



T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON

ANABİLİMDALI

**SEPTOPLASTİ SONRASI POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNDE
İNTRAVENÖZ VE TOPIKAL TRAMADOL ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KAYA

ANKARA 2012



T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON

ANABİLİMDALI

**SEPTOPLASTİ SONRASI POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNDE
İNTRAVENÖZ VE TOPİKAL TRAMADOL ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KAYA

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. BURHANETTİN USTA

ANKARA 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER.....	vi
ABSTRACT and KEYWORDS.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
GRAFİLER DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Nazal Septum ile İlgili Genel Bilgiler.....	3
2.1.1.Nazal Septum Anatomisi.....	3
2.1.2.Nazal Septumun Damarsal, Sinirsel ve Lenfatik Yapısı.....	6
2.1.2.1.Arteriyel Kanlanma.....	6
2.1.2.2.Venöz Kanlanma.....	6
2.1.2.3.Innervasyon.....	7
2.1.2.4.Lenfatik Drenaj.....	8
2.1.3.Septoplasti.....	9
2.2.Ağrı ile İlgili Genel Bilgiler.....	11
2.2.1.Ağrının Tanımı.....	11
2.2.2.Ağrının Tarihçesi.....	11
2.2.3.Ağrının Sınıflaması.....	12
2.2.4.Ağrı Teorileri.....	13
2.2.5.Ağrı Reseptörleri.....	14
2.2.6.Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar.....	14
2.2.7.Nosisepsiyon.....	17
2.2.8.Ağrı Mekanizmaları ve İletimi.....	18
2.2.9.Ağrı Yolları.....	20

2.2.9.1.Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar	20
2.2.9.2.Birinci Sıra Nöronlar	20
2.2.9.3.İkinci Sıra Nöronlar	21
2.2.9.4.Spinotalamik Yol.....	22
2.2.9.5.Alternatif Ağrı Yolları	22
2.2.9.6.Üçüncü Sıra Nöronlar	23
2.2.10.Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar	25
2.2.11.Postoperatif Ağrı	25
2.2.11.1.Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi	26
2.2.11.1.1.Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	26
2.2.11.1.2.Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkisi	26
2.2.11.1.3.Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkisi	26
2.2.11.1.4.Endokrin Sistem Üzerine Etkisi.....	27
2.2.11.1.5.Hematolojik Etkileri.....	27
2.2.11.1.6.Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkisi	27
2.2.11.1.7.Koagülasyon Sistemi Üzerine Etkisi	27
2.2.11.1.8.Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler.....	27
2.2.12.Ağrı Ölçüm Yöntemleri	28
2.2.12.1.Tip 1 Ölçümler	28
2.2.12.2.Tip 2 Ölçümler	29
2.2.13.Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri.....	30
2.2.13.1.Ağrı Tedavisinde Uygun Yöntem ve Ajan Seçimi.....	30
2.2.14.Opioid Analjezikler	32
2.2.14.1.Opioid Analjeziklerin Etki Mekanizması	33
2.2.15.Tramadol	36
2.2.15.1.Etki Mekanizmaları.....	37
2.2.15.2.Etki Mekanizmaları Arasındaki Sinerji	38
2.2.15.3.Farmakokinetik	38
2.2.15.4.Sistem Etkileri.....	40
2.2.15.4.1.Gastrointestinal Sistem	41
2.2.15.4.2.Solunum Sistemi.....	41
2.2.15.4.3.Kardiyovasküler Sistem	42

2.2.15.4.4.Ürogenital Sistem.....	42
2.2.15.4.5.Santral Sinir Sistemi	42
2.2.15.4.6.Diğer Etkileri.....	42
2.2.15.5.Aşırı Doz Tramadol.....	43
2.2.15.6.Tolerans, Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık	43
2.2.15.7.Uygulama Formları ve Uygulama Yolları	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1.Hasta Grubu.....	45
3.2.Çalışma Grupları.....	45
3.3.Hasta Dışlama Kriterleri.....	45
3.4.Öykü.....	46
3.5.İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR	49
4.1.Demografik Bulgular	49
4.2.Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri.....	50
4.3.Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arteriyel Basınç Sonuçları	51
4.4.Grupların Perioperatif Dönem Kalp Atım Hızı Sonuçları.....	52
4.5.Postoperatif Derlenme Skoru 9-10'a Ulaşma Süreleri.....	53
4.6.Postoperatif İlaç Tüketimi.....	54
4.7.Postoperatif VAS Skorları	55
4.8.Postoperatif Bulantı Kusma Skorları.....	56
4.9.Postoperatif Titreme Değerlendirmesi	57
4.10.Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirmesi.....	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR.....	67

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, her türlü bilgi ve birikimini bir öğretmen, bir abi edasıyla paylaşmaktan sonsuz mutluluk duyan değerli hocam, büyüğüm, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Burhanettin USTA'ya,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim, maddi manevi her konuda yardım ve desteklerini hissettiğim hocalarım Doç. Dr. Muhammed GÖZDEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin SERT, Yrd. Doç. Dr. Bünyamin MUSLU, Yrd. Doç. Dr. Rüveyda İ. DEMİRCİOĞLU ve Uzm. Dr. Safinaz KARABAYIRLI'ya,

Dört yılı aşkın süredir birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan; tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane hemşire, teknisyen ve personeline, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm dostlarıma,

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Hayatımın tüm zorlu aşamalarında gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren, biricik eşim Leyla'ma, hastanedeki bütün yorgunluğumu unutturan oğullarım Mahmut Taha ve Mustafa Talha'ma,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimle...

*Ahmet KAYA
Ankara 2012*

ÖZET

Amaç

Tramadol Hidroklorid orta ve ciddi postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan bir analjezik ilaçtır. Tramadolün lokal anestezi etkileri önceki çalışmalarda gösterilmişti. Bu çalışmadaki amacımız, septoplasti olan hastalarda, intravenöz tramadol ile merocel içine enjekte ederek tramadolun lokal kullanımını arasında postoperatif analjezik etkinliği araştırmaktır.

Metot

Prospektif, randomize kontrollü çalışma, septoplasti olacak ASA I-II, 18-65 yaş 60 hasta içerdi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup İ (iv) e 1mg.kg^{-1} tramadol i.v. yapılırken Grup M (merocel®) 100 mg tramadol Merocel® nazal tampon içine enjekte edildi. Postoperatif ağrı skorları, bulantı, kusma ve ek analjezik ilaç ihtiyacı 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. Saatlerde kaydedildi.

Bulgular

İki grubun demografik bulguları arasında anlamlı fark bulunamadı. İki grubun VAS skorları, bulant-kusma ve ek analjezik ilaç ihtiyaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç

Tramadolün lokal etkilerinin varlığıyla septoplasti olan hastalarda nazal tampona uygulanması, konforlu bir ağrı kontrolü sağladı.

Anahtar kelimeler: Ağrı, Septoplasti Topikal, Tramadol

ABSTRACT

Objective

Tramadol hydrochloride is an analgesic drug used in the treatment of moderate or severe postoperative pain. The local anaesthetic effects of tramadol were demonstrated in previous studies. The aim of this study was to compare the postoperative analgesic efficacy of intravenous tramadol with the local application of tramadol by injection into merocel in patients undergoing septoplasty.

Methods

A prospective, randomized, controlled study included ASA I-II, 18-65 aged, 60 patients who underwent elective septoplasty. The patients were divided into two groups. Group I (i.v) received 1mg.kg^{-1} tramadol i.v. and Group M (merocel®) 100 mg tramadol injected to the Merocel® nasal packs. Postoperative pain scores, nausea, vomiting and rescue analgesic drug were recorded at the first, second, fourth, sixth, twelfth and twenty fourth postoperative hours.

Results

No significant differences were found between two groups for demographic datas. There were no statistically significant differences between two groups on VAS scores, nausea-vomiting and needing rescue drug.

Conclusion

With its local effects, topical tramadol application to nasal packs seems to be comfortable approach for pain control in patients undergoing septoplasty.

Key words: Pain, Septoplasty, Topical, Tramadol

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
NA	Noradrenalin
5-HT	Serotonin
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
SG	Substantia Gelatinosa
NS	Nosiseptif Spesifik Nöron
WDR	Wide Dynamic Range
NMDA	N-Metil, D-Aspartat
CGRP	Kalsitonin Geni ile İlgili Peptid
VAS	Vizüel Analog Skala
Vd	Dağılım Volümü
TSAD	Trisiklik Antidepresanlar
ASA	American Society of Anaesthesiology
BMI	Body Mass Index

SpO ₂	Oksijen Satürasyonu
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
KAH	Kalp Atım Hızı
ETCO ₂	End-tidal Karbondioksit

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Ağrıda Mediator ve Modulator Olan Major Nörotransmitterler	17
Tablo 2. Medulla Spinalis Laminaları	21
Tablo 3. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri	34
Tablo 4. Sağlıklı Bireylerde Ağız Yoluyla 100 mg Tramadol Uygulanması Sonucu Görülen Farmakokinetik Özellikleri	40
Tablo 5. Tramadol İçin 16 Yaş Üzerinde Önerilen Doz Kılavuzu	44
Tablo 6. Aldrete Anestezi Sonrası Derlenme Skoru	47
Tablo 7. 3 Puanlı Bulantı-Kusma Skalası	47
Tablo 8. Vizuel Analog Skala (VAS)	48
Tablo 9. Hastalara Ait Demografik Veriler	49
Tablo 10. Grupların Cinsiyet ve ASA skoru Dağılımı	49
Tablo 11. Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri	50
Tablo 12. Grupların Perioperatif Dönem OAB Değerleri	51
Tablo 13. Grupların Perioperatif Dönem KAH Değerleri	52

Tablo 14. Postoperatif Derlenme Skoru 9-10'a ulaşma süreleri.....	53
Tablo 15. Postoperatif İlaç Tüketimi	54
Tablo 16. Postoperatif VAS Skorları.....	55
Tablo 17. Postoperatif Bulantı Kusma Skorları.....	56
Tablo 18. Postoperatif Titreme Değerlendirmesi.....	57
Tablo 19. Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirilmesi.....	58

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. Nazal Septum Kemikleri.....	4
Resim 2. Nazal Septum Kıkırdakları.....	5
Resim 3. Nazal Septum Damar ve Sinirleri.....	8
Resim 4. Merocel® Nazal Tampon.....	10
Resim 5. Ağrı İletimi	20
Resim 6. Periferden Merkeze Ağrı Yolları.....	24
Resim 7. Tramadolün Kimyasal Yapısı	36

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Grafik 1. Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri.....	50
Grafik 2. Grupların Perioperatif Dönem OAB Değerleri.....	51
Grafik 3. Grupların Perioperatif Dönem KAH Değerleri	52
Grafik 4. Postoperatif İlaç Tüketimi	54
Grafik 5. Postoperatif VAS Skorları.....	55
Grafik 6. Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirilmesi	58

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı, akut bir ağrı şeklidir, cerrahi travmayla başlar ve doku iyileşmesi ile sona erer. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinin olmasından dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrıda önemli rol oynar. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, Adrenokortikotropik hormon (ACTH), glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarlarında azalma meydana gelir ve sonucunda solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler ortaya çıkar. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi de olumsuz etkiler (1-4).

Postoperatif ağrı tedavisinde analjezik ajanlar sistemik veya rejyonel olarak uygulanabilir ve en sık tercih edilen yöntem parenteral uygulamalardır.

Opioidler kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda, orta ve şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan analjezik ilaçların başında gelmektedir (5-11)

Tramadol hidroklorid; santral etkili, sentetik bir analjeziktir (12). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahiptir. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisinin yanında noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmektedir. Bu etkilerine ek olarak tramadol 5-HT'nin salınımını da stimüle eder (13). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de

monoaminerjik etkisi ile potansiyelize ederek elde edilen additif etkinin antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, daha az yan etki oluşturması, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (14).

Tramadolün periferik sinirlere etkisi geçmişteki birçok çalışmalara (15-24) ortaya konmuştur.

Biz de yaptığımız bu çalışmayla, septoplasti operasyonu sonrası postoperatif ağrı kontrolü için merocel tampon içine emdirilen tramadol ve serum fizyolojik karışımının etkinliğini intravenöz kullanılan tramadol ile karışılaştırarak göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Nazal Septum ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1.Nazal Septum Anatomisi

Nazal septum, arkada etmoid kemiğin perpendiküler plağı, önde septal (kuadrangüler) kıkırdak ve altta vomerden oluşur. Nazal septumu oluşturan diğer yapılar: medial kruralar, kuadrangüler kıkırdakla medial kruraların temasını sağlayan membran, maksiler krest ve palatin kemiklerdir (25).

Esas olarak nazal septum; kemik, kıkırdak ve membranöz septum olarak üç başlıkta ele alınabilir:

1.Kemik septum:

Kemik septumun üst 1/3'ünü etmoid kemiğin perpendiküler laminası oluşturur ve bu oluşum üstte frontal kemik ve kribriiform plak ile birleşir. Nazal septumun önü, orta hatta nazal kemiklerin içe olan izdüşümü ile, üst kısımda septal kıkırdak ile ve altta vomer ile komşuluk yapar (resim 1) (25). Etmoid ve vomer birbiriyle temas halindedir ve aralarında septal kıkırdak yerleşmiştir.

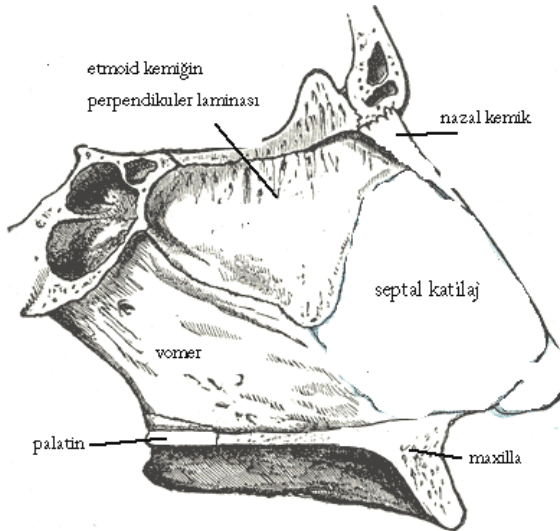
Vomer, sfenoid sinüsün önünden arkaya doğru ilerler, palatin kemikler ve maksillanın meydana getirdiği nazal kreste uzanır ve maksillanın premaksiller kanatlarıyla birleşir. Vomer üstte sfenoid ve etmoidin perpendiküler plağı ile, aşağıda maksiler krest ve palatin kemiklerle bağlantılıdır. Önde ise kuadrangüler kıkırdak ile temas halindedir. Premaksillanın en öndeki kısmı ön nazal spin adını

alır ve septal kıkırdağın alt sınırı için yapışma noktasını oluşturur (26). Beyaz ırk dışındaki toplumlarda, ön nazal spin az gelişmiştir veya neredeyse hiç oluşmamıştır (27). Septal kıkırdağı destekleyen kemik yapı, kaudalde premaksillada en belirgin halde izlenir ve arkaya doğru vomer boyunca ilerledikçe kademeli olarak düz bir hal alır (26).

2.Kıkırdak septum:

Septal kıkırdak, dörtgen, düzensiz ve değişken boyutlarda yassı bir kıkırdak plaktır (resim 2). Embriyolojik olarak üst lateral kıkırdakların üst 2/3 ü boyunca tek bir parça olarak gelişir (26). Septal kıkırdak, etmoidin perpendiküler plağı, vomer ve premaksilla kanatları ile eklem yapar. Septal kemik ile septal kıkırdağın birleşme yerine rhinion denir ve septal (kuadrangüler) kıkırdak, rhiniondan itibaren nazal dorsuma destek ve şekil verir (26).

Resim 1: Nazal Septum Kemikleri

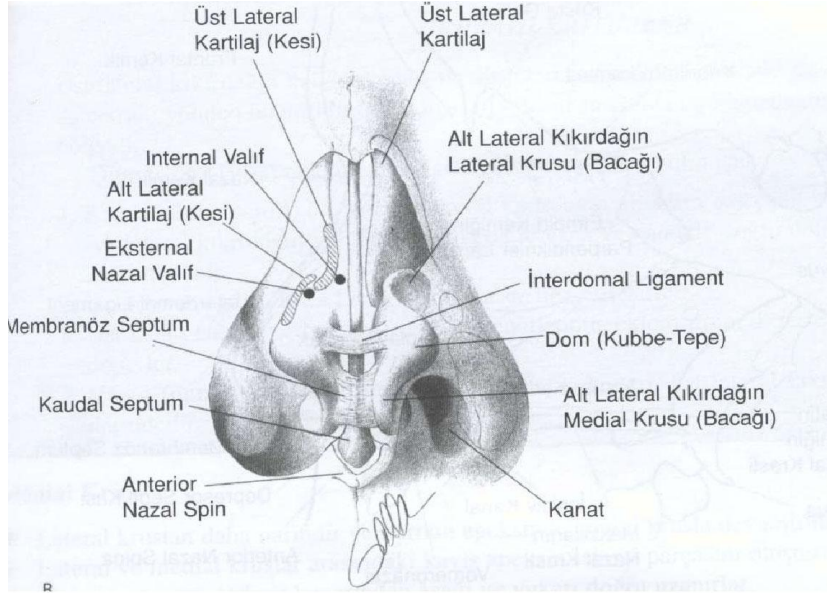


Kuadrangüler kırıkdağ, üst lateral kırıkdağlarla birleşir, fakat ön sınırda bu yapıların birbirinden ayrıldığı gözlenir. Kuadrangüler kırıkdağın vomer ve perpendiküler plakla oluşturduğu eklem, normalde kırıkdağlar kemikle doğrudan eklem yapmadığı için, istisnai ve özeldir. Bu özellik, kırıkdağın travma karşısında esnemesine imkan tanır (25).

3.Membranöz septum ve kolumella:

Membranöz septum, septal kartilajın arka ucu ve kolumella arasına yerleşmiştir ve areolar dokudan meydana gelmiştir. Hareketlidir ve kolumellanın yer değiştirmesine imkan verir. Kolumella ise transvers ligamentöz bağların yapışmasıyla oluşur ve septuma direk bağlantısı yoktur (26).

Resim 2: Nazal Septum Kırıkdağları (Surgical Anatomy of the Head and Neck. Lippincott&Wilkins, 2001'den alınmıştır.)



2.1.2.Nazal Septumun Damarsal, Sinirsel ve Lenfatik Yapısı

2.1.2.1.Arteryel Kanlanma

Burunun beslenmesi, eksternal ve internal karotid arterlerden sağlanır. Sfenopalatin arter, eksternal karotid arterin bir dalı olan maksiller arterin terminal dalıdır ve burun boşluğunun lateral ve medial duvarlarını kanlandırır. İnternal karotid arterin dalı olan oftalmik arter ise ön ve arka etmoid arter dallarını verir ve burun ön kısmını besler. Ayrıca fasial arterden nazal vestibül ve septum ön kısmını besleyen dallar da gelmektedir. Greater palatin arterden kaynaklanıp insiziv foramenden geçen damarlar da burun ön kısmının beslenmesine katkıda bulunur (28).

Septum ön kısmında bulunan ve little adı verilen bölge, arteryel kanlanmada dikkat edilmesi gereken noktalardan biridir (resim 3). Bu bölgede, superior labial arterlerin terminal dalları, ön etmoid ve sfenopalatin arterler birleşerek bir ağ oluştururlar (29, 30).

2.1.2.2.Venöz Kanlanma

Burun, özellikle alt konka, inferior meatus ve septum posterior kısmında belirgin olmak üzere iyi gelişmiş venöz pleksuslara sahiptir. Bu pleksusların var olduğu bölgeler erektil doku gibi davranırlar (26).

Bu venöz pleksuslar birleşerek pterigopalatin foramenden geçerek faringeal pleksusa uzanırlar. Etmoid dallarla kavernöz sinüse dökülürler. Eksternal nazal ven ise fasiyal ven ile juguler sisteme drene olur. Bu sebeple, bu bölgenin

enjeksiyonlarında enjekte edilen maddeler ve meydana gelebilecek olası bir enfeksiyondan kaynaklanan drenajlar teorik olarak serebral, oftalmik ve santral dolaşıma katılabilir (resim 3) (26).

2.1.2.3.İnnervasyon

Septal kavitenin derin duyusu, trigeminal sinirin birinci ve ikinci dalları tarafından sağlanır (25, 26). Beşinci kranial sinirin birinci dalı olan anterior etmoid sinir, septumun anterosüperior ve anterior sinir kısımlarını, infraorbital sinir ise nazal vestibülü innerve ederken, septumun posterior ve inferior kısımlarının innervasyonu maksiler sinir ve nazoplataın sinir tarafından sağlanır (resim 3) (25, 26, 28).

Nazal müköz membranların vasküler yapıları, otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Müköz membranların parasempatik innervasyon merkezi, beyinsapının süperior salivatuar çekirdeğidir. Bu çekirdekten kök alan dallar, fasiyal çekirdekten kök alan dallarla birleşerek genikülat gangliyondan ayrılır ve süperior servikal ganglionun postganglionik sempatik dallarına katılır. Bu dalların birleşmesiyle oluşan vidian kanal siniri, sfenopalatin gangliona katılır. Parasempatik sinir lifleri sfenopalatin ganglionda sinaps yapar ve dalları burun ve nazofarenkse dağılır (28).

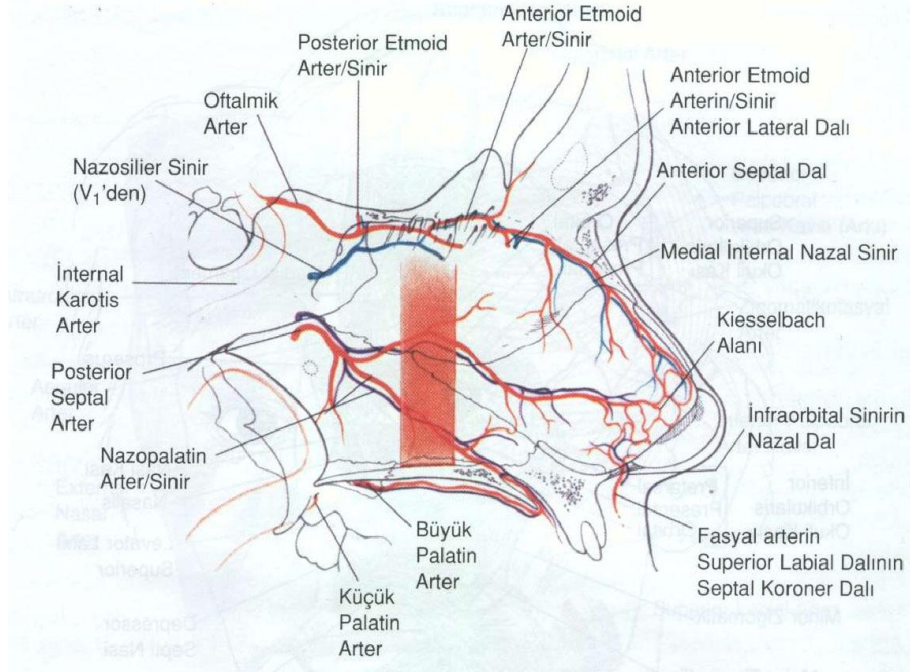
Sempatik sinir sisteminin dalları, spinal kordun birinci ve ikinci torasik segmentlerinin yan boynuz hücrelerinden kaynaklanır ve spinal kordun ön sinir kökünden çıkarak boyunda süperior servikal ganglionda sinaps yaparlar.

Postganglionik sempatik lifler ise internal karotid arter yakınında bir ağ oluşturarak yedinci kafa çiftinden gelen parasempatik dallarla birleşirler (28).

2.1.2.4. Lenfatik Drenaj

Nazal lenfatikler septum önünde yumuşak dokulara ve üst dudak lenfatiklerine drene olurlar. Lenfatik damarlar septum posteriorunda daha büyük ve daha belirgindirler. Bu lenfatik damarların bazıları derin servikal lenf nodlarına drene olurken, çoğu üstaki tüpünün önüne yerleşen pleksus yoluyla üst farinks ve orta kulak lenfatikleriyle birleşir ve retrofarengeal lenf nodlarına drene olurlar (26).

Resim 3: Nazal septum damar ve sinirleri (Surgical Anatomy of the Head and Neck. Lippincott&Wilkins, 2001'den alınmıştır.)



2.1.3.Septoplasti

Nazal septum cerrahisi; nazal septum deviasyonunun baş ağrısı, burun tıkanıklığı veya horlamaya yol açtığı durumlarda, nazoseptal deformite ve atrofik rinit varlığında, tekrarlayan sinüzit ataklarında, epistaksis olgularında ve kalp yetmezliği görülen hastalarda nazal direnci azaltmak amacıyla yapılır (31).

Günümüzde yapılan çağdaş septum cerrahisinin mimarları, Goldman (1956), Smith (1957), Cottle (1958)'dir ve çalışmalarıyla sınırlı doku eksizyonunun yapıldığı, destekleyici septal bölümlerin korunmasının veya yeniden yapılandırılmasının amaçlandığı septoplasti yöntemiyle gündeme gelmişlerdir (32-35).

Septoplasti sonrası genelde üç tip tampon kullanılmaktadır (31):

1.Silikon Nazal Septal Splint: Sadece stabilizasyonda kullanılmakta olup kanamalarda kullanılmaz.

2.Ekstrafor Şeritler: Pamuktan yapılmış çok ucuz tamponlar olmalarına rağmen nazal solunumu tamamen ortadan kaldırma gibi handikapları mevcuttur.

3.Merocel ® nazal tampon: Polivinil asetal'den yapılmış olup %100 sentetik bir tampondur (resim 4). Kendi ağırlığının 25 katı suyu absorbe edebilecek kapasiteye sahiptir. Burna yerleştirilmesinin ardından serum fizyolojik ile doyurulur. Avantajları arasında, Granülasyon dokusu oluşturmaması, burun dokusuna uyumlu olması, ortasından geçen hava kanalları sayesinde burundan solunuma imkân vermesi sayılabilir (36).

Resim 4: Merocel ® Nazal Tampon



2.2.Ağrı ile İlgili Genel Bilgiler

2.2.1.Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden köken alan, olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle alakalı, sensoryal veya emosyonel yönden hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (37,38).

Ağrı duyusu her zaman subjektiftir. Kişiler arasında büyük farklılıklar olabileceği gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya verilecek yanıtı değiştirebilmektedir (39,40,41). Bu nedenden dolayı hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu sebeple öncelikle hastanın ağrı ile ilgili belirttiği tüm detaylara inanmak gerekir.

2.2.2.Ağrının Tarihçesi

Ağrı tedavi yöntemleri insanlık tarihi kadar eskidir ve modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (42).

1806 yılında Serturner, opium alkaloidlerinden morfini izole etmiştir.

1884'de Carl Koller, kokaini göze damlatmak suretiyle ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. Bu uygulama modern lokal anestezinin başlangıcı kabul edilmiştir.

1948'de Kele, geliştirdiği yöntemle ilk ağrı çizelgesini önerdi.

1965'de Melzack ve Wall, günümüzde de geçerliliğini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar.

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

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

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

1990'da İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Ağrı Ünitesi Türkiye'nin ilk Algoloji Bilim dalı oldu.

2.2.3.Ağrının Sınıflaması

Ağrı, dört başlık altında aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (43).

1.Fizyolojik kliniğe göre

2.Süresine göre (akut veya kronik)

Akut ağrı, meydana gelen hasarlanma, hastalık durumu veya doku ve organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan rahatsız edici uyarı olarak tarif edilir.

Kronik ağrı ise akut hastalığın genel seyrinden daha uzun sürer. İyileşme için makul bir zaman geçmiştir fakat ağrı devam etmektedir. Bazı durumlarda akut ağrı, intermitant özellik göstererek kronik ağrıya dönüşmektedir (44).

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

Somatik ağrı, somatik sinirlerden kaynaklanır. Ani başlar, keskindir, iyi lokalize

edilebilen tanısı kolay olan ağrıdır. Ağrı, sinir köklerinin yayılım bölgesinde veya periferik sinirler boyunca algılanır.

Visseral ağrı, lokalizasyonu güçtür, yavaş başlar. Ağrı künt ve sızlayıcı, kolik ve kramp tarzında hissedilir. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde olabilir.

Sempatik ağrı, yanma, soğukluk hissi ve üşüme tarzındadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Örnek olarak; refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıklarına bağlı görülen ağrılar ve kozalji verilebilir (44).

4.Mekanizmalarına göre nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif ve psikosomatik ağrı olarak isimlendirilir.

Nosiseptif ağrı, fizyopatolojik olaylar tarafından ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Birçok somatik ve viseral ağrı nosiseptif ağrıya örnek olarak verilebilir. Operasyon sonunda oluşan ağrı nosiseptif ağrının en belirgin örneğidir. Postoperatif ağrı aynı zamanda akut ağrı olarak değerlendirilir.

2.2.4.Ağrı Teorileri

Ağrının oluşumu ile ilgili çeşitli teoriler geliştirilmiştir fakat tam olarak nasıl oluştuğu konusu bilinmemektedir (45, 46).

Bu teoriler içerisinde; Kapı Kontrol Teorisi, Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılmıştır ve günümüzde otoritelerce en çok kabul gören teoridir

(47). Ağrılı uyarın spinal kordda kontrol edilebilir ve buradan üst merkezlere geçişi sağlanır. Bu teoriye göre periferden gelen afferent nosiseptif impulslar önce spinal korda ulaşır, daha sonra da daha yukarı merkezlere iletilir veya spinal kord seviyesinde inhibe edilip söndürülür (45, 46).

2.2.5. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri; ciltte, derin dokularda ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olarak bilinen asetilkolin, hidrojen iyonları (pH<3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), K⁺ iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araziidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (48).

2.2.6. Ağrı İletimi İle İlgili Nöronlar

Nosiseptif impulsların başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir (13). Bu noktalar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörde meydana gelen yanıt ile yanıtın özelliklerine bağlı olarak spinal kordda bir yayılım meydana gelir. Ağrı impulsunun yayılımı ile ilgili reseptörler iki sınıfta ele alınabilir: A-delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipinde impuls iletimi, primer aferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörleri uarması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de gün yüzüne çıkar. Örneğin, cilt çizilmesi dokusunda meydana gelecek harabiyet bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salgılanır. Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik

değerdeki nosiseptörleri harekete geçirirler. Klinikte ise ağrılı uyaran, uzamış travma ve doku harabiyetinin varlığına bağlıdır. Doku harabiyeti, inflamasyona ve böylelikle bir döngü oluşturarak nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına neden olur.

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılarak birkaç segment geçerler ve Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bu liflerin akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri, dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu olan lamina-I ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derine doğru süzülerek lamina-V hücrelerine ulaşır (49,50,51).

Ağrılı uyaranları taşıyan periferik liflerin hücre cisimleri ağrı yolunun 1. Nöronlarıdır ve arka kök ganglionlarında yer almaktadır. Lifler buradan sonra spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yaparak 2. Nöronları oluştururlar. Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinerjik ara nöronlar mevcuttur. Ağrı yolunun 3. nöronu talamusta yer almaktadır (49,50,51).

Arka boynuzda bulunan nöronlar 3 çeşittir:

Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri); meydana gelen sinyal ve impulsları anterolateral aferent sistemden alarak üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronları başlıca iki grupta incelemek gerekir. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C-lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları “nosiseptif spesifik=NS” nöronlar olarak adlandırılırken Lamina I ve V'de yer alan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli

mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan “wide dynamic range=WDR” nöronlarıdır (51).

Eksitatuvar nöronlar; ağırlı uyanları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlamakla görevlidirler (51).

İnhibitör nöronlar ise; geniş çaplı liflerle uyarıldıkları anda projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olurlar ve ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna iletirler. Ağırlı uyanları üst merkezlere iletmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır: Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir (49-51).

Glutamat; A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanır ve eksitator bir aminoasittir (51, 52). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde ya çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon oluşturmaktadırlar. Çok kısa etkisini, “ligand-gated” Na/K iyonlarını açması ile yerine getirirken, uzun süreli depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir.

Nöropeptidler; Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşarak projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) sayılabilir (tablo 1). C lifleri uçlarından ise aynı anda birden fazla nöropeptid salgılanabilir (52,53).

Tablo 1: Ağrıda Mediator ve Modulator Olan Majör Nörotransmitterler

NÖROTRANSMİTTER	RESEPTÖR	ETKİ
Substans P	NK-1	Eksitator
CGRP		Eksitator
Glutamat	NMDA, AMPA, kainite, quisqualate	Eksitator
Aspartat	NMDA, AMPA, kainite, quisqualate	Eksitator
ATP	P ₁ , P ₂	Eksitator
Somatostatin		İnhibitör
Asetilkolin	Muskarinik	İnhibitör
Enkefalinler	μ, δ, κ	İnhibitör
B-Endorfinler	μ, δ, κ	İnhibitör
Norepinefrin	α ₂	İnhibitör
Adenozin	A ₁	İnhibitör
Serotonin	5-HT ₁ , 5HT ₂	İnhibitör
GABA	A, B	İnhibitör
Glisin		İnhibitör

2.2.7. Nosisepsiyon

Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının uyarı sonrasında aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla meydana gelir. Bedenin herhangi bir bölgesindeki doku yaralanmasıyla oluşan uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınması ve sonrasında santral sinir sistemine taşınması, belirli bölge ve nöral yapılara integre edilmesi, noksiyoz uyarı adı verilen bu zararlı tehdidin algılanması ve buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal

olaylar serisinin bütünü olarak tanımlanabilir (48, 49, 54). Ağrı, nosisepsiyon içinde var olan bir algılama olayıdır (55).

Latince "noci" zarar veya zedelenme anlamına gelmektedir. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturma potansiyeline sahiptir, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmamaktadır (56). Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas olan primer aferent sinirlerdir ve tüm deri, deri altı dokularında bulunur, çıplak ve serbestlerdir (48). 100-400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında son bulurlar (57).

A-delta liflerinin uçları uyarıldıkları tipe göre termal veya "mekanik nosiseptörler" adını alır ve ileti hızı 30 m.sn⁻¹dir. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu sonucunda keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşmaktadır. C liflerinin uçlarına, "polimodal nosiseptör" adı verilmektedir ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m.sn⁻¹ gibi çok yavaş olarak ilerlettiklerinden dolayı daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (55, 58).

2.2.8. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

Ağrılı uyarı dört aşamada üst merkezlere ulaşır. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon'dur (58)(resim 5).

Transdüksiyon: Anlamı; bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin hissedilen her sıcak uyarı ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi

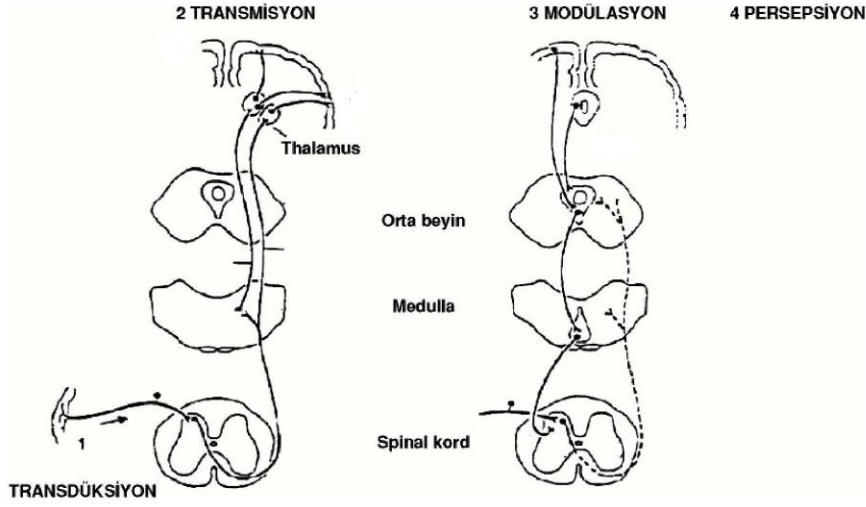
için sıcaklığın belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir sıcaklığa karşı duyarlı kalırken sıcaklığın ağrı oluşturacak şekilde artışı ile duyarlı hale geçerler (58).

Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletim tipinde miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C liflerinin etkin rolü vardır. Miyelinli A-delta lifleri iletim hızlıdır, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarımlarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösterir ve her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Ağrılı uyarının iletimine diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde katılırlar (58).

Modülasyon: Bu safha başlıca omurilik seviyesinde meydana gelmektedir. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirken 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmıştır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramaktadır ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir (58).

Persepsiyon: Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (58).

Resim 5: Ağrı iletimi



2.2.9. Ağrı Yolları

2.2.9.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücrelerin cismi (I. nöron) arka kök ganglionunda yer almaktadır. Buradan kaynaklanan lifler spinal korda girdikten sonra substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçer ve karşı tarafta spinotalamik yolu meydana getirir. Bu yolla yukarı segmentlere çıkan lifler de kortekse girer ve postsentral girusta sonlanır (48). (resim 6)

2.2.9.2. Birinci Sıra Nöronlar

Birinci sıra nöronların çoğu, aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla servikal, torasik ve sakral segmentlerde gönderir. Dorsal boynuzda girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları var olan internöronlarla, sempatik nöronlarla ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilirler.

2.2.9.3.İkinci Sıra Nöronlar

Arka boynuz hücreleri ile sinaps yapan afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre farklı demetler oluşturur. Ağrı liflerinin lokalizasyonu, karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segmentaşağı veya yukarı şeklinde değişebilir. (46, 59, 60)

Gri madde medulla spinaliste 10 laminaya ayrılır (tablo 2). İlk 6 lamina dorsal boynuzu oluşturur, bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunun yapıldığı yerdir (46, 59-61).

Tablo 2: Medulla Spinalis Laminaları

Lamina	Öncül Fonksiyonu	Giriş	İsim
I	Somatik nosisepsiyon, termoresepsiyon	A δ , C	Marginal tabaka
II	Somatik nosisepsiyon, termoresepsiyon	C, A δ	Substantia gelatinosa
III	Somatik mekanoresepsiyon	A β , A δ	Nucleus proprius
IV	Mekanoresepsiyon	A β , A δ	Nucleus proprius
V	Visseral ve somatik nosisepsiyon, mekanoresepsiyon	A β , A δ , C	Nucleus proprius, WDR nöronları
VI	Mekanoresepsiyon	A β	Nucleus proprius
VII	Sempatik		Columna intermediaris
VIII		A β	Motor boynuz
IX	Motor	A β	Motor boynuz
X		A δ	Santral kanal

I. lamina primer olarak cildin ve derin somatik dokuların nosiseptif uyarılarına yanıt verirken substantia gelatinosa adı verilen II. lamina çok sayıda inter nöronlar içermektedir ve cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol almaktadır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul

ederler. VIII ve IX. laminalar ön motor boynuzu meydana getirirler.

Morfin, spesifik bir laminar etkiye sahip olup lamina I ve lamina V hücreleri arasında oluşan iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etkinin oluşması sonucunda ağrıya yanıt oluşur) (46, 59, 60, 62).

Ketamin ise lamina I ve V hücrelerinin spontan aktivitesini %28-43 oranında, uyarılmış aktivitesini de %44-65 oranında süprese eder. Bu etki ketaminin analjezik etkisinin bir bölümü olarak kabul edilir.

2.2.9.4.Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yoldur ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur (46, 59, 60). Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna ulaşır ve ağrının lokalizasyon, yoğunluk ve süre gibi diskriminatif özelliklerini iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve daha çok ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur. (60).

2.2.9.5.Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı gelişen otonomik reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmekte iken spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederler ve duyuşsal davranışlardan sorumludurlar. Spinoservikal yol ise çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa ulaşır ve kontrolateral talamusa lifler gönderir (46, 59, 60).

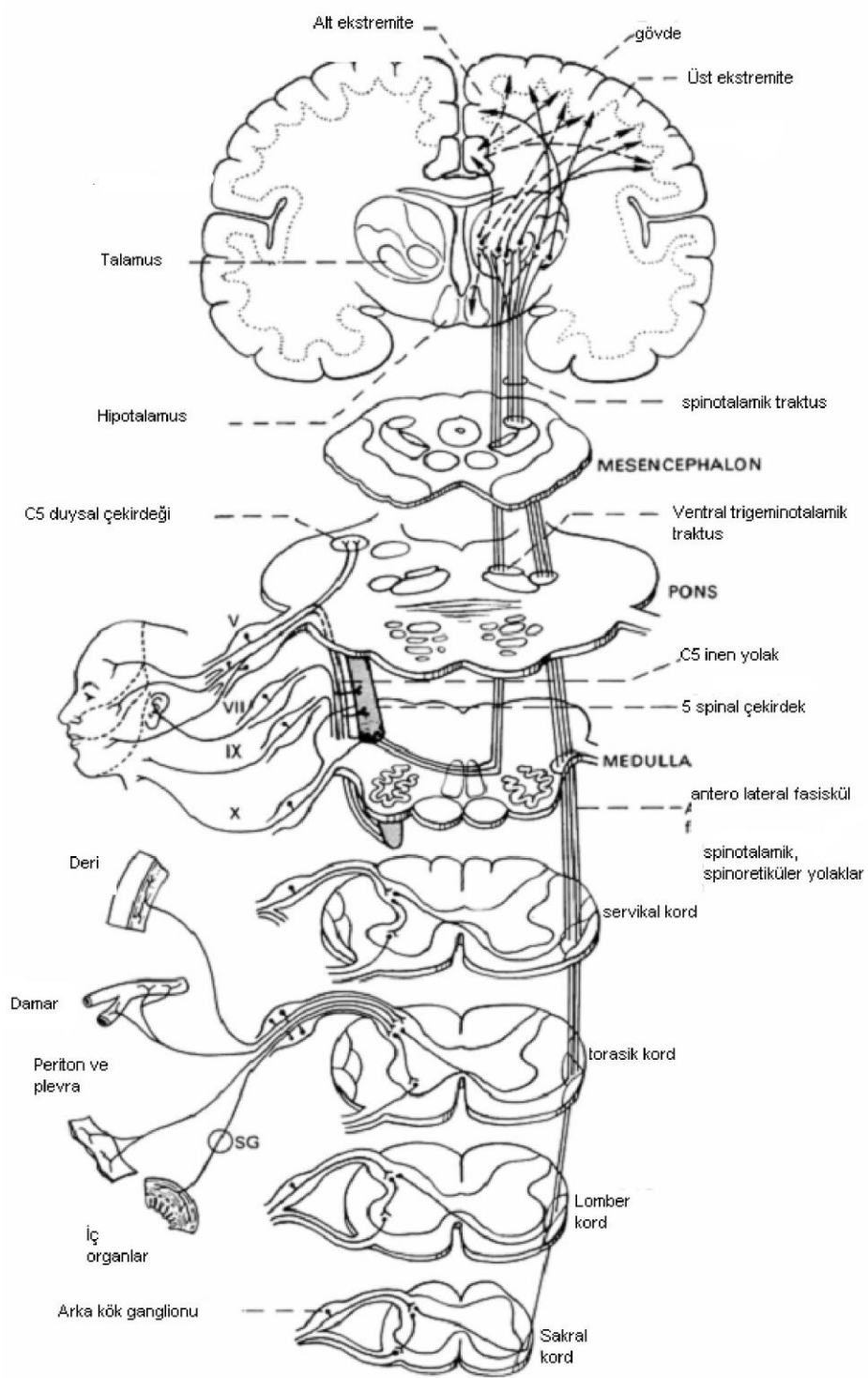
Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek

merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegre halde bulunmaktadır. Afferent dorsal boynuz hücreleri ön boynuz motor nöronlarıyla direkt ve indirekt olarak sinaps yaparlar ve meydana gelen bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlar ile sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda meydana getirdikleri sinapsları ise sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, local ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (61).

2.2.9.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alan üçüncü sıra nöronlar aksonlarını parietal korteks posterolateral girus'un I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi üst duvarına gönderirler. Söz konusu bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.

Resim 6: Periferden Merkeze Ağrı Yolları (63)



2.2.10.Ağrılı uyarana motor yanıtlar

İstemli yanıtlar: Kişinin ağrı duyduğunu gösteren konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli pozisyona girme, kıvrınma davranış biçimlerini içerirler.

Otonom yanıtlar: Ağrı; müsküler, endokrin, visceral ve vasküler bir çok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede uzanan segmental refleks fleksiyon ve çekilmeye sebep olur. Medulla ve ponda dolaşım ve solunum merkezleri uyarılırken hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Aynı zamanda hipotalamusun sempatik sistemi uyarması sonucu kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur. Retiküler formasyon uyarılır ve uyanıklık sağlanır. Ortadaki nahoş durum ve tehlike varlığı kortekse iletilerek frontal lobun uyarılır ve hafızayı etkiler (64).

2.2.11.Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, akut bir ağrı şeklidir, cerrahi travmayla başlar ve doku iyileşmesi ile sona erer. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinin olmasından dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrıda önemli rol oynar. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarlarında azalma meydana gelir ve sonucunda solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler ortaya çıkar. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (1-4).

2.2.11.1.Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerinde Etkisi

2.2.11.1.1.Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrı vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi arttırır. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse yanıt olarak kas spazmı gelişebilir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması ile tidal volum ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır; atelektazi oluşumu, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması ise öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır ve sonuç olarak atelektazi oluşumuna neden olur (1, 3, 4).

2.2.11.1.2.Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışı hipertansiyona, taşikardiye ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve mevcut iskemiye de arttırır (1,3).

2.2.11.1.3.Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Sempatik tonus ve sfinkter tonusunda artma ve barsak ve mesane motilitesinde azalması sonucu sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu görülebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülserleri oluşabilirken bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (1,3).

2.2.11.1.4.Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Streste hormonal yanıt; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Bunun sonucunda hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı ile sodyum ve su retamsiyonu oluşur.

2.2.11.1.5.Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülme riski artmıştır. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde gelişecek depresyon sonucunda hastanın enfeksiyonlara karşı savunması zayıflar (60).

2.2.11.1.6.Kas-iskelet sistemi üzerine etkileri

Sempatik aktivite artışı periferik nosiseptörlerin duyarlılığını etkiler ve ağrı ve buna bağlı kas spazmını arttırır. Uzun süreli devam eden postoperatif ağrı ve immobilizasyon kas metabolizmasında yetmezlik, kas atrofisi ve normal kas fonksiyonunda gecikme oluşturur (1,65).

2.2.11.1.7.Koagülasyon sistemi üzerine etkileri

Postoperatif ağrı ve ağrıdan kaçınma amaçlı hareketsizlik, venöz staz ve trombosit agregasyonunda artışa ve sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboliye sebep olur (4).

2.2.11.1.8.Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler

Postoperatif ağrının şiddeti, durumu ve süresini etkileyen faktörün en önemlileri

şunlardır (66):

1. Cerrahi girişimin yeri, türü ve süresi
2. İnsizyon ve diğer cerrahi travmanın türü ve büyüklüğü
3. Hastanın psikolojik ve fizyolojik durumu
4. Hastanın preoperatif fizyolojik ve psikolojik özellikleri
5. Cerrahi girişime bağlı komplikasyon varlığı
6. Anesteziye kullanılan yöntem ve ilaçlar
7. Perioperatif bakımın kalitesi
8. Preoperatif olarak ağrıyı azaltmak için yapılan tedaviler

2.2.12.Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir ve her yöntemin kendine has avantajları ve dezavantajları vardır. Hastaların ağrı eşikleri ve ağrıya verdikleri cevap farklı olduğu için henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (7,41,67,68).

2.2.12.1.Tip 1 Ölçümler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametreleri içeren fizyolojik yöntemler; cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi parametreleri içeren nörofarmakolojik yöntemler ve sinir iletim hızı,

uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi parametreleri içeren nörolojik yöntemler bu gruptalardır.

2.2.12.2.Tip 2 Ölçümler

1.Tek boyutlu yöntemler:

Kategori skalası: Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Birçok çeşidi bulunmaktadır. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır.

Sayısal oranlama skalası: Hastaların ağrılarının şiddetini '(0) ağrı yok- (100) olabilecek en şiddetli ağrı' şeklinde sayısal değerlere dönüştürdüğü skalalardır.

Görsel analog skala: Bir ucu hiç ağrının olmadığı dönemi, diğer ucu hayatta duyulan en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde hastanın ağrısını göstermesi istenir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır.

Vizüel Analog Skala (VAS): Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey, "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hat ile değerlendirilir. (69-71)

Avantajları:

1.Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda VAS'ın uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır.

2.Beş yaş üzerindeki hastalar, bu yöntemi kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak değerlendirmişlerdir.

3.Çalışmalarda VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilebilir.

4.Ölçüm sık sık tekrarlanabilir.

Dezavantajları:

1.Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılırlara sebep olabilmektedir (72).

2.Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın doğru bir şekilde değerlendirilmesini engelleyebilir (73).

3.Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir (72).

2.Çok boyutlu yöntemler:

Bu yöntemlerle ağrının sadece şiddetini değil niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi parametrelerini de değerlendirir. En çok kullanılan MPQ ağrı sorgulamasıdır.

2.2.13.Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

Organ sistemleri üzerinde olumsuz etkileri bulunan ağrının ortadan kaldırılması, sadece rahatsız edici bir duyunun yok edilmesi ile sınırlı değildir. Aynı zamanda homeostaz için de son derece gereklidir. Ayrıca postoperatif ağrı tedavisi yalnızca sistemik hastalığı olan veya büyük cerrahi uygulanan hastalarda değil cerrahi operasyon geçirmiş tüm olgularda uygulanmalıdır (3, 4).

2.2.13.1.Ağrı Tedavisinde Uygun Yöntem ve Ajan Seçimi

Klinik faktörler: Cerrahi girişimin lokalizasyonu, operasyon süresi ve tipinin etkili olduğu gibi intraoperatif dönemde kullanılan ajanlar da postoperatif ağrı üzerinde etkilidir.

Hastaya ait faktörler: Postoperatif analjezide en önemli faktörler hastaya ait faktörlerdir. Hastanın cerrahi kararı ve hastaneye yatışıyla başlayan anksiyete ve belirsizlik duyguları preoperatif dönemde yeterli açıklama yapılmadığı takdirde daha da artarak postoperative döneme de etki etmektedir. Bu nedenle gerekirse uygun medikasyonla ameliyat öncesi anksiyeteye müdahale edilmelidir (1, 4, 74)

Ekibe ait faktörler: Akut ağrı ancak anesteziyolog, çeşitli cerrahi dallardan hekimler, psikologlar, hemşireler ve diğer sağlık personelinin içeren bir ekip çalışması ile kontrol altına alınabilir. Ağrı kontrolünün başarısında hemşire ve hekimlerin bilgi ve deneyimi önemli olduğu gibi cerrahi ekipte de postoperatif analjezi bilincinin bulunması da gerekmektedir (4, 74).

Postoperatif ağrı tedavisinde analjezik ajanlar sistemik veya rejyonel olarak uygulanabilir. Sistemik uygulama parenteral (intravenöz, intramusküler) ve nonparenteral (oral, sublingual, bukkal, rektal, transdermal, solunum sistemi) yollardan olabilir.

Postoperatif ağrı tedavisinde en sık tercih edilen yöntem parenteral uygulamalardır. Parenteral uygulamalardan intramusküler uygulama basit ve güvenilir bir yol olmasına rağmen intramusküler uygulamaların tekrar tekrar kullanımı kanda sürekli ve sabit bir analjezik düzeyi sağlayamadığı için etkin olmamaktadır. Ayrıca hipotermi, hipovolemi ve perfüzyon bozukluğu analjezik ajanın absorpsiyonunu azaltabilir (1, 3, 4, 46, 74).

İntravenöz uygulama erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için sıklıkla tercih edilen yoldur. Fakat analjezik ajanların özellikle de narkotik analjezik ajanların bolus uygulanması solunum depresyonuna neden olabileceği unutulmamalıdır.

Nonparenteral yöntemlerden oral, sublingual ve bukkal uygulamalar için hasta ile kooperasyon kurulmasının gerekliliği bu yolların erken postoperative dönemde kullanımını sınırlar. Rektal yol sıklıkla kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Transdermal uygulamalar kullanım kolaylığı ve yeterli analjezi sağlaması nedeniyle son yıllarda özellikle kronik ağrılı durumlarda tercih edilen bir yoldur (3, 4, 74).

Rejyonel uygulama bilinç kaybına yol açmadan ve hasta koordinasyonu gerektirmeksizin vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletilsinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasını amaçlar. Postoperatif analjezi amacıyla cerrahi insizyona lokal analjeziklerle infiltrasyon, periferik sinir ve pleksus blokajları ve santral blokajlar (spinal/epidural) kullanılabilir (4, 46, 74).

2.2.14.Opioid Analjezikler

Terim olarak 'opiat' geçmişte haşhaş bitkisinin herhangi bir türevini ifade etmek için kullanılırken sentetik ve yarı sentetik ürünlerin çıkması ve morfin benzeri aktivite gösteren endojen peptitlerin tanımlanması ile bu tanımlamanın değişmesi gerekti. 'Opioid' kısaca, morfinin analjezik ve diğer özelliklerine sahip bir grup maddeyi belirtir. Kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan analjezik ilaçların başında gelmektedir (5-11).

Günümüzde kullanılan opioid sayısı 20'den fazladır. Opioidler doğal olarak elde edilen (morfin, kodein vb.), yarı sentetik olarak üretilen (diamorfin, buprenorfin vb.) ve de sentetik olarak üretilen (metadon, petidin vb.) opioid türevleri olarak sınıflandırılırken opioid reseptörlerine etkileri açısından agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon, oksikodon vb.), agonist-antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin, dezosin), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson) ve antagonist (naloksan)

şeklinde sınıflandırılabilirler (10). Ancak klinik kullanımda daha çok, pratiklik sağlama açısından, orta şiddette ağrılarda kullanılan 'zayıf opioidler' (kodein, hidrokodon, dekstropropoksifen, tramadol HCl vb.) ve şiddetli ağrılarda kullanılan 'güçlü opioidler' (morfin, petidin, fentanil, metadon, hidromorfon vb.) şeklinde sınıflandırılmıştır (9).

2.2.14.1.Opioid Analjeziklerin Etki Mekanizması

Opioidler glukoprotein yapıda olan, merkezi sinir sisteminin birçok yerinde ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kardiyovasküler sistem, mesane ve periferde bulunan özel reseptörler üzerinden etki gösterirler (tablo 3). Opioid bir reseptöre bağlandığında uyarıcı veya indirgeyici bir yanıt oluşturabilir ve farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, afinitesine ve reseptörün aktivasyonuna ve cevabına bağlıdır (9, 73, 76).

Tablo 3: Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 Respiratuar depresyon μ_2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta-endorfin
Kappa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar Depresyon Epileptojenik etki	Leu-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta-endorfin

Opioid agonistleri ve antagonistleri de reseptöre bağlanabilirler fakat sadece agonistler reseptörü aktive edebilir. Agonist-antagonistler ise farklı reseptörler üzerinde değişik etkiler gösterebilmektedirler. Bu yanıt, iyon kanalının şeklinde bir değişiklik şeklinde veya adenilat siklaz gibi ikinci bir haberci yoluyla gerçekleşir ve böylece analjezik etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla farklı uyarı seviyelerinde gösterirler. Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ağrılı uyarının santral sinir sistemine transmisyonunu engeller. Ayrıca periferik duysal sinirlerde bulunan opioid reseptörlerinin ilk uyarı anında analjezi yarattığı gösterilmiştir. Bu direkt etkilerinin yanında inen inhibitör yoluyla zararlı uyarıların modülasyonu ile indirekt olarak da analjezi sağlayabilirler.

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler řu şekilde sıralanabilir:

1-Tolerans

2-Fiziksel bağımlılık

3-Psikolojik bağımlılık

4-Solunum depresyonu

5-Konstipasyon

6-Bulantı, kusma

7-Sedasyon, konfüzyon

8-Disfori

9-Miyoklonus

10-İdrar retansiyonu

11-Pruritus

12-Hipotansiyon

13-Pulmoner ödem

14-Oddi sfinkteri tonusunun artması

15-Kserostomi

16-Öksürükrefleksinin baskılanması

17-Nöroendokrin sistem üzerindeki etkiler

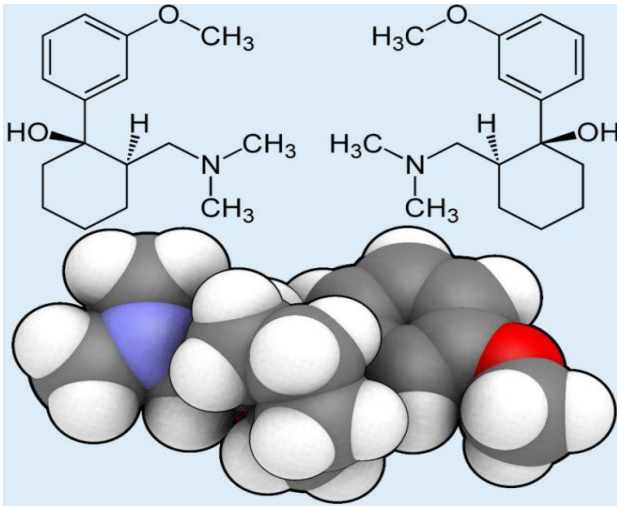
Tablo 3'de tanımlanan opioid reseptörleri dışında hormonal etkilerden sorumlu tutulan epsilon reseptörü ve son zamanlarda keşfedilen monosit, granülosit, damar

endotel hücreleri ve sinir dokusunda bulunan ve kalsiyum ile nitrik oksit salınımıyla ilgili olduğu düşünülen μ_3 reseptöründen de bahsedilmektedir (8).

2.2.15. Tramadol

Tramadol hidroklorid ilk olarak 1973'te Almanya'da keşfedilmiş olup 1977 yılında kullanıma girmiştir. Solunum ve kalp-damar sistemleri üzerine ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle tüm dünyada ılımlı ve orta şiddetli ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (77-79). ABD'de ise 1990'ların ortalarından sonra kullanılmaya başlamıştır.

Resim 7: Tramadolun Kimyasal Yapısı



Tramadol hidroklorid; (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-kloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (Şekil 3) (12). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahiptir. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisinin yanında noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmektedir. Bu etkilerine ek olarak tramadol 5-HT'nin salınımını da stimüle eder (13). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de

monoaminerjik etkisi ile potansiyelize ederek elde edilen additif etkinin antinosisepsiyonda belirgin etki göstermesi, daha az yan etki oluşturması, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (14).

İki enantiomerden oluşan tramadol, rasemik bir karışımdır. Farmakolojik olarak aktif olan her enantiomer aynı zamanda analjezik etkinliğe de sahiptir. (+) enantiomer ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etkilidir ve serotonin geri alınım inhibisyonuna sebep olur. (-) enantiomer ise noradrenalinin geri alınımında inhibisyonuna yol açmaktadır (13,80). (+) enantiomer, analjezik etkinlik olarak (-) enantiomer den 10 kat daha aktiftir (81).

2.2.15.1.Etki Mekanizmaları

Opioid Mekanizma

Tramadol, μ opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak bağlanır (12,13). Tramadolun μ reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez daha zayıfken morfinden 6000 kez daha azdır (13). Asıl opioid analjezik etkinlik ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. O-desmetil tramadol metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır .

Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe eder ve presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu ters etkisi (+) enantiomerde daha belirginken (-) enantiomer NA geri alınımının inhibisyonunda daha fazla söz sahibidir (12,13). Tramadolun bu monaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile santral sinapslarda

NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesi meydana gelir (82). Nalokson kullanımı ile tramadolün analjezik etkisi %31 oranda geri döndürülebilmıştır (12, 13).

2.2.15.2.Etki Mekanizmaları Arasındaki Sinerji

Tramadolün analjezik etkisi, her bir enantiomerin ayrı ayrı sağladığı etkilerin toplamından daha büyük olmasına karşın, yan etki bakımından enantiomerlerin birbirleri ile antagonist etkileşim içinde olduğu düşünülmüştür (80). Enantiomerler, bu özellikleri ile opioidlere has yan etkilerin tramadol kullanımında daha az görülmesine sebep olarak tramadolü diğer opioidlere göre daha emniyetli kılmaktadır. Buna karşın 12 yıl süren klinik gözlemin sunulduğu bir derleme sonucunda, tramadol kullanımında görülen yan etkilerin enantiomerlerden daha çok tramadolün opioid etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (83).

2.2.15.3.Farmakokinetik

Emilim

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı bir şekilde tamamen emilir (%95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama %70 olarak ölçülmüştür (84). İlk geçiş metabolizmasının olması sonucunda emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu %30'luk fark oluşur (85). Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım, 36 saat sonra %100'e ulaşmaktadır. Rektal uygulamada %78 olan biyoyararlanım, intramusküler (İM) uygulamada %100'dür. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlar, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salımlı formda ise 5 saatte erişmektedir (12, 13).

Dağılım

Tramadol, dokulara özellikle kanlanması yüksek organlara kolay ve yüksek oranda geçer. Oral ve intravenöz (İV) uygulama sonrası dağılım volümü (Vd) 2.7 l.kg^{-1} olarak ölçülmüştür (12, 14). Tramadola plazmada %20 oranında protein bağlanır, plasentadan % 1 oranında geçiş gözlenirken, anne sütünde bu oran %0,1'dir (14, 86).

Metabolizma

Tramadol, karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile yıkılır. Tramadolun toplam 11 metabolite sahip olmasına rağmen bunların içinden sadece O-desmetil tramadol metaboliti aktiftir.

Eliminasyon

Tramadolün ana atılım organı böbrektir ve %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek atılır. Kalan %1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz İV veya oral tramadolün plasma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5.1 ± 0.8 saat iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ 'si 9 saatten fazladır (75, 77). Kreatinin kleransi $< 30 \text{ ml. dk}^{-1}$ olan hastalarda toplam günlük tramadol dozu 200 mg'ı (50-100mg.12 saat¹) geçmemelidir (14, 87, 88). Hepatik ve renal fonksiyonun yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömründe yaşlı hastada artış görülür. Bu nedenle yaşlı hastada kullanılacak dozlar düşük tutulmalı, dozları yavaş yavaş arttırmalıdır (89). Metabolizasyonda rol alan sitokrom p450 enzim aktivitesi, çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır (90). Bu sebeple bir yaş üzeri çocuklarda tramadol sağlıklı genç

erişkinlerle benzer farmakokinetik parametrelere sahiptir (91) (tablo 4).

Tablo 4: Sağlıklı Bireylerde Ağız Yoluyla 100 mg Tramadol Uygulanması Sonucu Görülen Farmakokinetik Özellikleri

Değişkenler	Değerler
Ağızdan almında bioyararlanımı	% 75
Maksimum konsantrasyon (C_{max})	308 ng.ml ⁻¹
Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (T_{max})	2 saat
Yarılanma ömrü (t_{1/2})	6,3 saat
Plazma proteinlerine bağlanma	% 20

2.2.15.4.Sistem Etkileri

Tramadol, genelde iyi tolere edilebilen bir ilaç olmasına rağmen sahip olduğu opio id komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali iken; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler, baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terleme olarak tespit edilmiştir (89).

Yapılan çok merkezli bir çalışmada tramadolün emniyeti sınanmış ve çeşitli akut ve kronik ağrı sendromlu 3068 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma sonucunda 2502 hastada hiçbir yan etki görülmemiş, diğer hastalarda yan etki olarak başta koordinasyon bozukluğu (%6.3) ve bulantı (%5.4) olmak üzere toplam yan etki oranı %16.1 olarak saptanmıştır (92).

Tramadol, güçlü analjezikler ile de karşılaştırılmıştır. Tramadolun yan etkilerinin güçlü opioidlerden daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenebilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (78, 87, 89).

2.2.15.4.1.Gastrointestinal Sistem

Bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerin başındadır ve diğer opioidlerde olduğu gibi kemoreseptör trigger bölgesini uarması ile olmaktadır. Tramadol ile konstipasyon görülme olasılığı morfine göre daha azdır (14). Yapılan bir hayvan çalışmasında oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir (93).

2.2.15.4.2.Solunum Sistemi

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu görülme olasılığı terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Yapılan bir çalışmada 50 mg iv tramadol, 5 mg iv morfin ile karşılaştırılmış morfin grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon tespit edilmiştir (94). Aynı dozların uygulandığı başka bir çalışmada ise her iki grupta da SpO₂ ve ETCO₂ değerlerinde herhangi bir fark oluşmadığı ve solunum depresyonu görülmediği saptanmıştır (95).

Tramadolün solunum depresyonu oluşturma olasılığının düşük olduğunu gösteren birçok çalışmanın var olmasına karşın, solunum depresyonu saptanan olgular da mevcuttur. Bildirilen bir olgu sunumunda renal yetmezliği olan bir hastada oral uygulama sonrası solunum depresyonu görülmüştür (96). Postoperatif dönemde bu olasılığın var oluşu özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek doz kullanımına dikkat gerektirir (97).

2.2.15.4.3.Kardiyovasküler Sistem

Özellikle İV uygulama sonrası periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon nadir de olsa görülebilir. Kısa ve yavaş İV infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenir.

2.2.15.4.4.Ürogenital Sistem

Opioid reseptör stimülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisiyle tramadol, diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir (98,99).

2.2.15.4.5.Santral Sinir Sistemi

Tramadol epileptik hastalarda ve konvülsiyon eğilimini düşüren ilaçlar ile birlikte kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır. Epileptik atağa hazırlayıcı faktörler; yüksek dozda (İV/oral) uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı ve konvülsiyon eğilimini düşüren ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar-TSAD, serotonin selektif geri alım inhibitörleri-SSRI) şeklinde sıralanabilir (100, 101).

2.2.15.4.6.Diğer Etkileri

Tramadolün kalıtsal anormalliklere, neoplastik oluşumlara neden olmadığı bildirilmiştir (14, 89). Yapılan başka bir çalışmada immun sistem baskılanmasına neden olmadığı, hatta Natural Killer hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 üretimini artırdığı bildirilmiştir (102).

Tramadolün hemopoetik sistem üzerine etkisinin olmaması, klinikte kanser ve kanser dışı ağrının kontrolünde NSAİD'lere tercih edilmesinin nedenidir (103).

Tramadole baęlı anaflaktik reaksiyon oranı da oldukça dūşüktür (1/700000) (14).

2.2.15.5.Aşırı Doz Tramadol

Aşırı doz tramadol alınımında beklenen bulgular, ilacın farmakolojik etkisinin şiddetli görülmesi şeklindedir. Yedi zehirlenme merkezinde 87 olgu üzerinde prospektif olarak yapılan değerlendirmede, görülen en sık yan etkiler olarak nörolojik (letarji, ajitasyon, sersemlik, konvülziyon, koma, solunum depresyonu), kardiyovasküler (taşikardi, hipertansiyon) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) sistem bulguları saptanmıştır. Orta derecede toksisite durumunda ise opioid etkilerden çok, serotonin sendromunun hafif bulguları (ajitasyon, konfüzyon, taşikardi, hipertansiyon) ön planda olmaktadır (104).

2.2.15.6.Tolerans, Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı dūşüktür (82). Bağımlılık olasılığı 1/100000'den az olduğu bildirilirken (101,105) tramadole tolerans gelişiminin de çok düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (14).

2.2.15.7.Uygulama Formları ve Uygulama Yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı tablet-100mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak İV-İM (ampul-100 mg), intraartiküler uygulanmaktadır.

Parenteral uygulamada İV dozu 1-2 mg.kg⁻¹'dir. Yan etkileri (özellikle geçici hemodinamik problemler) azaltmak için, uygulamanın 2-3 dakika gibi bir sürede yavaş yapılması literatürde önerilse de, emniyetli olan 50-100 mg tramadolün100

ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesidir. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlanabilir. Tramadolün subkütan uygulandığında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (106). (tablo 5)

Tablo 5: Tramadol İçin 16 Yaş Üzerinde Önerilen Doz Kılavuzu

Hastalık Grubu	Doz Aralığı
Karaciğer ve böbrek fonksiyonu normal <75 yaş hastalar	4-6 saatte bir, 50-100 mg ^{***}
Böbrek fonk. bozukluğu olan hastalar (CrCl<30 ml.dk ⁻¹)	12 saatte bir, 50-100 mg*
Karaciğer yetmezliği	12 saatte bir, 50 mg*
75 yaş üzerindeki hastalar	6-8 saatte bir, 50-100 mg ^{**}
* günlük doz 200 mg'ı geçmemeli, ** günlük doz 300 mg'ı geçmemeli, *** günlük doz 400 mg'ı geçmemeli.	

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hasta Grubu

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onamı alınan çalışmaya septoplasti operasyonu planlanan 18-65 yaş aralığında American Society of Anaesthesiology (ASA) değerlendirme skoru I-II olan 60 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, yazılı onamları alındı.

3.2.Çalışma Grupları

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı:

Grup İ: intravenöz tramadol grubu; Cerrahi bitiminden 30 dakika önce hastalara 1 mg.kg⁻¹ tramadol hidroklorür iv yapıldı.

Grup M: merocel infiltrasyon topikal tramadol grubu; cerrahi sonrası tampon yerleştirildikten sonra, her iki burun için 50 mg tramadol hidroklorür 4 cc serum fizyolojik karışımı (toplam 5 cc mayi) merocel® içine enjekte edildi.

3.3.Hasta Dışlama Kriterleri

Çalışma ilaçlarına karşı alerjik reaksiyonları olduğu bilinen hastalar, morbid obezler (BMI>35), uyku-apne sendromu olan hastalar, renal, hepatik, kardiyovasküler veya nöromusküler hastalığı, atrioventriküler iletim bozukluğu, kanama bozukluğu olan hastalar ve opioid veya analjezikleri kötüye kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4.Öykü

Tüm hastalar operasyon odasına alındıktan ve elektrokardiyogram (EKG), noninvaziv kan basıncı, oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyondan sonra; sol elden pembe branül ile damar yolu açıldı ve vücut ağırlıkları ve sıvı defisiti dikkate alınarak mayi infüzyonuna başlandı. Tüm hastalara 2.5 mg.kg⁻¹ propofol, 0.6 mg.kg⁻¹ roküronyum ve 1 µg.kg⁻¹ fentanil ile anestezi induksiyonu ve erkekler için 8,0-8,5, kadınlar için 7,0-7,5 numara tüp ile entübasyonu takiben % 6 desfluran anestezisi uygulandı. Anestezi induksiyonundan önce, entübasyondan sonra, operasyon süresince her 10 dakikada bir, ekstübasyondan önce ve sonra ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ ve end-tidal karbondioksit (ETCO₂) değerleri kaydedildi.

Eğer anestezi sırasında preoperatif değerlerin %20 üzerinde taşikardi gelişirse yetersiz anestezi olarak kabul edildi ve iv bolus 1 µg.kg⁻¹ fentanil uygulandı. Eğer 60 mmHg'nın altında hipotansiyon ve preoperatif değerlerin %20 altında kalp hızı değerleri ortaya çıkarsa hipotansiyon için iv 5 mg efedrin ve bradikardi için iv 0.5 mg atropin uygulandı.

Cerrahi sona erdiğinde desfluran idamesi sonlandırıldı. Cerrahi bitiminden 30 dakika önce Grup İ (intravenöz) hastalara 1mg.kg⁻¹ tramadol hidroklorür yapıldı. Grup M (merocel® infiltrasyon) hastalarına ise cerrahi sonrası tampon yerleştirildikten sonra, her iki burun için 50 mg tramadol hidroklorür 4 cc serum fizyolojik karışımı (toplam 5 cc mayi) merocel® içine enjekte edildi. Gerektiğinde nöromusküler blokaj neostigmin ve atropin ile reverse edildi ve hastalar ekstübe edildi. Alderete anestezi sonrası derlenme skoru (tablo 6) 9-10 olma zamanı

kaydedildi ve bu skora ulaştıktan sonra hasta ameliyathaneden çıkarıldı. Hastaların ağrıları Vizuel Analog Skala (VAS) (tablo 8) ile değerlendirildi.

Postoperatif bulantı kusma (tablo 7) ve titreme (yok/var) gibi yan etkiler ile ağrı ve eek analjezi ihtiyacı açısından hastalar 24 saat boyunca takip edildi. Ağrısı olan hastalara (VAS 3 ve üzeri) (tablo 8) 0.5 mg.kg⁻¹ tramadol hidroklorür iv, bulantı kusması olan hastalara ondansetron 4 mg iv yapıldı.

Tablo 6: Aldrete Anestezi Sonrası Derlenme Skoru (10 Puan: ideal, 8-9 Puan: güvenli, 7 Puan ve aşağısı: düşük ve tehlikeli)

Aktivite	Hasta dört ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	2
	Hasta iki ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	1
	Hasta ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettiremiyor	0
Solunum	Hasta derin soluyabiliyor veya öksürebiliyor	2
	Hasta aralıklı soluyor ve dispneik	1
	Hasta apneik	0
Dolaşım	Arter basıncı anestezi öncesi değerinin % 20' si kadar fazla	2
	Arter basıncı anestezi öncesi değerinin % 20 – 50' si kadar fazla	1
	Arter basıncı anestezi öncesi değerinin % 50' si kadar fazla	0
Şuur	Hasta uyanık	2
	Hasta sözlü uyarılarla uyandırılabilir	1
	Hasta uyarılara cevapsız	0
Renk	Pembe	2
	Solgun sarı	1
	Siyanotik	0

Tablo 7: 3 Puanlı Bulantı-Kusma Skalası

Durum	Skor
Bulantı kusma yok	0
Tedavi gerektirmeyen bulantı	1
Tedavi gerektiren şiddetli bulantı ve kusma	2

Tablo 8: Vizuel Analog Skala (VAS)

Durum	Skor
Ağrı yok	0-2
Hafif ağrı	3-4
Orta Şiddette ağrı	5-6
Şiddetli ağrı	7-8
Dayanılmaz ağrı	9-10

3.4 İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows paket programının 13 numaralı versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren sürekli deđiŐkenlerin analizinde student-t testi; normal dağılım göstermeyen sürekli deđiŐkenlerin analizinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kesikli deđiŐkenlerin analizinde ise ki-kare testi uygulandı.

Sonuçlar ortalama±standart sapma ($Ort \pm SS$), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Analiz sonuçlarına göre p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamız 18 ile 65 arasında değişmekte olan, 20'si kadın ve 40'ı erkek olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde uygulandı.

İ ve M gruplarının yaş, kilo, boy ortalamaları ile cinsiyet (p:0,584) ve ASA skorları (p:0,519) arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiş (tablo 9,10) olup olguların ortalama yaşı Grup İ için 29 ± 5 iken Grup M için 29 ± 6 , ortalama ağırlıkları Grup İ için 79 ± 14 kg iken Grup M için 81 ± 14 kg ve ortalama boyları Grup İ için 174 ± 9 cm iken Grup M için 175 ± 8 cm olarak görüldü.

Tablo 9: Hastalara Ait Demografik Veriler

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
Yaş (yıl)	29±5	29±6	0,668
Ağırlık (kg)	79±14	81±14	0,551
Boy (cm)	174±9	175±8	0,629

Tablo 10: Grupların Cinsiyet ve ASA skoru Dağılımı

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	Toplam (n:60)
E (n,%)	19 (63)	21 (70)	40 (67)
K (n,%)	11 (37)	9 (30)	20 (33)
I (n,%)	23 (77)	25 (83)	48 (80)
II (n,%)	7 (23)	5 (17)	12 (20)

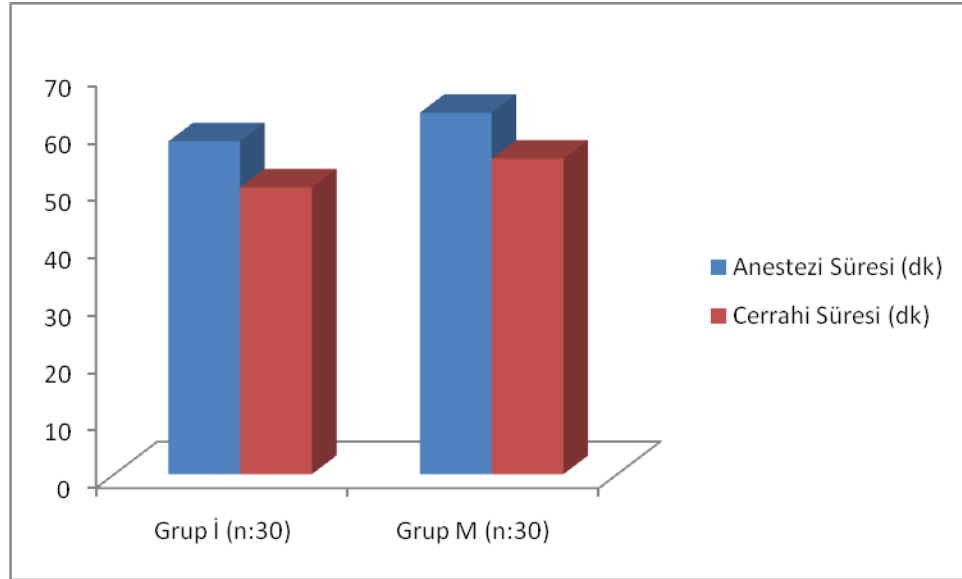
4.2.Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri

Gruplarda hastaların anestezi alma süreleri Grup İ için ortalama 58 dk ve Grup M için ortalama 63 dk iken operasyon süreleri Grup İ için ortalama 50dk ve Grup M için 55 dk olarak tespit edildi (tablo 11)(grafik 1).

Tablo 11: Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
Anestezi Süresi (dk)	58 (49-65)	63 (54-71)	0,473
Cerrahi Süresi (dk)	50 (44-60)	55 (45-61)	0,687

Grafik 1: Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri



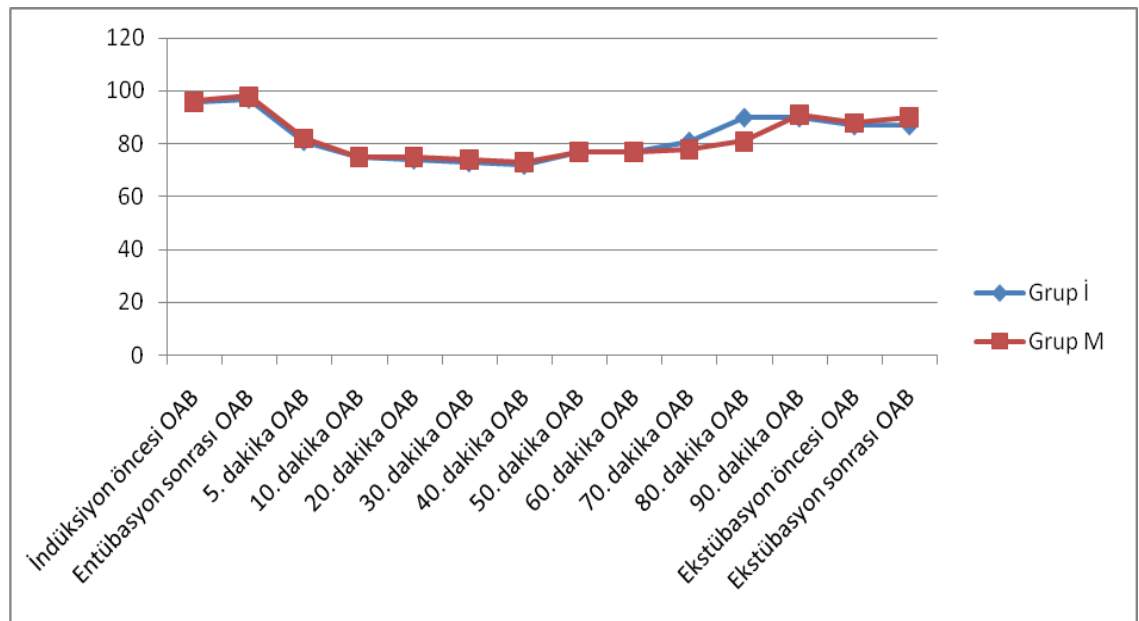
4.3.Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arteriyel Basıncı Sonuçları

Grupların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, 5. dakika, 10.dakika, 20.dakika, 30.dakika, 40.dakika, 50.dakika, 60.dakika, 70.dakika, 80.dakika, 90.dakika, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası ölçülen ortalama arter basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)(tablo 12)(grafik 2)

Tablo 12: Grupların Perioperatif Dönem OAB Değerleri

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
İndüksiyon öncesi OAB	96±11	96±10	0,971
Entübasyon sonrası OAB	97±17	98±16	0,727
5. dakika OAB	81±10	82±10	0,606
10. dakika OAB	75±12	75±11	0,983
20. dakika OAB	74±11	75±10	0,857
30. dakika OAB	73±10	74±10	0,928
40. dakika OAB	72±7	73±7	0,697
50. dakika OAB	77±14	77±13	0,940
60. dakika OAB	77±7	77±8	0,952
70. dakika OAB	81±8	78±9	0,546
80. dakika OAB	90±16	81±16	0,422
90. dakika OAB	90±15	91±21	0,954
Ekstübasyon öncesi OAB	87±13	88±13	0,715
Ekstübasyon sonrası OAB	87±15	90±14	0,464

Grafik 2: Grupların Perioperatif Dönem OAB Değerleri



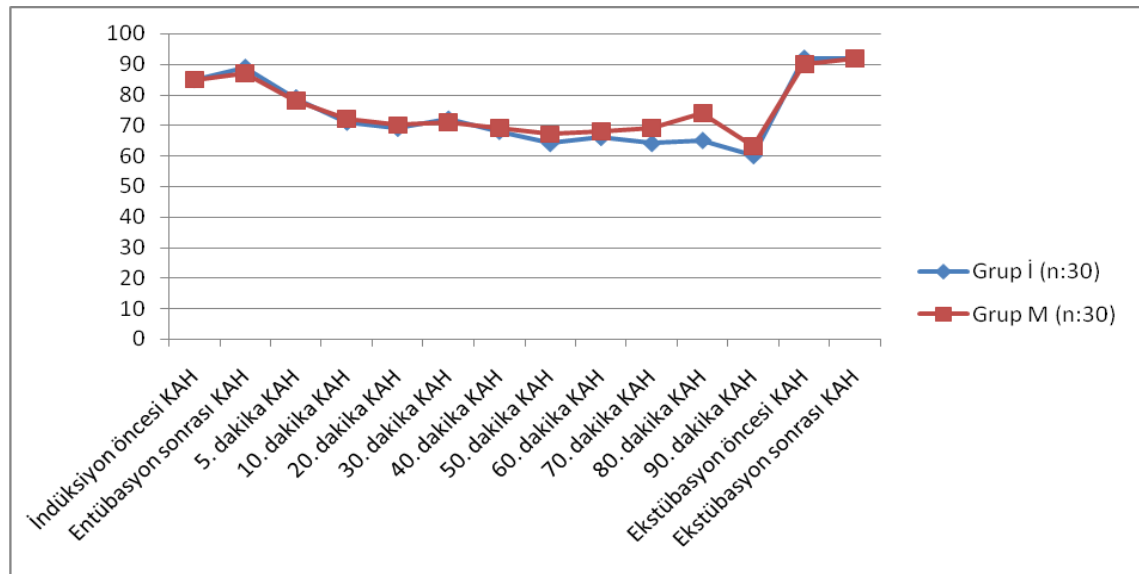
4.4. Grupların Perioperatif Dönem Kalp Atım Hızı Sonuçları

Grupların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, 5. dakika, 10. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika, 70. dakika, 80. dakika, 90. dakika, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası ölçülen kalp atım hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)(tablo 13)(grafik 3)

Tablo 13: Grupların Perioperatif Dönem KAH Değerleri

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
İndüksiyon öncesi KAH	85±17	85±17	0,877
Entübasyon sonrası KAH	89±14	87±13	0,512
5. dakika KAH	79±14	78±13	0,739
10. dakika KAH	71±11	72±10	0,632
20. dakika KAH	69±10	70±10	0,793
30. dakika KAH	72±9	71±9	0,738
40. dakika KAH	68±10	69±11	0,749
50. dakika KAH	64±6	67±10	0,329
60. dakika KAH	66±7	68±10	0,541
70. dakika KAH	64±10	69±13	0,468
80. dakika KAH	65±13	74±17	0,464
90. dakika KAH	60±5	63±3	0,556
Ekstübasyon öncesi KAH	92±10	90±11	0,487
Ekstübasyon sonrası KAH	92±12	92±12	0,975

Grafik 3: Grupların Perioperatif Dönem KAH Değerleri



4.5. Postoperatif Derlenme Skoru 9-10'a Ulaşma Süreleri

Grup İ de aldrate derlenme skoru 9-10'a ulaşma süresi ortalama 9 dk iken Grup M de ortalama 8 dk idi ve gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Postoperatif Derlenme Skoru 9-10'a ulaşma süreleri

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
Aldrate 9-10 Olma Zamanı (dk)	9 (5-10)	8 (6-10)	0,858

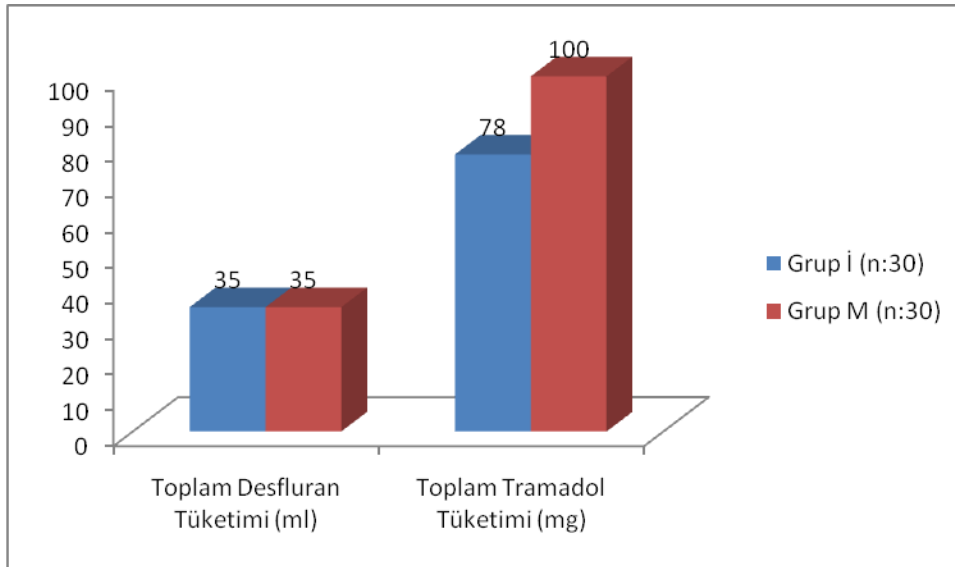
4.6. Postoperatif İlaç Tüketimi

Grup İ de ve Grup M de toplam desfluran tüketimi 35 ml olarak tespit edilirken Grup İ de tramadol tüketimi 78 mg iken Grup M de 100 mg idi. Her iki grup arasında toplam ilaç tüketimleri açısından istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (tablo 15) (grafik 4).

Tablo 15: Postoperatif İlaç Tüketimi

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
Toplam Desfluran Tüketimi (ml)	35 (30-40)	35 (30-40)	0,886
Toplam Tramadol Tüketimi (mg)	78 (69-93)	100 (100-100)	0

Grafik 4: Postoperatif İlaç Tüketimi



4.7.Postoperatif VAS Skorları

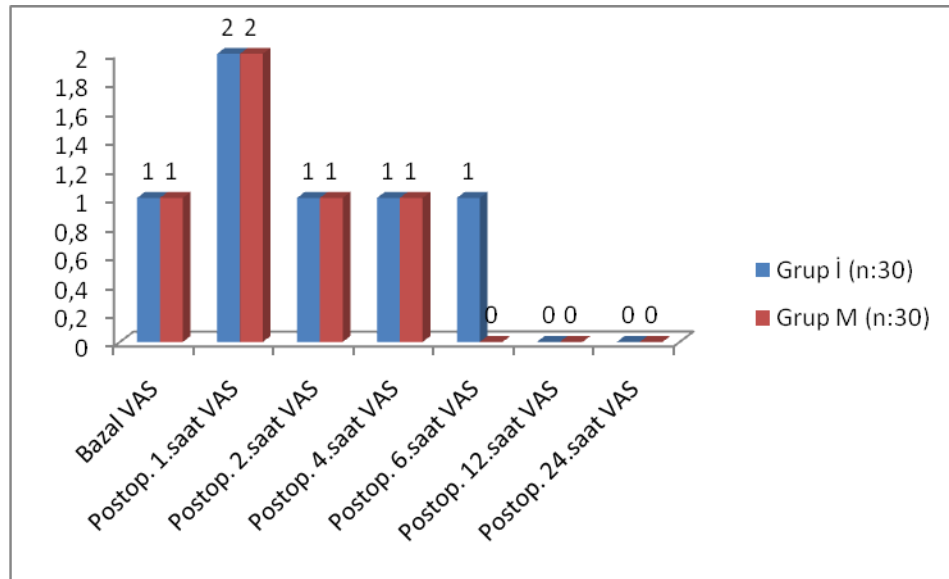
Grupların operasyon sonrası, postoperatif 1.saat, postoperatif 2.saat, postoperatif 4.saat, postoperatif 6.saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$)(tablo 16)(grafik 5).

Hastaların hiçbirinde postoperatif 12.saat ve Postoperatif 24.saatte ağrı görülmedi ve VAS skorları 0 olarak değerlendirildi.

Tablo 16: Postoperatif VAS Skorları

	Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	p değeri
Bazal VAS	1 (1-2)	1 (1-2)	0,289
1.saat VAS	2 (1-2)	2 (1-2)	0,543
2.saat VAS	1 (1-2)	1 (1-2)	0,559
4.saat VAS	1 (0-1)	1 (0-1)	0,657
6.saat VAS	1 (0-1)	0 (0-1)	0,608

Grafik 5: Postoperatif VAS Skorları



4.8. Postoperatif Bulantı Kusma Skorları

Grupların operasyon sonrası, postoperatif 1.saat, postoperatif 2.saat, postoperatif 4.saat, postoperatif 6.saat bulantı kusma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)(tablo 17).

Hastaların hiçbirinde postoperatif 12.saat ve Postoperatif 24.saatte bulantı kusma şikâyeti görülmedi.

Tablo 17: Postoperatif Bulantı Kusma Skorları

		Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	Toplam (n:60)
1.saat	0	5 (17)	4 (13)	9 (15)
	1	20 (66)	20 (67)	40 (67)
	2	5 (17)	6 (20)	11 (18)
2.saat	0	12 (40)	8 (27)	20 (33)
	1	15 (50)	19 (63)	34 (57)
	2	3 (10)	3 (10)	6 (10)
4.saat	0	21 (70)	20 (67)	41 (68)
	1	7 (23)	8 (27)	15 (25)
	2	2 (7)	2 (6)	4 (7)
6.saat	0	24 (80)	25 (83)	49 (82)
	1	6 (20)	5 (17)	11 (18)
	2	0	0	0

4.9.Postoperatif Titreme Değerlendirmesi

Gruplarda operasyon sonrası ve postoperatif 1. saat titreme eşit sayıda görüldü ve arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:1)(tablo 18).

Hastaların hiçbirinde postoperatif 2.saat, postoperatif 4.saat, postoperatif 6.saat, postoperatif 12.saat ve Postoperatif 24.saatte titreme görülmeydi.

Tablo 18: Postoperatif Titreme Değerlendirmesi

		Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	Toplam (n:60)
1.saat	Yok	24 (80)	24 (80)	48 (80)
titreme (n,%)	Var	6 (20)	6 (80)	12 (80)

4.10. Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirilmesi

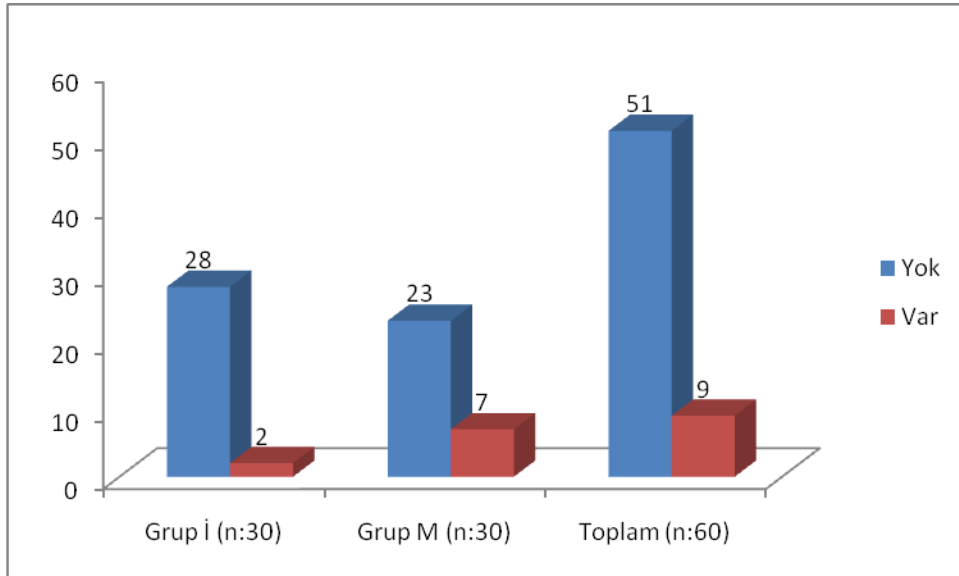
Gruplarda postoperatif ilk 24 saat içinde ek analjezi ihtiyacı karşılaştırıldığında Grup İ de 2 hasta, Grup M de ise 7 hastaya toplamda 9 hastaya ek medikasyon yapıldığı görülmektedir)(tablo 19)(grafik 6).

İ ve M gruplarının ek analjezi ihtiyacı bakımından aralarında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p:0,071)(tablo 19).

Tablo 19: Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirilmesi

		Grup İ (n:30)	Grup M (n:30)	Toplam (n:60)
Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı (n,%)	Yok	28 (93)	23 (77)	51 (85)
	Var	2 (7)	7 (23)	9 (15)

Grafik 6: Postoperatif Ek Analjezik İhtiyacı Değerlendirilmesi



5.TARTIŞMA

Postoperatif analjezi kontrolü için bir çok yeni ilaç ve teknikler geliştirilmesine rağmen (107-111) opere edilmiş çoğu hasta (%69) orta veya şiddetli postoperatif ağrıdan şikayet etmektedir (112). İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin birçoğunu önler, postoperatif komplikasyonların azalmasını sağlar (113). Yeterli postoperatif analjezi, hastanın erken mobilizasyonu sağlar ve bu gelişim, hasta memnuniyetini ve konforunu artıran en önemli faktörlerin başında gelmektedir.

İdeal postoperatif analjezi yönteminden beklenen; hızlı ve etkin bir şekilde ağrıyı gidermesi, düşük yan etki insidansının olması, major organ sistemlerine minimal derecede etki etmesi ve kullanılan diğer farmakolojik ajanlarla önemli bir etkileşime girmemesidir (114).

Opioidler, genel olarak orta ve şiddetli ağrıda tercih edilen analjezik ajanlar olmalarına rağmen bu grup ilaçlarda doza bağımlı olarak çeşitli istenmeyen yan etki ve olumsuz postoperatif sonuçlar görülebilmektedir (5-11). Opioidler ve türevleri, her zaman uygun hasta konforu sağlamaz ve kullanımları; bulantı-kusma, solunum depresyonu, konstipasyon, oddi sfinkter spazmı ve kaşıntı gibi istenmeyen etkilere sebep olabilmektedirler (8).

Tramadol hidroklorid, santral etkili, sentetik, zayıf etkili bir opioiddir (12) ve postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri tercih edilmektedir (77,78,79). Tramadol bir selektif mü reseptör agonisti olmasının yanı sıra alfa-2 reseptör agonistleri gibi noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe eder

(13) ve bu etkisiyle lokal anestezi gibi davranırlar. Tramadolun aksiyon potansiyeli iletiminin inhibisyonu yoluyla iletim blokları oluşturduğu in vivo ve in vitro birçok araştırmada gosterilmiştir (115, 116). Klinikte bu etkisiyle alakalı olarak birçok çalışma yapılmıştır (17-19).

Jou ve arkadaşları (15), tramadolun, voltaj bağımlı sodyum kanallarına etki ederek aksonal blokajda motor ve sensoryel sinirlere etkisinin lidokaine benzer şekilde olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Mert ve arkadaşları (16), tramadol ve lidokainin etki mekanizmalarının farklı olduğunu, tramadolun etkisiyle kalsiyum konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Pang ve arkadaşları (20), %5 tramadol ve %1 lidokainin intradermal enjeksiyonu sonrası pinprick testi, dokunma ve soğuk testleri sonuçlarının benzer olduğunu açıklamışlardır.

Kapral ve arkadaşları (117), brakial aksiller pleksus blokajı uygulamasında mepivakaine eklenen 100 mg tramadolun nörosensöriyel blok süresini uzattığını rapor etmişler ve brakiyal pleksus blokajında, tramadolun, lokal anestezi ajanlara adjuvant olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir

Kürşad ve arkadaşları (118), artroskopi operasyonu sonrası postoperatif analjezi amacıyla intraartiküler 50 mg tramadol, 5 mg morfin ve salini 20 ml sabit volümde uygulayarak karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada, intraartiküler uygulanan morfin ile tramadolun, tek başına kullanılan salinden daha etkin olduğunu, 50 mg tramadol ile 5 mg morfinin intraartiküler uygulanan dozlarının postoperatif analjezide eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.

Akbay B. K. ve arkadaşları (21), yaşları 4-15 arasında değişen ASA I-II 40 çocukta tonsillektomi operasyonu sonrası infiltratif tramadolun postoperatif ağrıya etkisini araştırdıkları ve 2 mg.kg⁻¹ tramadola ilave 10 ml salin uygulanan tramadol grubu ile sadece 10 ml salin uygulanan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışma sonucunda, postoperatif 21. saat sonunda ve postoperatif 7 gün boyunca tramadol grubunda daha az ağrı gözlemlenmişler ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Atef ve Fawaz (22), tonsillektomi geçiren çocuk hastalarda tramadolun lokal anestetik etkisini araştırmak için planladıkları çalışmada; 40 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlar, bir gruba 2 mg.kg⁻¹ tramadol ve 3 ml salini tonsiler bölge submukozasına enjekte ederken diğer gruba sadece 3 ml salin uygulamışlar, tramadol yapılan grupta ağrı insidansının %20 düşük olduğunu gözlemlemiş fakat analjezi süresinin 4 saatle sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.

Altunkaya ve arkadaşları (23), kutanöz lezyonların eksizyonunda intradermal uygulanan tramadol ve %2 prilokaini karşılaştırmışlar ve lokal anestetik özelliklerini benzer bulmuşlardır. Yaptıkları başka bir çalışmada (24) ise lipom eksizyonu ve skar revizyonu gibi minör cerrahi geçiren 40 hastayı iki gruba ayıtmışlar, bir gruba 2 mg.kg⁻¹ tramadol, diğer gruba ise 1 mg.kg⁻¹ lidokain subkutan yolla uygulamış ve postoperatif dönemde ilk analjezik medikasyon zamanının tramadol grubunda daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

Burun operasyonlarından sonra kanamayı ve oluşabilecek hematomu önlemek amacıyla kullanılan tamponlar arasında yer alan merocel® kuru olarak burun içine yerleştirildikten sonra salin ile şişirilir. Geçmişte merocel ve ağrı hakkında yapılan

çalışmaların çoğu tampon çekilirken oluşacak ağrıyı engellemeyi amaçlamıştır. Bunlardan; Durvasula ve arkadaşları (119), merocel® içine lidokain ; Yilmazer ve arkadaşları (120), oral diflunisal; Yılmaz ve arkadaşları (121), yine tek taraflı merocel® içine lidokain uygulayarak tampon çekilmesi esnasında oluşan ağrıyı değerlendiren çalışmalardan bazılarıdır.

Karaman ve arkadaşlarının (110), 143 hasta üzerinde, septoplasti sonrası merocel® yerleştirilen olgularda postoperatif ağrı kontrolü ve hemoraji açısından tampon içine sıkılan lidokaine eklenmiş adrenalin, bupivakain ve ropivakainin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, bupivakain ve lidokaine eklenmiş adrenalinin arasında fark olmadığı, ropivakainin bu ilaçlara oranla daha az ağrı kontrolü yaptığı sonucuna varmışlardır.

Biz de yaptığımız bu çalışmayla, septoplasti operasyonu sonrası postoperatif ağrı kontrolü için merocel® tampon içine emdirilen tramadol serum fizyolojik karışımının etkinliğini intravenöz kullanılan tramadol ile karşılaştırarak göstermeyi amaçladık. Yaptığımız bu çalışma septoplasti sonrası nazal tampon içine opioid enjekte edilerek postoperatif ağrı kontrolü amaçlanan ilk çalışmadır.

60 hasta üzerinde iki grupta yaptığımız çalışmada grup içi ve gruplar arası demografik veriler ve ASA skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca gruplar arasında operasyon ve anestezi süreleri bakımından da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Perioperatif dönemde ortalama arter basınç ve kalp atım hızı değerleri, indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, 5.dakika ve 10.dakikadan 90.dakikaya kadar 10 dakikada

bir, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası ölçüldü. Değerlerin değişimleri yönünden grupların kendi içerisinde oldukça farklı değerlere ulaşılırken grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak herhangi bir farklılık görülmedi. Grup içi değişikliklerin her hastanın anesteziye kullanılan ilaca verdiği cevabın farklı olabileceğine ve hastadan hastaya değişen anestezi derinliğine bağlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde optimal değerlerin dışında hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi gelişmediği için ek medikasyona ihtiyaç duyulmadı. Yine çalışmada yer alan hastaların hiçbirinde normal sınırların dışına çıkan SpO₂ ve ETCO₂ değerlerine rastlanılmadı.

Geçmişte yapılan birçok postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda, tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı ve daha az sedasyona yol açtığı belirtilmiştir (122). Çalışmamızda postoperatif dönemde hastaların derlenme sürecini değerlendirmede sık kullanılan Aldrate derlenme skoru kullanıldı ve hastaların bu değerlendirmede 9-10 puana ulaşma zamanlarını ölçüldü. Sistemik dolaşıma katıldığı için ve olası sedatif özelliğinden dolayı intravenöz tramadol uygulanan grupta derlenme süresinin fazla olmasını beklerken Grup İ de Aldrate derlenme skoru 9-10'a ulaşma süresi ortalama 9 dk iken Grup M de bu süre ortalama 8 dk olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı.

Yine her iki grubun anestezi süreleri ortalama 58 dakika ve 63 dakika gibi birbirine yakın değerler olduğu için gruplar arası toplam desfluran tüketimi bakımından istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Hastalara uygulanan analjezi tramadolle sağlandı. Grup İ de tramadol miktarı ortalama 79 mg iken Grup M de bu miktar 100 mg idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılık tespit edilememiştir. Tramadolun merocel® içerisinde emilimi hakkında yeterli veri olmaması sonucunda bu grupta kullanılan ilaç dozunu belirlemek konusundaki sıkıntı, bu parametrede Grup M deki her hastaya rutin 100 mg tramadol kullanılması ile çalışmamızın kısıtlayıcı yönü olmuştur.

Ağrının şiddetini ve yoğunluğunu tanımlamak için; kullanımının kolay olması, geçerliliği ve güvenilirliği nedeniyle VAS skorlaması, sık kullanılan bir yöntem olmuştur (74). VAS skorunun 4'ün altında olması kabul edilebilir bir analjezi düzeyidir. Bu çalışmada, hastaların postoperatif ağrı düzeylerini ve analjezik ihtiyaçlarını belirlemede VAS skoru kullanıldı. VAS skoru değerleri 3 ve daha düşük olan hastaların ek analjezik ihtiyacı olmazken 4 ve üzerine intravenöz yolla tramadol uygulamak kaydıyla ek analjezi uygulandı. Atef ve Fawaz (22), tonsillektomi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, tramadol yapılan grupta ağrı insidansının %20 düşük olduğunu gözlemlemiş fakat analjezi süresinin 4 saatle sınırlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda grupların operasyon sonrası, postoperatif 1.saat, postoperatif 2.saat, postoperatif 4.saat, postoperatif 6.saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup İ de %93 hastada ek analjezi gerekmez iken Grup M de bu oran %77 olarak ölçüldü. Grup İ ile M arasındaki bu fark sistemik olarak verilen tramadolun santral etkisinin de olmasına bağlandı. Ek analjezi ihtiyacı bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Hastaların hiçbirinde postoperatif 12.saat ve Postoperatif 24.saatte ağrı görülmedi ve VAS skorları 0 olarak değerlendirildi.

Postoperatif dönemde hasta memnuniyetini etkileyen en önemli faktörlerden biri postoperatif ağrının dışında bulantı ve kusmadır. Postoperatif dönemde görülen bulantı ve kusmanın yaygın sebeplerinden biri de opioid türevi olan ilaçların kullanılmasıdır (8). Çalışmamızda yer alan gruplardan Grup İ de postoperatif 1. saatte 20, postoperatif 2. saatte 15, postoperatif 4. saatte 7 ve postoperatif 6. saatte 6 hastada bulantı, postoperatif 1. saatte 5, postoperatif 2. saatte 3, postoperatif 4. saatte 2 hastada şiddetli bulantı ve kusma görülürken Grup M de postoperatif 1. saatte 20, postoperatif 2. saatte 19, postoperatif 4. saatte 8 ve postoperatif 6. saatte 5 hastada bulantı, postoperatif 1. saatte 6, postoperatif 2. saatte 3, postoperatif 4. saatte 2 hastada şiddetli bulantı ve kusma tespit edildi. Her iki grupta da Postoperatif 6. saat sonrasında kusma gözlenmedi. Gruplar arası bu benzerlik, septoplasti operasyonu sonucunda farenkse doğru gelen kanın yutulması sonucunda bulantı ve kusmanın oluşmasına bağlandı. Bulantı ve kusma bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Çalışmada bakılan bir diğer parametre postoperatif dönemde titremeydi. Gruplarda sadece operasyon sonrası ve postoperatif 1. saatte titreme tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Operasyon odasının ve infüze edilen mayinin soğukluğuna bağlandı.

6.SONUÇ

Sonuç olarak tramadolün periferik sinirlere etkisinin araştırıldığı geçmişteki çalışmalara (15-24) ek olarak bizim çalışmamızda da nazal yoldan periferik sinirlerin bloke olduğu ve noisepsiyon engellenerek konforlu bir postoperatif analjezi sağlamanın yanı sıra etkinliğinin ve yan etki profilinin intravenöz uygulamadan farksız olduğu gösterilmiştir. Böylece sistemik uygulama ve ek başka bir analjezi sağlama gereği olmaması nedeniyle olası yan etkilerinden kaçınarak, tramadolün septoplasti operasyonunda topikal yoldan kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1.**Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash P G, Culler B F, Stoelting R K. Clinical Anesthesia. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, 1995; 1547-1577.
- 2.**Cousins M. Acute and postoperative pain. In:Wall P.D.,Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed, NewYork:Livingstone Inc.1994; 357-385.
- 3.**Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
- 4.**Collier CE. Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. Manuel of post Anesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company, 1992; 195-211.
- 5.**Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 145-150.
- 6.**Sweneeney C, Bruera E. Opioidler. Melzack R, Wall P (editörler) (çeviri ed: Erdine S.). Ağrı tedavisi el kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 377-397.
- 7.**Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. BMJ 2003; 326: 635-639.
- 8.**Erdine S. Opioid analjezikler. Erdine S (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 494-510.
- 9.**Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 916-994.
- 10.**Rasor J, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. JAOA 2005; 105: 2-7.
- 11.**Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. JAOA 2002; 102: 15-20.
- 12.**Raffa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. Pain-Current Understanding, Emerging

Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, 2003;731-742.

13.Raffa RB, Friderichs E,Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JI. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;260(1):275-285.

14.Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998; 5;155-182.

15.Jou IM, Chu KS, Chen HH, Chang PJ, Tsai YC. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. *Anesth&Analg*. 2003;96:783-8.

16.Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *Euro J of Pharmacology*. 2002;439:77-81.

17.Mert T, Gunes Y, Gunay I. local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. *Euro J of Pharmacology*. 2007;558:68-72.

18.Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I, Polat S. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. *Euro J of Pharmacology*. 2006;543:54-62.

19.Gunes Y, Mert T, Dağlıoğlu YK, Özbek H, Gunay I, Ozcengiz D, Işık G. Deneysel siyatik sinir hasarının rejenerasyonunda tramadolün etkisi. *Ağrı*. 2005;17:1.

20.Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metocopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:580-583.

21.Akbay BK, Yıldızbas S, Guclu E, Yilmaz S, Iskender A, Ozturk O. Analgesic efficacy of topical tramadol in the control of postoperative pain in children after tonsillectomy. *J Anesth*. 2010;24:705-708.

- 22.**Atef A, Fawaz AA. Peritonsillar infiltration with tramadol improves pediatric tonsillectomy pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:571-574.
- 23.**Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *BJ of Anaesth.* 2003;90(3):320-2
- 24.**Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, Babuccu O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth&Analg.* 2004;99:1461-4.
- 25.**Beeson WH: The Nazal Septum. *Otolaryngol Clin North Am* 1987,20:743-767.
- 26.**Oneal RM, Beil RJ, Schlesinger J: Surgical Anatomy of the nose. *Clin Plast Surg* 1996, 23:195-222.
- 27.**Zingaro EA, Falces E: Aesthetic anatomy of the non-caucasian nose. *Plast Surg Clin* 1987,14:749-765.
- 28.**Geurkink N, Nasal Anatomy, Physiology and Function. *J Allergy Clin Immunol* 1983,72:123-128.
- 29.**Ritter FN: The vasculature of the nose. *Ann otol rhinol laryngol* 1970,79:468-474.
- 30.**Burger GC, menick FJ: nasal support and lining: the marriage of beauty and blood supply. *Plast reconstr surg* 1989, 84:189-202.
- 31.**Kubilay U. Septoplasti Operasyonu Uygulanmış Hastalarda Postoperatif Dönemde Göz Kültürü Değişiklikleri. SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Kulak Burun Boğaz Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
- 32.**Brain D. The nasal septum. In: Kerr AG, ed. *Scott-Brown's Otolaryngology.* Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997; 4(11): 1-27.
- 33.**Katircioğlu OS. Estetik Septorinoplasti. İstanbul Nobel, 1997; 32-37.

- 34.**Fjermedal O, Saunte C, Pederson S. Septoplasty and/or submucous resection g J Laryngol Otol 1988; 102: 796-798.
- 35.**Edwards N. Rational surgery of the nasal septum. J Laryngol Otol 1975; 89(9): 875-897.
- 36.**Donald PJ. Posoperative care of the rhinoplasty patient. Otolaryngol Clin North Am 1975; 8(3): 797-806.
- 37.**Micaela M., Buckley T., Brogden N.R., Drugs, Focus on ketorolac. London, 1990; 39:86-109.
- 38.**Keskin A., Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı, 2004; 16(2):42-43.
- 39.**Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. Melzack R, Wall P (editörler) (çeviri ed: Erdine S.). Ağrı tedavisi el kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 13-31.
- 40.**Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrı ölçümü. Kanner R (editör) (çeviri ed: Özyalçın S.). Ağrının sırları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 26-36.
- 41.**Önal A. Ağrı. Önal A (editör). Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1-31.
- 42.**Erdine S., Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul, 2003; 33-47-261.
- 43.**Kenny G, The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Anaesth. 1991: 4;568-570
- 44.**Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20.
- 45.**Koltka AK, Özyalçın NS. Postoperatif ağrı fizyolojisi ve stres yanıt. In: Yucel A (e). Postoperatif analjezi. 1. basım, İstanbul; Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti, 2004: 7-18.
- 46.**Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. baskı İstanbul Logos Yayıncılık 2004: 851-855
- 47.**Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980; 80:3-9.

- 48.**Kayhan Z., Ağrı, Klinik Anestezi (2. Baskı), İstanbul, Logos Yayıncılık 1997; 759-787
- 49.**Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık, 1997: 5-19.
- 50.**Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
- 51.**Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed. St Louis: Mosby Inc, 2000; 107-45.
- 52.**Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), Pharmacological approaches to the treatment of pain. Seattle: IASPPress, 1994; 173-87.
- 53.**Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (eds). Pharmacological approaches to the Treatment of Pain. Seattle: IASP Press, 1994; 61-84.
- 54.**Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP(ed). Practical Management of Pain, 3 ed., Missouri: Mosby Inc.2000:117-45.
- 55.**Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. Lancet, 1999; 353: 1607-1609.
- 56.**Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In:Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey:Prentice-Hall International, Inc., 1996: 274-316.
- 57.**Merskey HM, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2 ed., Seattle: IASPPress,1994: 211-8.
- 58.**Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000:20.
- 59.**Özcengiz D, Özbek H. Anestezi El Kitabı, 1.Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti,1998.

- 60.**Morgan EG, Mikhail SM. Clinical Anaesthesiology. Second Edition. Appleton and Lange. 1996.
- 61.**Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., 1993; 485-518.
- 62.**Wall PD, Melzac R. Acute and Postoperative Pain. 3th Ed.,London: Churchill Livingstone Inc., 1994; 361-385.
- 63.**Munglani R, Hunt S, Jones J. The spinal cord and chronic pain. Anaesthesia; 1996;12; 53-56.
- 64.**Erdine S., Yücel A., Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. Ağrı 2004; ek.14:4.
- 65.**Lök V: Meniskal patolojilerin tedavisinde tarihsel gelişim ve güncel durum. Acta Orthop Traum Turc. 1997; 5:389.
- 66.**Margaret R. Byers John J. Bonica Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity Bonica's Management Of Pain (ed) Loeser J.D., Stephen H, Butler Cr, Chapman D, Turk C Lippincott Williams Wilkins 2000: 513-515
- 67.**Hanania M. Postopertif ağrı tedavisi. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sınırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p: 123-129.
- 68.**Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 91-111.
- 69.**Yoshiya S, Kurosaka M. et al. Knee Arthroscopy Using Local Anesthetic. Arthroscopy, 1988: 4;86-89.
- 70.**Gerber H, Censier K.et al. Intraaricular Absorbtion of Bupivacaine During Arthroscopy Comparison of 0,25 %, 0,5 %, 0,75 % Solution. Anesthesiology (Abs) , 1985: 217
- 71.**Cowan A, Vasthare US et al. Farmacological Profile of IC 204448, a Peripherally Acting, Kappa- Selective Opioid Agonist. Anesthesiology (Abs), 1995: 875.

- 72.**Gracely RH. Methods of Testing Pain Mechanisms In Normal Man. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook Of Pain, Singapore: Churchill Livingstone, 1989:257.
- 73.**Alexander JI, Hill RG. Pain, The Size and Measure of the Problem, Postoperative Pain Control. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Boston,1987; 6
- 74.**Read BL. Acute Postoperative Pain. Miller D. Anesthesia, 4th Ed, United States of America, Churchill Livingstone inc. 1994; 2327 – 2344.
- 75.**Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. The AAPS Journal 2005; 7: 587-591.
- 76.**Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. JPET 1999;289:607-624.
- 77.**Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk assesment of tramadol in the management of pain. Drug Saf, 1996; 15(1): 8-29.
- 78.**Lehmann KA. Tramadol in acute pain. Drugs, 1997; 53(2): 25-33
- 79.**Schug SA. Tramadol in acute pain. Acute Pain, 2003; 5:1
- 80.**Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther. 1993;267:331-340.
- 81.**Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. J Anal Toxicol. 1997;21:529-537.
- 82.**Dayer P., Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. Drugs. 1997;53:18-24.
- 83.**Kabel JS, van Puijenbroek EP. Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:754-757.

- 84.**Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E: Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research*. 1986;36:1278-1283.
- 85.**Liao S, Hill JF, Nayak RK. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Research*. 1992;9:308.
- 86.**Duthie DJR: Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81:51-57
- 87.**Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1994;47:3-7
- 88.**Tegeder J, Lotsch J, Gisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease, *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:17-40.
- 89.**Shipton EA. Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care*. 2000;28: 363-374
- 90.**Leeder JS, Keorns GL. Pharmacogenetics in pediatric. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:55-77.
- 91.**Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years a pilot study. *Anesth Prog*. 2002;49:109-112.
- 92.**Cossmann M, Wilsmann KM. Treatment of Prolonged Pain. Assessment of the efficacy and safety of repeated administration of tramadol (Tramal). *MMW*. 1987;129:851-854
- 93.**Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH. Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology*. 1986;90:1647.
- 94.**Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg*. 1992;74:510-514.

- 95.**Tryba M, Zenz M. Wirksamkeit und nebenwirkungen von opioiden und alpha-Adrenorezeptoragnisten in der therapie postoperativer schmerzen. Schmerz. 1992;6:182-191.
- 96.**Barnung S.K, Treschow M, Borgbter FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. Pain. 1999;71:111-112.
- 97.**Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F: Postopertive Analgesie mitTramadol und Metamizol: kontinuierliche Infusion versus PCA. Der Anaesthesist. 2003;52:33-41.
- 98.**Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. Br J Pharmacol. 2003;139: 741-748.
- 99.**Meyboom RH, Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Van Puijenbroek EP. Bladder dysfunction during the use of tramadol. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999;8:63-64.
- 100.**Bady IW. Tramadol and seizures. Med. J. Aust. 2005;182: 595-596.
- 101.**Budd K, Langford R. Tramadol revisited. Editorial II. Br J Anaest. 1999;82:493-495.
- 102.**Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. Pain. 1997;72:325-330.
- 103.**Blumstein H, Gorevic PD. Rheumatologic illnesses: treatment strategies for older adults. Geriatrics. 2005;60:28-35.
- 104.**Carrig B: Tramadol HCL. Clin Toxicol. 1997;20:2.
- 105.**FDA Committee. FDC Reports (Pink Sheet). Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology. 1998;60:4-5.
- 106.**Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, et al. The comparison of tramadol and morphine by subcutaneous PCA. Can J Anaesth. 1998;45:435-442.

- 107.**Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Bozdogan N, Ozer C, Donmez A, Arslan G. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen and dipyrrone. *J of Clin Anesth.* 2008;20:103-108.
- 108.**Kurkcuoglu SS, Genc S, Tuncel U, Inancli HM, Guven DG, Yazici AC. Pain Reducing Effect of Parenteral Paracetamol and Diclofenac After Septoplasty. *Duzce Medical Journal.* 2010;12(2):42-7.
- 109.**Onal SA, Keles E, Toprak GC, Demirel I, Alpay C, Avci L. Preliminary Findings for Preemptive Analgesia with Inhaled Morphine: Efficacy in Septoplasty and Septorhinoplasty Cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2006;135:85-9.
- 110.**Karaman E, Gungor G, Alimoglu Y, Kilic E, Tarakci E, Bozkurt P, Enver O. The Effect of Lidocaine, Bupivacaine and Ropivacaine in Nasal Packs on Pain and Hemorrhage After Septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* DOI 10.1007/s00405-010-1432-7.
- 111.**Artukoglu F, Celebi N, Canbay O, Celiker V, Aypar U. Septoplasti Cerrahisinde Lornoksikam ve Tramadolün Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34(6):377-385.
- 112.**Sahni N, Anand LK, Gombar KK, Gombar S. Effect of intraoperative depth of anesthesia on postoperative pain and analgesic requirement: A randomized prospective observer blinded study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27(4):500-505.
- 113.**Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional Administration of Intravenous or Subcutaneous Infiltration of Low-dose Ketamine Suppresses Postoperative Pain after Appendectomy. *Journal of Pain Research.* 2012;5: 1-6.
- 114.**Raymond S. Sinatra, MD. et al. Efficacy and Safety of Single and Repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 822-31.

- 115.**Erdine S. Postoperatif Analjezi Yöntemleri. Ağrı Kitabı. Ed.Erdine S. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:156.
- 116.**Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal pain. In: Raj PP, editor. Practical management of pain. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000:618-29.
- 117.**Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, Lehofer F. Tramadol Added to Mepivakaine Prolongs to Duration of an Axillary Brachial Plexus Blockade. *Anesth&Analg.* 1999;88:853-6.
- 118.**Kürşad H, Karsan O, Yüksek MŞ, Atalay C, Uslu S: The comparison of postoperative analgesic efficacy of intra-articular morphine and intra-articular tramadol. *Ağrı Dergisi* 1998; 6:212-215.
- 119.**Durvasula VSP, Brewis C, Syeda F, Leong P. Lignocaine as a Topical Analgesia for Postoperative Nasal Pack Removal: a Prospective, Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *The Jour of Laryngology&Otology.* 2005;119:345-351.
- 120.**Yilmazer C, Sener M, Yilmaz I, Erkan AN, Cagici CA, Donmez A, Arslan G, Ozluoglu LN. Pre-emptive analgesia for removal of nasal packing: a double blind placebo controlled study. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34:471-475.
- 121.**Yilmaz YF, Ozlugedik S, Titiz A, Tuncay A, Unal A. Septoplasti sonrası tampon çekilmesi esnasında tampon içine lidokain infiltrasyonunun oluşan ağrı üzerine etkisi. *KBB-Forum.* 2008;7(1):6-8. www.KBB-Forum.net.
- 122.**Bloch MB, Dyer RA, Heijke SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled comparison with ep,dural morphine. *Anesth&Analg.* 2002;94:523-8.