

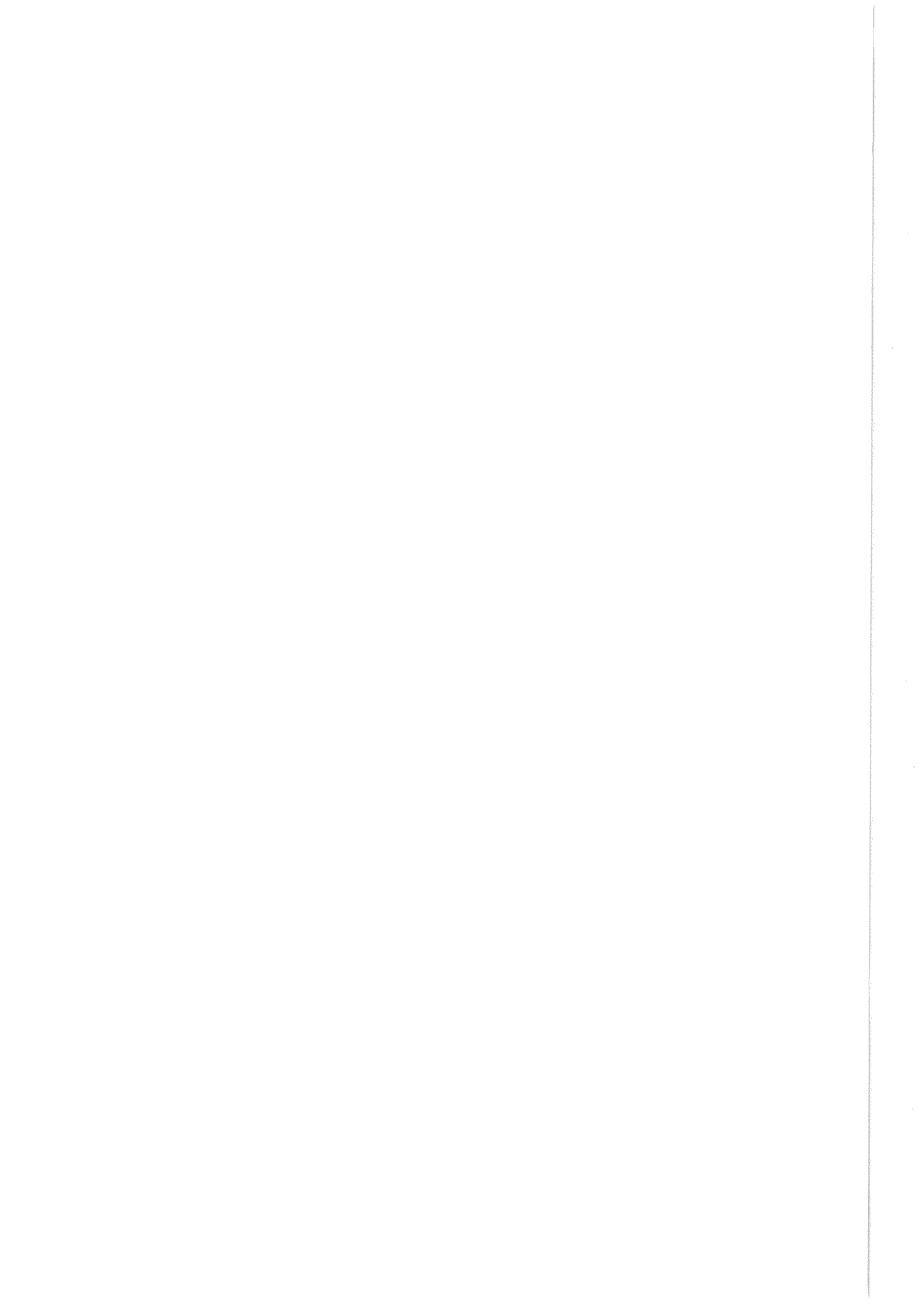
**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**JİNEKOLOJİK MALİNİTELİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ
TRAMADOL'UN KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmail Serkan SERİNDAG

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2014**



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JİNEKOLOJİK MALİNİTELİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ
TRAMADOL'UN KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail Serkan SERİNDAĞ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ


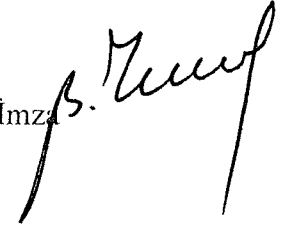
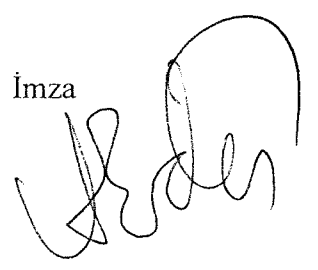
TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ayten BİLİR

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İsmail Serkan SERİNDAG'a ait "Jinekolojik maliniteli hastalarda intravenöz tramadol'un koagülasyon üzerine etkisinin tromboelastografi ile değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

| | | |
|--------------|---|---|
| Jüri Başkanı | Prof.Dr.Ayten BİLİR Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. | Tarih: İmza  |
| Üye | Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. | İmza  |
| Üye | Doç. Dr. Aydın ERDEN Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. | İmza  |

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında 2010 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Mehmet Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Doç. Dr. Olga Meltem AKAY'a, Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇETİNKAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Sema ŞANAL BAŞ'a ve emekli olan Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya teşekkür ederim. Son olarak bu çalışmanın yapılmasında bana güvenen, desteklerini esirgemeyen ve sonuna kadar yanımda olan tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayten BİLİR'e, teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Serindağ, IS. Jinekolojik Maliniteli Hastalarda İntravenöz Tramadol'un Koagülasyon Üzerine Etkisinin Tromboelastografi ile Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç postoperatif ağrı tedavisinde sık kullandığımız bir ilaç olan tramadol'un jinekolojik malinite nedeniyle genel anestezi altında ameliyat edilen hastalarda koagülasyona olan etkisini incelemektir. Çalışmaya dahil edilen 50 hasta kontrol grubu ve tramadol grubu olarak 2 eşit gruba ayrıldı. Tramadol grubundaki hastalara 1 mg/kg yükleme dozunu takiben 200mg tramadol infuzyonu 24 saatte gidecek şekilde uygulandı. Tüm hastalara postoperatif analjezi için i.v. hasta kontrollü analjezi başlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan operasyon öncesinde ve operasyondan 24 saat sonra 7 ml kan alınarak bunun 3ml'si atılarak 4ml kan sodyum sitrat içeren profilen tüpe boşaltıldı. Sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri ROTEM ile değerlendirildi. ROTEM testi sonuçlarına göre pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşum zamanı (CFT) ve maksimum pıhtı sertliği (MCF) değerleri gruplar arasında ve grupların kendi içerisinde karşılaştırıldı. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında kontrol grubunda In-CT ve Ex-CFT değerlerinin azaldığı, tramadol grubunda ise In-CT azalırken In-MCF ve Ex-MCF değerlerinin arttığı görüldü ve bu sonuçlara göre her iki grupta da kendi içlerinde koagülasyona yatkınlık olduğu sonucuna varıldı. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise bir fark bulunamadı. Elde edilen verilere göre tramadol'un jinekolojik maliniteli hastalarda koagülasyon sistemine belirgin bir etkisinin olmadığı görüşüne varıldı. Tramadol'un tek başına koagülasyon parametrelerine olan etkisini inceleyebilmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik malinite, tramadol, tromboelastografi

ABSTRACT

Serindag, IS. Evaluation the Effects of Intravenous Tramadol on the Coagulation in Patients with Gynecological Malignancy by Thromboelastography. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2014. Aim of the study is to evaluate the effects of tramadol on coagulation cascade in patients with gynecologicc malignancy patients operated under general anesthesia. Total number of 50 patients divided into two groups as tramadol group and control group consist of 25 patients each. Patients in tramadol group are given 1mg/kg tramadol bolus initially and 200mg/24h infusion followin bolus dosage . All patients are given post operative patient controlled analgesia. Blood samples of 7cc taken pre operatively and post operatively after 24 hours from all patients included to study, 3 cc discarded and the remaining 4 cc put into sodium citrate containing propilen tubes. Blood samples taken into sodium citrate tubes evaluated with ROTEM. According to ROTEM test results clotting time (CT), clot formation time (CFT) and maximum cloting firmness (MCF) values compared within the group and between 2 groups. Comparison of values in control group showed that In-MCF and Ex-MCF values decreased, in tramadol group In_CT decreased but In-MCF and Ex-MCF increased. According to these results both groups showed tendency to coagulation. When groups compared with each other values didn't show any significant differences. Results obtained from the study showed that tramadol has no obvious effect on coagulation cascade. Further comprehensive studies needed to evaluate the effects of tramadol on coagulation parameter.

Key Words: Gynecological malignancy, tramadol, thromboelastography

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Jinekolojik Maliniteler | 2 |
| 2.2. . Kan Koagülasyon Mekanizması | 2 |
| 2.2.1. Koagülasyon Kaskadının Regülasyonu | 4 |
| 2.2.2. TF ve Kanser | 5 |
| 2.3. Tramboelastografi | 8 |
| 2.3.1. TEG ölçüm parametreleri | 10 |
| 2.4. Ağrı | 12 |
| 2.4.1. Postoperatif Ağrı | 13 |
| 2.4.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler | 13 |
| 2.4.3. Hasta Kontrollü Analjezi | 14 |
| 2.5. Tramdol | 14 |
| 2.6.Vizüel Analog Skala | 16 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 18 |
| 3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi | 19 |

| | |
|-------------------|----|
| 4.BULGULAR | 20 |
| 5.TARTIŞMA | 26 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 31 |
| KAYNAKLAR | 32 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------|---|
| APC | Aktif Protein C |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| APTT | Aktive parsiyel tromboplastin zamanı |
| AT | Antitrombin |
| CFT | Clot Formation Time (Pıhtı Oluşma Zamanı) |
| CT | Clotting Time (Pıhtılaşma Zamanı) |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| egr-1 | Erken büyüme geni 1 |
| Ex | EXTEM |
| FL | Fosfolipid |
| HKA | Hasta Kontrollü Analjezi |
| In | INTEM |
| i.v. | İntravenöz |
| kg | Kilogram |
| MAPK | Mitojen aktive edici protein kinaz |
| MCF | Maximum Clot Firmness (Maksimum Pıhtı Sertliği) |
| mg | Miligram |
| ml | Mililitre |
| mmHg | Milimetre civa |
| n | Hasta sayısı |
| PARS | Proteaz aktive eden G protein çift reseptörleri |
| PK | Prekallikrein |
| PT | Protrombin Zamanı |
| TAFI | Trombin ile aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü |
| TEG | Tromboelastografi |
| TM | Trombomodülin |
| TF | Tissue Factor |
| TFPI | Tissue Factor Pathway Inhibitor |
| ROTEM | Rotasyonel tromboelastometri |
| UV | Ultraviyole |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) |

| | |
|----------|-----------------------------------|
| VAS | Vizüel Analog Skala |
| VEGF | Vasküler endotelyal growth faktör |
| α | Alfa |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Ekstresek ve intresek yollar için normal koagülasyon mekanizması | 3 |
| 2.2. Pıhtı formasyonu ve tümör büyümesi arasındaki ilişki | 7 |
| 2.3. TEG analizinin çalışma prensibi | 9 |
| 2.4. TEG ölçüm parametreleri | 10 |
| 2.5. Tramadolun Kimyasal Yapısı | 15 |

TABLÖLAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| 4.1. Gröplara göre hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması | 20 |
| 4.2. Gröplara göre hastaların ASA skorlaması açısından karşılaştırılması | 20 |
| 4.3. INTEM ameliyat öncesi ve 24 saat sonrası tromboelastogram değişkenlerinin karşılaştırılması | 21 |
| 4.4. EXTEM ameliyat öncesi ve 24 saat sonrası tromboelastogram değişkenlerinin karşılaştırılması | 22 |
| 4.5. Ameliyat öncesi Grup 1 ve 2'nin tromboelastogram değişkenlerinin karşılaştırılması | 22 |
| 4.6. Ameliyat sonrası Grup 1 ve 2'nin tromboelastogram değişkenlerinin karşılaştırılması | 23 |
| 4.7. VAS skorlamasına göre grupların karşılaştırılması | 24 |

1.GİRİŞ

Tüm malinitelerde olduğu gibi jinekolojik malinitelerde de tromboza eğilim artmıştır (1). Bu hastalar postoperatif dönemde hemen mobilize olamadıkları için tromboza eğilim ayrıca artar ve bu durum mortalite ve morbiditeyi etkiler. Jinekolojik maliniteler için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. İnvaziv jinekolojik malinite tedavisinde en temel yöntem cerrahi tedavidir (2).

Jinekolojik malinite cerrahisi invazyonlar ve geniş bir alana yayılması sebebiyle anestezi uzmanları ve cerrahlar için zorlu ameliyatlardır. Anestezi uzmanları cerrahinin gerçekleştirilmesi için hasta seçiminde , perioperatif dönemde oluşabilecek önemli kan ve sıvı kayıplarının karşılanması ve anestezi yönetiminde çok önemli bir yere sahip oldukları gibi postoperatif bakımda da önemli rol oynarlar.

Bütün major cerrahi işlemlerde olduğu gibi jinekolojik malinite cerrahisi sonrasında da ağrı kontrolü çok önemlidir. Postoperatif analjezi için bir çok seçenek bulunmaktadır ve bunlardan bir tanesi de hasta kontrollü analjezi cihazlarıyla (HKA) ağrı kontrolünü sağlamaktır (3).

İntravenöz HKA kullanımında tramadol kolay uygulanabilirliği, düşük yan etki profili ve iyi ağrı kontrolü sağlaması nedeniyle öne çıkan bir sentetik bir opioiddir (4). Tramadol, santral analjezik etkinliğini zayıf mü-opioid reseptörlere agonistik etkisi ile ortaya koyarken noradrenalin ve serotoninin perisinaptik geri alınımını azaltır ve serotonin salınımının stimülasyonunu sağlar. Düşük yan etki ve iyi ağrı kontrolü bu ikili etki mekanizmasının sonucudur (5).

Çalışmamızda jinekolojik malinitesi olan hastalarda genel anestezi sonrası postoperatif analjezi amaçlı tramadol uygulamasının hiperkoagülopatiye olan yatkınlığın azalıp azalmadığını rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) yöntemi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Jinekolojik Maliniteler

Jinekolojik tümörler kadınlarda oldukça fazla görülen tümörler arasında yer almaktadır. Cinsel olarak aktif olan kadınlarda serviks kanseri daha fazla görülürken, cinsel olarak aktif olmayan ve postmenopozal dönemlerde de endometrium kanseri daha sık görülmektedir.

Malinite nedenli ölüm oranlarına bakılacak olursa ABD’de 2009 yılı itibariyle 80.720 dolayında jinekolojik malinite tanısı almış olan hastanın yaklaşık %34.8’inin bu tümörlerden dolayı hayatını kaybettiği bildirilmiştir (6). Bu mortal seyirli olan tümörlerin başarılı tedavisi çeşitli protokollerin kombine kullanılması sonucunda olur. Jinekolojik malignitelerin cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere 3 temel tedavi yöntemi söz konusudur. Bunlardan cerrahi yöntem invaziv jinekolojik hastalıklar için temel yöntemdir.

Anestezi uzmanları ameliyat sırasında oluşabilecek önemli kan ve sıvı kayıplarının olduğu ve postoperatif şiddetli ağrıyla karakterize invazif jinekolojik cerrahide hasta seçimi, perioperatif anestezi yönetimi ve postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli bir yere sahiptirler.

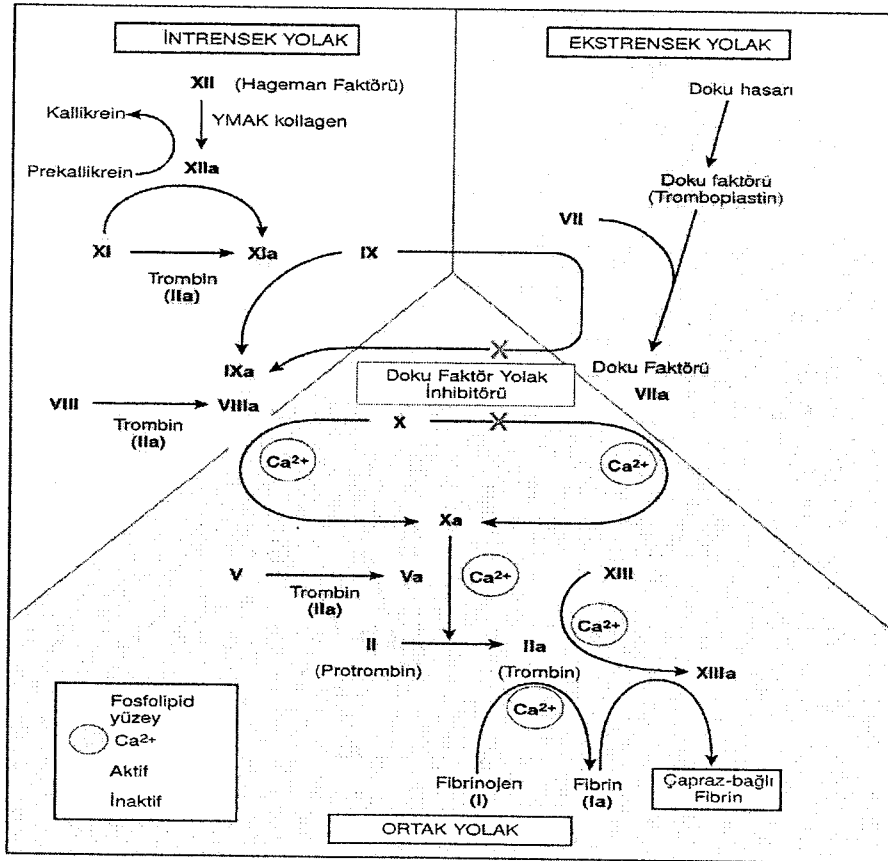
2.2. Kan Koagülasyon Mekanizması

Kan koagülasyonu ile ilgili ilk teori 19. yüzyılda Paul Morawitz’in deneyimlerini yayınlaması ile ortaya çıkmıştır. Morawitz koagülasyonun 4 faktör arasındaki etkileşim ile oluştuğunu ileri sürmüştür. Bu faktörlerin üçü plazmada olup protrombin, kalsiyum iyonları ve fibrinojendir. Dördüncü faktör olan trombokinaz (günümüzde tromboplastin yahut tissue factor (TF)) ise trombosit ve lökositlerde bulunur. Kan yabancı bir doku ya da yüzey ile temas ettiğinde trombosit ve lökositler agregasyon oluşturur ve TF salınımına yol açar. TF ile protrombin etkileşimi kalsiyum iyonlarının da ortamda bulunması ile trombin formasyonuna neden olur. Trombin ise fibrinojenin pıhtının iskeletini oluşturacak olan fibrine dönüşümünü

sağlar. Hasarlanmış doku hücreleri TF'nin ikinci kaynağı olup yara yerinde kanın daha hızlı bir şekilde pıhtılaşmasına yol açar (7).

Yüzyılın ortalarında diğerlerine ek olarak yeni bir faktör bulunmuştur. Pıhtılaşma mekanizmasının başlangıcının en azından iki yolla meydana geldiği düşüncesi öne sürülmüştür. Bunlardan birinci yol Morawitz tarafından ortaya konulan TF aracılıklı yol olup doku hasarı sonrası organizmanın kanamaya karşı savunması, ikinci yol ise in vitro olarak kanın cam gibi negatif yüklü yüzey ile karşılaştığında plazma proteini F XIII (Hageman Faktörü) vasıtasıyla gerçekleşen yoldur (8).

1955'te Oxford'lu araştırmacılarca trombin oluşumunun iki ayrı yol teorisi geliştirilmiştir. Bunlardan birinci yol ekstrinsek yol olup TF bağımlı iken diğeri ise intrinsek yoldur ve TF bağımsızdır (9).



Şekil 2.1. Ekstresek ve intrinsek yollar için normal koagülasyon mekanizması (10).

Bu teoriye göre ekstrinsek yol basit bir reaksiyon olup Ca iyonları varlığında faktör VII'nin TF ile etkileşime girerek faktör X'u aktif formuna dönüştürmesi ile karakterizedir. İntrensek sistem ekstrinsek sisteme göre daha karmaşıktır. 1964'te tanımlanmış olup beşli yükseltgenme reaksiyonları zinciridir. İntrensek yolda enzimin etkileyerek aktive ettiği substrat bir sonraki substrat için aktif enzim olarak rol oynar. Yüzeyin aktiflediği faktör XII, faktör XI'i aktive eder. Faktör XII faktör IX'u aktive eder. Faktör IXa da faktör VIII'i aktif hale getirir. Son olarak da faktör VIIIa faktör X'u aktifleştirir (Şekil 2.1) (11, 12).

Koagülasyon kaskadı, endotel hasarı veya aktivasyonu ile kan akımının azalması ve subendotelial doku faktörünün sentez ve salınımı ile başlar. Koagülasyon, başlangıç, üretim ve terminasyon fazları şeklinde 3 faza ayrılabilir (13).

2.2.1. Koagülasyon Kaskadının Regülasyonu

Net olarak bilinen bir şey FVII'nin TF ile kompleks oluşturması halinde proteolize daha duyarlı olmasıdır. Dolaşımdaki FV'nin %1'i aktif form olan FVIIa'dır (14).

TF, damar hasarı olduğunda dolaşımdaki FVII/FVIIa kompleksi ile bağlı form oluşturur. TF primer olarak bu proteinlerin plazma konsantrasyonlarıyla sınırlanır. Başlangıç fazının temel regülatörü Tissue Factor Pathway Inhibitor'dür (TFPI). Koagülasyon yolunda oluşan trombin aynı zamanda antikoagülan yolu başlatabilir. Endotel hücrelerinin yüzeyinde yer alan bir diğer reseptör olan trombomodülin (TM) antikoagülan yolda önemli bir role sahiptir. TM, TF tarafından başlatılmış koagülasyon basamaklarında trombine bağlanır ve allosterik bir mekanizma ile substrat özgünlüğünü bozar. Trombin-TM kompleksinin substratı protein-C olup trombin-TM tarafından aktif protein-C'ye (APC) dönüştürülür. APC substratı olan protein-S ile kompleks yaparak FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Protein C ve S eksikliğinin insanlarda tromboza eğilimle ilgili olduğu anlaşıldığından beri bu olay önemli bir *in vivo* antikoagülan yolu olarak nitelendirilmiştir (15, 16). Trombin-TM kompleksi, trombin ile aktive olabilen fibrinoliz inhibitörüdür (TAFI). TAFI

plazminojenin fibrine bağlanmasını inhibe ederek fibrinolizi engeller. Trombin-TM kompleksi negatif feed back etki ile fibrin ve trombin yığılmasını engelleyerek plazmin aktivasyonunu inhibe eder, pıhtı lizisini geri döndüren TAFI'yı aktif hale getirerek fibrin birikimini engeller.

FIXa-FVIIIa kompleksi FVIIIa'nın inaktivasyonu ile regüle olan bir sistemdir. Bu regülasyon FIXa, FXa, trombin yahut APC tarafından proteolitik ayrılma ile gerçekleşir. FIXa doğrudan antitrombin (AT) tarafından inhibe edilir. FXa-FVa kompleksinin aktivitesinin düzenlenmesi, FVa'nın APC ile inaktivasyonu ve FXa'nın AT tarafından inhibisyonu yolu ile olur. Trombin, heparin varlığında antitrombin tarafından inaktive edilir. Antitrombinin fonksiyonel yetmezliği venöz tromboz gelişimi riskindeki artışla ilişkilidir (17). Antitrombin, FIXa ve FXa gibi aktif koagülasyon proteazlarının tamamını temizleyen bir faktördür. FVIIa, antitrombin tarafından inhibe edilmemesine karşın TF'ye bağlı haldeyken heparin varlığında AT tarafından inhibisyonu 33 kat artar ki bu da antitrombinin TF-VIIa kompleksini inhibe etmede önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Bununla beraber fizyolojik antitrombin konsantrasyonlarında yapılan çalışmalarda antitrombinin reaksiyonun başlangıç aşamasında hiçbir rolü olmadığı gösterilmiştir (18).

2.2.2. TF ve Kanser

Hiperkoagülabilitenin kanser hastalarındaki ölüm nedenlerinin en sık ikisi olan metastaz ve derin ven trombozuna neden olduğu düşünülmektedir (19). Çalışmalardan elde edilen bulgular kan koagülasyon sistemi aktivasyonunun hematojen tümör progresyonu ve tümör anjiogenezinin regülasyonunun kolaylaştırdığı görüşünü destekler niteliktedir (20,21). Bu hipotezlerin merkezindeki örnek TF olup, koagülasyon sisteminin ve anjiogenezin başlatıcısıdır ve tümör devamlılığını sağlar. TF pıhtılaşma bağımlı-bağımsız mekanizmalarla tümör anjiogenezini sağlar. Anjiogenik değişimlerin olması için normalde endotel hücrelerin doğasında var olan proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin bozulması gerekir. TF bu dengeyi, proanjiogenik peptid; vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve antianjiogenik peptid; trombospondini içeren anahtar faktörleri regüle ederek ayarlar (22). İnsan melanom ve meme doku

kültürlerinde TF ve VEGF düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. İn situ analizlerde insan akciğer ve meme kanser örneklerinde bu iki faktörün birlikte lokalizasyonu tanımlanmıştır (23). Yüksek TF ve VEGF üreten melanoma hücresi immün depresif farelere inoküle edildiğind in vivo olarak yüksek vasküleriye sahip tümörler büyümüştür. Zıt olarak düşük TF ve VEGF üreten melanom hücrelerinin inokülasyonu ile relatif olarak avasküler tümörler oluşmuştur (24).

TF'nin indüklediği anjiogenezde, hem koagülasyon bağımlı hem de koagülasyon bağımsız yollar ileri sürülmüştür. Koagülasyon kaskadının başlangıcı, trombin oluşumu ve sonuçta trombosit aktivasyonu ve fibrin depolanmasının da TF reseptörlerinin aktivasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmada tümör progresyonunda aktif trombositlerin rolünden söz edilmektedir (25,26). Tümör hücreleri ile agregat oluşturan aktif haldeki trombositler tümör hücrelerinin immün sisteme karşı korunmasını sağlar. Kapiller yatakta tümör embolilerinin oluşması, tümör embolilerinin ekstrasvazasyonu oluşturur, buna ilaveten aktif haldeki trombositler tümör ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu artıran VEGF gibi depolanmış büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Pıhtıdaki fibrin matriks aynı zamanda yeni kan damarları formasyonuna yol açan bir iskelet ortamı sağlar. Fibrin aynı zamanda hem TF, hem de proanjiogenik sitokinlerden interlökin 8 gibi sitokinlerin salınımını artırır (27).

Anjiogenezin koagülasyon bağımlı yolunda, vasküler endotel hücreler, trombositler, düz kas hücreleri gibi iyi bilinen mitojenlere ilaveten trombin de tümör anjiogenezini stimüle eder. Fibrin pıhtıları aynı zamanda monositlerden interlökin 6 ve 8 salgılanmasını indükleyen VEGF'ye sahiptir (28).

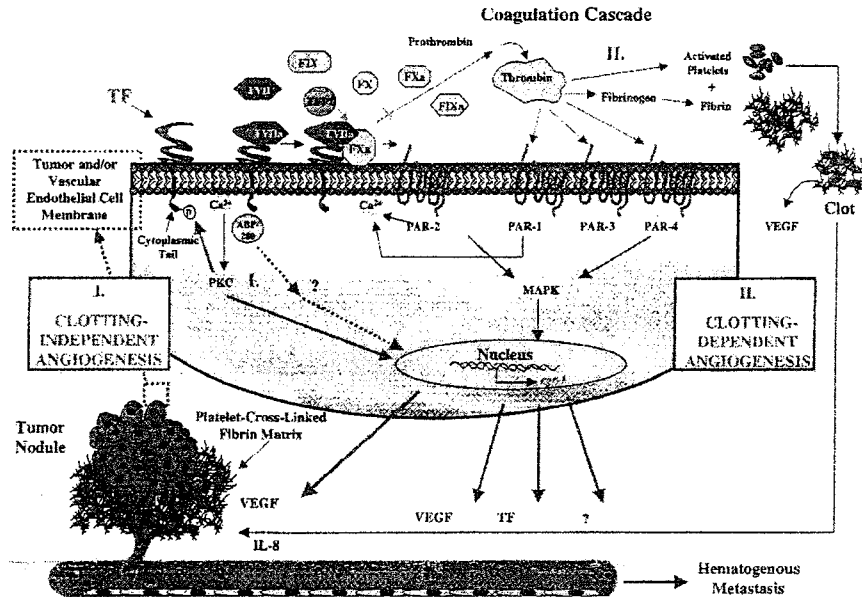
Trombin, tümör hücreleri ve tümörle ilişkili vasküler endotel hücrelerde proteaz aktive eden G protein çift reseptörleri 1-4'ü (PARS 1-4) bağlıyor gibi gözükmekte olup bu da pıhtı formasyonu ve tümör büyümesi arasındaki döngünün bir düzenleyicisidir (29).

Anjiogenezin koagülasyondan bağımsız mekanizması, TF'nin sitoplazmik kuyruğunun primer aracılığı ile açıklanmaktadır. TF, 219 aminoasitlik ekstrasellüler alandan oluşmuş bir membran bağlı reseptördür. 29 aminoasitlik hidrofobik

transmembran alan ve 21 aminoasitlik intrasellüler kuyruğu vardır. İntrasellüler alan reseptör sinyaline işaret eden 3 serin fosforil alana sahiptir. TF'nin hem bağımlı hem de bağımsız sitoplazmik alanlardaki farklı sinyal mekanizmaları gösterilmiştir. TF; Sp1, Ap1 ve NF-KB gibi transkripsiyon faktörlerinin hücre aktivasyonunda sonra hızlı bir şekilde TF transkripsiyonunu, pıhtılaşmadan bağımsız bir şekilde artırmasından dolayı acil erken bir gen olarak sınıflandırılır. VEGF belki de çoğu tümörd TF ile ko-lokalizasyonundan dolayı aynı yol ile regüle edilir (23).

TF'nin ekstrasellüler kısmı FVIIa'ya bağlanmak için bir temel olup kolagülasyonu başlatır, sonuçta hemostaz bağımsız sinyaller;

- 1- PARS kısmının aktivasyonu,
- 2- İntrasellüler kalsiyum mobilizasyonu
- 3- Mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonu
- 4- Erken büyüme geni 1 (egr-1) gibi bazı genlerin transkripsiyonu (30, 31, 32) (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Pıhtı formasyonu ve tümör büyümesi arasındaki ilişki (29).

Glioma, meme kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, lösemi gibi çok sayıda insan tümörlerinde atipik TF salınımı söz konusudur (38, 39)(33, 34). TF uygun stimülasyon ile monosit ve endotel gibi hücrelerden de üretilirken (35), kanser prokoagülan salınımı malign fenotiple ilişkilidir (36). Tümör hücrelerinin kendileri

monosit, makrofaj ya da endotel hücreleri gibi konak hücreleri ile beraber TF salınımını artırır (37). Tümör ya da konak hücrelerinin prokoagülan salınımının bir sonucu olarak lokal trombin üretimi, trombosit aktivasyonu ve peritümör fibrin formasyonu gerçekleşebilir ki böylelikle tümör yahut konakçı hücre yüzeyinde oluşan TF, tümör-konakçı etkileşiminde, pıhtılaşma aktivasyonunu başlatmada temel araçtır. Meme kanser hücrelerinin çevresinde yer alan vasküler hücrelerde TF tanımlanması malign fenotip ile ilişkilidir. Bu durum da TF'nin anjiogenezisi başlatıcı bir belirteç olduğunu göstermiştir (38).

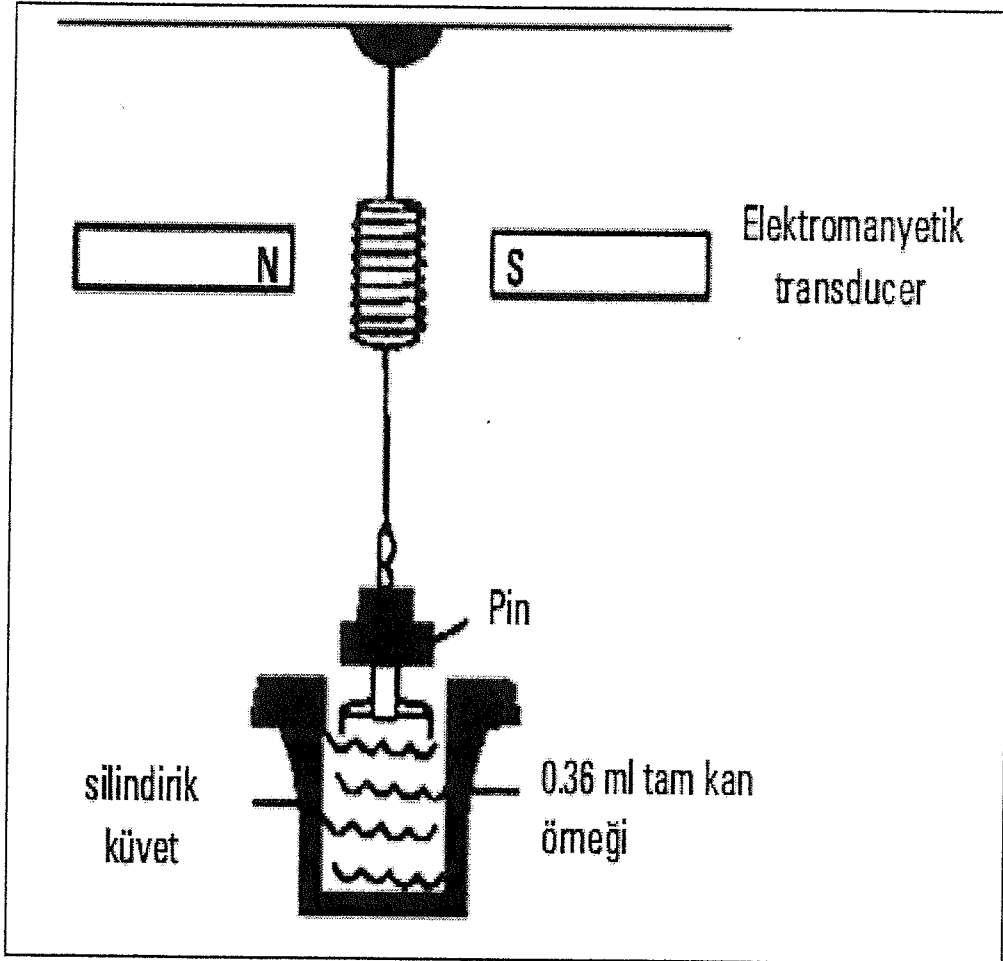
2.3. Tromboelastografi

TEG, pıhtılaşma sisteminin değişik öğelerini değerlendirmek için kullanılan bir kan viskozitesi izleme yöntemidir. TEG, koagülasyon kaskadı ve trombositler arasındaki etkileşimi belirleyerek, hemostatik fonksiyonların değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. Bu yöntem ile hiperkoagülasyonun yanı sıra hipokoagülasyon hakkında da bilgi elde edilebilir (39). Tromboelastogram, test materyali olarak tam kanın kullanıldığı koagülasyonu bütünüyle değerlendiren birden çok verinin elde edilebilme özelliğine sahip bir cihazdır (40, 41).

TEG, konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir yöntem olup 1948'de Hartert (42) tarafından tanımlanmıştır. Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir.

Tromboelastogram oldukça hassas bir cihaz olup kullanımı için eğitim ve titizlik gerekir. Genel olarak cihazda birbirinin eşi olan iki kanal bulunmaktadır ki böylelikle iki kan örneği eş zamanlı olarak çalışılabilir. Her bir kanal bir taban üzerinde oturtulan tek kullanımlık silindir şeklindeki bir plastik boruya sahiptir. Bir pipet vasıtasıyla 360 µL kan doldurulur. Tabanda kan örneğinin 37°C'ye ısıtılmasını ve bu sıcaklıkta korunmasını sağlayan ısıtılmış bir bölme vardır. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston, bir tel vasıtasıyla kan örneğinin içine sarkıtılır. Plastik borunun yerleştirildiği taban 9 saniye aralıklarla sırayla saat yönünde ve

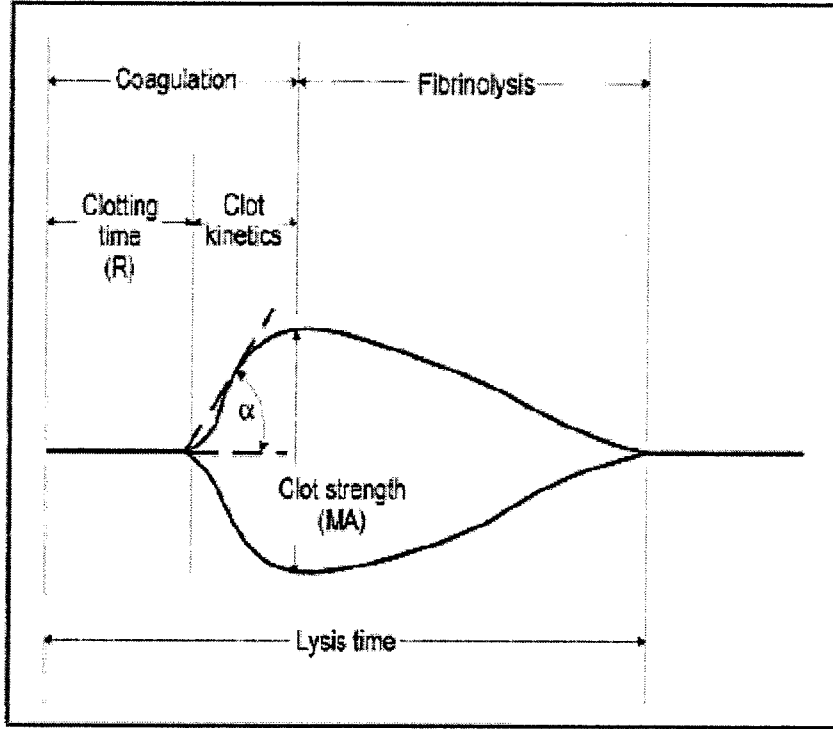
saatin ters yönünde 45° açıyla döner. Her dönüşten sonra 1 saniyelik dinlenme arası vardır. Plastik borunun salınma hareketi kan pıhtılaşmaya başlamadan önce pistonu iletmez. Koagülasyon başladığında, kanın viskozitesi artar ve plastik borunun dönüşü giderek artan oranlarda pistonu iletir. Pistonun torku sarkıtılan tele iletir. Bu sinyaller güçlendirilerek bir bilgisayar ekranına iletir. Bu şekilde TEG paterni gelişimin gerçek zamanlı değerlendirmesi yapılabilir.



Şekil 2.3. TEG analizinin çalışma prensibi (Anadolu Kardiyol Dergisi 2008; 8:154-62).

Eğrinin simetrik yapısı kap ve pistonun salınarak dönmesinden kaynaklanmaktadır. Tromboelastogram verileri zaman horizontal ekseninde olmak üzere zaman-büyükölük şeklinde gösterilir (Şekil 2.3.).

2.3.1. TEG Ölçüm Parametreleri



Şekil 2.4. TEG ölçüm parametreleri(43)

R = reaksiyon zamanı; testin başlangıcından 2mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. R değeri tam kan pıhtılaşma zamanına benzerdir. R'nin uzaması pıhtılaşma faktörleri eksikliği veya heparin gibi antikoagülanlar ile ilişkilidir.

K = (koagülasyon zamanı); R'den 20mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. Pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. K, pıhtılaşma faktörleri eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluklarında antikoagülasyonla artar.

A = (alpha) açısı; Eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açıdır. K gibi pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. Trombosit

fonksiyonları güçlü ise açı küçülür. Alfa açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda artar.

MA = (Maksimum amplitüd); eğrinin ulaştığı maksimum amplitüttür. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinojenin fonksiyonudur. MA, ciddi faktör eksikliklerinde ve heparin tedavisinde azalır.

MA60; MA'dan 60 dakika sonra amplitüd değeridir. MA değerindeki azalma oranını ölçer ve pıhtının dayanıklılığını gösterir.

Fonksiyonel bir trombosit eksikliği; trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu veya her ikisinin de sonucu olabilir. Trombosit sayımı ve fibrinojen seviyesi, izlenen TEG paterni ile trombosit ve fibrinojenlerin ilişkisinin belirlenmesinde yararlı olabilir (44).

Günümüzde modifiye TEG uygulamasının ulaştığı en son teknolojik nokta rotasyonel tromboesatometri (ROTEG veya ROTEM) analizidir. ROTEM teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücresel ve hücresel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde ROTEM analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır (45).

ROTEM pıhtı oluşurken kanın tüm viskoelastik özelliklerini gösterir (46). Bu test yaklaşık 30 dakika sürer ve pıhtı oluşumundan fibrinolizise kadar tüm hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi sağlar (47). INTEM ve EXTEM olmak üzere iki fazı vardır.

INTEM safhası aktivatör olarak fosfolipit ve ellagic asidi içerir ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ile benzer bilgiler sağlar.

EXTEM safhası ise aktivatör olarak TF içerir ve protrombin zamanı (PT) ile benzer bilgiler sağlar.

ROTEM'de kullanılan üç ana parametre vardır.

CT; pıhtılaşma zamanıdır (clotting time). Koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve pıhtı oluşumu arasındaki zamanı gösterir. Uzamış CT koagülasyon faktör defisiti nedeniyle olabilir.

CFT; pıhtı oluşum zamanıdır (clot formation time). Öncelikli olarak trombosit fonksiyonu ve sayısından etkilenir. Fibrinojen ve koagülasyon faktörleri bu zaman dilimi içerisinde yer alır.

MCF; maksimum pıhtı sertliğidir (maximum clot firmness). Fibrin ve pıhtının maksimum gücünü gösterir. Düşük değerleri trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, düşük fibrinojen düzeyi, fibrin polimerizasyon bozukluğu veya faktör XIII eksikliğinde olabilir.

Hartert, koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılınca kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir (42).

Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri (PT ve APTT) gibi pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (47).

2.4. Ağrı

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur (48).

Ağrı çoğunlukla noksiyöz uyarılar ile başlatılır. Dokularda hasara neden olan ya da neden olabilecek potansiyele sahip olan uyarılar noksiyöz uyarılar olarak adlandırılır. Merkezi sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştırarak ve yanıt verecek olan çeşitli mekanizmalara sahiptir. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasındaki elektrokimyasal olayların tamamı "nosisepsiyon" olarak adlandırılır (49). Bir uyarının ağrı olarak değerlendirilebilmesi için aşağıdaki gibi 4 farklı fizyolojik işlemden geçmesi gerekir

1. Transdüksiyon: Sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
2. Transmisyon : Oluşan elektriksel aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.
3. Modülasyon: Nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.
4. Persepsiyon: Diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.

2.4.1. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrı türüdür. Ağrının yol açtığı istenmeyen ve iyileşmenin gecikmesine neden olan etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü gittikçe önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli paya sahip olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi durumunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken insülin, testosteron gibi anabolik hormonların miktarında ise azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde negatif etkilere yol açar (49, 50).

2.4.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif analjezide cerrahi girişimin yeri, operasyon süresi, intraoperatif ilaçlar gibi klinik faktörler, hastaya ilişkin faktörler ve ekibe ilişkin faktörler göz önünde bulundurularak hasta için en uygun yöntem tercih edilmelidir. Postoperatif analjezide kullanılan yöntemler aşağıdaki gibi sıralanabilir (48):

- İntravenöz, intramusküler, oral, sublingual, rektal, intranazal, transdermal uygulamalar,
- İntratekal uygulamalar (epidural, spinal analjezi)
- Lokal anesteziyle infiltratif girişimler
- Transkutanöz elektriksel stimülasyon ve elektroakupunktur uygulamaları
- Hipnoz ve telkin yöntemleriyle psikolojik analjezi

- Hasta kontrollü analjezi
- Preemptif analjezi

2.4.3. Hasta Kontrollü Analjezi

HKA, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup ağrının kontrolünde hastanın aktif rol oynamasını sağlar. Hekim tarafından önceden programlanan dozda ilacın hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA'da bazal infüzyonlu ve bazal infüzyonsuz olmak üzere iki yöntem söz konusudur. Bazal infüzyonlu HKA yöntemiyle bir taraftan sürekli bazal infüzyon devam ederken diğer taraftan da ağrısı oldukça hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilmektedir. Bazal infüzyonsuz yöntem bazal infüzyon kullanmaksızın yalnızca hastaların butonu kullandıkları ve kendilerine aralıklı olarak analjezik uyguladıkları bir yöntemdir (51, 52).

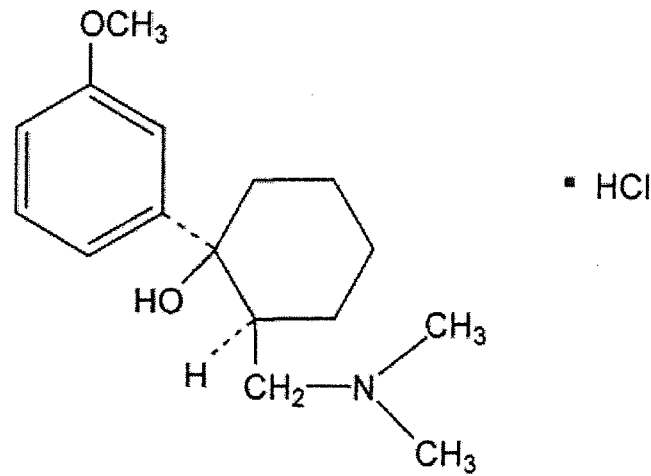
2.5. Tramadol

Sentetik bir analjezik olan tramadol ilk olarak 1968'de Almanya'da Grünental firması tarafından sentezlenmiş ve iv formu 1977'den beri bu ülkede kullanılmaya başlanmıştır. 1995'ten beri de ABD'de kullanıma sunulmuştur (53). Tramadol (1RS, 2RS)-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyfenyl) cyclohexanol HCl yapısında, molekül formülü $C_{16}H_{25}O_2N$ HCl olan bir bileşik olup santral etkili bir analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör affinitesi ile göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1/10'u kadardır (Şekil 2.6.).

Tramadol, kodeinin sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alımının inhibisyonu ile oluşturur (54). Tramadolün santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir (55).

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkin olmakla birlikte şiddetli yahut kronik ağrıda etkinliği daha düşüktür. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir.

Tramadol, morfin ve petidin gibi opioidlerin eşdeğer dozlarına göre daha az solunum depresyonuna yol açar. Tramadol kullanımı esnasında konvülziyonlar görülebilir. Oral ya da iv uygulamadan sonra ortaya çıkan nöbetlere, önerilen dozun aşılması yahut daha önceden var olan epilepside nöbet eşiğini düşürmek için kullanılan prokonvülzan ya da antidepresenlar ile ilaç etkileşiminin olmaması neden olmaktadır (53).



Şekil 2.5. Tramadolun Kimyasal Yapısı

Halen 70'in üzerinde ülkede sık kullanılmakta olan tramadol tıpta başlıca; obstetrik anestezi ve analjezi, ortopedi, onkoloji, postoperatif analjezide kullanılmaktadır. Klinik kullanım esnasında klasik opioid ajanların yol açtığı yan etkilerin birçoğuna neden olmamaktadır. Örneğin tramadol kullanımı sonucunda çok daha az solunum depresyonu, öfori, konstipasyon ve tolerans gelişimi gözlenmektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında tramadolün antinosiseptif ve analjezik etkilerinin yalnızca %30'u nalokson ile antagonize edilmiştir. Epidemiyolojik veriler tramadolün suistimal ve psikolojik bağımlılık yapma olasılığının çok düşük olduğunu göstermektedir (53).

Tramadolün oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı %68 iken intramusküler uygulamada biyoyararlanımı %100'dür. Tramadolün mü opioid reseptör affinitesi morfinin 1/6000'i kadardır. Tramadolün yapısındaki (+)

enantiomer, mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe, α 2-adrenerjik reseptörleri stimule eder (54).

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan Odemetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir (60)(56). Tremadolün elimasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7.5 saat kadardır. Önerilen doz i.v. 1-3mg/kg, ya da oral olarak kapsül formunda 50-100mg/4-6 saat, retard formunda ise 100-200 mg/12 saattir. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2-3 saat içinde en yüksek düzeye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat, günlük maksimum doz 400 mg kadardır (54).

2.6. Vizüel Analog Skala

"Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten çoğunlukla 10cm uzunluğunda, yatay veya dikey bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat veya eşit aralıklar halinde bölünmüş olabilir. Bu hat üzerine konan ağrı tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Düz hattın başka şekle dönüştürülüp bölünme ve tanımlama kelimeleri konulmuş haline Garafik Değerlendirme Skalası adı verilir. Vertikal hattın daha kolay anlaşıldığı düşünülmektedir.

VAS uygulanmadan önce hastaya anlatılmalıdır. Hasta bu hat üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek ağrısının şiddetini belirler. Ağrı yok başlangıcı ile hastanın işaretlediği noktanın arası "cm" olarak ölçülüp kaydedilir. Ancak VAS'nın doğruluğunu kanıtlamanın olası olmadığı bilinmektedir (57).

VAS kullanmanın avantajları :

- Diğer yöntemler ile yapılan karşılıklı değerlendirmeler sonucunda, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde VAS'nın uygun bir yöntem olduğu belirlenmiştir.

- 5 yaş üzerindeki hastalar için bu yöntem, kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir.
- VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
- Tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde, sözlü ağrı değerlendirilmesiyle karşılaştırılınca yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
- Ölçüm tekrar yapılabilir.
- VAS, bu özellikleri nedeniyle tedavi etkinliğini değerlendirmede birçok çalışma için başarılı bir değerlendirme yöntemi olmuştur (57).

VAS'nın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları:

- Hastalar rasgele işaretleme yapabilmekte, bu da yanlış değerlendirmeye neden olabilmektedir.
- Hastanın yorgun, şaşkın veya işbirliği yapamaz durumda olması yanlış değerlendirmeye neden olabilir.
- Değerlendirilmenin yapıldığı zamanın seçimi de yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Bunu önlemek için VAS'ı düzenli aralıklar ile yapmak gereklidir.
- Değerlendirmenin aynı skala üzerinde yapılması, önceki ağrı şiddeti değerini gören hastanın sonraki ağrı şiddetini değerlendirirken etkilenmesine yol açabilir.
- Yaşlılarda, skala üzerindeki hattının algılanması, işaretlemede koordinasyon güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 20.08.2013/01 sayılı karar ile Etik Kurul onayı alınarak Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, 2013-2014 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya yeni jinekolojik malinite (over, serviks, endometrium) tanısı almış ve yazılı onamı alınmış 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya gebeler, oral kontrasepsiyon kullananlar, son 1 hafta içerisinde aspirin ya da antiinflamatuvar ilaç kullananlar, tromboembolik, koagülopati hastalık hikayesi olanlar, non-jinekolojik malinitesi olanlar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara 20 gauge intraket yerleştirilmiştir. Buradan operasyon öncesinde 7ml kan alınarak bunun 3ml'si atılarak 4ml kan sodyum sitrat içeren profilen tüpe boşaltılmıştır. Tüm hastalara induksiyonda; 3-6mg/kg pentotal, 0.6 mg/kg esmeron, 1mcg/kg fentanyl, idamesinde de; %2-5 sevoflurane, 3lt/dk Oksijen ve 3lt/dk Azot Protoksit uygulanmıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalara operasyon sonunda intravenöz HKA (hasta kontrollü analjezi) cihazı ile analjezi başlanmıştır. 100 cc serum fizyolojik içine 50 mg morfin koyulmuş, bolus doz 1 mg/saat, 4 saatlik limit 8 mg/saat, kilitli kalma süresi 10 dakika olarak ayarlanmıştır. Grup I (Kontrol Grubu)'deki hastalara cilt kapanırken intraketten 2cc volümde serum fizyolojik verilmiştir. Grup II (Tramadol Grubu)'deki hastalara cilt kapanırken 1mg/kg İV tramadol 2cc volümde uygulanmış ve postoperatif ayılma ünitesinde 250cc volümde 200mg tramadol 24 saatte gidecek şekilde başlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan 24 saat sonunda 7 ml kan alınarak bunun 3 ml si atılarak 4ml kan sodyum sitrat içeren profilen tüpe boşaltılmıştır. Hastalardan sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri ROTEM ile EXTEM ve INTEM fazlarında CT, CFT ve MCF parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hastalara operasyon süresince mayi replasmanı için sadece kristaloid sıvılar kullanılmıştır. Kan kayıpları not edilmiş ve replasman eritrosit süspansiyonu kullanılarak yapılmıştır. Aşırı kan kaybı (1000ml ve üzeri) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların batına yerleştirilmiş olan cerrahi drenlerinden olan kan kayıpları 24 saat boyunca not edilmiştir.

Hastaların postoperatif 1,6,12 ve 24. saatteki ağrıları VAS ile değerlendirilmiştir. VAS 4 ve üzerinde olan hastalar çalışmadan çıkarılmış ve bu hastalar için ek analjezik yöntemlere başvurulmuştur.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmadaki hasta sayısının belirlenmesi için istatistiksel olarak power analiz uygulanmış; 40 hasta sayısı için %99 güvenilirlik elde edilmiştir. Çalışma sırasında hasta sayısı 50'ye çıkarılarak güvenilirlik artırılmıştır.

Bu çalışma IBM SPSS Statistics 20'de değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılan değişkenler için bağımsız t örneklem testi ve eşleştirilmiş t testi uygulanmış ve ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verilmiştir. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U test ve Wilcoxon Signed Rank Test uygulanmış ve medyan (%25-%75) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson Exact Ki kare testi analiz edilmiş ve frekans ve yüzde değerleri verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

| | GRUP | n | Ortalama | t | p |
|-----|----------|----|--------------|-------|-------|
| Yaş | Kontrol | 25 | 60.48±12.692 | 0.143 | 0.887 |
| | Tramadol | 25 | 60.00±10.985 | | |

n-hasta sayısı

Hastaların gruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması neticesinde yukarıdaki tabloda görülen bulgular elde edilmiştir. Buna göre kontrol grubunda yer alanların yaş ortalaması 60.48 ± 12.692 iken tramadol grubunda yer alanların yaş ortalaması da 60.00 ± 10.985 şeklinde olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Gruplara göre hastaların ASA skorlaması açısından karşılaştırılması

| ASA | Kontrol | | Tramadol | | p |
|-----|---------|----|----------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| 1 | 1 | 4 | 4 | 16 | 0.362 |
| 2 | 20 | 80 | 19 | 76 | |
| 3 | 4 | 16 | 2 | 33.3 | |

n-hasta sayısı, %- yüzde

Gruplara göre ASA skorlamasından elde edilen bulgular yukarıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre kontrol grubundaki hastalardan 1'i (%4) ASA-1, 20'si (%80) ASA-2, 4'ü de (%16) ASA-3 skoruna sahip iken tramadol grubunda yer alan hastalardan 4'ü (%16) ASA-1, 19'u (%76) ASA-2, 2'si de (%8) ASA-3 skoruna sahip olup her iki grup arasında ASA skorlaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubu ve tramadol grubundaki ASA ve Yaş değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark çıkmaması bize grupların

homojen olarak dağıldığını göstermektedir.

Tablo 4.3. INTEM ameliyat öncesi ve 24 saat sonrası ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması

| | | Ameliyat öncesi | 24 saat sonra | <i>p</i> |
|----------|----------|---------------------|----------------------|----------|
| Kontrol | CT (sn) | 179 (165.5-193.5) | 158(139.25-176.25) * | 0.019 |
| | CFT (sn) | 76.00 (66.75-83.25) | 74.00(69.75-84.25) | 0.989 |
| | MCF (mm) | 64.00(61.75-67.00) | 64.00(62.00-67.00) | 0.987 |
| Tramadol | CT (sn) | 179.44±37.24 | 150.08±31.68** | 0.003 |
| | CFT (sn) | 83.00(66.00-95.75) | 74.00(56.50-89.00) | 0.078 |
| | MCF (mm) | 64.00(58.00-66.00) | 64.00(60.75-68.00)** | 0.003 |

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

Ameliyat öncesi ve ameliyattan 24 sonraki INTEM (In) ROTEM sonuçları Tablo 4.3'te görülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda ameliyattan 24 saat sonraki In-CT medyan değeri ameliyat öncesi In-CT medyan değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).CT değerinin düşmesi bize koagülasyona eğilimin arttığını göstermiştir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde diğer parametreler açısından kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tramadol grubunda ameliyattan 24 sonraki In-CT medyan değeri ameliyat öncesi In-CT medyan değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Yine tramadol grubunda ameliyattan 24 sonraki In-MCF ortalama değeri ameliyat öncesi In-MCF ortalama değeri ile aynı bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). İstatistiksel analiz tekrarlandığında her seferinde aynı *p* değerine ulaşılmıştır. Biyoistatistik bölümü bunun sebebini ameliyat öncesi ve ameliyattan 24 saat sonraki In-MCF verilerinde en düşük ve en yüksek değerler arasındaki farkın yüksek olmasına bağlamıştır. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde diğer parametreler açısından tramadol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. EXTEM ameliyat öncesi ve 24 saat sonrası ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması

| | | Ameliyat öncesi | 24 saat sonra | <i>p</i> |
|----------|----------|---------------------|--------------------|----------|
| Kontrol | CT (sn) | 137.88 ± 45.21 | 126.40 ± 41.74 | 0.121 |
| | CFT (sn) | 85.00(66.75-104.25) | 72.00(67.0-81.25)* | 0.025 |
| | MCF (mm) | 66.00(63.75-70.00) | 68.00(65.00-70.00) | 0.080 |
| Tramadol | CT (sn) | 120.84 ± 67.726 | 109.20 ± 61.523 | 0.234 |
| | CFT (sn) | 78.00(62.25-104.25) | 74.00(65.50-85.50) | 0.666 |
| | MCF (mm) | 66.08±6.41 | 68.12±4.30* | 0.029 |

* $p < 0,05$

Ameliyat öncesi ve ameliyattan 24 sonraki EXTEM (Ex) ROTEM sonuçları Tablo 4.4'de görülmektedir. Kontrol grubunda ameliyattan 24 sonraki Ex-CT ortalama değeri ameliyat öncesi Ex-CT ortalama değerine göre daha düşük bulunmuş olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda ameliyattan 24 sonraki Ex-CFT medyan değeri ameliyat öncesi Ex-CFT medyan değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu değer bize koagülasyona olan eğilimin arttığını göstermiştir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde diğer parametreler açısından Kontrol Grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tramadol grubunda ameliyattan 24 sonraki Ex-MCF ortalama değeri ameliyat öncesi Ex-MCF ortalama değerinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından tramadol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.5. Ameliyat öncesi kontrol ve tramadol gruplarının ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması

| | | Grup1 | Grup2 | <i>p</i> |
|-------|----------|--------------------|--------------------|----------|
| INTEM | CT (sn) | 177.480±22.497 | 179.440±37.246 | 0.823 |
| | CFT (sn) | 76.00(66.75-83.25) | 83.00(66.00-95.75) | 0.404 |
| | MCF (mm) | 64.00(61.75-67.00) | 64.00(58.00-66.00) | 0.298 |

Tablo 4.5. Ameliyat öncesi kontrol ve tramadol gruplarının ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması (devamı)

| | | | | |
|-------|----------|---------------------|---------------------|-------|
| EXTEM | CT (sn) | 137.88±45.21 | 120.84±67.73 | 0.301 |
| | CFT (sn) | 85.00(66.75-104.25) | 78.00(62.25-104.25) | 0.281 |
| | MCF (mm) | 66.00(63.75-70.00) | 65.00(62.75-70.00) | 0.953 |

Preoperatif kontrol ve tramadol gruplarının ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması neticesinde yukarıdaki tabloda görülen değerler elde edilmiştir. Buna göre preoperatif INTEM ve EXTEM analizleri sonucunda kontrol ve tramadol gruplarının arasında ROTEM değişkenleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.6. Ameliyat sonrası kontrol ve tramadol gruplarının ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması

| | | Kontrol | Tramadol | <i>p</i> |
|-------|----------|--------------------|---------------------|----------|
| INTEM | CT (sn) | 157.16±32.61 | 150.08±31.69 | 0.440 |
| | CFT (sn) | 74.00(69.75-84.25) | 74.00(56.50-89.00) | 0.627 |
| | MCF (mm) | 64.20 ± 4.56 | 64.72± 5.35 | 0.713 |
| EXTEM | CT (sn) | 126.40±41.74 | 109.20±61.52 | 0.253 |
| | CFT (sn) | 72.00(67.00-81.25) | 74.00(65.50-85.500) | 0.892 |
| | MCF (mm) | 67.48± 3.90 | 68.12±4.30 | 0.584 |

Postoperatif kontrol ve tramadol gruplarının ROTEM değişkenlerinin karşılaştırılması neticesinde yukarıdaki tabloda görülen değerler elde edilmiştir.

Kontrol grubunda In-CT ortalama değeri tramadol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol ve Tramadol gruplarında In-CFT medyan ve In-MCF ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda Ex-CT ortalama değeri tramadol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda Ex-CFT medyan değeri tramadol grubuna oranla daha düşük bulunmuş ancak ortalamalar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda Ex-MCF ortalama değeri tramadol grubuna oranla daha düşük olmakla birlikte ortalamalar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. VAS skorlamasına göre grupların karşılaştırılması.

| | | Kontrol | | Tramadol | | <i>p</i> |
|----------|---|---------|----|----------|-----|----------|
| | | n | % | n | % | |
| VAS 1** | 0 | 3 | 12 | 4 | 16 | 0,006 |
| | 1 | 0 | 0 | 3 | 12 | |
| | 2 | 5 | 20 | 12 | 48 | |
| | 3 | 17 | 68 | 6 | 24 | |
| VAS 6** | 0 | 7 | 28 | 17 | 68 | 0.002 |
| | 1 | 5 | 20 | 2 | 8 | |
| | 2 | 5 | 20 | 6 | 24 | |
| | 3 | 8 | 32 | 0 | 0 | |
| VAS 12** | 0 | 17 | 68 | 24 | 96 | 0.022 |
| | 1 | 5 | 20 | 0 | 0 | |
| | 2 | 1 | 4 | 1 | 4 | |
| | 3 | 2 | 8 | 0 | 0 | |
| VAS 24 | 0 | 21 | 84 | 25 | 100 | 0.110 |
| | 1 | 2 | 8 | 0 | 0 | |
| | 2 | 2 | 8 | 0 | 0 | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, n-hasta sayısı

VAS skorlamasına göre grupların karşılaştırılması neticesinde yukarıdaki tabloda görülen bulgular elde edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastalardan 3'ünün (%12) operasyondan sonraki 1. saatte VAS skoru 0, 5'inin (%20) 2 ve 17'sinin (%68) de VAS skoru 3 iken tramadol grubunda yer alan hastalardan 4'ünün (%16)

operasyondan sonraki 1. saatte VAS skoru 0, 3'ünün (%12) 1, 12'sinin (%48) 2 ve 6'sının da (%24) VAS skoru 3 şeklindedir.

Postoperatif 1,6 ve 12. saatlerde kaydedilen VAS skorları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak postoperatif 24. saatte kaydedilen VAS skorları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Malinitelerde venöz tromboz sık görülür ve en sık ölüm nedenlerinden biridir (21). Jinekolojik malinitelerde de diğer malinitelerde olduğu gibi tromboza eğilim artmıştır (1). Malinitelerde koagülasyon sisteminin aktivasyonu tümör progresyonunu ve anjiogenezisini kolaylaştırmaktadır (20, 21).

İnvaziv jinekolojik malinitelerde temel tedavi yöntemi cerrahidir (2). Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi jinekolojik malignitelere de postoperatif ağrının giderilmesi hastaların konforunun sağlanması, ağrı nedenli immobilizasyon ve sonrasında gelişen artmış tromboz riskini azalttığı , iyileşmeyi ve dolayısıyla hasta taburculuğunu hızlandırdığı için büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda bu etkenler düşünülerek tüm hastalara postoperatif analjezi başlanmıştır.

Postoperatif ağrı tedavisi etkinliğini ölçmek için kolay uygulanabilir ve anlaşılabilir olması, ağrı tedavisini etkili bir şekilde değerlendirebilmesi gibi avantajları nedeniyle (57) VAS skorlama sistemini kullanılmıştır. Burdan elde edilen verilere göre ilk 12 saat'te tramadol grubundaki ağrı kontrolü, kontrol grubuna göre yan etkilerde artış olmaksızın belirgin olarak daha etkili bulunmuştur. Ancak sonraki saatlerde ağrı kontrolü açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Postoperatif ağrının giderilmesinde çok sayıda analjezik kullanılmakta olup en çok tercih edililenlerden birisi de tramadoldür. Çalışmamızda ağrı kontrolünde tramadol'u tercih etmemizin birçok nedeni vardır. Tramadol diğer opioid ajanlara göre bulantı ve kusma hariç tutulacak olursa düşük yan etki profiline sahiptir. Bağımlılık ve suistimal olasılığı diğer opioidlerden düşüktür. Kolay ulaşılabilir ve kullanımı kolaydır. Analjezik özelliği ise yeterli düzeydedir (53).

Tramadol grubuna ayılma devresinde akut ağrının kontrolü amacıyla 1mg/kg i.v 2cc volümde tramadol uygulanmıştır ve sonrasında kan ilaç seviyesinin sabit olması amacıyla 200 mg i.v infuzyon 24 saatte gidecek şekilde verilmiştir. Bolus dozları tercih etmememizin sebebi ilacın kan seviyesini sabit tutarak koagülasyon parametrelerinin daha doğru bir şekilde incelemek, tutarlı ve etkili bir analjezi sağlamak ve bolus doz sonrası oluşabilecek yan etkilerin önüne geçmektir.

Tramadol ile ilgili postoperatif yan etkileri bakımında yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak koagülasyon sistemi üzerine etkisini inceleyen çok fazla

çalışma yoktur. Courtney MJ ve arkadaşları 2001'de tramadol ve diklofenak sodyum'u karşılaştırdıkları çalışmalarında, dahil edilen hastalardan tramadol grubundan 2 hasta, diklofenak sodyum grubundan ise 1 hasta postoperatif hemoroji nedeniyle hospitalize edilmiş ve her iki gruptan 5'er hastada minor hemoroji geliştiğini bildirmiştir. (58). De decker ve arkadaşları yayınladığı bir vaka sunumunda yüksek doz tramadol alan bir hastada gastrointestinal mukozada ve alveollerde hemoroji olduğunu bildirmişler. (59). Işık B ve arkadaşlarının erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada ise tramadol ve larnoxiam arasında tonsillektomi ameliyatı sonrası kanama açısından farklılık bulunmamıştır (60). Kliniğimizde yapılan bir in vitro çalışmada maliniteli hastalarda tramadol'ün hemostaz üzerine etkisini incelenmiş ve tramadol'ün koagülasyonu doza bağlı olarak azalttığını gözlenmiştir (61).

Yapılan iki hayvan modeli çalışmasında farklı sonuçlar alınmıştır. Bol'shakov VV ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada droperidol ve tramadol kombinasyonunun hemostaz üzerinde yaptığı etkiyi incelemişler ve koagülasyonun artmış, trombosit deagregasyonunun azalmış olduğunu bulmuşlardır (62). Buna karşılık Brondani JT ve arkadaşları kediler üzerinde yaptıkları çalışmada tramadol'ün hemostaz üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır (63).

Çalışmamızda tramadol'ü kullanmamızın nedeni sık kullanılan, güvenli bir postoperatif analjezik olması dışında hemostaz sistemi üzerine etkilerinin olabileceğini düşünmemizdir. Tramadol antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır (64). Anti inflamatuvar etkiye neden olan siklooksijenaz inhibisyonudur ve tramadol'ün bu yolla antikoagülan etki gösterebileceğini düşünülmüştür. Bir diğer etki mekanizması membran akışkanlığının artışıyla ilgilidir. Alıcı HA ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı hayvan modeli çalışmasında tramadol'un yağ asitleri üzerinden membran akışkanlığını arttırdığı bulunmuştur. (65). Plazma hücrelerinin membran akışkanlığının artmasıyla antiplatelet aktivitenin artacağını ve bu yolla koagülasyona eğilimin azalacağını düşünülmüştür. Düşündüğümüz diğer bir mekanizma tramadol'ün lokal anestezik etkisiyle ilgilidir. Lokal anestezikler trombositler üzerindeki iyon kanallarını etkileyerek agregasyonu bozarlar (66). Tramadol lokal anesteziklerin etki mekanizmasına benzer şekilde trombosit membranı üzerindeki

iyon kanallarını etkiliyor ve bu yolla antikoagülan etkinlik gösteriyor olabileceği düşünülmüştür (67).

Yukarıdaki üç mekanizma da tramadol'ün antikoagülan etkilerinin olabileceğini düşündüren mekanizmalardır. Bunların tersine tramadol'ün koagülasyonu arttıracaklarını düşündüren mekanizma ise tramadol'ün morfin benzeri etkiyle α -2 adrenoreseptör aktivasyonu yapmasıdır.. Morfin'in α -2 adrenoreseptör aktivitesi ve intraselüler kalsiyum mobilizasyonunu sağlayarak plâtellet agregasyonuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (68). Benzer mekanizma ile tramadol koagülasyona eğilimi arttırabileceği düşünülmüştür.

Jinekolojik malinitelerde tramadolun koagülasyon parametrelerine olan etkisini incelediğimiz bu çalışmada koagülasyon parametrelerini incelemek için TEG'in gelişmiş versiyonu olan ROTEM kullanılmıştır. ROTEM pıhtı oluşurken kanın tüm viskoelastik özelliklerini ve pıhtı oluşumundan fibrinolizise kadar olan tüm hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi sağlar (46, 47).

İNTEM fazda kontrol grubunda preoperatif ve post operatif In-CT medyan değerleri sırasıyla 179sn ve 158sn olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı, farklıdır. Tramadol grubunda ise preoperatif ve postoperatif In-CT ortalama değeri sırasıyla 179.44sn ve 150.08sn olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı, farklıdır. In-MCF medyan değerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir. Bu değerler dışında İNTEM fazda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. EXTEM fazda kontrol grubunda preoperatif ve post operatif In-CT ortalama değerleri sırasıyla 137.88sn ve 126.40sn olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı, farklıdır. Tramadol grubunda ise preoperatif ve postoperatif In-MCF ortalama değeri sırasıyla 66.08mm ve 68.12mm bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı, farklıdır. Bu sonuçlara göre grupları kendi içlerinde İNTEM ve EXTEM faz parametreleri baz alınarak karşılaştırdığımızda Kontrol ve Tramadol grubunda koagülasyona eğilim olduğunu görülmüştür.

Kontrol ve tramadol gruplarını birbirleriyle postoperatif ve preoperatif ROTEM parametreleriyle karşılaştırdığımızda ise hiç bir parametrede anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Kontrol ve tramadol gruplarını birbirleriyle karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamaması ve grupları kendi içlerinde

karşılatırdığımızda her iki grupta koagülasyon artışı görülmesi üzerine iki grupta da koagülasyon artışının eşit olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışma sonucunda tramadol'ün jinekolojik maliniteli hastalarda koagülasyon sistemine belirgin bir etkisinin olmadığı görüşüne varıldı. Biz yukarıda sayılan etki mekanizmalarını göz önüne alarak, bu çalışmaya tramadol'ün koagülasyonu azaltacağını düşünerek başladık. Grupları kendi içlerinde karşılaştırdığımızda bulduğumuz koagülasyon artışının sebebi her iki grupta da morfin kullanmamız ve morfin'in α -2 adrenoreseptör aktivasyonu sonucu koagülasyonu arttırması olabilir. Burada morfinin koagülasyonu arttırıcı etkisi tramadol'un koagülasyon üzerine net etkisini görmemizi engellemiş de olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmaya aldığımız hastalar postoperatif ilk 24 saat yoğun bakım takiplerinde yatak istirahatinde takip edilmektedirler. İmmobilizasyon koagülasyona olan eğilimi arttırmış olabilir. Bunun yanında çalışmaya aldığımız tüm hastalar malinite hastaları olduğu unutulmamalıdır. Malinite tek başına tromboza olan eğilimi arttırabildiğinden bu durum verilerin koagülasyon artışı lehine çıkmasını açıklayabilir.

Tramadol'ün morfin'le birlikte kullanılması, hastaların malinite hastaları olması ve immobil olmaları tramadol'ün net etkisini yorumlamamızı zorlaştıran etkenlerdir. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda cerrahinin özelliği, süresi, kanama miktarı ve uygulanan ilaçlarda çalışmayı etkileyecek faktörler olabilir.

Çalışmamızda tramadol kullanılan gruba 1 mg/kg yükleme dozunu takiben standart dozda infuzyon ile tramadol uygulaması yapılmıştır. Tramadol'ün akut ağrı ve postoperatif analjezi tedavisinde çok farklı uygulama dozları bildirilmiştir. Menteş Ö ve arkadaşları laparoskopik sistektomi sonrasında ağrı tedavisinde tramadol'ün i.v.infuzyon ve i.v HKA uygulamalarının etkinliğini karşılaştırmışlardır (69).Çalışmada tramadol infuzyonu yapılan gruba 100 mg i.v, HKA kullanılan gruba ise 50 mg tramadol i.v. puşe olarak uygulanmış ve sonrasında gruplar arasındaki ağrı kontrol etkinliği VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda iki metod arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından bir fark bulunamamış ancak kullanılan dozlar arasında fark gözlemlenmiştir. Hüseyinoğlu Ü ve arkadaşlarının yaptığı elektif sezaryen doğumlar sonrası postoperatif ağrı kontrolünde meperidin ve tramadolün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada i.m 50 mg tramadol ve i.m 50 mg meperidin ayılma sonrası uygulanmıştır (70). İki ilacın etkinliklerinin eşit bulunduğu

bu çalışmada her iki ilaç içinde ilk saatlerde ek doz analjeziye ihtiyaç duyulmuştur. Eray O ve arkadaşları acil serviste renal kolik ağrısında i.v tek doz 50 mg meperidin ve i.v tek doz 50 mg tramadol'u karşılaştırdıkları çalışmalarında yine her iki grupta da yeterli analjezi sağlanamadığını ancak meperidin'in tramadole göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığını bulmuşlardır (71). Sunshine A ve arkadaşlarının postoperatif oral analjezik olarak tramadol'ün etkinliğini değerlendirdiği çalışmada tramadol'ün 75 ve 150 mg'lık dozları 650 mg asetaminofen'e ilaveten verilen 100 mg propoxyphene ile karşılaştırılmıştır (72). Tramadol her iki dozda da etkin bir analjezik olarak gözlenmiş ve 150 mg'lık dozunun asetaminofen- propoxyphene kombinasyonundan daha etkili analjezi sağladığı bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki tramadol'ün farklı dozları, farklı veriliş yolları ve veriliş hızına göre etkisi değişmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz ROTEM değerleri hastanın ağırlığına göre verilen I.V puşe uygulaması sonrası sabit dozda tramadol verilmesi ile elde edilen verilerdir. Tramadol'ün daha yüksek veya daha düşük dozları, farklı veriliş yolları ve metodları ile hemostatik sistem üzerine olan etkilerinin değişebileceği düşünülmektedir. Tramadol'ün in vitro uygulamasında ROTEM analizinde doza bağımlı farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (61).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Jinekolojik maliniteli hastalarda intravenöz tramadol kullanımının koagülasyon üzerine olan etkisini ROTEM ile değerlendirdiğimiz çalışmamızda, postoperatif tramadol kullanımının koagülasyon parametreleri üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını gördük.

Genel anestezinin safhaları sırasında uyguladığımız ilaçlar, immobilizasyon ve mevcut maling hastalık olması, uygulanan cerrahinin süresi ve özelliği tramadol'ün koagülasyon parametreleri üzerine olan etkisini maskeleyebilecek düşünlüdü. Uygulanan tramadol dozunun da çalışmanın sonucunu etkileyebilecek bir parametre olabileceği ve tramadol'ün daha yüksek veya daha düşük dozları, farklı veriliş yolları ve metodları ile hemostatik sistem üzerine olan etkisinin değişebileceği düşünölmektedir

Çalışmamızda tramadol grubunda kullandığımız postoperatif ağrı tedavisinin kontrol grubunda kullandığımız postoperatif ağrı tedavisine göre daha iyi ağrı kontrolünü güvenli sınırlar içinde sağladığını gösterdik.

Tramadol'ün tek başına koagülasyon parametrelerine olan etkisini inceleyebilmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Clarke-Pearson, Daniel L. MD; Synan, Ingrid S. RN; Hinshaw, Wanda M MS; Coleman, R. Edward MD; Creasman, William T. Prevention of Postoperative Venous Thromboembolism by External Pneumatic Calf Compression in Patients With Gynecologic Malignancy. *Obstetrics & Gynecology*:January 1984
2. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in United States, 1947-1984. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4):701-70.
3. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Postoperatif Ağrı Tedavisi, Mart 2006
4. Tuncer S, Barışkaner H, Aydemir T, Yosunkaya A, Otelcioğlu Ş. Intraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol hidroklorid kullanımı. *Ağrı* 1999; 1: 14-18.
5. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 260: 275-285.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2009*.
7. Morawitz P. (Translated by Hartmann RC, Guenther RF): *The chemistry of Blood Coagulation*. C.C. Thomas Springfield, MA, 1958;194.
8. Drake TA, Morrissey JH, Edginton TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues: Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Path* 1989; 134:1087-1097.
9. Waaler BA. Simultaneous contribution to the formation of thrombin by the intrinsic and extrinsic blood clotting systems. *Scand J Clin Lab Invest* 1955;34: 602-613.
10. Robbin's *Temel Patoloji* 2014/9. basım s:83
11. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145: 1310-1312.
12. MacFalane RG. An enzyme cascade in blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202: 498-499.
13. Lawson JH, Kalafatis M, Stram S, Mann KG. A model for the tissue factor pathway to thrombin. An empirical study. *J of Biol Chem* 1994; 269: 23357-23366.

14. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993; 81:734-744.
15. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal RF. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficient defect. *Lancet* 1993; 341: 134-138.
16. Koster T, Rosendaal RF, Briet E. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1995; 85: 2756-2761.
17. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Hematol* 1981; 10:369-390.
18. van't Veer C, Mann KG. Regulation of tissue factor initiated thrombin generation by the stoichiometric inhibitors tissue factor pathway inhibitor, antithrombin-III and heparin cofactor-II. *J of Biol Chem*. 1997; 272: 4367-4377.
19. Dvorak H. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In hemostasis and thrombosis. Edited by Colman W Hirsh J, Salzman E. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1994:1238-1254.
20. Donati M, Falanga A. Pathogenic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001; 106: 18-24.
21. Rickles F, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102:215-224.
22. Zhang Y, Deng Y, Luther T, et al. TF controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994, 94:1320-1327.
23. Shoji M, Hancock W, Abe K, et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: Immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Path* 1998, 152:399-411.
24. Abe K, Shoji M, Chen J, et al. Regulation of vascular endothelial growth production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci* 1999, 96:8663-8668.
25. Trikha M, Nakada M. Platelets and cancer: Implications for antiangiogenic therapy. *Sem Throm Hemost* 2002; 28:39-44.

26. Ofori F. The blood platelet as a model for regulating blood coagulation on cell surfaces and its consequences. *Biochemistry (Moscow)* 2002, 67:47-55.
27. Qi J, Kreutzer DL. Fibrin activation of vascular endothelial cells: induction of IL-8 expression. *J Immunol* 1995; 155:867-876.
28. Tezono K, Sarker KP, Kikuchi H, et al. Bioactivity of the vascular endothelial growth factor trapped in fibrin clots: Production of IL-6 and IL-8 in monocytes by fibrin clots. *Haemostasis* 2001; 31: 71-79.
29. Verheul H, Jorna A, Hoekman K, et al. Vascular endothelial growth factor stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood* 2000; 96:4216 - 4221.
30. Rottingen J, Enden T, Camerer E. Binding of human factor VIIa to tissue factor induces cytosolic Ca^{+2} signals in J82 cells, transfected COS-1 cells Madin Darby canine kidney cells and human endothelial cells induced to synthesize tissue factor. *J Biol Chem* 1995;270:4650-4660.
31. Poulsen I, Jacobsen N, Sorensen B, et al. Signal transduction via mitogen-activated protein kinase pathway induced by binding of coagulation factor VIIa to tissue factor. *J Biol Chem* 1998; 273: 6228-6232.
32. Camerer E, Rottingen J, Gjernes E, et al. Coagulation factors VIIa and Xa induce cell signaling leading to up regulation of the egr-1 gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 21349-21354.
33. Hembrough TA, Swartz GM, Papathananassiu A, Vlasuk GP, Rote WE, Green SJ. TF/FVIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. *Cancer Res* 2003; 63:2997-3000.
34. Lykke J, Nielsen HJ. The role of TF in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:417-422.
35. Lorenzet R, Napoleone E, Celi A, Pellegrini G, Di Santo AM. Cell- cell interaction and TF expression. *Blood Coagul Fibrinol* 1998; 9 (suppl 1): 49-59.
36. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannotti P, Fossati G, Semeraro N, Gordon SG. Cancer procoagulant in human tumor cells: evidence from melanoma patients. *Cancer Res* 1986; 46 (12 Pt 1):6471-6474.

37. Falanga A, Marchetti M, Giovanelli S, Barbui T. All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). *Blood* 1996;87(2):613-617.
38. Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In-situ detection of TF in vaskuler endothelial cells: Correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nature Med* 1996;2:209-215.
39. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg* 1997;85(1):82-6.
40. Glidden PF, Malaska C, Herring SW. Thromboelastograph assay for measuring the mechanical strength of fibrin sealant clots. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6(4):226-33.
41. Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(6):760-5.
42. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einemneuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948;26:577-83.
43. Sanabria FR, Ramirez P. FJ, Cuervo JA, Sanchez Marin LF. Tromboelastografía. *Rev. colomb. anesthesiol.* vol.33 no.3 Bogotá July/Sept. 2005.
44. Mallet SV, Cox DJ. Tromboelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-13.
45. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
46. Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, Mutlu FS, Gulbas Z. Labaratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol* 2008;8:154-62.
47. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI, The normal thromboelastogram and its interpretation. *Semin Thromb Hemost*.1995;21 Suppl 4:7-13.
48. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. *Anestezi El Kitabı*, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, 1998; 448-449.
49. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, 1995;1547-1577.

50. Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Wall P.D., Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994;357-385.
51. Collier CE. Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 195-211.
52. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 36-46.
53. Kuzucuoğlu T. Yeni Opioid Analjezik Tramadol Hydrochlorid, Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri, 1999;X:775-776.
54. Hardman JG, Limbird LE. Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA. Ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001;291-621.
55. Pang WW, Huang PY, Chang Dp, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med, 1999;24:246-249.
56. Pang WW, Mok MS, Chang Dp, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. Reg Anesth Pain Med, 1998;23:580-583.
57. Güzeldemir, M.E. Pain Assessment Methods, Gülhane Military Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey Sendrom Haziran 1995:11-21.
58. Courtney MJ, Cabraal D. Tramadol vs Diclofenac for Posttonsillectomy Analgesia Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127:385-388.
59. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone: case report and review of the literature. Forensic Sci Int. 2008 Feb 25;175(1):79-82.
60. Isik B, Arslan M, Ozsoylar O, Akcabay M. Effects of preoperative lornoxicam versus tramadol on postoperative pain and adverse effects in adult tonsillectomy patients Ağrı 2009;21(3):113-120.
61. Bilir A, Akay MO, Ceyhan D, Andic N. Does tramadol affect coagulation status of patients with malignancy? Indian J Pharmacol. 2014 jul-Aug; 46(4): 413-415.

62. Bol'shakov VV, Sapozhkov AV, Denisova SV. Effect of droperidol and tramadol combination on the hemostasis in rabbits. *Eksp Klin Farmakol.* 2002 Sep-Oct;65(5):50-2.
63. Brondani JT, Luna SP, Marcello GC, Padovani CR. Perioperative administration of vedaprofen, tramadol or their combination does not interfere with platelet aggregation, bleeding time and biochemical variables in cats. *J Feline Med Surg.* 2009;11(6):503-9.
64. Buccellati C, Sala A, Ballerio R, Bianchib M. Tramadol anti-inflammatory activity is not related to a direct inhibitory action on prostaglandin endoperoxide synthases. *Eur J Pain.* 2000;4(4):413-5.
65. Alici HA, Ozmen I, Cesur M, Sahin F. Effect of the spinal drug tramadol on the fatty acid compositions of rabbit spinal cord and brain. *Biol Pharm Bull.* 2003 Oct;26(10):1403-6.
66. Tobias MD, Henry C, Augostides YG. Lidocaine and bupivacaine exert differential effects on whole blood coagulation. *J Clin Anesth.* 1999; 11(1):52-55.
67. Mert T, Gunes Y, Gunay I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. *Eur J Pharmacol.* 2007 Mar 8;558(1-3):68-72.
68. Hsiao G, Shen MY, Fang CL, Chou DS, Lin CH, Chen TF, Sheu JR. Morphine-potentiated platelet aggregation in in vitro and platelet plug formation in in vivo experiments. *J Biomed Sci.* 2003 May-Jun;10(3):292-301.
69. Menten O, Harlak A, Eryilmaz M, Balkan M, Kozak O, Arslan I, Tufan CT. Comparison of tramadol use in continuous infusion versus patient controlled analgesia in pain management after laparoscopic cholecystectomy. *Gulhane Med J.* 2009; 51(1): 006-010.
70. Huseyinoglu U, Ulker K, Temur I, Kutuk M. Elektif Sezaryen doğumlar sonrası postoperatif ağrı gideriminde meperidin ve tramadolün karşılaştırılması: Bir prospektif randomize çalışma. *Kafkas J Med Sci.* 2011; 1(2): 53-56.
71. Eray O, Çete Y, Oktay C, Karsli B, Akça S, Çete N, Ersoy F. Intravenous single-dose tramadol versus meperidine for pain relief in renal colic. *European Journal of Anaesthesiology / Volume / Issue 05 / May 2002, pp 368.*
72. Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, DeCastro A, Minn FL. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (1992) **51**, 740–746; doi:10.1038/clpt.1992.86.

