I. (2006) Atipik opioids analjezik: Tramadol. *Ağrı*. 18:5-19.
44. Dayer P, Desmeules J, Collart L. (1997). Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 53:1824.
45. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. (1992) Opioid and nonopioid components indepently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioids analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 260:275-85.
46. Bamigbade TA, Langford RM. (1998). The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rewiews*. 5;155-182.
47. Manchikanti L, Helm S II, Fellows B, et al. (2012). Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 15:9-38.
48. James M, Heijke SA, Gordon PC. (1996) Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief; a placebocontrolled double-blind trial. *Anesth Analg*. 83:87-91.
49. Shipton EA. (2000). Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care*. 28:363- 374.
50. Lehmann KA. (1997). Tramadol in acute pain. *Drugs*. 53:25-33.

51. Yücel A. (2000). Hasta kontrollü analjezi. Ağrı. Serdar Erdine (ed) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri: 150-63.
52. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. (2006). Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 66:2321–2337.
53. Uysal H.Y., Acar H.V., Kaya A., Ceyhan A. (2013). Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan hasta-kontrollü analjezi yöntemlerinin retrospektif incelemesi. 4: 159-165
54. Kayhan Z. (1997). Lokal/ bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul; 270-273.
55. Jeffrey A. (2005). Grass. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg*;101:S44-61.
56. Liu SS, Wu CL. (2007). The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*. 105:789–808.
57. Sudhakaran S., Surani S.R. (2015) Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surgery Research and Practice*.
58. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2015).
59. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (2013) 6. Baskı
60. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. (2017). Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 118:22-31.
61. Köknel Talu G: Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. (2007) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 61-69.
62. Manchikanti L, Helm S II, Fellows B, et al. (2012) Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 15(3)(suppl):S9-S38.
63. Fournier JP. , Azoulay L., Yin H, Montastruc JL., Suissa S. (2015) Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med*. 175:186-93.

64. Nelson LS. , Juurlink DN. (2015) Tramadol and hypoglycemia: one more thing to worry about. *JAMA Intern Med.* 175(2):194-5.
65. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL. (2009) Reporting rate of adverse drug reactions to the French system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol.* 68: 422–6.
66. Grandvullemin A, Jolimoy G, Authier F, Dautriche A, Duhoux F, Sgro C. (2006) Tramadol-induced hypoglycemia. 2 cases. *Presse Med.* 35:1842-4.
67. Jonville-Bera A, Marie A, Magba D, Gedon E, Autret-Leca E. (2010). Tramadol-induced hypoglycemia in a diabetic patient. *Therapie.* 65(5):499-500.
68. Taugourdeau S, Chiche L, Rouby F, Default A, Boyer M, Castellan D, Lanfranchi MA, Bornet C, Jean R, Harlé JR, Durand JM, Jean-Pastor MJ. (2011). Severe hypoglycemia induced by tramadol: two new cases of an unlisted side effect. *Rev Med Interne.* 32(11):703-5.
69. Mugunthan N, Davoren P. (2012). Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocr Pract.* 18(6):e151-2.
70. Kürten C, Tzvetkov M, Ellenrieder V, Schwörer H. (2016) Severe hypoglycemia following tramadol intake in a 79 year old non-diabetic patient. *Dtsch Med Wochenschr.* 141(20):1480-1482.
71. Bourne C, Gouraud A, Daveluy A, Grandvullemin A, Auriche P, Descotes J, Vial T; French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. (2013). Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 75(4):1063-7.
72. Yamada J, Sugimoto Y, Kimura I, Takeuchi N, Horisaka K. (1989). Serotonin-induced hypoglycemia and increased serum insulin levels in mice. *Life Sci.* 45: 1931–6.
73. Chi TC, Ho YJ, Chen WP, Chi TL, Lee SS, Cheng JT, Su MJ. (2007) Serotonin enhances beta-endorphin secretion to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 80: 1832–8.

74. Liu IM, Niu CS, Chi TC, Kuo DH, Cheng JT. (1999) Investigations of the mechanism of the reduction of plasma glucose by cold-stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience*. 92: 1137–42.
75. Odonkor CA, Chhatre A. (2016). What's Tramadol Got to Do with It? A Case Report of Rebound Hypoglycemia, a Reappraisal and Review of Potential Mechanisms. *Pain Physician*. 19(8):E1215-E1220.