

T.C.  
S.B.İSTANBUL EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
KLİNİĞİ  
ŞEFİ UZ DR GÜLŞEN BİCAN

**MASTOİDEKTOMİ OPERASYONLARINDA  
PERİOPERATİF VERİLEN  
DEKSMEDETOMİDİNİN POSTOPERATİF  
ANALJEZİK TÜKETİMİNE ETKİSİ**

**Dr. Abdullah Tolga ŞİTİLCİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç Dr Emine Nur Özyuvacı**

**İstanbul 2008**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz süresince kişiliği, deneyimi, bilgi ve birikimi ile daima yanımızda olan ve bu kutsal mesleği doğru icra etmeyi öğrenmemiz için her türlü desteğini bizden asla esirgemeyen, enerji ve sevgi kaynağımız, değerli öğretici ve Şef Vekilimiz Doç.Dr. Emine Nur ÖZYUVACI'ya; değerli şefimiz Uz.Dr. Gülşen BİCAN'a; hastanemizde eğitim alan tüm asistanlar için öğrenme kaynaklarını ve koşullarını daima ileriye götürmek için tüm çabasını harcayan değerli Başhekimimiz Op.Dr. Özgür YİĞİT'e; uzmanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen kliniğimizin değerli uzmanlarına; beraber çalışmanın hazzını bana yaşatan hastanemizin tüm ekibine;

Bu eserin ortaya çıkması için bana gerekli koşulları oluşturan sevgili ablamız Uz.Dr. Seher KÖSE başta olmak üzere, sevgili çalışma arkadaşlarım As.Dr. Gökhan GÖKTAŞ ve As.Dr. Serdar DEMİRGAN'a; çok sevgili dostum Uz.Dr. Yasin YENER'e; bilimsel gelişim sürecimde bana değerli desteğini sunmaktan kaçınmayan değerli ablam Op.Dr. Zeynep ALKAN ÇAKIR'a; oluşturdukları muhteşem ekibin bir parçası olmuş olmaktan gurur duyduğum kliniğimizin tüm asistanlarına, sevgili arkadaşlarıma; bugüne kadar geçtiğim her aşamada tüm varlıklarıyla beni destekleyen ve her zaman beni kendilerinden önde tutan, beni ben yapan, kendileriyle gurur duyma hazzını bana yaşatan sevgili aileme; hayat arkadaşım ve desteğiyle daima ileriye gitmemi sağlayan sevgili eşim Uzman Biyolog Mehtap ŞİTİLCİ'ye; Hayatlarını bana emanet ederek bugüne ulaşmamı sağlayan, yaşamlarını sürdürmelerine katkıda bulunabilmek uğruna hayatımı adamaya söz verdiğim insanlara, hastalarımın teşekkür ediyorum.

Dr. Abdullah Tolga ŞİTİLCİ

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
Ağrı Nedir?.....	2
Ağrının Tarihçesi.....	2
Ağrının Sınıflaması.....	3
Ağrı Belirleyicileri.....	3
Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar.....	4
Ağrılı Uyarınlar.....	4
Ağrı Reseptörleri.....	5
Opioid Reseptörleri Ve Endojen Opioid Peptidler (Endojen Analjezik Sistem).....	5
Ağrı Teorileri.....	5
Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi.....	8
Ağrının Nörofizyolojisi.....	9
Postoperatif Ağrının Fizyolojisi Ve Etkileri.....	14
Postoperatif Ağrının Tedavi Yöntemleri.....	17
Tedavi Edilmeyen Akut Ağrının Olumsuz Etkileri.....	18
Postoperatif Ağrının Önlenmesi (Preemptif Analjezi).....	18
Ağrının Giderilmesi.....	19
Kulak.....	20
Timpanoplasti ve Mastoidektomi.....	20
Orta Kulak Operasyonu Anestezisi.....	21
Deksmedetomidin.....	23
Tramadol.....	26
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	31
<b>BULGULAR</b> .....	36
<b>TARTIŞMA</b> .....	62
<b>SONUÇ</b> .....	67
<b>KAYNAKLAR</b> .....	68

## KISALTMALAR

**IASP:** Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

**SG:** Substantia gelatinosa

**T hücresi:** Transmission hücresi

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**VAS:** Vizuel analog skala

**K<sup>+</sup>:** Potasyum

**A $\delta$ :** A Sigma

**CGRP:** Calcitonin Gene Related Peptid

**STT :** Spinotalamik trakt

**STS :** Spinotalamik sistem

**THAL:** Talamus

**LS:** Limbik sistem

**PAG:** Periaquaduktal gri madde

**nSTT:** Neospinothalamik yol

**pSTT:** Paleospinothalamik yol

**PAG:** Orta beyin

**RVM:** Rostroventral medulla

**DLF:** Dorsolateral funnikulus

**VC:** Vital Kapasite

**FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniye zorlu ekspiriyum volümü

**FRC:** Fonksiyonel rezidüel kapasite

**TENS:** Trans-kütan sinir stimülasyonu

**NSAID:** Non-Steroid Anti-İnfiyamatuar İlaçlar

**Ca<sup>++</sup>:** Kalsiyum

**EMG:** Elektromiyografi

**cAMP:** Adenozin mono fosfat

**cGMP:** Siklik guanozin mono fosfat

**mRNA:** Mesajcı ribonükleik asit

**MAC:** Minimal alveolar konsantrasyon

**Na<sup>++</sup>:** Sodyum

**PCA:** Hasta kontrollü analjezi

**SKB:** Sistolik kan basıncı

**DKB:** Diyastolik kan basıncı

**OKB:** Ortalama kan basınçları

**SO<sub>2</sub>:** Periferik oksijen saturasyonu

**PACU:** Postanesteziyik bakım ünitesi

## TABLÖLAR

**Tablo 1 :**  $\alpha_2$  agonist etkiye sahip ilaçlar

**Tablo 2:** Grupların cinsiyet ve ASA dağılımı

**Tablo 3:** Grupların yaş, kilo ve boy ortalamaları

**Tablo 4:** Grupların operasyon, anestezi süresi ve ekstübasyon süresi

**Tablo 5:** Grupların total remifentanil tüketimi, ek nsaid ihtiyacı ve bolus tramadol miktar ortalamaları

**Tablo 6:** Gruplar arası pca ilk talep zamanı, pca toplam talep ve pca toplam tüketim miktarı

**Tablo 7:** Grupların preoperatif sistolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 8:** Grupların preoperatif diastolik arter basıncı

**Tablo 9:** Grupların preoperatif ortalama arter basıncı

**Tablo 10:** Grupların preoperatif kalp atım hızı ortalamaları

**Tablo 11:** Grupların operasyon dönemi sistolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 12:** Grupların operasyon dönemi diastolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 13:** Grupların operasyon dönemi ortalama kan basıncı ortalamaları

**Tablo 14:** Grupların operasyon dönemi kalp atım hızı ortalamaları

**Tablo 15:** Gruplar arası endtidal CO<sub>2</sub> seviyeleri karşılaştırması

**Tablo 16:** Gruplar arası endtidal sevorange seviyeleri karşılaştırması

**Tablo 17:** Grupları arası derlenme Ramsay sedasyon seviyeleri karşılaştırması

**Tablo 18:** Grupların derlenme dönemi VAS ortalamaları

**Tablo 19:** Grupların derlenme dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 20:** Grupların derlenme dönemi diastolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 21:** Grupların derlenme dönemi ortalama arter basıncı ortalamaları

**Tablo 22:** Grupların derlenme dönemi KAH seviyeleri

**Tablo 23:** Gruplar arası servis dönemi Ramsay sedasyon seviyeleri karşılaştırması

**Tablo 24:** Grupların servis dönemi VAS ortalamaları

**Tablo 25:** Grupların servis dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 26:** Grupların servis dönemi diastolik arter basıncı seviyeleri

**Tablo 27:** Grupların servis dönemi ortalama arter basıncı seviyeleri

**Tablo 28:** Grupların servis dönemi ortalama KAH seviyeleri

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Ağrı yolları

**Şekil 2:** Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi

**Şekil 3:** Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

**Şekil 4:** Transduksiyon

**Şekil 5:** Transmisyon

**Şekil 6:** Ağrı İletisinin Desenden İnhibisyonunun Spinal Düzeyde Gösterimi

**Şekil 7:** Deksmetomidinin kimyasal yapısı

**Şekil 8:** Alfa reseptörde Deksmetomidin etkisi

**Şekil 9:** Tramadolün kimyasal yapısı

**Şekil 11:** Operasyon, anestezi süresi ve ekstübasyon süresi

**Şekil 12:** Total remifentanil tüketimi, ek nsaid ihtiyacı ve bolus tramadol miktar ortalamaları

**Şekil 13:** PCA ilk talep zamanı, pca toplam talep ve pca toplam tüketim miktarı

**Şekil 14:** Preoperatif sistolik kan basıncı ortalamaları

**Şekil 15:** Preoperatif diastolik arter basıncı

**Şekil 16:** Preoperatif ortalama arter basıncı

**Şekil 17:** Preoperatif kalp atım hızı ortalamaları

**Şekil 18:** Operasyon dönemi sistolik kan basıncı ortalamaları

**Şekil 19:** Operasyon dönemi diastolik kan basıncı ortalamaları

**Şekil 20:** Operasyon dönemi ortalama kan basıncı ortalamaları

**Şekil 21:** Operasyon dönemi kalp atım hızı ortalamaları

**Şekil 22:** Endtidal CO<sub>2</sub> seviyeleri karşılaştırması

**Şekil 23:** Endtidal sevorange seviyeleri karşılaştırması

**Şekil 24:** Derlenme dönemi VAS ortalamaları

**Şekil 25:** Derlenme dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Şekil 26:** Derlenme dönemi diastolik arter basıncı ortalamaları

**Şekil 27:** Derlenme dönemi ortalama arter basıncı ortalamaları



**Şekil 28:** Derlenme dönemi KAH seviyeleri

**Şekil 29:** Servis dönemi VAS ortalamaları

**Şekil 30:** Servis dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Şekil 31:** Servis dönemi diastolik arter basıncı seviyeleri

**Şekil 32:** Servis dönemi ortalama KAH seviyeleri

## ÖZET

**Amaç:** Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30-75'inin orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir.

Deksmedetomidin, yüksek selektif, spesifik bir Alfa<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ ) adrenoreseptör agonistidir.  $\alpha_2$  reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, etkileri henüz araştırılmaktadır.

Biz, çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonunun operasyon boyunca tüketilen opioid ve operasyondan sonra hastanın ihtiyaç duyduğu analjezik miktarı ve ağrı skorları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Materyal Metod:** ASA I-II, 18-50 yaş arasında ve mastoidektomi operasyonu geçirecek olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak Grup Deksmedetomidin (Grup D, n=20) ve Grup Plasebo (Grup P, n=20) olarak ikiye ayrıldı. Grup D olgularına operasyon boyunca deksmedetomidin 0,5 mcg/kg/saat hızla, Grup P olgularına ise %0,9 NaCl aynı hız ve volümde verildi. Postoperatif dönemde hastalar 24 saat boyunca postanestezi bakım ünitesinde (PACU) ve serviste takip edildi. PACU da hastalara tramadol ile hazırlanmış PCA lar takıldı. VAS > 3 olduğunda ek olarak NSAİİ yapıldı. Takiplerde Ramsay Sedasyon Skalası, VAS, non invazif sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), endtidal sevofluran, ekstübasyon zamanları, total tüketilen remifentanil miktarları ,PCA dan toplam talep ve toplam tramadol tüketimi kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik düzey ve ekstübasyon süreleri açısından fark saptanmadı. Kontrol grubunun total remifentanil tüketimi ve ek NSAİİ ihtiyacı, pca toplam talep, pca toplam tüketim miktarı ve VAS ortalamaları daha fazlaydı (p<0.001, p<0.05). Kontrol ve Çalışma grupları arasında endtidal sevofluran seviyeleri bakımından farklılık yoktu (p>0.05). Çalışma grubunun pca ilk talep zamanı daha uzundu (p<0.05).

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız, cerrahi sırasında deksmedetomidinin sürekli infüzyonunun, ekstübasyon zamanını etkilemeksizin postoperatif hasta konforunu, PCA ilk talep süresini uzatarak, PCA talep sayısını ve bağlantılı olarak tramadol tüketimini azaltarak sağlayabildiğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Deksmetomidin, ağrı, tramadol, analjezi, sedasyon

## ABSTRACT

**Objective:** Postoperative pain is a type of pain which starts with surgical trauma and gradually decreases with the healing of tissue. Studies demonstrate that 30-75% of the patients complain about moderate and severe pain after surgery.

Dexmedetomidine is a highly selective, specific  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ ) adrenoreceptor agonist. Although several valid evidences suggest that stimulation of  $\alpha_2$  receptor mediates spinal cord level analgesia, its effects are still under investigation.

We aimed to investigate the effect of dexmedetomidine infusion on the amount of opioid that is consumed during operation, the amount of analgesic that the patient requires after the operation and on pain scores.

**Materials and Methods:** Forty patients, who were ASA I-II, between 18-50 years old and would have mastoidectomy operation, were included to the study. Patients were randomized into 2 groups as Group Dexmedetomidine (Group D, n=20) and Group Placebo (Group P, n=20). Dexmedetomidine was administered with the rate of 0.5 mcg/kg/hour to the cases in Group D during operation and 9% NaCl was administered with the same rate and volume to the cases in Group P. In the postoperative period, patients were followed up for 24 hours in post anesthetic care unit (PACU) and service. In PACU, patients were connected to Patient control analgesia (PCA) prepared with tramadole. In the case of VAS>3, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was applied, additionally. Ramsay Sedation Scale, VAS, non-invasive systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), end-tidal sevoflurane extubation times, total amount of consumed remifentaniol, total demand of PCA and total tramadole consumption from PCA were recorded.

**Results:** No difference was determined between groups in demographic level and extubation times. Total remifentanil consumption, additional NSAID requirement, total demand of PCA, total amount of PCA consumption and mean of VAS were higher in control group ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). There was no difference between control and study groups in terms of end-tidal sevoflurane levels ( $p>0.05$ ). First demand time of PCA was longer in the study group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Results of our study demonstrated that continuous infusion of dexmedetomidine during the operation could provide postoperative patient comfort without affecting the extubation time; by extending the first demand time of PCA and by decreasing the number of PCA demands and consumption of tramadol, correlatively.

**Keywords:** Dexmedetomidine, pain, tramadol, analgesia, sedation

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta, cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmeye mahkum edilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Tüm bu bilgilerin ışığında, uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür (2).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde diğer yöntemlerin yanında üç ilaç grubu kullanılmaktadır: 1-Opioidler, 2-Non-opioidler, 3-Bölgesel tekniklerle uygulanan lokal anestezi grup ilaçlar (3,4).

Tramadol, analjezik olarak akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Opioid reseptörlerine bağlandığı halde, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez.

Deksmedetomidin, yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir Alfa<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ ) adrenoreseptör agonistidir.  $\alpha_2$  reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonunun operasyon boyunca tüketilen opioid ve operasyondan sonra hastanın ihtiyaç duyduğu analjezik miktarı ve ağrı skorları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### AĞRI NEDİR?

**Ağrı (pain)**; latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) “ağrı”yı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (3,4).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

### AĞRININ TARİHÇESİ

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (1).

M.Ö. 2600’lü yıllarda Çinliler, Akupunktur’un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

M.Ö. 2000’li yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Sertturner; opium alkaloidlerinden morfini izole etti.

1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884'de Caris Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi.

1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi.

1965'de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi'ni yayınladılar.

1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.

1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı.

1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

## **AĞRININ SINIFLAMASI**

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanılan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (1).

1- Fizyolojik - kliniğe göre

2- Süresine göre (akut veya kronik)

3- Kaynaklandığı bölgeye göre ( somatik, visseral , sempatik )

4- Mekanizmalarına göre ( nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif, psikosomatik)

## **AĞRI BELİRLEYİCİLERİ**

Ağrı olayı; ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır.



## AĞRILI UYARANA MOTOR YANITLAR

**A- İstemli yanıtlar:** Konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli bir pozisyona girme, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimlerini oluştururlar.

**B- Otonom yanıtlar:** Ağrı; müsküler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere bir çok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede uzanan segmental refleksiyle fleksiyon ve çekilme sağlanır. Medulla ve ponda, dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Aynı zamanda hipotalamusun sempatik sistemi uyarılması ile kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. Nahoş bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması da hafızayı etkiler (5).

## AĞRILI UYARANLAR

Çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri dokulara zararlı olmalarıdır. Bunlar üç grupta toplanırlar:

1- Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar

2- Laktik asit birikimine neden olan iskemi

3- Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem ağrı uyarıyı algılayan reseptör (nosiseptör) lerin hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (6).

## AĞRI RESEPTÖRLERİ

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan **nosiseptör** adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan asetilkolin, hidrojen iyonları (pH < 3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), K<sup>+</sup> iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (6).

## OPIOİD RESEPTÖRLERİ VE ENDOJEN OPIOİD PEPTİDLER (ENDOJEN ANALJEZİK SİSTEM)

İlk kez 1973'de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, nucleus amygdalus, arka hipofiz ve medulla spinalisin substansia gelatinosasında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir biçimde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Bu reseptörler mü, kappa, epsilon, delta ve sigma olmak üzere 5 ana grupta toplanmaktadır (7).

**Endojen opioid peptidler:** Bu kadar spesifik reseptörlerin bulunuşu, reseptörlere bağlanan özel endojen maddelerin varlığına dikkat çekmiş ve çalışmalar sonucu üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur.

**1- Pro-enkefalin A sistemi:** Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.

**2- Pro-enfekalin B (Prodinorfin) sistemi:** Kappa reseptörlerini uyarırlar.

**3- Endorfinler (Endojen morfinler):** Mü reseptörlerini uyarırlar.

## AĞRI TEORİLERİ

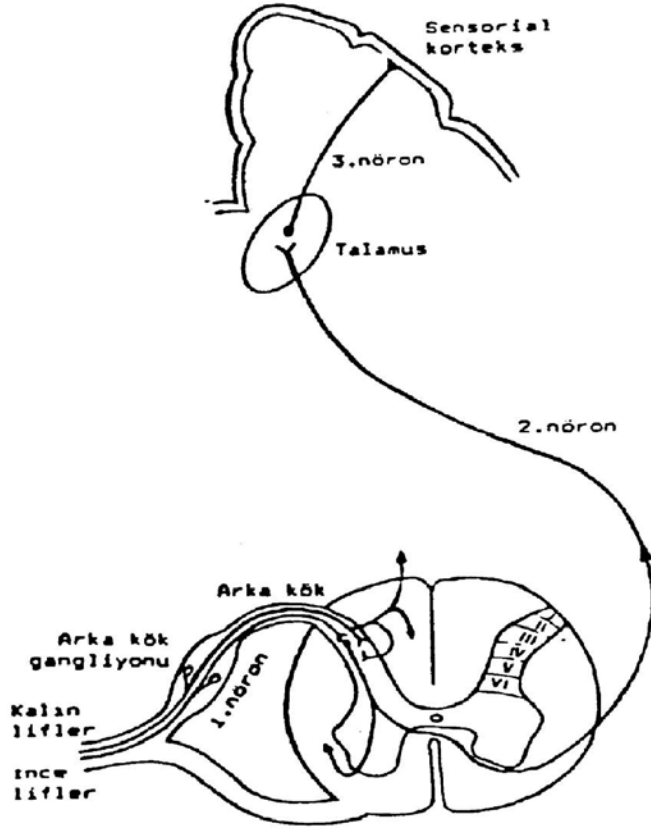
Bugüne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori ileri sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir.

**Spesifik teoriye** göre ağrı spesifik liflerle iletilir. Bu uyarılar merkez sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Bu tezinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

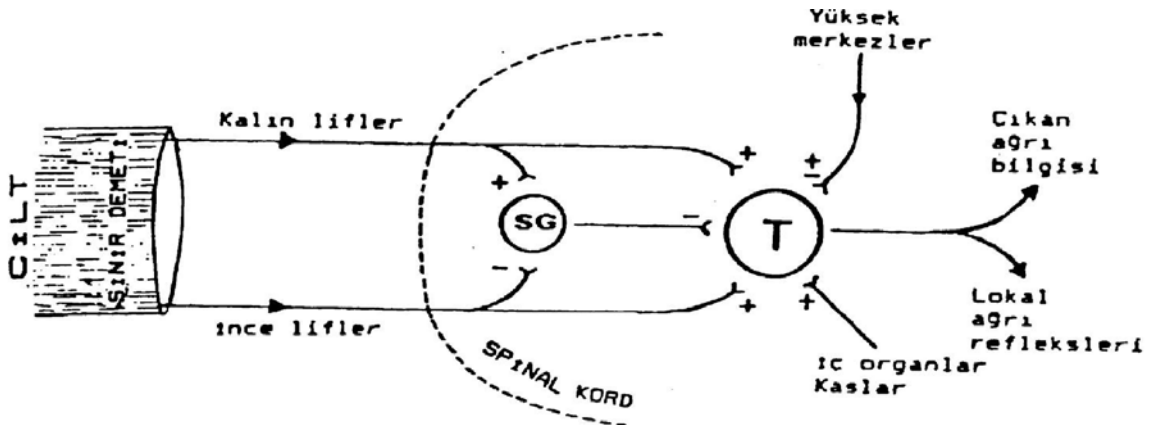
**Pattern teorisine** göre impuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Bu birikimin sinir sistemindeki akımlar olduğu ileri sürülmüştür. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar.

1965'te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen '**Kapı Kontrol Teorisi**' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (8).

Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. 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 (Şekil 1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. Bunlardan 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosayı (SG) 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 yapmaktadırlar. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.



Şekil 1: Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)



Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG:Substantia gelatinosa T:Transmisyon hücresi)

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir: (Şekil 2).

- 1- Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.
- 2- Kapı, kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).
- 3- 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 uyarıyı 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 teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.
- 4- 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.

## AĞRI ŞİDDETİNİN ÖLÇÜLMESİ

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir.

### **Tip 1 Ölçümler:**

Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir:

**1-Fizyolojik yöntemler:** Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

**2- Nörofarmakolojik yöntemler:** Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

**3- Nörolojik yöntemler:** Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET) dir.

## **Tip 2 Ölçümler:**

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır:

**1-Tek boyutlu yöntemler:** Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

**a- Kategori skalası,** ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.

**b- Sayısal skalada,** 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

**c-Vizuel analog skala'da(VAS),** bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.

**2-Çok Boyutlu Yöntemler:** En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

## **AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ**

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (1).

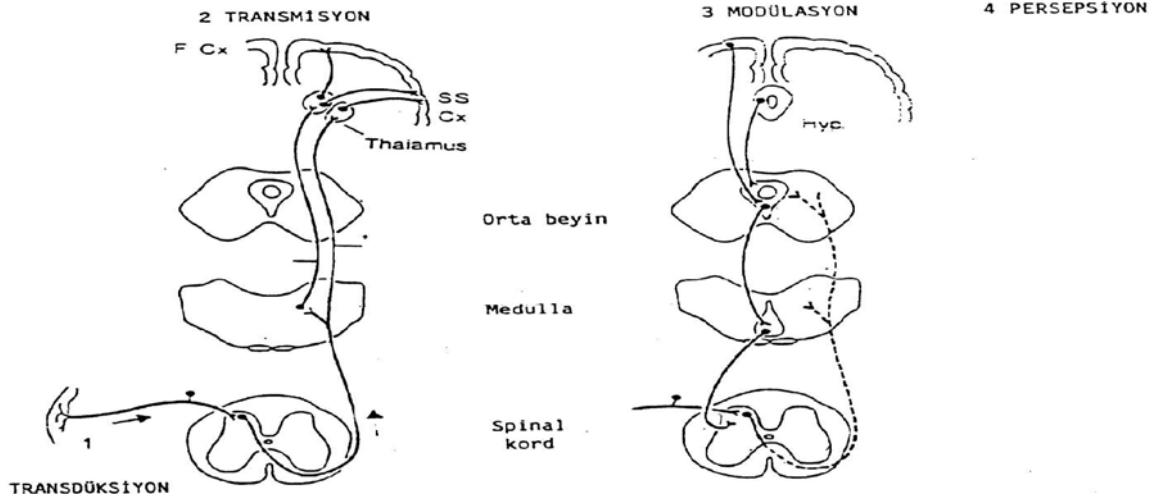
Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:

**1-Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının reseptörü uyarması

**2- Transmisyon:** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi

**3- Modülasyon:** Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu

**4- Persepsiyon:** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması



Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

### 1-Transdüksiyon

### 2-Transmisyon

Birinci basamaktaki **transdüksiyon** ve ikinci basamaktaki **transmisyon** dört ayrı bölümde incelenebilir:

#### a. Periferik sistem

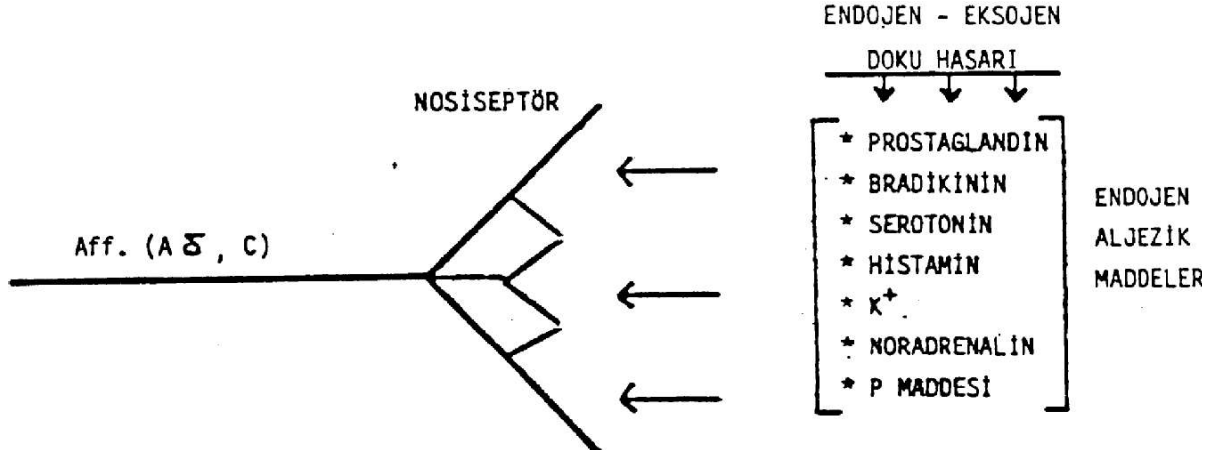
**b. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis** (medüller arka boynuz)

#### c. Assendan sistem

#### d. Supraspinal sistem

#### a. Periferik Sistem

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum ( $K^+$ ), bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (**transdüksiyon**) (Şekil 4). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi A Sigma ( $A\delta$ ) ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps).



**Şekil 4:** Transduksiyon

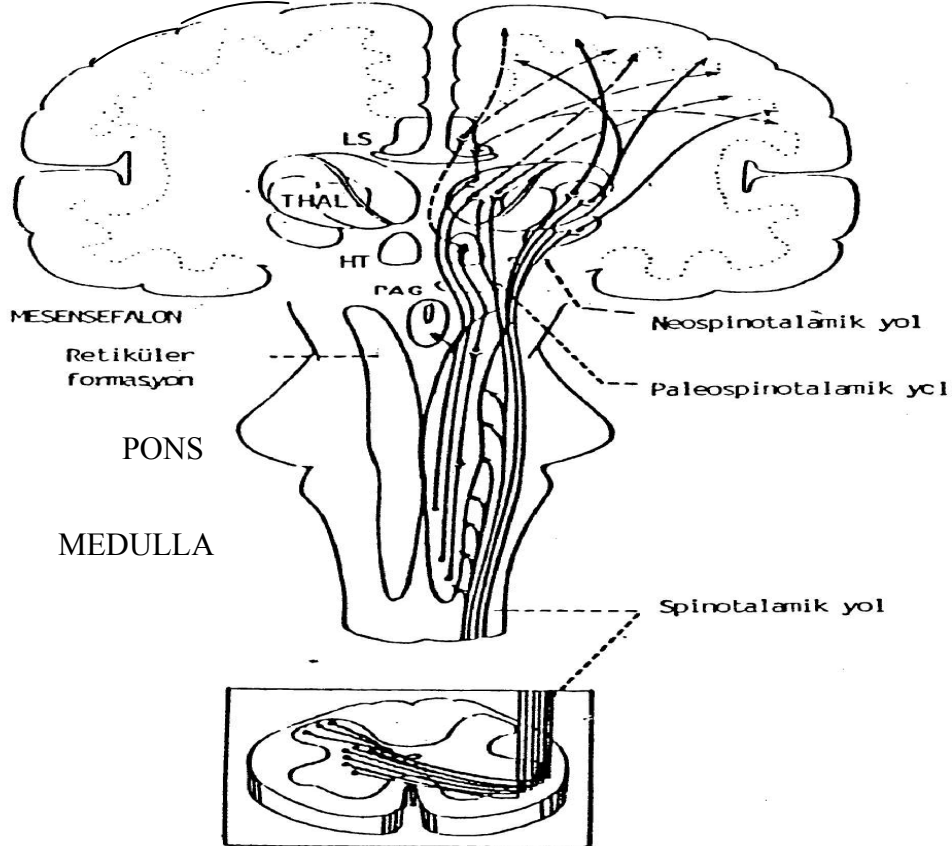
#### **b- Spinal Kord Arka Boynuzu**

A $\delta$  ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olur. Böylece oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonunda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (Şekil 5).

#### **c- Assendan Sistem**

Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamusa gelen (2.nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem-STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 5).





**Şekil 5:** Transmisyon  
(**THAL:** Talamus **LS.** Limbik sistem **PAG:** Periakuaduktal gri madde)

Spinothalamik sistem (STS), filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beyin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır (7):

i- Neospinothalamik yol (nSTT)

ii- Paleospinothalamik yol (pSTT)

**i- nSTT;** filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel kortekse projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

**ii - pSTS;** paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. nSTS nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.

#### **d- Supraspinal Sistem**

Paleospinotalamik yolun (pSTT) taşıdığı impulsu formatio reticularise, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

#### **3- Modülasyon**

Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. **Ağrının modülasyonu** denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (7):

- Orta beyin (PAG)

- Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum

- Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio reticularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funnikulus (DLF) içinde spinal korda inen ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (lamina I, II , V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

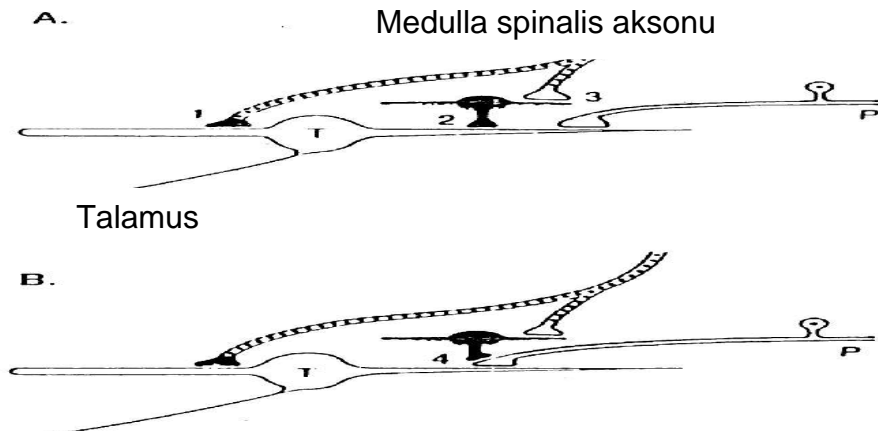
DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları, önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, pons ve RVM den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), ponsun da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin, spinotalamik hücrelere doğrudan veya enkefalinlerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (7).

#### **4- Persepsiyon**

Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmektedir ve arka boynuz, talamus ve korteksteki nöronlar, uygulanan ağırlı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir.

Psikofizik laboratuvarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermeyip kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir.

Bu faktörlerin santral sinir sisteminde ağrı iletisini kontrol eden yollara nasıl etki edebildiği ve bireyler arasındaki persepsiyon değişkenliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (8).



**Şekil 6:** Ağrı iletisinin desendan inhibisyonunun spinal düzeyde gösterimi

**A)** Bir kısmı serotonerjik olan inen medullospinal aksonlar, STT nöronlarını ya doğrudan postsinaptik olarak (1) ya da postsinaptik olarak T hücrelerini (2) inhibe edecek olan inhibe edici bir ara nöronu (3) aktive etmek suretiyle inhibe ederler. **B)** Bir diğer olasılık da inhibe edici ara nöronların primer afferent (P) nin spinal ucunu presinaptik olarak inhibe (4) etmesidir.

## POSTOPERATİF AĞRININ FİZYOLOJİSİ VE ETKİLERİ

Postoperatif ağrı genellikle tanısız bir önem göstermez. Temel nedeni cerrahi trauma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı, akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan

yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısıl önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (9,14).

Rutin cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirmek yönündedir. Bu süreç **yara iyileşmesi** olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin **enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme)** olmak üzere üç fazı vardır (10).

Enflamasyon (eksüdatif faz), yara oluşumunun ilk 1. ile 5. günleri arasında oluşur. Postoperatif ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. Enflamasyon, normal bir dokunun traumaya verdiği akut cevaptır. İlk olay yaralı damarların kontraksiyonudur. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile birlikte kesilen damar ağzında primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Yaralanma sonucu yaralı yüzey kanla örtülür. Buradaki trombositler yaralı damar subendotelinde bulunan kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Açığa çıkan çeşitli vazoaktif maddeler kesik damar ucunun bu primer tıkaç etrafında daha fazla kontraksiyonunu sağlarlar. Kan subendotelial kollajenle bir araya gelince Hageman faktörü aktive olur, trombosit granül depolarını boşaltarak degranüle olur, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler(10). Trombositler ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, Platelet Activated Factor, adenosin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeleri de açığa çıkarırlar (Şekil 4).

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisi ve dokulardaki basıya bağlı oluşan staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati ile birlikte kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmaların rol oynadığı söylenebilir.

Postoperatif ağrı, periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral

afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir.

Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalmak, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar (11).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Ameliyat sonrası tedavi edilemeyen ciddi ağrı nedeniyle, öksürememeye bağlı atelettazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemler artar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (12).

Postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir:

**1- Solunum sistemi üzerine etkileri:** Vital Kapasitede (VC) azalma, birinci saniye zorlu ekspiryum volümünde (FEV<sub>1</sub>) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelettazi sıklığında artma.

**2- Nöroendokrin sistem üzerine etkileri:** Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler.

**3- İmmobilizasyon nedeniyle gelişen komplikasyonlar:** Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar.

**4- Psikolojik etkileri:** Sıkıntı, anksiyete, depresyon.

**5 - Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri:** Terleme, bulantı.

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde bu komplikasyonların hemen hepsini önlemek günümüzde artık olanaklar dahilindedir.

## POSTOPERATİF AĞRININ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti etkileyen (anksiyete veya depresyon) ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek günümüzde artık olasıdır.

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel prensipler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi,
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal),
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle),
4. Bölgesel sinir blokları
  - a-Spinal blok (narkotik ve non-narkotikler),
  - b-Epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler),
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu.

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stres cevap, tüm fizyolojik sistemlerde bir takım yan etkiler oluşturur.

Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır.

Postoperatif ağrı, akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında, yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına alınmış olmasına karşın; cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala eski alışkanlıkları ya hiç değişmemiş olarak ya da çok az değişikliklerle içeren postoperatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimindeki değişiklikler, hastalara ya çok yüksek ya da daha sıklıkla tedavi

değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalarda, opioid kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyon, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjezi oluşur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de, doz tekrarındaki gecikmedir. Hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur.

## **TEDAVİ EDİLMEYEN AKUT AĞRININ OLUMSUZ ETKİLERİ**

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk eder. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Anksiyetenin artması ve korku, ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Korku, anksiyete, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ağrıya karşı öğrenilmiş ailesel veya kültürel cevaplar, kişisel deneyimler gibi psikolojik faktörler, postoperatif ağrı cevabını artırır veya azaltabilir. Ağrının ifade edilme şeklinde de büyük değişiklikler vardır. Bazı hastalar yüksek toleransları nedeniyle çok az veya hiç ağrı duymayabilirler.

## **POSTOPERATİF AĞRININ ÖNLENMESİ (PREEMPTİF ANALJEZİ)**

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluşuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, proflaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır.

Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonal bloklarla önlenir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü zaman içinde daha iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar

ilaçların (NSAİİ) prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler, cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi, bazen doku traumasından önce salınmış ve devam eden süreçte hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi trauma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce proflaktik olarak analjezik ilaçlar (**preemptif analjezi**) uygulanır.

Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin postoperatif ağrı, opioid uygulaması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksiyeteyi azaltıcı uygulamaların da proflaktik etkisi vardır. Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler. Bazı inatçı (kalıcı) postoperatif sendromların tedavisi özellikle zordur. Bu nedenle major klinik proflaktik teknikler uygulamalardır (13).

## **AĞRININ GİDERİLMESİ**

Ağrının tedavisi planlanırken ağrının tipi, yeri, şiddeti, hastanın yaşı ve fizik durumu göz önünde bulundurularak aşağıdaki yöntemlerden birisi seçilmelidir (13).

### **A- Ağrı kontrol yöntemleri**

#### **1- Geçici yöntemler:** Bölgesel infiltratif yöntemler

**a-**Lokal Anestezik Uygulanan Yöntemler

**b-**Epidural ve İntratekal Lokal Anestezik ve Opioid Enjeksiyonu

#### **2- Uzun süreli veya kalıcı yöntemler:**

**a-**Nörolitik yöntemler

**b-**Termokoagülasyon (Radyofrekans)

**c-**Kriyoanaljezi

**d-**Cerrahi yöntemler

### **B- Stimülasyon yöntemleri:**

**a-**Hiperstimülasyon analjezisi



**b**-Elektrik stimölasyonu

**c**-Transkütan sinir stimölasyonu (TENS)

**d**-Akupunktur

**C-Sistemik uygulamalar (ilaç tedavisi)**

**a**-NSAİİ

**b**-Opioidler

## **KULAK**

Bir işitme ve denge organı olan kulak brankial arklar ve ektodermden gelişir. Birinci ve ikinci brankiyal arkın farklılaşması sonucu da orta kulak oluşur. İç kulak ise ektodermden gelişir.

Anatomik ve fonksiyonel özellikleri göz önüne alındığında, kulak birbirinden farklı üç bölümde incelenir.

1- Dış kulak

2- Orta kulak

3- İç kulak

Bu bölümde çalışma konusu ile ilgisi yönünden timpanoplasti operasyonu ve orta kulak operasyonu anestezisinden bahsedilecektir.

## **TİMPANOPLASTİ VE MASTOİDEKTOMİ**

Timpanoplasti, kronik otitis media ve sekellerinde uygulanan, orta kulağa yönelik cerrahi girişimlere verilen genel isimdir. Orta kulaktaki hastalığa veya hastalığa bağlı gelişen harabiyetin türlerine göre, yapılan cerrahi girişim değişir.

Orta kulak ve mastoid sistemdeki patoloji, mukozanın ve orta kulaktaki kemikçiklerin tamamen kuru olduğu santral bir kulak zarı perforasyonundan, tüm zarın, orta kulaktaki kemikçiklerin harap olduğu, hatta kimi zaman fasial paralizi, labirent fistülü, menenjit, beyin absesi gibi komplikasyonların gözlendiği kolesteatoma kadar değişebilir. İlk durumda sadece perfore kulak zarının onarıldığı basit bir miringoplasti (en basit

timpanoplasti tipi) yeterli iken, ikinci durumda orta kulak ve dış kulak mastoid sistemin tek bir boşluk haline getirildiği radikal mastoidektomi zorunlu olabilir.

Genel olarak kulak zarı perforasyonunun yanı sıra orta kulak kemikçiklerinde de harabiyet varsa işitmeyi de iyileştirmek için ossiküloplastinin (kemikçiklere yeniden şekil verilerek kemikçik zincir yoluyla ses iletiminin tekrar sağlanması) eklendiği bir timpanoplasti, uygun ameliyat olacaktır.

Orta kulaktaki patoloji (özellikle de kolesteatom) mastoid antrum ve hücre sistemine uzanıyorsa, orta kulağa yönelik timpanoplasti işlemine mastoidektomiye de eklemek gereklidir.

Sonuç olarak, günümüzde hemen her zaman mikroskop altında yapılan, orta kulakta kronik otitis mediaya bağlı gelişen patoloji ve harabiyeti düzeltme amacı güden ve çoğu kez kulak zarında mevcut olan defektin bir konnektif doku grefti ile onarıldığı ameliyatlara verilen genel isim timpanoplastidir (15,16).

## **ORTA KULAK OPERASYONU ANESTEZİSİ**

Orta kulak ameliyatları lokal veya genel anestezi ile yapılabilir; ancak tercih edilen anestezi, genel anestezi dir. Anatomik yapısı, komşulukları ve ameliyatların genelde mikroskop altında yapılması nedeniyle hem cerrahisi, hem de anestezi si özen gerektirmektedir. Dikkat edilmesi gerekenler fasial sinirin ortaya konulması, orta kulağa azot protoksitin etkisi, kafanın pozisyonu, hava embolisi olasılığı ve iç kulağın mikrocerrahisi sırasında kanama kontrolüdür (17). Bir çok kulak ameliyatında esas olan, fasial sinirin ortaya çıkarılmasıdır. Eğer hastada total paralizi yoksa bu amaca daha kolay ulaşılır. Kas gevşetici kullanılması gerekiyorsa, hasta monitö rize edilmeli ve kas cevabının en az %10-20'si kalacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Kulak ameliyatlarında fasial sinir paralizisi insidansı % 0,6-3 oranındadır. Operasyon sırasında uyandırılmış fasial elektromiyografi (EMG) aktivite monitörizasyonu, ameliyat sırasında mastoid veya temporal kemik alanında fasial sinirin ortaya koyulması ile birlikte olmalıdır (17).

Orta kulak ve paranazal sinüsler vücudun hava kaviteleridir ve bu kaviteler genişleyemezler. Bu bölgelerde normalde azot bulunur. Azot protoksit inhale edildiğinde

kanla bu bölgeye taşınır ve solüblitesi azottan 35 kez daha fazla olduğu için kolaylıkla boşluk içine difüze olur. Sonuç olarak, orta kulak gibi genişleyemeyen kavitelere basınç artar. Normalde östaki borusu tarafından pasif havalandırılmada yaklaşık olarak 200-300 mmH<sub>2</sub>O basınç oluşur.

Eğer cerrahi travma, akut inflamasyon ve ödem nedeniyle östaki fonksiyonları azalırsa, orta kulak basıncı azot protoksit verilmesinden sonra 30 dakika içinde 375 mmH<sub>2</sub>O'ya ulaşabilir.

Azot protoksitin kesilmesinden sonra gaz hızlı olarak reabsorbe edilir ve negatif orta kulak basıncı gelişir. Östaki tüp fonksiyonu anormal olduğunda, azot protoksitin kesilmesinden sonra oluşan negatif orta kulak basıncı, 75 dakika içinde -285 mmH<sub>2</sub>O olabilir. Bunun gibi basınç değişikliklerinin işitme kaybına kadar giden komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (18).

Timpanik membran greftinin kalkması ve kulak zarının bombeleşmesi azot protoksitin inhalasyonu sonucu gelişebilir. Bu komplikasyonlardan kaçınılması için anesteziyolog, azot protoksit konsantrasyonunu %50 ile sınırlamalı ve membran greftinin yerleştirilmesinden 15 dakika önce azot protoksiti kapatmalıdır.

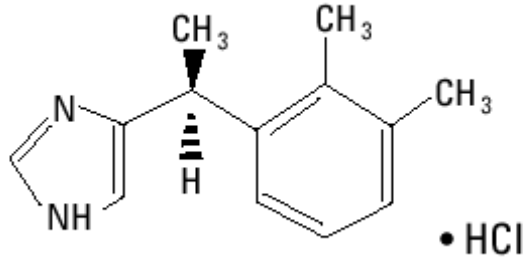
Genel anestezi altında yapılan orta kulak ameliyatlarında, hastanın baş pozisyonu önemlidir. Baş torsiyonundan ve aşırı boyun ekstansiyonundan kaçınılmalıdır. Brakial pleksusa ait veya servikal yaralanmalar olabilir. Sınırlı karotis arter kan akımlı hastalarda, zorlanmış boyun pozisyonlarında özellikle kan akımında kayda değer düşme gözlenir.

Kulağın mikrocerrahisi sırasında uygun bir anestezi tekniği seçilmesi cerrah için iyi ameliyat koşulları sağlayacaktır. Başın 10-15 derece kaldırılması, venöz drenajı arttıracak, venöz basınç düşüklüğünü koruyarak venöz kanamayı azaltacaktır. Orta kulak mikrocerrahisinde kanama kontrolünde, lokal vazokonstriktör kullanmak gerekebilir.

Kulağın mikrocerrahisi sırasında kontrollü hipotansiyon gerekliliği sorgulanabilir. Bu yöntemin uygulanması için hastaların çok iyi monitörize edilmiş olmaları gerekmektedir. Bu hipotansiyon hızlı geri dönüşümü olmayan hipotansiyondur. Çok dikkatli olmayı gerektirir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, yeni intravenöz anestezik ajanların kullanıma girmesi ve kısa etkili, vücutta birikmeyen propofol gibi ajanların sürekli infüzyon yöntemiyle kullanılmaya başlaması ile, volatil anestezik kullanmadan, kulak

mikrocerrahisi için etkili ve güvenli bir anestezi yöntemi olarak total intravenöz anestezinin kullanılabileceğini göstermiştir (19).

## DEKSMEDETOMİDİN



Şekil 7: Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

Deksmedetomidin, bir  $\alpha_2$  agonist olan medetomidinin D-dimeridir. Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir  $\alpha_2$  adreno reseptör agonistidir. Medetomidin, klasik  $\alpha_2$  agonistlerine göre daha yüksek  $\alpha_1/\alpha_2$  selektivite oranına sahiptir. Deksmedetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmayan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır.

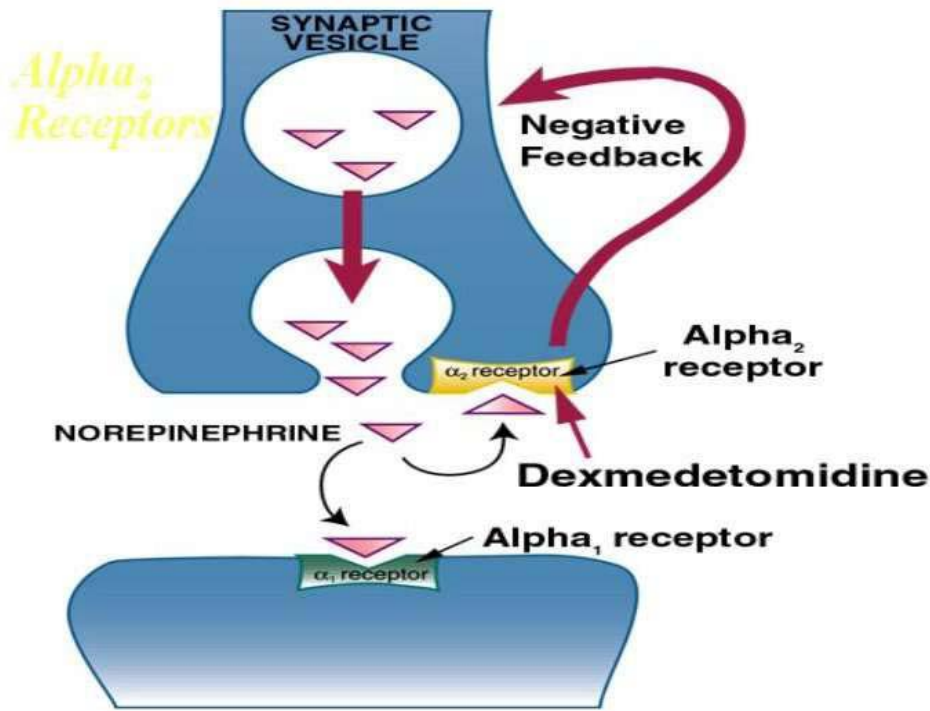
Tablo 1 :  $\alpha_2$  agonist etkiye sahip ilaçlar

İlaç Adı	T1/2 (saat)	$\alpha_2 / \alpha_1$	Agonist
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmedetomidin	2	1600	Pür

### Farmakodinami

$\alpha_2$  adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (20,21).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir (21,22). Hücresel düzeyde her 3 alt grup da bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik adenozin mono fosfat (cAMP) sentezini inhibe eder (24). Voltaja duyarlı kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) kanallarını inhibe ve  $K^+$  kanallarını hiperpolarize ederler (23,25).



**Şekil 8:** Alfa reseptörde Deksmetomidin etkisi

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık, çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmemektedir. Deksmetomidin, fare beyinde doza bağımlı olarak siklik guanozin mono fosfat (cGMP) üretimini azaltır (26). Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerinin büyük çoğunluğunun  $\alpha_{2A}$  alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (27).

İnsitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm  $\alpha_2$  adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir.  $\alpha_{2B}$  reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken,  $\alpha_{2A}$  ve  $\alpha_{2C}$  alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (21,28). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde  $\alpha_2$  alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin

bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler.  $\alpha_{2A}$  alt grubunun mesajcı RNA'sı (mRNA) serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik innervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (21).  $\alpha_{2A}$  adrenoreseptör alt grubunun deksmedetomidinin ana farmakolojik ve terapötik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü,  $\alpha_{2A}$  mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel  $\alpha_{2A}$  reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken;  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$  reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur.

Buna ilave olarak  $\alpha_{2A}$  reseptörlerinin, kemirgenlerde locus cereleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (21).

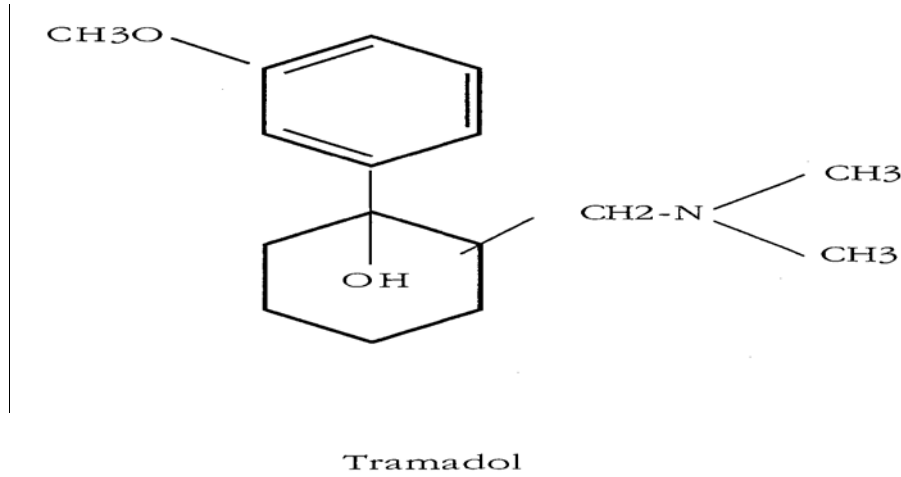
Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (29). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin  $\alpha_2$  agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki  $\alpha_2$  adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (30,31).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, deksmedetomidinin 0,6ng/ml lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın minimal alveolar konsantrasyonunu (MAC) %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmektedir (32). Son bilgiler deksmedetomidinin geçici global iskekiye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşündürmektedir (32). Kan damarındaki periferik  $\alpha_{2B}$  reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu bradikardiye ilişkili olarak sistemik vasküler resistans artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen  $\alpha_2$  adrenoreseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu sodyum ( $\text{Na}^{++}$ ) ve su atılımını stimüle eder (33). Sıvı dengesi ve

hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli  $\alpha_2$  reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimülasyonu veya adrenal steroidegenез blokajı sayılabilir (34).

## TRAMADOL

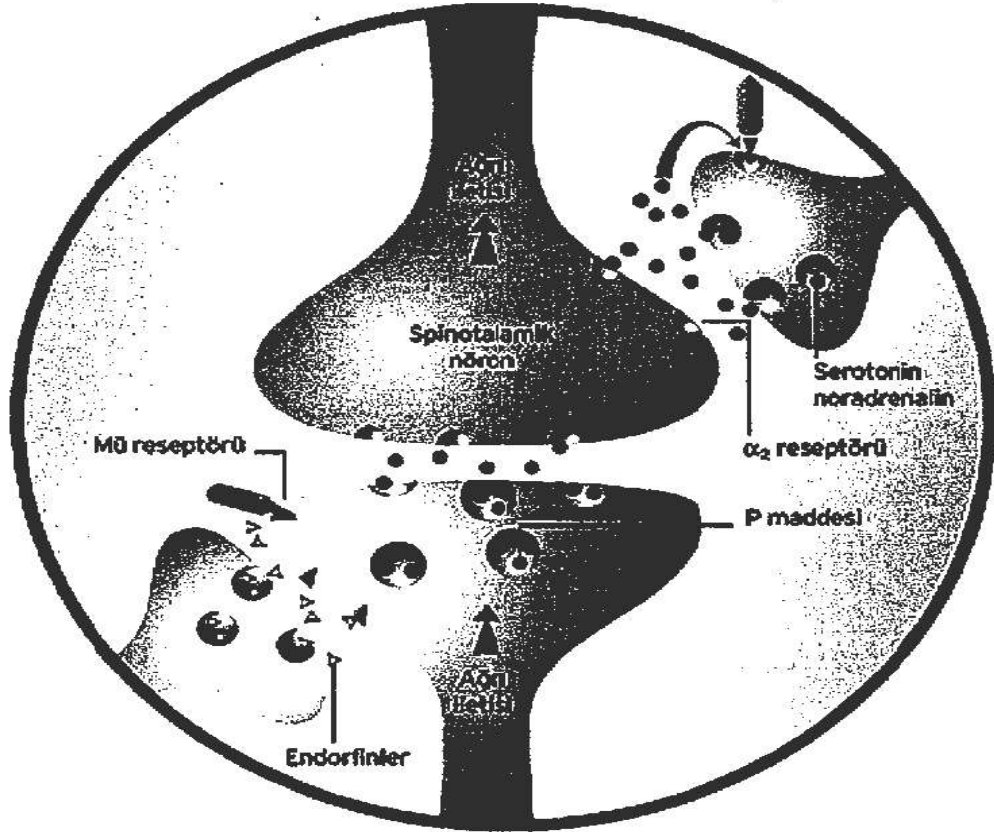
**Tramadol HCl**, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı 1-(m-metoksifenil) 2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı şekil 9'da gösterilmiştir (35).



**Şekil 9:** Tramadolün kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kere daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile

serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımını (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (11,35,36).



Şekil 10: Tramadolün etki mekanizması



Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak, 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller :

1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve böylece P maddesi salınımı engellenir

2-Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimini yavaşlatır

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (13).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık %80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadolün yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir); parenteral uygulama ile (5.16±0.81 saat) ve 3-4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salınımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir (35).

### **Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri**

Genelde, tramadol klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6,1), baş dönmesi (%4,6), sersemlik (%2,4), halsizlik (%2,3), terleme (%1,9), kusma (%1,7) ve ağız kuruluğu (%1,6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <%1 olduğu saptanmıştır (35,36). Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0,7-1,5 suistimal yakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji ( %30 ), bulantı (%14 ), taşikardi (%13), ajitasyon(%10), nöbetler (%8), koma (%5),

hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup nalokson ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol ile trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (11,12,35,36,37).

### **Tramadolün farmakodinamik özellikleri**

**Opioid etkileri:** Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve kappa reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece % 30'u nalokson tarafından antagonize edilmektedir.

**Monoaminerjik etkileri:** Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir (analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda azaltılabilir). Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır.

**Respiratuar etkiler:** Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuar-ekspiratuar oksijen farkı, endtidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir. Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, intestinal sistem işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (10,37).

### **Postoperatif Tramadol Kullanımı**

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadolün postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır (38). Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır. Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir:

faz 1, yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir; faz 2, sonraki 12-24 saattir; ve faz 3, postoperatif ilk gün ve takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir.

Tramadölün diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (37,39,40).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulunun yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol; kodein, parasetamol ve dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (40).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, hastanemiz etik komite onayının ardından, 5 Nisan – 23 Mayıs 2008 tarihleri arasında tek merkezli, paralel grup çalışması olarak ASA I-II, 18-50 yaş arasında ve mastoidektomi operasyonu geçirecek olan 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastaların 100 kg üzerinde olması, hasta kontrollü analjezi (PCA) cihazı hakkında hastayla kooperasyonun sağlanamaması, böbrek veya karaciğer yetersizlikleri, kardiyak yetersizlik, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalıkları, uzun süreli ilaç kullanımı(beta bloker, analjezik, sedatifler veya trisiklik antidepresanlar ), psikiyatrik hastalık, alkol bağımlılığı ve ağır sigara içicisi olması, son 30 gün içerisinde herhangi bir ilaç araştırmasına katılması, operasyon esnasında komplikasyon gelişmesi, hamilelik, solunum problemi olması ve konvülsiyon anemnezi olması, operasyon sırasında herhangi bir nedenle çalışmanın gerektirdiği medikasyonun dışına çıkılması hastaların çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi.

Cerrahiden önceki gün ve cerrahi başlamadan hemen önce anesteziyolog tarafından, olgulara PCA cihazı (Abbot Pain Management Provider, Chicago, IL, USA) tanıtıldı ve postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri ‘Visual Analog Scala’ (VAS) (0=Ağrı yok, 10=Şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi.

Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Yapılan testlerde tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon

parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), BUN, kreatinin, açlık kan ekeri, total bilirubin değerleri kontrol edildi.

Hastalar randomize olarak Grup Deksmetomidin (Grup D, n=20) ve Grup Plasebo (Grup P, n=20) olarak ikiye ayrıldı ve operasyon öncesi premedikasyon uygulanmadı.

Çalışma içerisinde hasta takibi yapmayan bir anesteziyolog tarafından, intravenöz infüzyon için 100 ml medifleks içerisinde deksmedetomidin içeren infüzyon sıvısı ve yine intravenöz infüzyon için %0,9 NaCl hazırlandı. Grup D deki hastalar için, deksmedetomidin içeren intravenöz infüzyon sıvısı, 100 mcg/ml konsantrasyondaki 2 ml flakonların (Abbot, Chicago, IL, USA) 98 ml serum fizyolojik ile seyreltilmesi sonucunda 2 mcg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Grup P deki hastalar için ise intravenöz infüzyon amaçlı 100 ml %0,9 NaCl hazırlandı.

Yine alışma içerisinde hasta takibi yapmayan bir anesteziyolog tarafından PCA cihazları hazırlandı. Operasyon sonrası tramadol ile ağrı kontrolü sağlanması için hazırlanan PCA lara takılan setler için 90 ml medifleks serum fizyolojik içerisine 500 mg/10 ml tramadol eklendi. PCA makinesinin kilit süresi 20 dakika ve tramadol bolusları 0,15 mg/kg olacak şekilde ayarlandı. PCA ile tramadol infüzyonuna izin verilmedi.

Operasyon öncesinde hastalar derlenme odasına alındı ve MMED 6000DP monitor ile standart monitorizasyon olarak EKG, non invazif sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), periferik oksijen satürasyonu (SO<sub>2</sub>) değerleri monitorize edildi. Grup D olgularına indüksiyondan önce 30 dakika boyunca hazırlanan deksmedetomidin zltisinden yükleme dozu olarak 1 mcg/kg deksmedetomidin verildi. Grup P olgularına ise yine indüksiyondan önce 30 dakika boyunca %0,9 NaCl, deksmedetomidin zltisinin diğer gruba yüklendiği ve infüze edildiği hız ve volümde verildi. Yükleme esnasında her iki gruptaki hastaların non invazif SKB, DKB OKB, nabız ve SO<sub>2</sub> llerek kaydedildi.

Hastalar derlenme odasından operasyon odasına monitorize halde sedye ile götürülerek operasyon masasına alındılar ve anestezi cihazı (Drager Primus) zerindeki monitör ile (Drager Infinity Delta) cerrahi anestezi için monitorize edildiler. Standart monitorizasyon olarak hastaların EKG, SKB, DKB ve OKB, SO<sub>2</sub> değerleri, kapnograf ile endtidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>) değerleri ve infrared anestezik gaz monitor ile endtidal sevofluran

konsantrasyonları takip edildi. Anestezi indüksiyonunda her hastaya standart olarak 3-5 mg/kg tiyopental ve 1 mcg/kg remifentanil intravenöz yoldan yapıldı. Kürarizasyonda atrakuryum, entübasyon için 0,5 mg/kg ve idame için her bolus doz 0,1 mg/kg olacak şekilde kullanıldı. Anestezi idamesi sevofluran ile end-tidal konsantrasyonu %0.5- %2 olacak şekilde, %50 hava ve %50 oksijen karışımı içinde ve 0,5-1 mcg/kg/dk hızla intravenöz olarak verilen remifentanil ile sağlandı. Grup D olgularında anestezi indüksiyonundan hemen sonra deksmedetomidin çözeltisi, intravenöz olarak, cerrahi devam ettiği sürece 0,5 mcg/kg/saat hızla infüze edildi ve cildin son sütürasyonu ile aynı anda infüzyon kesildi. Grup P olgularında ise anestezi indüksiyonundan hemen sonra %0,9 NaCl nin intravenöz infüzyonuna başlandı ve infüzyon hızı saatte hastanın kilosunun dörtte biri kadar mililitre olacak şekilde Grup D deki gibi yapıldı. Grup P de de infüzyon son cilt sütürasyonu ile aynı anda kesildi.

Her olguda OAB 60 ile 70 mmHg arasında tutuldu. Ortalama arter basıncındaki yükselmeler remifentanil dozunun %25-100 arasında arttırılmasıyla kontrol altına alındı. Eğer bu yöntem yeterli düşmeyi sağlamadıysa ek olarak end-tidal sevofluran konsantrasyonu %2 ye çıkarılarak hedeflenen OAB sağlandı. Ortalama arter basıncı 60 mmHg nin altına düştüğünde ise remifentanilin infüzyon hızı %25-50 oranında azaltıldı. Eğer bu yöntem yeterli yükselmeyi sağlamadıysa ek olarak sevofluranın endtidal konsantrasyonu %0.5 olacak şekilde düşürüldü. Yine de yeterli yükselme sağlanamadıysa olgulara 0,1 mg/kg efedrin intravenöz olarak yapıldı; ancak bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki hastaların cerrahi prosedürleri devam ederken 0, 5, 15, 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda, non invazif SKB, DKB OKB, nabız ve SO<sub>2</sub> değerlerine ek olarak endtidal CO<sub>2</sub> ve endtidal sevofluran ölçülerek kaydedildi.

Her iki gruptaki olgularda cerrahinin bitiminden 20 dakika önce remifentanil infüzyonu durduruldu ve tramadol 1mg/kg yükleme dozunda 100 ml %0,9 NaCl içerisinde 20 dakikada intravenöz olarak verildi. Her hasta için cerrahi esnasında tüketilen toplam remifentanil miktarı ve tramadolün yükleme dozları kaydedildi. Cerrahi bittikten sonra sevofluran kapatıldı, manuel ventilasyona geçildi. Spontan solunumu gelen ve 300 ml tidal volümü olan olgular basit emirleri yanıtlayabilir duruma geldiğinde inspirasyon

aşamasında ekstübe edildiler. Hastaların spontan solunumlarının başlamasıyla ekstübe edildikleri zamana kadar geçen süre, ekstübasyon zamanı olarak kaydedildi.

Tüm olgular non invazif SKB, DKB OKB, nabız ve SO<sub>2</sub> değerleri monitörize olarak ve nazal oksijen desteği alır halde postanestezik bakım ünitesinde (PACU) 2 saat süreyle gözlem altında tutuldular. Burada PCA sistemini nasıl kullanacakları hastalara yeniden hatırlatıldı ve ağrıları oldukça PCA'nın talep düğmesine basmaları için teşvik edildiler. PCA lar hastalara PACU ya alındıktan sonraki 24 saat boyunca bağlı kaldılar. Tramadol taleplerine rağmen ağrı skorları 3 ün üzerinde olan hastalara acil ağrı kontrolü olarak 20 mg tenoksikam intravenöz olarak uygulandı ve yapılan miktar kaydedildi.

Hastaların PACU da takip edildiği 2 saat boyunca 10. 20. 30. 40. 50. 60. 90. ve 120. dakikalarda ve servise gönderildikten sonra ameliyattan çıkışlarının 3. 4. 8. 12. 16. 24. saatlerinde VAS ağrı skoru, Ramsay sedasyon skoru, nabız, SKB, DKB, OKB, periferik SO<sub>2</sub>, PCA ilk talep zamanı ve gerçekleşiyse yan etkiler ve yapılan tedavi kaydedildi. Gözlemci anesteziyologlar hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen ve olguları cerrahi boyunca takip etmeyen kişiler arasından belirlendi.

Ağrı şiddeti, yukarıdaki zamanlarda 11 aşamalı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi (VAS 0 = Ağrı yok, VAS 10= En şiddetli ağrı). Aynı anda sedasyon seviyesi de kaydedildi. Sedasyon derecesi Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi (Ramsay SS 1= uyanık, anksiyöz, ajite 2= uyanık, koopere 3= basit emirlere uyabiliyor 4= uykuda ancak güçlü uyaranlara yanıt veriyor 5= uykuda ancak güçlü uyaranlara lakayt yanıt veriyor 6= uykuda ve hiçbir uyarana yanıt vermiyor).

Hastaların PACU ya alındıkları andan itibaren başlayan 24 saatin sonunda olgu başına PCA dan toplam talep ve toplam tramadol tüketimi kaydedildi.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için **SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0** programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası

karşılaştırmalarında **Student t testi** testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde **Mann Whitney U test** kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında **Paired sample t testi** kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise **Ki-Kare** testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi



## BULGULAR

Bu çalışma 5 Nisan – 23 Mayıs 2008 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon servisinde yaşları 18 ile 50 arasında değişmekte olan, 22'si kadın (% 55) ve 18'i erkek (% 45) olmak üzere toplam 40 olgu üzerinde uygulandı.

Peroperatif intravenöz deksmedetomidin uygulanan 20 kişi "Grup D"

Peroperatif intravenöz serum fizyolojik uygulanan 20 kişi "Grup P" olarak adlandırıldı.

Hastaların tamamı ASA I veya II idi

Olguların ortalama yaşı Grup D de  $35,40 \pm 12,61$  ve Grup P de  $36,35 \pm 12,75$  idi.

Hastaların demografik verileri tablo 2 ve 3'de gösterildiği şekilde idi.

**Tablo 2:** Grupların cinsiyet ve ASA dağılımı

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		Ki-kare	p
	N	%	N	%		
<b>CİNSİYET</b>						
E	8	40,0	10	50,0		
K	12	60,0	10	50,0	0,40	0,525
<b>ASA</b>						
1	19	95,0	20	100,0		
2	1	5,0				

Gruplar arasında cinsiyet ve ASA dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 3:** Grupların yaş, kilo ve boy ortalamaları

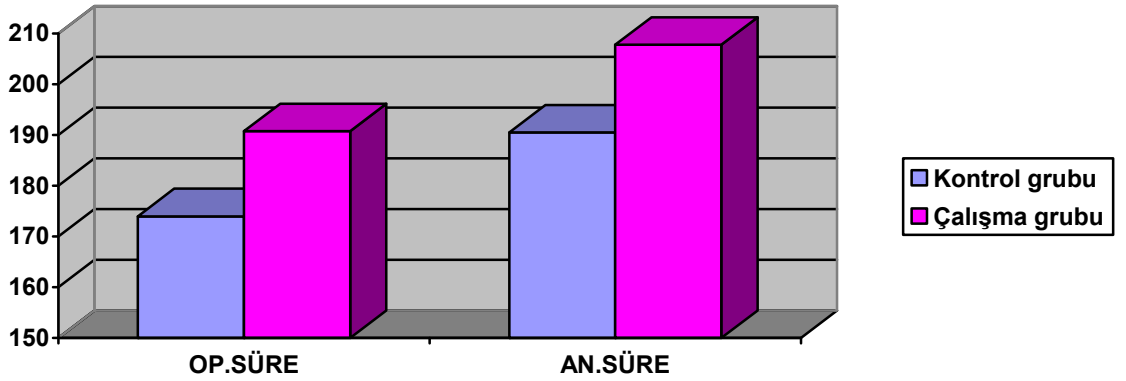
	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	35,40	12,61	36,35	12,75	,814
KİLO	68,40	13,39	67,10	13,30	,760
BOY	166,75	7,68	166,05	9,35	,797

Gruplar arasında yaş, kilo ve boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4:** Grupların operasyon, anestezi süresi ve ekstübasyon süresi

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
OP.SÜRE	174,00	16,83	<b>190,75</b>	<b>14,98</b>	<b>,002**</b>
AN.SÜRE	190,50	18,91	<b>207,75</b>	<b>15,17</b>	<b>,003**</b>
Ekstübasyon süresi (dk)	3,70	1,30	4,35	2,66	,333

Çalışma grubunun operasyon ve anestezi süresi Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ( $p<0.01$ ). Gruplar arasında ekstübasyon süresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

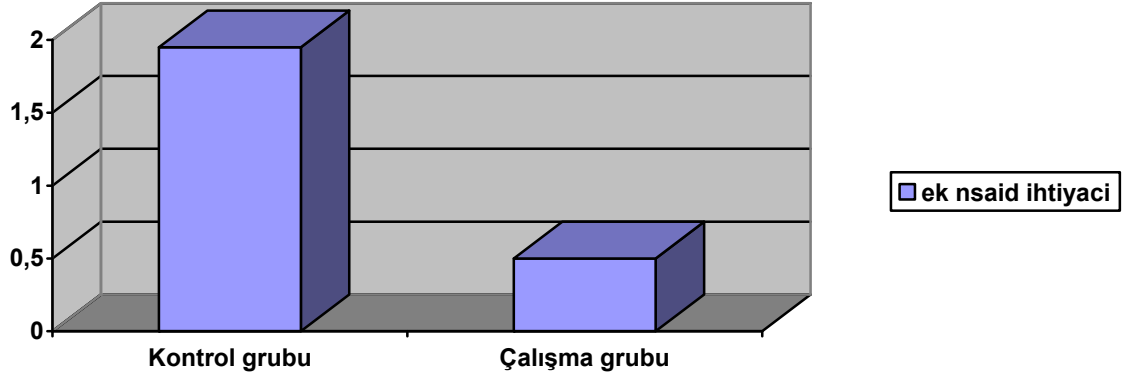


**Şekil 11:** Grupların operasyon, anestezi süresi ve ekstübasyon süresi

**Tablo 5:** Grupların total remifentanil tüketimi, ek nsaid ihtiyacı ve bolus tramadol miktar ortalamaları

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
total remifentanil tüketimi (mcg)	<b>2121,75</b>	<b>1019,09</b>	604,00	181,94	,000***
bolus tramadol miktarı (mg)	67,50	14,64	67,25	13,42	0,955
ek nsaid ihtiyacı	<b>1,95</b>	<b>0,76</b>	0,50	0,61	,000***

Kontrol grubunun total remifentanil tüketimi ve ek NSAİİ ihtiyacı Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla oldu ( $p < 0.001$ ) Gruplar arasında bolus tramadol miktar ortalamaları bakımından farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

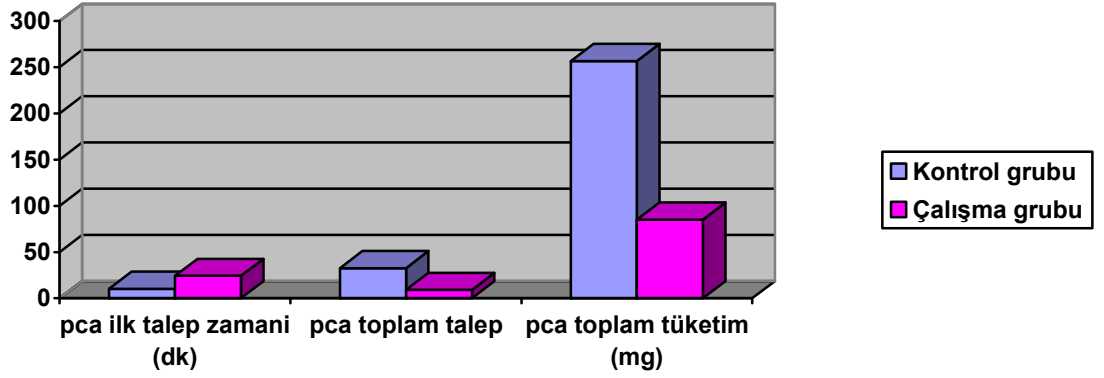


**Şekil 12:** Grupların total remifentanil tüketimi, ek nsaid ihtiyacı ve bolus tramadol miktar ortalamaları

**Tablo 6:** Gruplar arası pca ilk talep zamanı, pca toplam talep ve pca toplam tüketim miktarı

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
pca ilk talep zamanı (dk)	10,25	9,00	<b>24,30</b>	<b>23,13</b>	<b>,016*</b>
pca toplam talep	<b>32,65</b>	<b>10,10</b>	9,05	3,89	,000***
pca toplam tüketim (mg)	<b>256,55</b>	<b>80,75</b>	85,20	35,66	,000***

Çalışma grubunun pca ilk talep zamanı Kontrol grubuna göre daha uzundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunun pca toplam talep ve pca toplam tüketim miktarı Çalışma grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p < 0.001$ ).

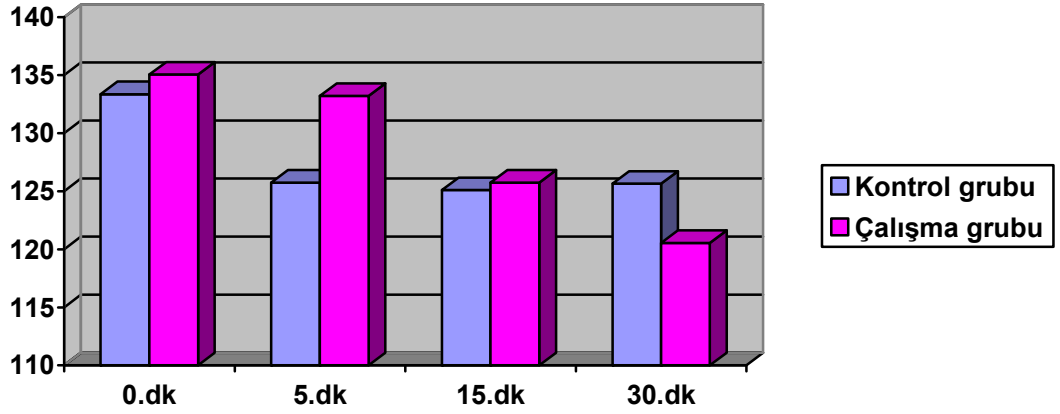


**Şekil 13:** Gruplar arası pca ilk talep zamanı, pca toplam talep ve pca toplam tüketim miktarı

**Tablo 7:** Grupların preoperatif sistolik kan basıncı ortalamaları

SKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	133,35	17,58	135,05	17,02	,758
5.dk	125,75	18,01	133,20	19,88	,222
15.dk	125,10	13,03	125,75	18,71	,899
30.dk	125,65	14,21	120,55	22,31	,394

Gruplar arasında sistolik kan basıncı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ )

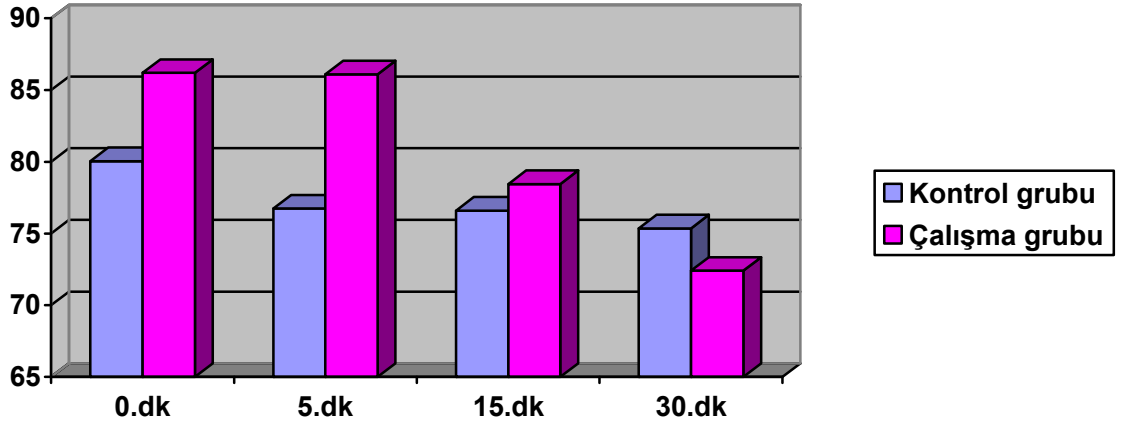


**Şekil 14:** Grupların preoperatif sistolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 8:** Grupların preoperatif diastolik arter basıncı

DKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	80,05	10,33	86,20	10,08	,064
5.dk	76,75	9,72	<b>86,10</b>	<b>11,64</b>	<b>,009**</b>
15.dk	76,60	9,07	78,45	10,92	,564
30.dk	75,35	10,91	72,40	14,95	,480

Çalışma grubunun 5.dk diastolik arter basıncı Kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

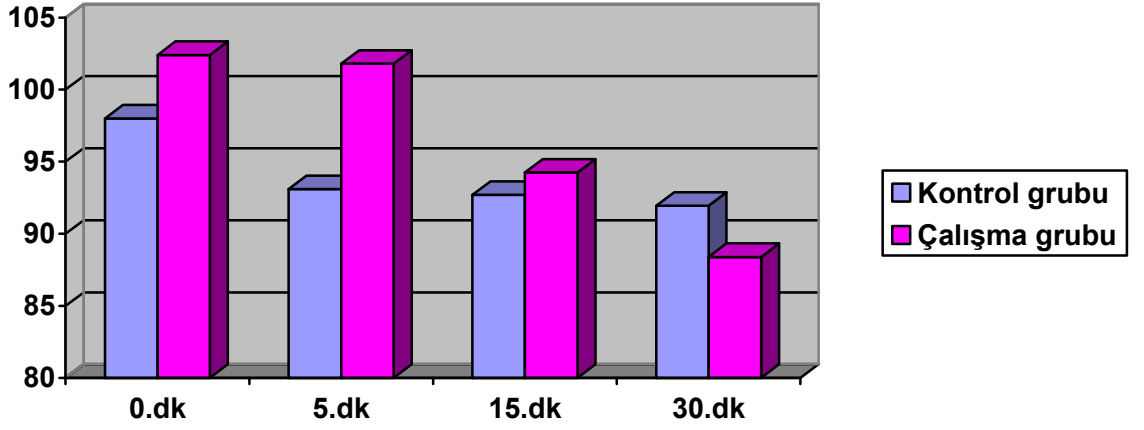


**Şekil 15:** Grupların preoperatif diastolik arter basıncı

**Tablo 9:** Grupların preoperatif ortalama arter basıncı

OKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	98,00	11,99	102,40	11,08	,241
5.dk	93,10	11,60	<b>101,80</b>	<b>12,33</b>	<b>,027*</b>
15.dk	92,70	9,30	94,25	12,71	,662
30.dk	91,95	10,79	88,40	15,37	,403

Çalışma grubunun 5.dk ortalama arter basıncı Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0.05$ ).

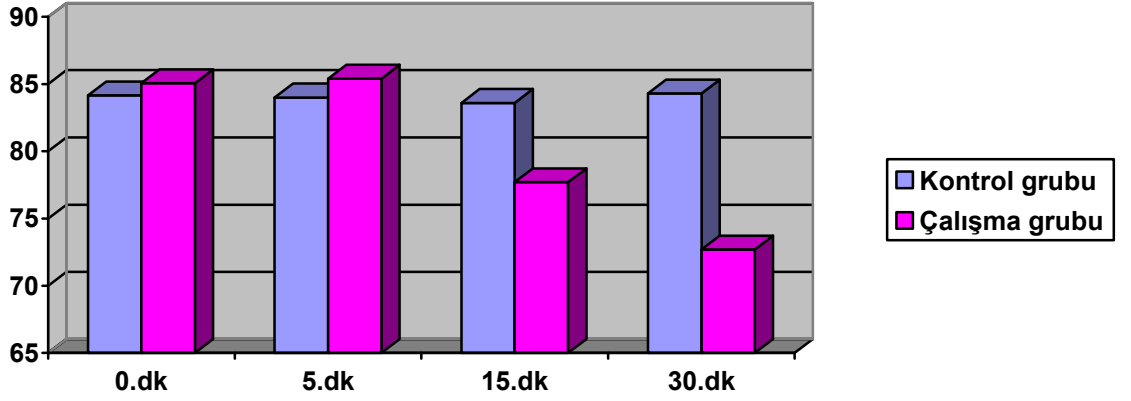


**Şekil 16:** Grupların preoperatif ortalama arter basıncı

**Tablo 10:** Grupların preoperatif kalp atım hızı ortalamaları

KAH	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	84,15	15,19	85,05	15,51	,854
5.dk	84,00	16,02	85,40	12,21	,758
15.dk	83,60	14,99	77,70	12,88	,190
30.dk	<b>84,30</b>	<b>15,46</b>	72,70	12,62	<b>,013*</b>

Çalışma grubunun 30.dk kalp atım hızı ortalamaları Kontrol grubuna göre daha fazlaydı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 17:** Grupların preoperatif kalp atım hızı ortalamaları

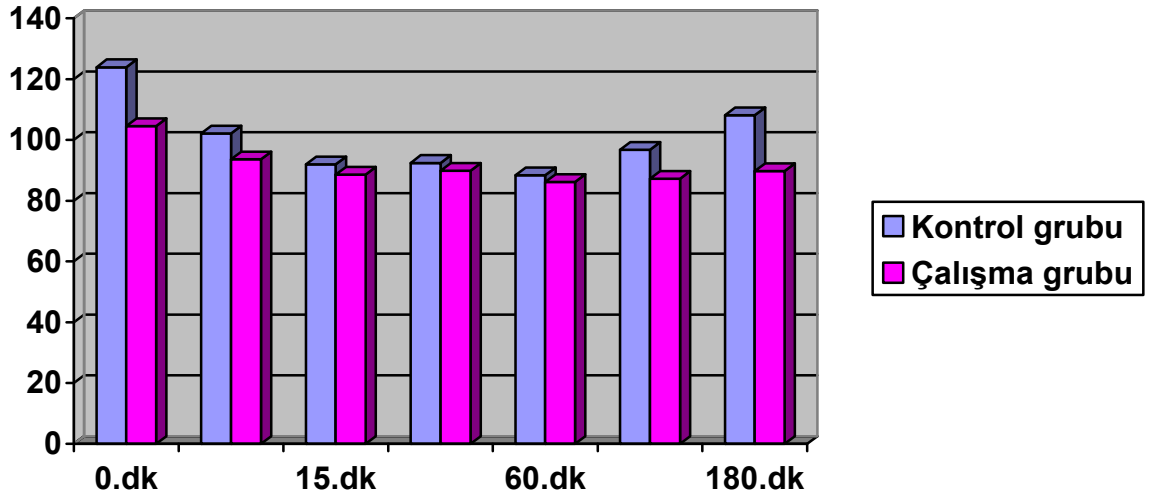


## Operasyon Dönemi

**Tablo 11:** Grupların operasyon dönemi sistolik kan basıncı ortalamaları

SKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	<b>123,90</b>	<b>16,75</b>	104,55	15,01	,000***
5.dk	102,15	14,56	93,65	13,18	,060
15.dk	91,95	9,97	88,55	13,02	,360
30.dk	92,40	8,37	89,85	10,95	,413
60.dk	88,40	5,83	86,20	9,31	,376
120.dk	<b>96,75</b>	<b>11,35</b>	87,25	8,82	,005**
180.dk	<b>108,13</b>	<b>17,64</b>	89,75	7,68	,000***

Kontrol grubunun 0., 120. ve 180.dk sistolik kan basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0.01$   $p < 0.001$ ).

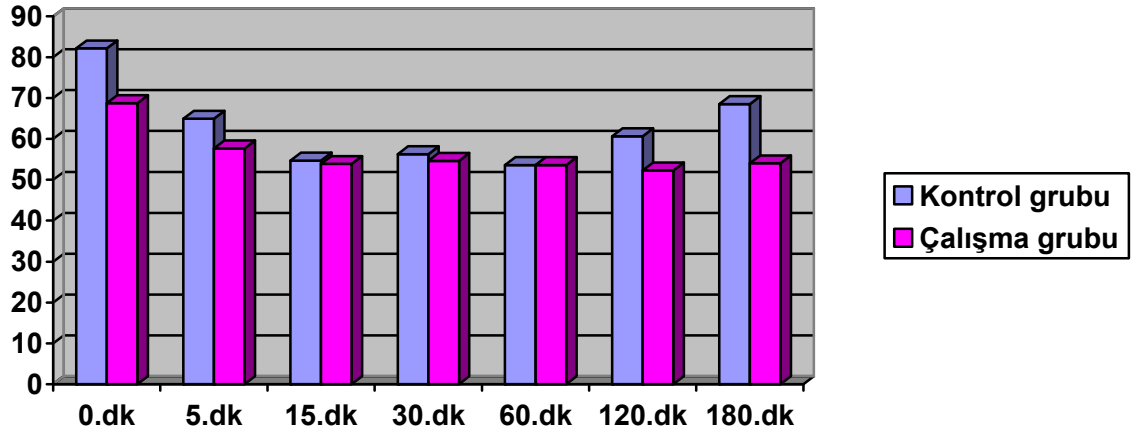


**Şekil 18:** Grupların operasyon dönemi sistolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 12:** Grupların operasyon dönemi diastolik kan basıncı ortalamaları

DKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	<b>82,15</b>	<b>13,24</b>	68,75	14,81	<b>,005**</b>
5.dk	<b>64,95</b>	<b>9,76</b>	57,65	8,68	<b>,017*</b>
15.dk	54,75	6,96	53,90	8,06	,723
30.dk	56,25	6,71	54,65	6,52	,449
60.dk	53,65	4,78	53,60	6,79	,979
120.dk	<b>60,65</b>	<b>8,24</b>	52,30	6,89	<b>,001***</b>
180.dk	<b>68,53</b>	<b>12,75</b>	54,05	5,92	<b>,000***</b>

Kontrol grubunun 0., 5., 120. ve 180.dk diastolik kan basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.05$   $p < 0.01$   $p < 0.001$ )

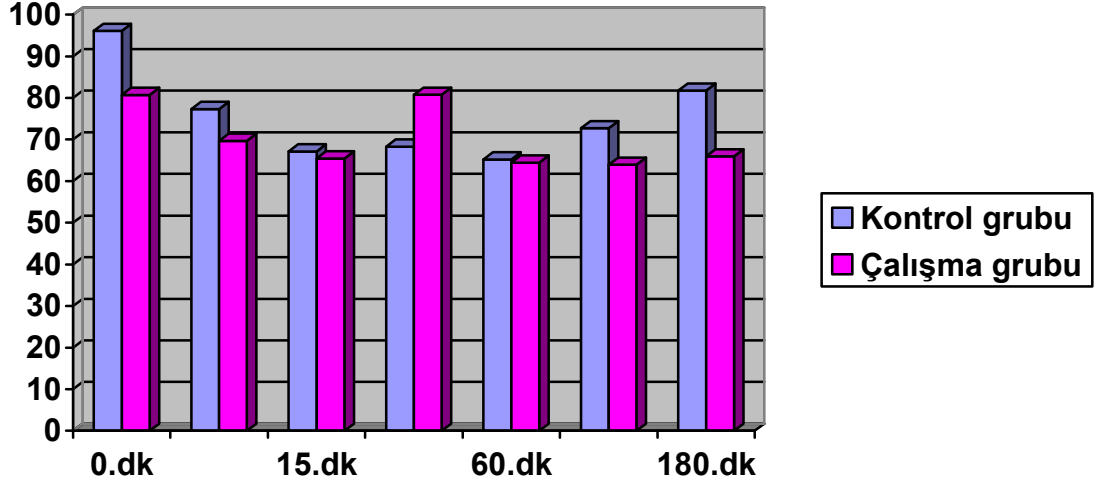


**Şekil 19:** Grupların operasyon dönemi diastolik kan basıncı ortalamaları

**Tablo 13:** Grupların operasyon dönemi ortalama kan basıncı ortalamaları

OKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	<b>96,0665</b>	<b>13,7046</b>	80,6835	14,5324	<b>,001***</b>
5.dk	<b>77,3505</b>	<b>10,9299</b>	69,6500	9,4639	<b>,022*</b>
15.dk	67,1495	7,2468	65,4505	9,0637	,517
30.dk	68,30	6,46	80,75	62,50	,381
60.dk	65,2330	4,0394	64,4655	6,8939	,670
120.dk	<b>72,6835</b>	<b>8,8051</b>	63,9515	7,0395	<b>,001***</b>
180.dk	<b>81,7340</b>	<b>13,3110</b>	65,9495	5,8504	<b>,000***</b>

Kontrol grubunun 0., 5., 120. ve 180.dk ortalama kan basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ).

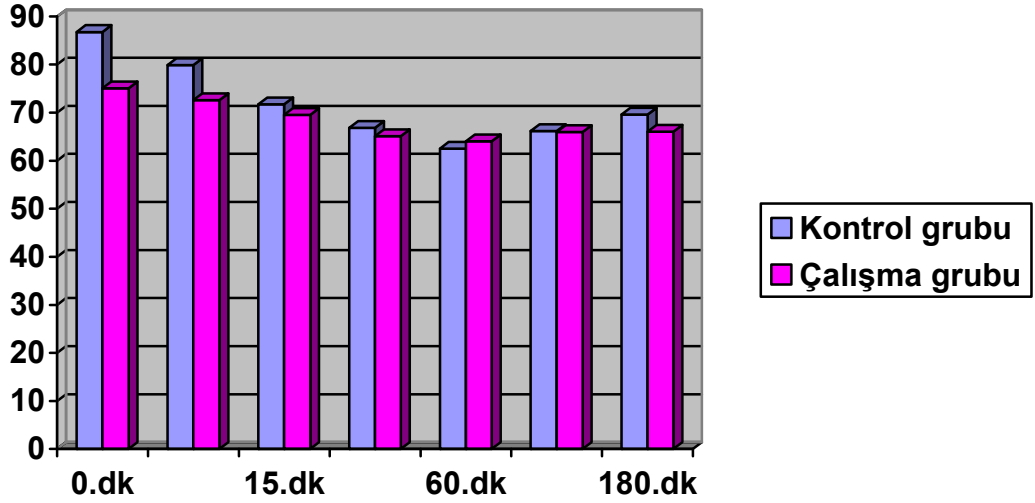


**Şekil 20:** Grupların operasyon dönemi ortalama kan basıncı ortalamaları

**Tablo 14:** Grupların operasyon dönemi kalp atım hızı ortalamaları

KAH	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	<b>86,75</b>	<b>18,54</b>	75,05	12,28	,024*
5.dk	79,85	13,49	72,60	11,91	,079
15.dk	71,70	13,23	69,55	12,35	,598
30.dk	66,80	11,17	65,10	9,60	,609
60.dk	62,50	8,64	64,00	9,07	,595
120.dk	66,15	9,99	65,95	8,09	,945
180.dk	69,60	15,09	66,00	8,34	,374

Kontrol grubunun 0.dk kalp atım hızı ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ )

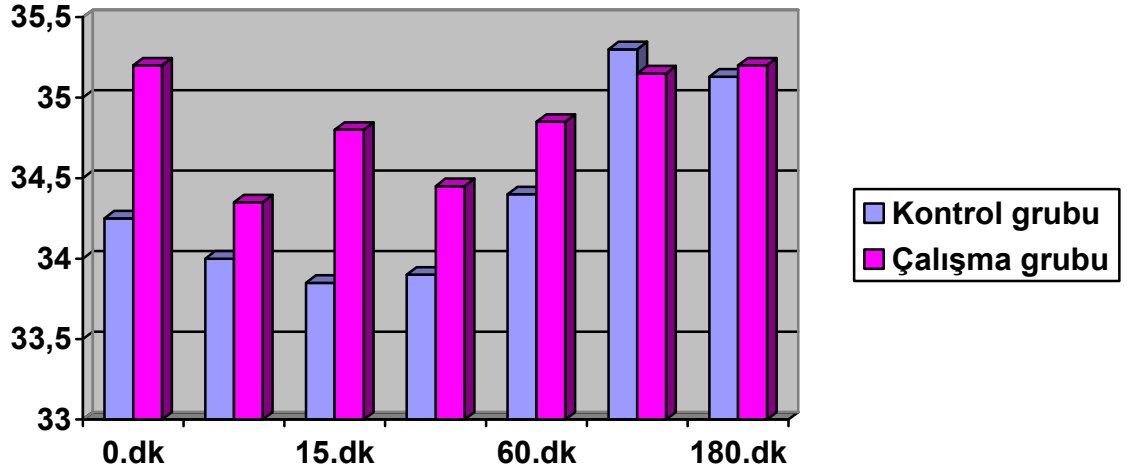


**Şekil 21:** Grupların operasyon dönemi kalp atım hızı ortalamaları

**Tablo 15:** Gruplar arası endtidal CO<sub>2</sub> seviyeleri karşılaştırması

ETCO <sub>2</sub>	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	34,25	2,90	35,20	2,76	,296
5.dk	34,00	2,10	34,35	2,68	,649
15.dk	33,85	1,93	34,80	2,35	,171
30.dk	33,90	2,10	34,45	2,28	,433
60.dk	34,40	2,35	34,85	2,25	,540
120.dk	35,30	2,83	35,15	2,64	,863
180.dk	35,13	2,50	35,20	2,09	,932

Kontrol ve Çalışma grupları arasında endtidal CO<sub>2</sub> seviyeleri bakımından farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

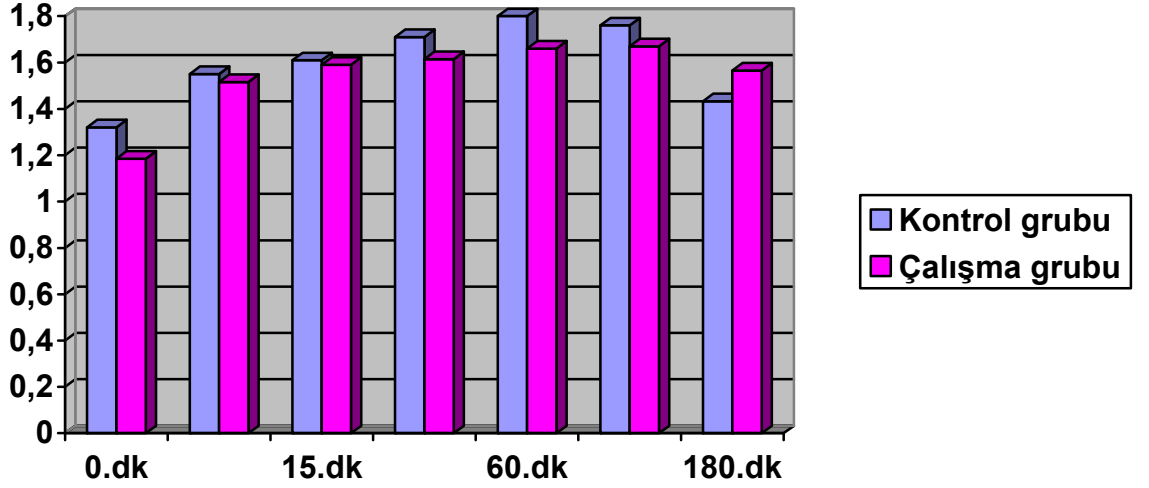


**Şekil 22:** Gruplar arası endtidal CO<sub>2</sub> seviyeleri karşılaştırması

**Tablo 16:** Gruplar arası endtidal sevorane seviyeleri karşılaştırması

ETSEVO	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	1,320	,204	1,185	,328	,127
5.dk	1,550	,167	1,515	,241	,597
15.dk	1,610	,171	1,590	,257	,774
30.dk	1,710	,133	1,615	,341	,253
60.dk	1,800	,141	1,660	,344	,100
120.dk	1,760	,185	1,670	,268	,224
180.dk	1,433	,408	1,565	,285	,269

Kontrol ve Çalışma grupları arasında endtidal sevorane seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 23:** Gruplar arası endtidal sevorane seviyeleri karşılaştırması

## Derlenme Dönemi

**Tablo 17:** Grupları arası derlenme Ramsay sedasyon seviyeleri karşılaştırması

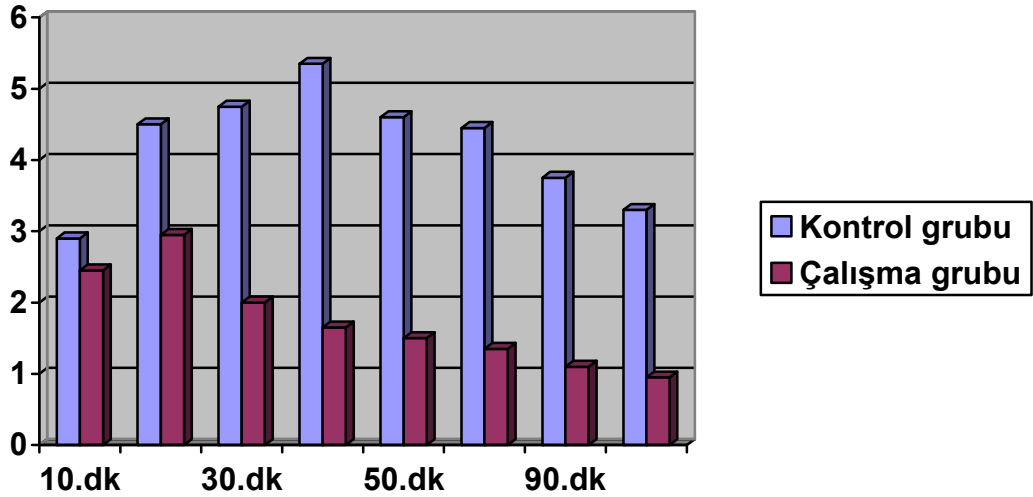
RAMSEY	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	2,30	,92	2,60	1,14	,367
20.dk	2,20	,62	2,20	,52	1,000
30.dk	2,10	,45	2,00	,00	,324
40.dk	2,00	,00	2,00	,00	
50.dk	2,00	,00	2,00	,00	
60.dk	2,00	,00	2,00	,00	
90.dk	2,00	,00	2,00	,00	
120.dk	2,00	,00	2,00	,00	

Kontrol ve Çalışma grupları arasında Ramsay sedasyon seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 18:** Grupların derlenme dönemi VAS ortalamaları

VAS	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	2,90	3,29	2,45	2,14	,611
20.dk	4,50	3,10	2,95	1,76	,060
30.dk	<b>4,75</b>	<b>2,59</b>	2,00	,97	<b>,000***</b>
40.dk	<b>5,35</b>	<b>1,79</b>	1,65	,75	<b>,000***</b>
50.dk	<b>4,60</b>	<b>1,70</b>	1,50	,61	<b>,000***</b>
60.dk	<b>4,45</b>	<b>1,05</b>	1,35	,59	<b>,000***</b>
90.dk	<b>3,75</b>	<b>,91</b>	1,10	,64	<b>,000***</b>
120.dk	<b>3,30</b>	<b>,86</b>	,95	,60	<b>,000***</b>

Kontrol grubunun 30., 40., 50., 60., 90. ve 120.dk VAS ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).



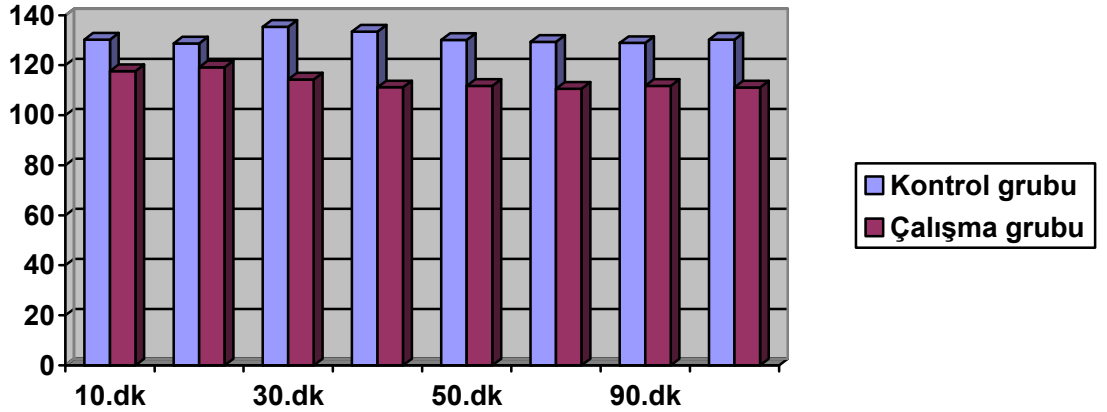
**Şekil 24:** Grupların derlenme dönemi VAS ortalamaları



**Tablo 19:** Grupların derlenme dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

SKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	<b>130,30</b>	<b>19,55</b>	117,70	17,28	,037*
20.dk	128,75	24,10	119,15	18,25	,164
30.dk	<b>135,40</b>	<b>22,05</b>	114,30	14,69	,001***
40.dk	<b>133,45</b>	<b>24,71</b>	111,20	11,48	,001***
50.dk	<b>130,15</b>	<b>23,70</b>	111,80	11,58	,004**
60.dk	<b>129,40</b>	<b>19,86</b>	110,65	13,26	,001***
90.dk	<b>128,95</b>	<b>17,56</b>	111,75	11,01	,001***
120.dk	<b>130,30</b>	<b>15,65</b>	111,15	12,55	,000***

Kontrol grubunun 10., 30., 40., 50., 60., 90. ve 120.dk sistolik arter basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$   $p < 0.01$   $p < 0.001$ ).

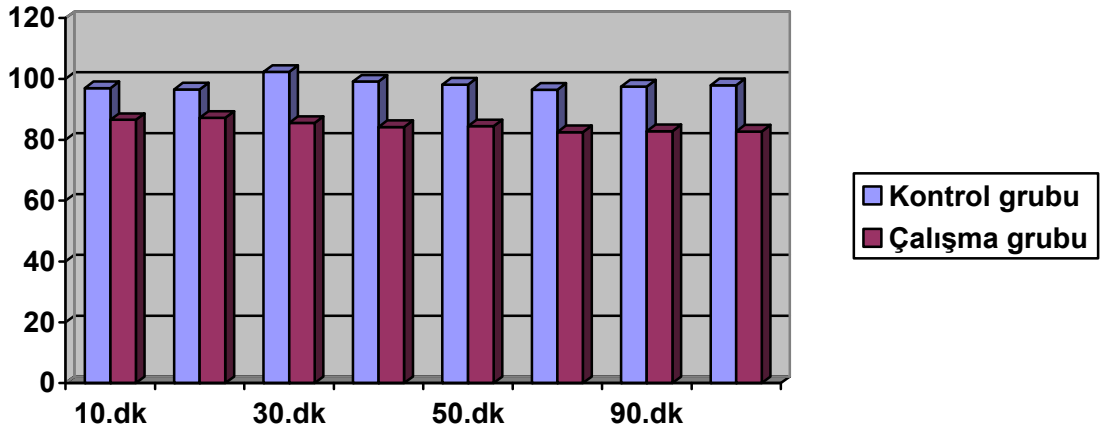


**Şekil 25:** Grupların derlenme dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 20:** Grupların derlenme dönemi diastolik arter basıncı ortalamaları

DKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	<b>80,35</b>	<b>12,63</b>	70,95	13,26	<b>,027*</b>
20.dk	<b>80,45</b>	<b>14,16</b>	71,20	12,61	<b>,035*</b>
30.dk	<b>85,75</b>	<b>14,63</b>	71,20	10,15	<b>,001***</b>
40.dk	<b>81,95</b>	<b>15,98</b>	70,65	12,66	<b>,018*</b>
50.dk	<b>82,10</b>	<b>15,52</b>	70,75	11,50	<b>,012*</b>
60.dk	<b>79,95</b>	<b>13,57</b>	68,45	11,52	<b>,006**</b>
90.dk	<b>81,75</b>	<b>13,63</b>	68,30	11,23	<b>,002**</b>
120.dk	<b>81,70</b>	<b>13,68</b>	68,50	9,73	<b>,001***</b>

Kontrol grubunun 10., 20. 30., 40., 50., 60., 90. ve 120.dk diastolik arter basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$   $p<0.01$   $p<0.001$ ).

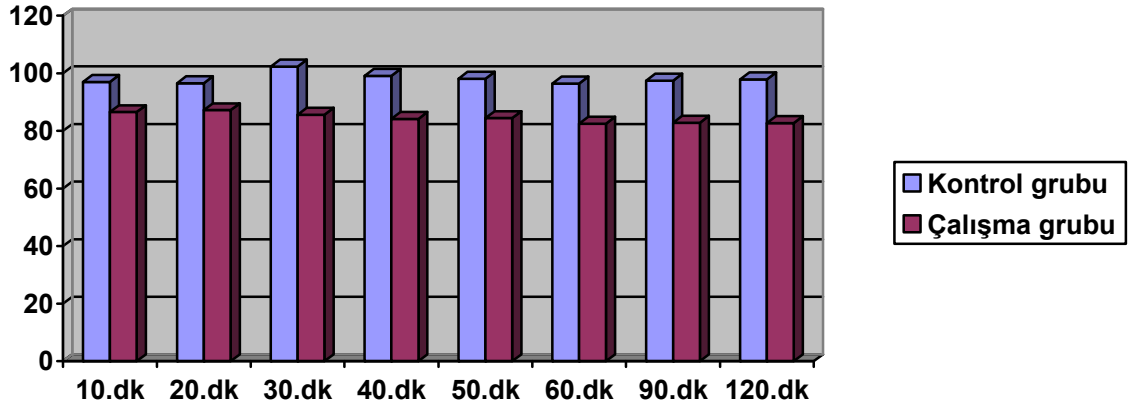


**Şekil 26:** Grupların derlenme dönemi diastolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 21:** Grupların derlenme dönemi ortalama arter basıncı ortalamaları

OKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	<b>97,00</b>	<b>14,18</b>	86,53	14,16	<b>,025*</b>
20.dk	96,5505	16,8061	87,1835	14,0316	,063
30.dk	<b>102,3005</b>	<b>16,8461</b>	85,5665	11,1303	<b>,001***</b>
40.dk	<b>99,1165</b>	<b>18,4833</b>	84,1665	11,2479	<b>,004**</b>
50.dk	<b>98,1160</b>	<b>17,4622</b>	84,4330	11,1165	<b>,005**</b>
60.dk	<b>96,4340</b>	<b>14,8834</b>	82,5160	11,5380	<b>,002**</b>
90.dk	<b>97,4830</b>	<b>14,4312</b>	82,7830	10,5280	<b>,001***</b>
120.dk	<b>97,8995</b>	<b>13,7044</b>	82,7160	9,8778	<b>,000***</b>

Kontrol grubunun 10., 30., 40., 50., 60., 90. ve 120.dk ortalama arter basıncı ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.05$   $p < 0.01$   $p < 0.001$ )

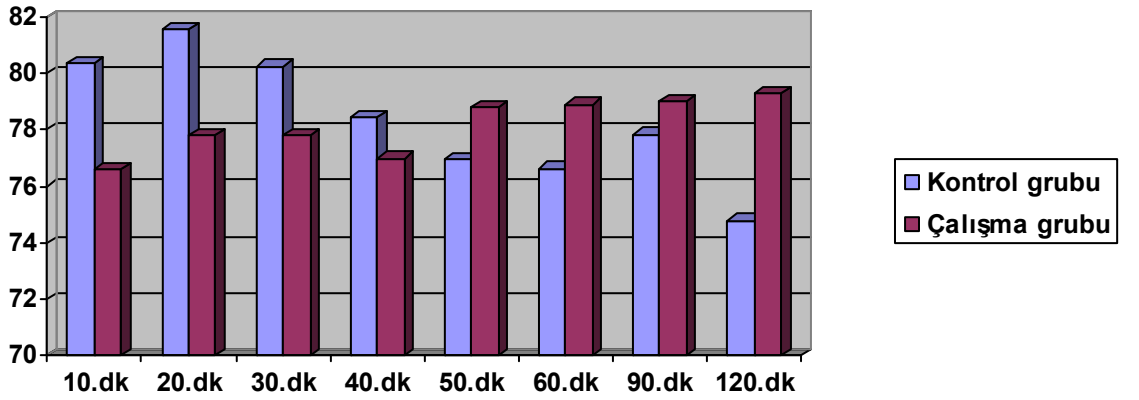


**Şekil 27:** Grupların derlenme dönemi ortalama arter basıncı ortalamaları

**Tablo 22:** Grupların derlenme dönemi KAH seviyeleri

KAH	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
10.dk	80,35	10,36	76,60	12,71	,313
20.dk	81,55	12,75	77,80	11,89	,342
30.dk	80,25	12,85	77,80	10,92	,520
40.dk	78,45	9,69	77,00	11,20	,664
50.dk	76,95	9,69	78,80	12,35	,601
60.dk	76,65	11,54	78,90	13,10	,568
90.dk	77,85	10,04	79,00	10,39	,724
120.dk	74,80	9,86	79,30	13,06	,226

Kontrol ve Çalışma grupları arasında derlenme dönemi KAH seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).



**Şekil 28:** Grupların derlenme dönemi KAH seviyeleri

## Servis Dönemi

**Tablo 23:** Gruplar arası servis dönemi Ramsay sedasyon seviyeleri karşılaştırması

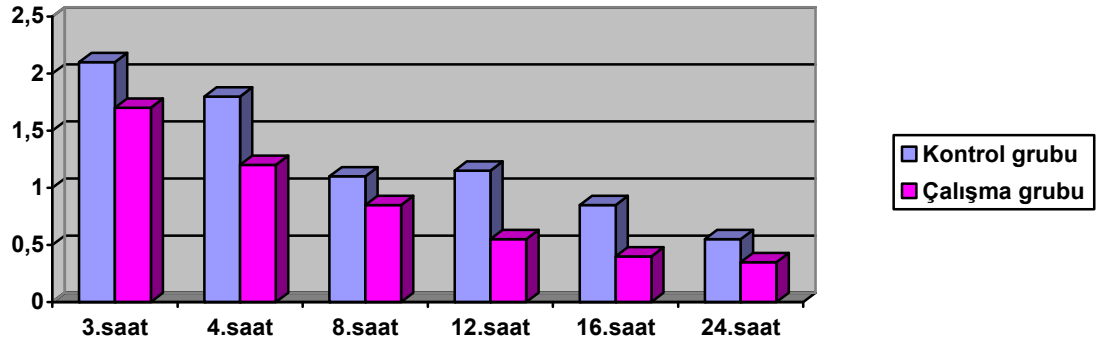
Ramsey	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	2,00	,00	2,00	,00	,324
4.saat	2,00	,00	2,00	,00	
8.saat	2,00	,00	2,10	,45	
12.saat	2,00	,00	2,00	,00	
16.saat	2,00	,00	2,00	,00	
24.saat	2,00	,00	2,00	,00	

Kontrol ve Çalışma gruplarının Ramsay sedasyon seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 24:** Grupların servis dönemi VAS ortalamaları

VAS	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	2,10	1,17	1,70	,86	,225
4.saat	1,80	1,24	1,20	,70	,067
8.saat	1,10	,97	,85	,67	,348
12.saat	<b>1,15</b>	<b>1,09</b>	,55	,60	<b>,038*</b>
16.saat	<b>,85</b>	<b>,81</b>	,40	,50	<b>,042*</b>
24.saat	,55	,83	,35	,49	,357

Kontrol grubunun 12. ve 16.saat VAS ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p < 0.05$ )

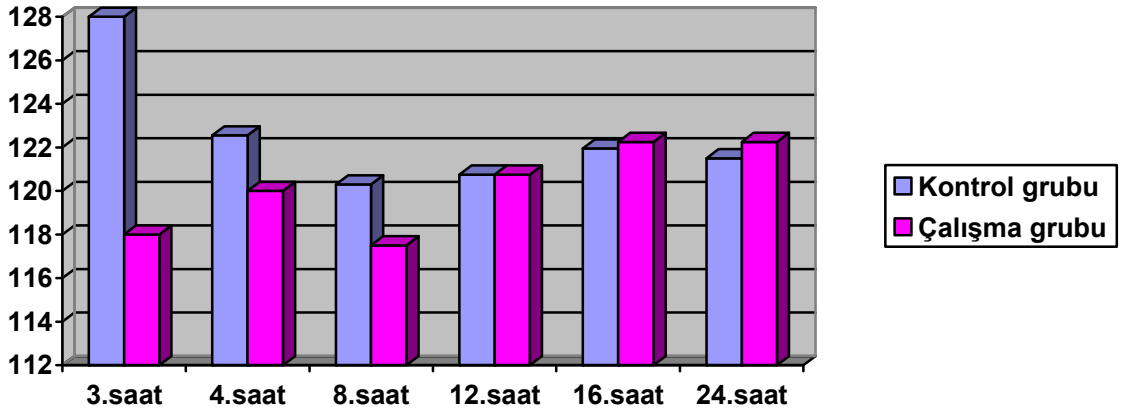


**Şekil 29:** Grupların servis dönemi VAS ortalamaları

**Tablo 25:** Grupların servis dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

SKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	<b>128,00</b>	<b>17,80</b>	118,00	12,29	,046*
4.saat	122,55	13,94	120,00	13,95	,567
8.saat	120,30	16,73	117,50	14,55	,576
12.saat	120,75	11,04	120,75	13,70	1,000
16.saat	121,95	12,24	122,25	12,92	,940
24.saat	121,50	12,15	122,25	13,13	,852

Kontrol grubunun 3.saat SKB ortalamaları Çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

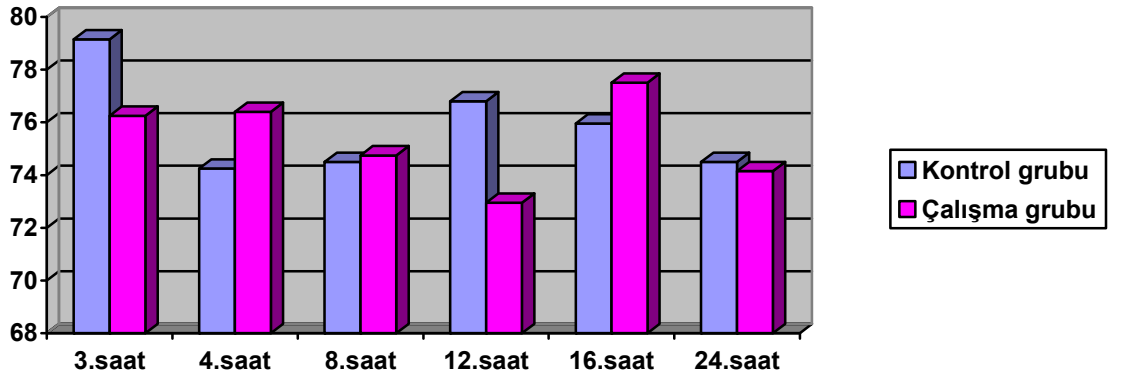


**Şekil 30:** Grupların servis dönemi sistolik arter basıncı ortalamaları

**Tablo 26:** Grupların servis dönemi diastolik arter basıncı seviyeleri

DKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	79,15	12,02	76,25	8,56	,385
4.saat	74,25	10,57	76,40	9,61	,505
8.saat	74,50	10,04	74,75	9,24	,935
12.saat	76,80	6,93	72,95	7,77	,106
16.saat	75,95	10,03	77,50	7,69	,587
24.saat	74,50	7,05	74,15	6,67	,873

Kontrol ve Çalışma grupları arasında DKB seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 31:** Grupların servis dönemi diastolik arter basıncı seviyeleri



**Tablo 27:** Grupların servis dönemi ortalama arter basıncı seviyeleri

OKB	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	95,43	12,68	90,17	8,83	,136
4.saat	90,3500	10,7242	90,9325	10,2074	,861
8.saat	89,7665	11,5406	89,0000	10,6431	,828
12.saat	91,4500	7,2272	88,8840	8,9620	,325
16.saat	91,2835	9,3606	92,4175	8,6270	,693
24.saat	90,1670	8,3225	90,1840	7,6647	,995

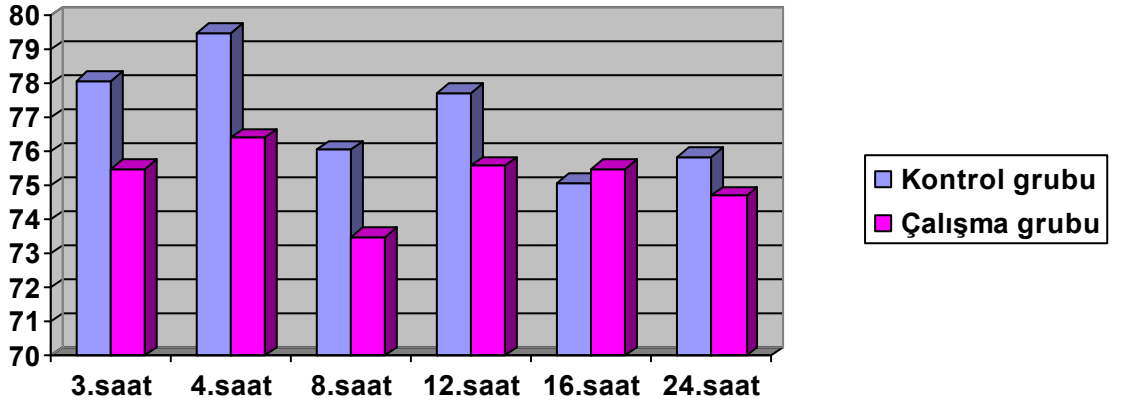
Kontrol ve Çalışma grupları arasında OKB seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 28:** Grupların servis dönem ortalama KAH seviyeleri

KAH	Kontrol grubu		Çalışma grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
3.saat	78,10	7,17	75,50	10,35	,361
4.saat	79,50	11,60	76,40	12,87	,429
8.saat	76,05	10,41	73,50	8,85	,409
12.saat	77,75	8,62	75,60	8,99	,445
16.saat	75,10	8,64	75,50	8,53	,884
24.saat	75,85	7,50	74,70	9,53	,674

Kontrol ve Çalışma grupları arasında KAH seviyeleri bakımından fark bulunmadı

( $p>0.05$ ).



**Şekil 32:** Grupların servis dönem ortalama KAH seviyeleri

## TARTIŞMA

Bulgularımız, mastoidektomi ameliyatı esnasında kullanılan deksmedetomidinin, operasyon sonrası 24 saat boyunca PCA ile verilen tramadolün tüketimini azaltmakta olduğunu gösterdi.

Hayvan çalışmaları intravenöz deksmedetomidinin, anestetik olarak kullanılan sevofluranın tüketimini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir.

Bizim çalışmamızda takip edilen parametrelerden olan endtidal sevofluran seviyelerinin deksmedetomidin verilen grupta diğer gruptan farklı olmadığı gösterilmiş olsa da, her iki grupta kullanılan kısa süreli opioid olan remifentanil infüzyonunda kullanılan toplam miktarın deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak daha az olduğu gözlemlendi.

Bu durum santral  $\alpha_2$  reseptör agonisti olan deksmedetomidin ile santral mü reseptörleri aracılığıyla etki gösteren remifentanilin opioid bazlı etki mekanizmasının ortak olmasından kaynaklanıyor olabilir (41).

Çalışmamızda gözlemlediğimiz kadarıyla deksmedetomidinin analjezik etkinliği önceki hayvan ve insan çalışmalarında gözlenen etkinliklerle korelasyon göstermiştir.

Hayvanlarda oluşturulan termal ağrı modellerinde, sistemik uygulanan klonidin ve deksmedetomidinin etkin bir analjezik etkisi olduğu gözlenmiştir (42,43).

Jaakola ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin farklı dozları (0.25, 0.5, 1 mcg/kg) ve fentanilin (2 mcg/kg) birlikte sistemik uygulanması halinde, deksmedetomidinin 0.5 mcg/kg dozda başlayan ılımlı bir analjezik etkinliği olduğu bulunmuştur (44).

Bu doğrultuda Cortinez ve arkadaşları tarafından, insanlarda intravenöz deksmedetomidinin 0,6 ng/ml kan konsantrasyonu sağlayan hedef kontrollü infüzyonunda

(0.5 mcg/kg konsantrasyona eşittir) deksmedetomidinin analjezik etkinliği gösterilmiştir (45).

Bu çalışmalarda deksmedetomidin dozları bizim çalışmamızda hastalarda kullandığımız dozlarla benzerdir.

Gönüllülerde yapılmış çeşitli deneysel çalışmalarda, deksmedetomidin ya da klonidin verildikten sonra deneklere soğuk kompresyon testi uygulanmıştır. Bu çalışmalarda görülmüştür ki, deneklere uygulanan bu ilaçların çeşitli dozlarına bağlı olarak gelişen orta seviyeden ileri seviyeye kadar sedatize olmuş kişilerde, VAS ağrı skoru %20 ile %30 arasında azalmaktadır (43,46,47).

Bununla birlikte bir çalışmada bununla çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Deneysel olarak sekonder hiperaljezi modeli oluşturulan gönüllülerde, hafiften ciddi seviyeye kadar çeşitli seviyelerde sedasyon sağlayan dozlarda klonidin verilmiş; ancak antiallodinik ve antihiperaljezik etkinlik görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise görüldü ki, entübasyon öncesi yükleme dozunu takiben verilen intraoperatif deksmedetomidin, hafif-orta derecede sedatif etki oluşturmuş ve VAS skorlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmüştür.

Bu sonucuya çalışmamızın, orta derecede sedasyon oluşturan dozlarda deksmedetomidinin, sistemik uygulanması halinde analjezik etkinliği olabileceğine dair çalışmalara kanıt olarak eklenmesi düşünülebilir.

Sfigmomanometre kafı ile oluşturulan iskemik ağrı üzerine deksmedetomidin ve fentanilin birlikte kullanımının anlamlı analjezik etkinliği olduğunu ortaya koyan bir çalışma mevcuttur (44). Otörler deksmedetomidinin analjezik etkinliğinin doz bağımlı olmadığını, tavan etkinin 0.5 mcg/kg da ortaya çıktığını bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda, entübasyon öncesi 1 mcg/kg lık yükleme dozunu takiben intraoperatif verilen 0.5 mcg/kg lık dozun, operasyon sonrası 24 saat boyunca iyi bir analjezi sağladığını gördük. Bunu çalışmamızda deksmedetomidin grubunun PCA ile verilen intravenöz tramadol tüketiminin, plasebo grubunun tramadol tüketimine oranla anlamlı derecede azalmış olması göstermektedir.

Araştırma ve arkadaşları, major cerrahi nedeniyle hastanede yatan hastaların postoperatif analjezilerinin sağlanmasında morfinle deksmedetomidinin etkinliklerini araştırmışlardır

(48). Gruplardan birine cerrahinin son otuz dakikasinda 1 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0,4 mcg/kg/saat hızla deksmedetomidin verilmiş ve cerrahinin bittiği anda infüzyon sonlandırılmıştır. Diğer gruba ise cerrahinin bitiminden hemen önce 0.08 mg/kg morfin intravenöz bolus olarak verilmiştir. Anestezi sonrası derlenmeye alınan her iki gruptaki hastalara VAS ları 5 ten fazla olduğunda 2 mg intravenöz morfin bolus olarak yapılmıştır. Bu çalışmalarda grupların ağrı skorları benzer bulunmuş (bizim çalışmamızda hastalara daha uzun süre deksmedetomidin verilmiş olması etken olabilir) ancak morfin grubu % 66 daha fazla morfine ihtiyaç duymuştur.

Bizim alışmamızda deksmedetomidin verilen gruba entübasyondan önce 1 mcg/kg dozda yükleme yapılmış ve 0,5 mcg/kg/ saat hızla operasyon boyunca yapılan infüzyon, operasyonun sonlanmasıyla durdurulmuştur.

Postoperatif dönemde PACU takiplerinde hastaların VAS değerleri 3 n üzerinde olduğunda bu durum acil analjezik ihtiyaı olarak değerlendirilmiş ve bir NSAİİ yapılmıştır.

Operasyon sonrası VAS değerleri karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunun VAS değerleri, hem PACU da yapılan tüm takiplerde, hem de serviste yapılan takiplerin 12 ve 16. saatlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Buna bağlı olarak PACU da PCA ilk talep zamanı kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Bunu deksmedetomidinin insizyondan önce sistemik uygulanması ve yükleme dozunun tamamlanmasına ve operasyon süresi boyunca sadece idame dozu almasına bağlayabiliriz. Bu da deksmedetomidinin preemtif bir analjezik etkinliği olduğunu dşndrtebilir ve bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu gösterir.

VAS skorlarındaki farka paralel olarak deksmedetomidin grubundaki hastaların postoperatif 24 saatteki kümülatif tramadol tüketimi ve acil analjezik ihtiyaı placebo grubuna göre anlamlı olarak daha az olmuştur.

Hayvan alışmaları  $\alpha_2$  adrenerjik reseptor agonistlerinin sistemik uygulanmasının doz bağımlı olarak antinosisepsiyon ve sedasyon cevabı oluşturduğunu göstermiştir (49).

İnsan alışmaları ise sistemik ilaç uygulamasında doz cevap ilişkisinin sedasyonla açıkça ilişkili olduğu ancak analjezik yanıtla bu ilişkinin net olarak kurulamadığını göstermiştir

(50,51). İnsan ve hayvan çalışmaları arasındaki farkların olası bir açıklaması, hayvan çalışmalarının pek çoğunda insanlarda kullanılan çok daha geniş yelpazede ve büyük dozlarda ilaç kullanılmış olması olabilir (46,47,52).

İnsan çalışmalarında  $\alpha_2$  agonistlerinin etkili analjezik dozlarda kullanımı genellikle mümkün olmaz; çünkü bu dozlar ağır sedasyondan bilinç kaybına kadar çeşitli etkileri oluşturabilir.

Biz de bu sonuçlara paralel olarak çalışmamızda hastalarımıza entübasyondan önce 1 mcg/kg dozda yükleme yaptıktan sonra intraoperatif 0.5 mcg/kg/saat hızla deksmedetomidin infüze ettik ve operasyon sonrası PACU da derlenme döneminde servis takiplerinde Ramsay sedasyon değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak fark göstermediğini gördük.

Deksmedetomidinin plazma konsantrasyonlarına bağlı kardiyovasküler etkiler dökümanite edilmiştir. Bir çalışmada deksmedetomidinin intravenöz hedef kontrollü infüzyonunun (0.5, 0.8, 1.2, 2.0, 3.2, 5.0, 8.0 ng/ml) doza bağımlı olarak nabızda düşme ve hipotansiyona sebep olduğu gösterilmiştir.

Arain ve arkadaşları elektif cerrahideki hastalara cerrahinin bitiminden 30 dk önce 1 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.4 mcg/kg/saat hızla infüzyon yapılmış ve cerrahiyle birlikte infüzyon sonlandırılmıştır (48). Bu hasta grubunda postoperatif erken dönemde daha yavaş ortalama kalp atım hızları kaydedilmiştir.

Bununla birlikte çalışma gruplarındaki hiçbir hastada gerek cerrahi sırasında gerek postoperatif dönemde klinik olarak önemi olan bradikardi gelişmemiştir.

Çalışmamızda entübasyon öncesi dönemde yapılan yükleme esnasında yapılan kardiyovasküler yanıt kayıtlarında SKB da anlamlı değişiklik görülmemiş ancak 5. dakika DKB ve OKB larında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler bulunmuştur. Bu durum deksmedetomidinin infüzyonunun başlangıcında beklenen geçici bir durumdur.

Hastaların entübasyonlarından hemen sonra yapılan ölçümlerde entübasyona verilen kardiyovasküler yanıtın deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük seviyede bulunmuştur. Gözlemlenen bu sonuç

deksmedetomidinin entübasyona verilen kardiyovasküler yanıtın kontrolünde iyi bir alternatif olabileceğini akla getirmektedir.

Operasyon süresince ve PACU daki derlenme sürecinde deksmedetomidin grubunda SKB, DKB, OKB önceki çalışmalarla paralel şekilde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. SKB daki düşüklük postoperatif 3. saate kadar devam etse de daha sonra tüm kardiyovasküler parametreler kontrol grubundan farksız seviyeye gelmiştir. Bu süreler deksmedetomidinin 2-3 saat olan yarılanma ömrüyle oranlı sürelerdir.

Gruplar arasında operasyon süresi ve sonraki dönemlerde ortalama KAH ları açısından entübasyon sonrası dönemi haricinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum kontrol grubunda deksmedetomidin grubundan istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha fazla tüketilmiş olan remifentanilin güçlü bradikardik etkisine bağlı olabilir.

Çalışmamız boyunca hiçbir dönemde klinik olarak önemli bradikardi oluşmamıştır.

Venn ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon yoğun bakım ve sedasyon ihtiyacı olan 119 kardiyak cerrahi ve genel cerrahi hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada deksmedetomidinin postoperatif uygulamasında ilacın etkilerini araştırmışlardır (53).

Bu hastalar plasebo ve deksmedetomidin grupları olarak iki gruba ayrılmışlardır. Her iki gruba da acil ihtiyaç durumunda sedasyon ve analjezi için sırasıyla midazolam ve morfin kullanılmıştır. Otörler deksmedetomidinin acil sedasyon ihtiyacını azalttığını ve depo analjezik etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat kadar olup otörler tarafından depo analjezik etkisinin 24 saate kadar uzadığı öne sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda bu sonuçları destekler şekilde, mastoidektomi cerrahisi sonrası ilk 24 saatte VAS değerlerinin kontrol grubuna oranla 16. saate kadar daha az olduğunu ve deksmedetomidin grubunun plasebo grubuna göre tramadol ihtiyacında anlamlı bir azalma olduğunu gördük.

Deksmedetomidinin bu uzamış postoperatif analjezik etkisi,  $\alpha_2$  agonistlerinin anksiyolitik ve timoanaleptik etkileri sayesinde postoperatif ağrının emosyonel komponentine etkileriyle açıklanabilir (54).

## SONUÇ

Çalışma sonuçlarımız entübasyon öncesinde başlayan ve intraoperatif devam eden deksmedetomidin uygulamasının visseral ağrı yönetimi için, spesifik analjezik etkileri sayesinde, iyi bir seçenek olduğunu göstermiştir.

Bulgularımız, cerrahi sırasında deksmedetomidinin sürekli infüzyonunun, ekstübasyon zamanını etkilemeksizin postoperatif hasta konforunu, PCA ilk talep süresini uzatarak, PCA talep sayısını ve bağlantılı olarak tramadol tüketimini azaltarak sağlayabildiğini göstermiştir.



## KAYNAKLAR

- 1- Erdine S., postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003; 33-43
- 2- Mitchell RVD, Smith G.: The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia. 3 1988 ; 63.:58-62
- 3- Keskin A, operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı.2004; 16( 2) :42-43
- 4- Micaela M., Buckley T, Brogden N.R.: DRUGS. Focus on ketorolac. London.1990;39: 86-109
- 5- Erdine S.,Yücel A ,Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. Ağrı 2004; ek,14:4
- 6- Kayhan Z., Ağrı, Klinik anestezi (2. baskı) İstanbul ,1997, :759-769,
- 7- Moskowitz A, Goodman RR : Autoradiographic distrubution of MU1 and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain. 1985. Res. Vol 360 plO8-129,

- 8- Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980 ; 80; 3-9
- 9- Kenny G: The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Current opinion anaesthesiology. 1991;4 :568-573,
- 10- Kurt N., Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul .2003: 17-20
- 11- Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tromadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg. Virginia , USA,1988.
- 12- Kenny GNC: Trometamol; a new non opioid analgesic. Br.J.Anaest. 1990; 65:445-447
- 13- Collins J V. : Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania.1993:88-105
- 14- Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980Vol 80, p3-9
- 15.Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 2.Baskı Nobel Tıp Kitap Evi,Çakır N.1999  
İstanbul .sayfa 75-77
- 16.Whers R.E:Hearing and anatomical result with homograft tympanoplasty Otolaryngol.  
Clin. North Am.1989,10:181-182
17. Miller D. Roland: Anaesthesia Fourth Edition1994 p. 2193-2195.
18. Patterson M.E, Bartlett PC.: Hearing impairment caused by intratympanic pressure changes during general anaesthesia. Laryngoscope 1976, 85: 399.

19. Lecomte D., Vulser C., Dassier P., Cousin M.Th.: interet du propofol dans la microchirurgie de l'oreille moyenne. Cahiers d'Anesthesiologie - Tome 35 - N° 6 Octobre-1987-p.465-471
- 20.Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of alfa adrenergic receptors: Implications for receptor classification and for structure relationships. Biochem Biophys Acta
- 21.Jean Mantz, Dexmedetomidine, Department of anesthes. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France Drugs oftoday 1999; 35(3): 151-157,
- 22.Hayashi, Y.,Rabin,B.C., Guo, T.Z.,Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive G proteins in the analgesic and anesthetic actions of alfa2 adrenergic agonists in the rat. Anesthesiology 1995; 83: 816-22,
- 23.Maze, M. Tranquilli, W  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. Anesthesiology 1991; 74: 581-605,
- 24.Doze, V.,Chen, B.X.,Tinklerberg, J.A., Segal, I.S.,Maze, M. Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. Anesthesiology 1990; 73: 304-7,
- 25.Nacif-Coelho. c., Correa-Sales, c., Chang, LL, Maze, M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha$  2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. Anesthesiology 1994; 81: 1527-34,
- 26.Vulliemoz, Y., Shen, H., Virag, L.  $\alpha$  2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. Anesthesiology 1996; 85: 544-50,

27. Hayashi Y., Maze M.:  $\alpha$  2-Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18,
28. Scheinin M., Lomasney JW., Hayden-Hixson D.M. et al. Distribution of alpha2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49,
29. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:649,
30. Eisenach J.c., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C., Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59,
31. Pertovaara A., Kauppila, T., The effect of medetomidine, an  $\alpha$ 2 –adrenoceptor agonist, in variolus pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14,
32. Kuhmonen J., Pokomy J., Miettinen, Ret al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus arter transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371-7,
33. Dexmedetomidine: A general overview. In: inter national Congress and Symposium Series 221, Redefining Seadtion. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of 89 Medicine: London 1998; 11-22,
34. Maze M., Virtanen R, Daunt D., Banks S.J. Stover RP., Feldman D . : Effects of Dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: invivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8

- 35- Kayaalp Oğuz, S.: Tıbbi Farmakoloji., Ankara,1990 ; 1, 2, 3, 1918-1919
- 36- Lee,Mc Tavish: Tramadol :A review, Drugs 1993; 46(2);:313-340
- 37-Özyalçın, Yücel, Erdine; Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, Türk Anestezi Reanimasyon Mec.1993 ;52 :207-213
- 38- Vickers: The efficacy of tramadolhydrochloride in treatment of postoperative pain. Rev. Contemp. Pharmacoter, 1995: 499-506
- 39- Scott, Perry; Tramadol A review of its use in perioperative pain; Drugs 2000 Jul; 60(1): 139-176
- 40-Coetzee, Loggerenberg: tramadol or morphine administered during operation : a study of immediate postoperative affects after abdominal histerectomy. British J. Anesthesia 1998; 81: 510-514
- 41- Pratik Pandharipande, E Wesley Ely Narcotic-based sedation regimens for critically ill mechanically ventilated patients. Crit Care. 2005; 9(3): 247–248.
- 42- Kayser V, Desmeules J, Guilbaud G. Sistemik clonidine differentially modulates the abnormal reactions to mechanical and thermal stimuli in rats with peripheral mononeuropathy. Pain 1995; 60: 275-85.
- 43- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000; 90: 699-705.
- 44- Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine – a novel  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist – in healthy volunteers. Pain 1991; 46: 281-5.

- 45- Cortinez LI, Hsu YW, Sum – Ping ST, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part II. Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1077-83.
- 46- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
- 47- Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in human. *Br J Anaesth* 2001; 86: 5-11.
- 48- Arain SR, Ruchlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153-8.
- 49- Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha2 adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998; 81: 208-15.
- 50- Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994, 6: 204-11.
- 51- Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha2 adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
- 52- Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991; 73: 112-8.

53- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anesthesia* 1999; 54: 1136-42.

54- De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anesth* 1992; 39: 537-44.