

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

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**  
**PROF. DR. ŞEREF OTELCİOĞLU**

**İNTRAOPERATİF OLARAK UYGULANAN**  
**TRAMADOL VE KETAMİNİN TONSİLLEKTOMİ**  
**UYGULANAN HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI**  
**ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ÇİĞDEM SİZER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. JALE BENGİ ÇELİK**

**KONYA-2010**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Ağrının Tanımı.....	2
2.2.Ağrının Sınıflaması.....	2
2.3.Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi.....	4
2.3.1.NMDA Reseptörlerinin Ağrıdaki Rollerini.....	5
2.4.Postoperatif Ağrı.....	6
2.5.Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçülmesi.....	8
2.6.Ketamin.....	9
2.6.1.Kimyasal özellikleri.....	9
2.6.2.Farmakokinetik özellikleri.....	10
2.6.3.Metabolizması.....	10
2.6.4.Etki mekanizması.....	10
2.6.5.Organ sistemleri üzerine etkileri.....	11
2.6.6.Klinik kullanımı.....	12
2.6.7.Doz ve uygulama.....	13
2.6.8.Kontrendikasyonları.....	14
2.6.9.İlaç etkileşimleri.....	14
2.7.Tramadol.....	14
2.7.1.Farmakokinetik özellikleri.....	14
2.7.2.Etki mekanizması.....	15
2.7.3.Terapötik etkinlik.....	16
2.7.4.Yan etkileri.....	17
2.7.5.Organ sistemleri üzerine etkileri.....	18
2.7.6. İlaç etkileşimleri.....	18
2.7.7. Kontrendikasyonları.....	18
2.7.8.Dozu ve kullanım şekli.....	18
2.8.Parasetamol.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6. ÖZET.....	34
7. SUMMARY.....	35
8. KAYNAKLAR.....	36
9. TEŞEKKÜR.....	42

## KISALTMALAR

<b>ASA</b>	:	American Society of Anesthesiologists
<b>CGRP</b>	:	Calcitonin Gene Related Peptid
<b>CHEOPS</b>	:	Children's Hospital of Eastern Ontorio Pain Scale
<b>COX</b>	:	Siklooksijenaz
<b>δ</b>	:	Delta
<b>DAB</b>	:	Diyastolik Kan Basıncı
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	:	End-Tidal Karbondioksit
<b>GABA</b>	:	Gama Amino Bütirik Asit
<b>IASP</b>	:	International Association for the Study of Pain
<b>iv</b>	:	İntravenöz
<b>im</b>	:	İntramusküler
<b>κ</b>	:	Kappa
<b>KAH</b>	:	Kalp Atım Hızı
<b>KVS</b>	:	Kardiyovasküler Sistem
<b>μ</b>	:	Mü
<b>M<sub>1</sub></b>	:	0-desmetil tramadol
<b>MAO</b>	:	Monoamin Oksidaz
<b>n</b>	:	Hasta Sayısı
<b>NMDA</b>	:	N-metil-D-aspartat
<b>NRS</b>	:	Numering Raiting Skala
<b>NSAİİ</b>	:	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
<b>OAB</b>	:	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
<b>po</b>	:	Peroral
<b>RAE</b>	:	Ring-Adair-Elwyn
<b>RAS</b>	:	Retiküler Aktive edici Sistem
<b>SAB</b>	:	Sistolik Arteriyel Kan Basıncı
<b>SF</b>	:	Serum Fizyolojik
<b>SpO<sub>2</sub></b>	:	Periferik Oksijen Satürasyonu
<b>SS</b>	:	Standart Sapma
<b>SSS</b>	:	Santral Sinir Sistemi
<b>STS</b>	:	Spinotalamik Sistem
<b>TARD</b>	:	Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
<b>5-HT</b>	:	5-Hidroksitriptamin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tonsillektomi, Kulak Burun Boğaz ameliyathanesinde en sık yapılan operasyonlardan biridir. Tekrarlayan tonsillit, peritonsiller apse ve obstrüktif hipertrofi en sık rastlanan tonsillektomi endikasyonlarıdır. Tonsillektomi sonrasında ağrı, kanama, tonsil lojunda enfeksiyon, kulak ağrısı, yutma güçlüğü, ses ve konuşma bozukluğu sıklıkla görülen yakınmalardır (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklindedir. Şiddeti kişisel farklılıklar gösterse de postoperatif ağrı korku ve anksiyete kaynağıdır. Yeterince tedavi edilmemiş postoperatif ağrı özellikle çocukluk çağında anlamlı morbiditeye yol açar. Daha önce cerrahi girişim uygulanan ve eski ağrı deneyimi olan çocuklar, sonraki dönemlerde hekimler tarafından yapılan en minör işlemlerde bile şiddetli ağrı ve anksiyete hissederler. Postoperatif ağrı yalnızca korku ve anksiyete yaratmaz aynı zamanda solunum gayretini sınırlar ve pulmoner komplikasyonlar için predispozan rol oynar. Çocukluk çağında sıklıkla uygulanan operasyonlardan olan tonsillektomi sonrası, erken postoperatif dönemde hastaların çoğunda ciddi ağrı olmakta ve analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır.

Operasyon sonrası ağrı tedavisinde amaç; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, artan sempato-adrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilecek komplikasyonlara engel olarak mortalite ve morbiditeyi engellemek, hastanın erken mobilizasyonunu sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltıp, tedaviyi ekonomik kılmak olmalıdır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, tonsillektomi veya adenotonsillektomi operasyonlarında intraoperatif olarak verilen ketamin ve tramadolün postoperatif analjezik ihtiyacına etkilerini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı (pain), Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güç bir kavramdır. Yıllar boyunca bilim insanları tarafından yapılan değişik tanımlardan sonra günümüzde, International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından yapılmış olan tanım, en fazla kabul gören ağrı tanımı olmuştur. IASP'e göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, emosyonel veya sensoriyel hoş olmayan bir duygudur (2).

Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyu değil, algıdır ve duysal (sensoriyel), duygusal (emosyonel) ve bilişsel bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenler ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasını (duysal), motivasyonel değişiklikler ve nahoşluk hissi duyulmasını (duygusal), ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasını (bilişsel) sağlar (3). Ağrının temelinde doku harabiyeti veya patolojik değişiklikler yatmasına rağmen bunlar olmadan da ağrı hissinden bahsedilebilir. Bu durum ağrının emosyonel yönünün önemini göstermektedir (4). Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrılı durum iki komponentten oluşur:

1. Ağrının duyulması ve algılanması (ağrının duysal ve kognitif komponenti).
2. Ağrıya karşı reaksiyon (ağrının affektif komponenti). Bu komponent endişe, anksiyete, korku, panik ve otonom sinir sistemiyle ilgilidir. Bu nedenle ağrıya müdahale hastanın hem fizyolojik hem de psikolojik durumuna fayda sağlar (5, 6).

### 2.2. Ağrının Sınıflaması

Ağrıyı, değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (7).

#### 2.2.1. Fizyolojik-kliniğe göre,

#### 2.2.2. Süresine göre (akut veya kronik),

##### 2.2.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Postoperatif ağrı bu gruptadır (8).

##### 2.2.2.2. Kronik Ağrı

Doku hasarından sonra oluşan, ayları aşan süreleri ile devamlılık gösteren, hasta tarafından ağrının yeri, karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır. Bazı durumlarda akut ağrı, intermitant özellik göstermekte veya kronik ağrıya dönüşmektedir (9, 10).

### **2.2.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı**

#### **2.2.3.1. Somatik Ağrı**

Duyusal liflerle taşınan bu ağrı yüzeysel ve derin somatik ağrı olarak iki gruba ayrılır.

I. Yüzeysel somatik ağrı; cilt, subkütanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize edilen, keskin, batma, oyulma veya yanma hissi olarak tanımlanan bir ağrıdır.

II. Derin somatik ağrı; kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanan künt, sızlama şeklinde ve daha az lokalize edilebilen karakterdedir (2).

#### **2.2.3.2. Visseral Ağrı**

İç organlardan veya kılıflarından kaynaklanan, yavaş başlayan, yaygın, iyi lokalize edilemeyen ağrılardır. Gerçek visseral ağrı; künt, diffüz ve orta hattadır. Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (bulantı, kusma, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte dir. Visseral ağrıya neden olan uyarılar somatik ağrıdan oldukça farklı olup, bir iç organın ellenmesi, hatta kesilmesi veya yakılması ağrı meydana getirebilir. Visseral ağrı uyarılarında kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmaları ve kan akımının azalması sayılabilir.

#### **2.2.3.3. Sempatik Ağrı**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Yanma tarzında olup ağrıyan bölgede solukluk, üşüme ve trofik değişikliklerden yakınıdır. Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu sempatik ağrıya örnek olarak verilebilir (10).

### **2.2.4. Mekanizmalarına göre ağrı**

#### **2.2.4.1. Nosiseptif Ağrı**

Fizyopatolojik olayların, noxius uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar (2).

#### **2.2.4.2. Nöropatik (Nonnosiseptif) Ağrı**

Periferik veya santral nöral yapıların hasarlanması veya akkiz anomalileri nedeni ile oluşur (2). Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır.

#### **2.2.4.3. Deafferantasyon ağrısı**

Periferik ya da santral sinir sistemindeki (SSS) lezyonlara bağlı olarak somatosensorial uyarıların SSS'ne iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır. Fantom ağrısı, talamik ağrı, brakial pleksus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı örnek olarak verilebilir (10).

#### 2.2.4.4. Psikosomatik Ağrı

Ağrıyı açıklayacak organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik Şikayetler veya daha sıklıkla varolan organik lezyonla Şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış ağrı Şeklinde tarif edilebilir (10).

### 2.3. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (7).

Ağrılı uyarı 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir;

1. Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması
2. Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
3. Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
4. Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması

**Transdüksiyon ve transmisyon** dört ana grupta incelenebilir:

I. Periferik sistem: Sensoriyel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (transdüksiyon) (5). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi miyelinli A- delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1. nöron, 1. sinaps). A-delta liflerinin oluşturduğu ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (11).

II. Spinal kord arka boynuzu: A-delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyarak sempatik refleks, anterior boynuzdaki motor nöronları uyarak da motor refleks neden

olur (transmisyon). Böylece oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar.

III. Assendan sistem: Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

IV. Supraspinal Sistem: STS'nin taşıdığı uyarıyı formasyo retikularise, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif uyarının supraspinal refleks cevabını oluşturur.

Periferik sensitizasyon: Ağrılı uyarının oluştuğu bölgede artarak devam eden stimulus, doku mediyatörlerinin çok fazla açığa çıkmasına ve aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu da hasar bölgesinde nosiseptör uyarılabilirliğinin artmasına, düşük şiddetteki uyarıların algılanmasına neden olur (primer hiperaljezi) (12).

Santral sensitizasyon: Periferden meydana gelen aşırı stimulus santraldeki 1. sinapsta çok sayıda enflamatuvar nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Bunun sonucunda aşırı miktarda ortaya çıkan glutamat, nöronal hücrelerden çok fazla kalsiyum salınımına neden olur (hipereksitasyon). Bu reaksiyonlar, spinal nöronda ağrı genlerinin ekspresyonuna neden olarak nosiseptif olmayan düşük mekanik uyarı eşikli A-beta stimulusları da algılar haline getirir. Sonuçta ağrılı uyarının oluştuğu bölgenin çevresindeki ağrısız bölge de ağrılı hale gelir (sekonder hiperaljezi) (12).

**Modülasyon:** SSS içinde iletilen ağrı bilgisi, yine SSS içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modülasyonu denilen bu olay SSS'de yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır: Orta beyin (PAG), pons ve rostroventral medulla (RVM).

**Persepsiyon:** Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteks deki nöronlar uygulanan ağrılı uyarın şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir.

### 2.3.1. NMDA Reseptörlerinin Ağrıdaki Rollerini

Ağrının oluşum mekanizmaları içerisinde endojen birçok nörotransmitter ve reseptör sistemleri yer almaktadır. Glutamat, aspartat gibi eksitatör aminoasitler, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri; P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi

peptidler; siklooksijenaz ve lipoksijenaz ürünleri; enkefalinler ve endorfinler gibi endojen opioid sistemleri,  $\mu$  (mü),  $\kappa$  (kappa) gibi opioid reseptörleri; GABAerjik, adrenerjik, serotonerjik, adenozerjik sistem ve reseptörleri, nitreerjik sistem ağrının transmisyonu ve modülasyonunda rol alan endojen sistemlerdir. Günümüzde kullanılan birçok analjeziğin etki mekanizmalarında bu sistemlerin biri veya çoğunlukla birden fazlası rol oynamaktadır (3, 13).

NMDA reseptörleri, eksitator aminoasit reseptörleri adı da verilen glutamat reseptörlerinin bir alt tipidir ve sensoriyal bilginin fizyolojik iletisinde rol alırlar. NMDA reseptörünün harekete geçmesi; nörokinin reseptörlerinin hareketine ve magnezyum tıkaçının oradan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine ve onkojen indüksiyonu, nitrik oksit (NO) oluşumu ve sekonder mesajcıların aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu sekonder mesajcıları daha sonra hücrenin eksitabilitesini artırmakta sonuçta bu olaylar hücre içerisinde ağırlı uyarılara karşı hassasiyeti artırmaktadır. NMDA antagonisti ilaçların bu cevapları azaltabileceği ve kronik ağrı kontrolünde kullanılabileceği düşünülmektedir.

## 2.4. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. 19. yüzyılın ortalarında, postoperatif analjezinin önemi anlaşılmış ve etkin bir analjezi sağlanmadığı sürece cerrahinin başarısını olumsuz etkileyeceği konusunda ilk ciddi adımlar atılmıştır (14). Son yirmi yılda postoperatif ağrının kontrolü için gerek yeni ilaçlar gerekse yeni yöntemlerin bulunmasına rağmen tedavide yetersizlik hala devam etmektedir (15). Bunun nedeni ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi yetersizliği, opioid ilaçların solunum depresyonu yapma veya hastada bağımlılık yapacağı endişeleri ile hiç kullanılmaması veya yetersiz kullanılması, yeni teknikler konusunda bilgi ve beceri eksikliği olabilir. Ayrıca sağlık personeli postoperatif ağrıyı, geçirilen operasyonun doğal sonucu olması ve dayanılması gerektiği şeklinde değerlendirmektedirler.

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

-Kutanöz komponent: Kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

-Derin somatik komponent: Algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşğin düşmesi sonucudur. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

-Visseral komponent: Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir (14).

Cerrahi insizyon; sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetikleyen travmatik bir uyarandır. İnflamatuvar yanıt; periferik nosiseptörleri aktive ederek uyarının spinal kordun arka boynuzuna ve bu bölgedeki modülasyon sonunda da beyne iletilmesini tetikler (16). Cerrahi uyarana refleks yanıtlar; segmental, suprasegmental ve kortikal yanıtlar olarak üç gruba ayrılır. Spinal segmental refleks yanıtlar, iskelet kas tonus artışı ile kas spazmı, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit oluşumu, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile taşikardi, atım hacmi artışı ve myokart oksijen tüketimi artışı, gastrointestinal ve üriner sistem tonus azalmasıdır. Suprasegmental refleks yanıt ile sempatik sistem aktivasyonu artarken, hipotalamik stimülasyon metabolizma ve oksijen tüketimi artışına neden olur. Kortikal yanıtlar ise anksiyete, huzursuzluk ve emosyonel stresi içerir (16).

#### **2.4.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri**

##### **2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Ağrı ile vücut O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrı ile gelişen refleks kas spazmı göğüs duvarının hareketinin sınırlar ve tidal volüm, birinci dakika zorlu ekspiryum volümü (FEV<sub>1</sub>) ile fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır; ateletazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, ateletazi oluşumunu artırır (17). Pulmoner disfonksiyon postoperatif mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli etkenlerden birisidir.

##### **2.4.1.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventrikül fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O<sub>2</sub> gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemiye de arttırır.

##### **2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri**

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin azalması ile ileus ve idrar retansiyonu gözlenebilir. Mide asiditesinin artmasıyla stres ülserleri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (17).

##### **2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Strese hormonal cevap; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

#### 2.4.1.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açar. Retiküloendotelial sistemde depresyon gözlenir. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (8, 17, 18).

## 2.5. Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçülmesi

Çocuklarda ağrı konusuna yaklaşımda sorunların olması hekimlerin ve diğer sağlık görevlilerinin çocuklarda daha az ağrı yakınması olduğu, çocuklarda ağrı şiddetinin ölçülemediği, yenidoğanın sinir sisteminin henüz tam olarak gelişmediği ve ağrıyı daha büyük çocuklar ile aynı şekilde hissedemediğini düşünmeleri gibi hatalı bilgilere sahip olmalarına bağlıdır. Yenidoğanların dahi ağrıyı algılayabilme kapasiteleri vardır ve gereğinde uygun analjezik tedavi uygulanmalıdır (19).

Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü zordur. Bu zorluklar yaş, gelişme evresi, geçirilmiş ağrı deneyimleri ve diğer çevresel faktörlerle ilgili olarak çocuğun algılama, yorumlama ve ifade etme sürecindeki değişimlere bağlıdır. Ağrıyı ölçmek için kullanılan yöntemlerin hiçbiri tek başına çocuklarda ağrının standart ölçümünde ve ağrının farklı komponentlerinin tümü hakkında yeterli bilgi sağlamaz. Eğer elde edilebiliyorsa kişisel ifade en iyi ölçüm metodudur ve ağrı ölçümünde “altın standart” olarak adlandırılır (19).

Günümüzde çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde bir çok yöntem vardır. Bunlar ya objektif ya da izleme dayalı yöntemler olup, hastadaki bazı özellikler veya değişimlerin bir gözlemci tarafından değerlendirilmesine dayanır (tip 1 ölçümler) ya da hastanın kendisi tarafından değerlendirilmesine dayanır (tip 2 ölçümler) (20).

**Tip 1 ölçümler:** Solunum sistemi ve kardiovasküler sistem (KVS), hormonal ve metabolik değişiklikler ile nörolojik ve nörofarmakolojik ölçümler belirlenir. Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı, parsiyel oksijen basıncı, plazma renin, kortizol ve katekolamin düzeyleri, glukoz, laktat, pirüvat ve serbest yağ asitlerinin kan konsantrasyonları bu grup ölçümlere örnektir (20).

**Tip 2 ölçümler:** Ağrının hasta tarafından değerlendirilmesidir. Bu tür ölçümlerde kategori skalaları olarak sözel skalalar, sayısal skalalar, ağrı sorgulamaları, ağrı günlüğü, davranışsal değerlendirme gibi testler kullanılır. Davranışsal değerlendirmede ağrının davranışsal komponenti veya ağrıya cevap incelenir. Basit motor yanıtlar, yüz ifadesi, ağlama değerlendirilir. Davranış değişikliklerini tespit etmek için “Cheops”, “Pain Expression Scale”, “Observer Visual Analog Scale”, “Objectif Pain Scale” gibi skalalar geliştirilmiştir (20).

**CHEOPS** (Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) Mc Graft tarafından geliştirilen, 6 ana madde içeren davranış ve skorum sistemidir (76). Bu ölçek ile ağlama, yüz ifadesi, verbal şikayetler, vücudun hareket ve pozisyonu, çocuğun yaraya dokunması veya işaret etmesi ile postoperatif ağrı ölçülebilmektedir. Davranış skorlarının, ağrıya fizyolojik ve verbal cevaplarla ilişkisi çok iyidir (21).

## **2.6. Ketamin**

Ketamin, fensiklidin grubu nonbarbitürat bir intravenöz anesteziiktir. Kimyasal adı sikloheksilamindir. Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında Domino Corsen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanımı için izin verilmiştir.

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezi maddedir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup KVS ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziğin aksine depresan etkisi yoktur.

Ketamin intravenöz (iv) veya intramusküler (im) enjekte edildiğinde dissosiyatif durum denilen, katalepsiye benzer bir “çevreden kopma” durumu oluşturur (23, 24). Hasta uyanık gibi görünür fakat bilinç kaybolmuştur, hareketsizdir, analjezi nedeniyle ağırlı uyarılara cevap veremez ve amnezi içindedir. Ketamin uygulanmasından sonra oluşan tabloya dissosiyatif anestezi (gözlerin açık kalması, nistagmus, sekresyon artışı, katalepsi, amnezi, hafif sedasyon ve analjezi) adı verilmektedir.

### **2.6.1. Kimyasal özellikleri**

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2-(2-klorofenil)-2 (metilamino)-sikloheksano hidroklorid’dir. Halen kullanılmakta olan ketamin solüsyonu rasemik bir solüsyondur. Ketamin’in izomerleri de izole edilmiş olup; rasemik solüsyon ‘RK’, dekstro(+) izomeri ‘PK’ veya S(+); levo(-) izomeri ‘MK’ veya R(-) olarak ifade edilir. Birçok Avrupa ülkesinde kullanılan S(+) izomeri pek çok bakımdan diğerlerinden

farklılık gösterir. Örneğin anestezik etkinliği RK'nın 2 katı, R(-)'nin 3 katıdır; analjezik etkinliği daha fazla; psikomimetik etkiler ve nahoş rüya görme, bulantı-kusma gibi yan etkileri daha azdır (25).

### **2.6.2. Farmakokinetik özellikleri**

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp iv enjeksiyon sonrası kısa sürede kan beyin bariyerini aşır beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2,5-4 saattir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0,9), ketaminin rölatif olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar (26). Etkisinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır (22, 23, 26).

### **2.6.3. Metabolizması**

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P450'e bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar (22, 27).

En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. Norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin  $1/3 - 1/5$ 'i etkinliktedir. Bu, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır (25). İkinci metaboliti hidroksi-norketamindir. Norketamin ve hidroksi-norketamin suda eriyen hidroksilat ve glukronidat derivelerine konjuge edilirler ve % 91 idrarla, % 4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar (22, 27).

Barbitüratlara benzer şekilde, ketamin, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde indüksiyon yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleranstan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir. Böylece, ketamin kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından, aynı etkiyi sağlamak üzere giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir (25).

### **2.6.4. Etki mekanizması**

Ketaminin primer etkisi, diğer iv anestezik ajanlar gibi beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin (RAS) depresyonu değildir (26). Ketamin ilk olarak beyindeki assosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra RAS ve limbik sistem etkilenir (25). Ketamin fonksiyonel olarak, sensoriyel implusları RAS'dan serebral kortekse ileten talamusu, duyarın farkında olunması ile ilişkili olan limbik sistemden dissosiyeye eder (26). Bu şekilde talamokortikal sistem depresyonu limbik sistem aktivasyonu sonucu oluşan anestezide dissosiyatif anestezi denir (25). Hastalarda göz açma yutkunma kas kasılması gözlenir, fakat hastalar sensoriyel inputu değerlendirip uygun cevabı veremezler (26).

Glutamat ve aspartat gibi eksitatuar nörotransmitterlerin reseptörü olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun santral sensitizasyon ve primer afferent aktivite artışı ile ağrı iletim ve modülasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Ketamin, nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün kalsiyum kanallarında antagonist etki ile depolarizasyonu azaltarak eksitatuar iletimi bloke eder (16). Glutamat'ın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan GABA (Gama-Amino-Bütirik Asit)'nin etkisini potansiyalize eder (28). Bunların sonucunda, ketamin oldukça kuvvetli analjezik etkinlik kazanır. Ketamin, santral etki yanında spinal kord arka boynuz nöronları üzerinde de etki yapar. Opioid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural yoldan analjezik amaçla kullanılmıştır (25). Sinir kökünün kompresyonuyla lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler nötrofilleri aktive edebilirler, bunlar kan damarlarına yapışarak kan akımını yavaşlatırlar. Ketamin, inflamatuvar mediyatörlerin nötrofil üretimini suprese eder ve kan akımı düzelir. Lökositlerin endotel hücrelerine doğru migrasyonu ketamin ile azaltılır. Sitokinleri inhibe etmesi de ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur (29).

## **2.6.5. Organ sistemleri üzerine etkileri**

### **2.6.5.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Ketamin KVS üzerine uyarıcı etkisi olan tek iv anesteziiktir. Enjeksiyonu izleyen 3-4 dakika içinde arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı % 30 artar, bu artış 20-30 dakika içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler ketaminin, katekolaminlerin intranöral geri alımını inhibe ederek kokain benzeri etkisine ve ekstranöral norepinefrin alımının inhibisyonuna bağlıdır (30).

Yüksek ketamin dozlarının yaptığı direkt myokart depresyonu, sempatik blokta (medulla kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi sonucu (ağır şokun son safhası) ortaya çıkar.

### **2.6.5.2. Solunum sistemi üzerine etkileri**

Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO<sub>2</sub>'e cevabı değiştirmez. Başlangıçta solunum da geçici ve hafif depresyon olur ancak hava yolu açıktır ayrıca bronkodilatör etkisi vardır (31).

Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketaminin, adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir (23). Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve

bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir.

#### **2.6.5.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kateleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Yüksek yağda erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini aşar ve 30-60 saniye içinde etkisi gözlenmeye başlar.

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolur. Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını % 60'a kadar artırarak kafa içi basıncı yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (32).

#### **2.6.5.4. Kas iskelet sistemi üzerine etkileri**

Anestezi yüzeyel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tübokürrarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür (25).

#### **2.6.5.5. Diğer sistemler üzerine etkileri**

Ketamin göz içi basıncını artırır. Kornea refleksi korunur. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine ve nistagmusa neden olur. İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir (25). Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekeri % 12 oranında yükseltmektedir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve gücünü artırır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine direkt bir etkisi yoktur (25) .

#### **2.6.6.Klinik Kullanımı**

I-Analjezik olarak kullanılır,

II-Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda terapötik, diagnostik işlemlerde uygun premedikasyondan sonra (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemeler vb.) kullanılır,

III-Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde şu durumlarda endikedir: Tekrarlanan, basit ve kısa süreli cerrahi müdahaleler, ağrılı blok uygulamalarında, maskesiz anestezi sağladığı için yüze uygulanacak cerrahi girişimlerde, hipotansif kardiyak tamponatlı veya şoktaki hastalarda, akut veya kronik bronşiyal hastalığı olanlarda, havayolu duyarlı hastalarda kullanılır. Sadece ketamin verilmiş bir hastada laringospazm riski nedeniyle entübasyon yapılmamalıdır. Entübasyon gereken durumlarda birlikte nöromusküler bloke edici bir ilaç uygulanmalıdır.

### **2.6.7. Doz ve Uygulama**

iv ya da im yolla verilebilir. Daha sık olarak parenteral kullanılmasına rağmen, ketaminin oral ve intranasal kullanımı çocukların premedikasyonunda uygundur.

Anestezi indüksiyonunda iv olarak 1-2 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda kullanılır. Etkisi 30-60 saniyede başlar. Bilinç, 1 mg.kg<sup>-1</sup>'lık dozun iv enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra geri dönmeye baslarken, 2 mg.kg<sup>-1</sup>'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, bulanık görme olabilir (25). S (+) ketamin, rasemik karşımıla karşılaştırıldığında daha kısa derlenme süresine sahiptir (6). İv uygulamanın analjezik etkisi 40 dk, amnestik etkisi ise 2 saat kadar sürer. İm olarak 3-5 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda kullanılır. Etkisi 3-5 dk sonra başlar. 10-20 dakika sürer. Nistagmus veya şaşılık indüksiyonun yeterliliğini gösterir. Gerekğinde başlangıç dozunun 1\2-1\3 'ü kadar tekrarlanılabilir.

Analjezik etkileri iv 0,1-0,5 mg.kg<sup>-1</sup> subanestezik dozlarda aşıkardır. Düşük doz (4 µg.kg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup>) infüzyonu, 2 mg.s<sup>-1</sup> morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif ağrı önleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemptif analjezide ve opioidlere rezistans kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır (33). Ketaminin operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolünde, yardımcı analjezik olarak artan bir rolü bulunmaktadır (34). Erişkin dozu olan 0.05-1 mg.kg<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>, çocuklarda tam olarak denenmemiştir (35, 36). Birçok klinisyen 0.1-0.2 mg.kg<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>'ı tek başına tedavi ya da tamamlayıcı opioid tedavi olarak kullanmaktadır. Bu doz halüsinasyon ya da disfori ile ilişkili değildir. Melbourne'da Royal Children's Hospital'da, iki morfin dozuna (2x20 µg.kg<sup>-1</sup>) rağmen hastada analjezi sağlanamazsa,

hemşirenin bir ketamin bolus'u (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>) vermesine izin veren protokol başarıyla uygulanmaktadır (37). Olası nörotoksik etkisi bildirilmiş olmasına rağmen hem ketamin hem de enantiomeri S(+) ketamin yaygın olmamakla beraber intratekal ve epidural olarak akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ketaminin topikal uygulanmasında etkinlinin ancak yüksek konsantrasyonda mümkün olduğu bildirilmiştir (26).

#### **2.6.8. Kontrendikasyonları**

İskemik kalp hastalıklarında, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyonda, pulmoner hipertansiyonda, katekolamin depoları tükenmiş hastalarda, intrakraniyal kitle varlığında ve kafa içi basıncı artmış hastalarda, intraoküler basıncı yüksek olanlarda, epilepside, hipertiroidide, psikiyatrik hastalığı olanlarda ketamin kontrendikedir (25, 38, 39).

Üst solunum yollarının duyarlılığını ve sekresyonlarını artırdığı için bu bölgenin endoskopik girişimlerinde ve ağız veya farenks operasyonları için uygun bir ajan değildir (25, 40).

#### **2.6.9. İlaç etkileşimleri**

Teofilin ile ketamin kombinasyonunda epileptik kriz, opiyoidler ile ketaminin birlikte kullanımında uzamış apne görülebilir. Bezodiazepinler, ketaminin eliminasyonunu, kardiyovasküler etkilerini, halüsinasyon, illüzyon ve deliryum gibi psikomimetik yan etkilerini azaltır. Propranolol, fenoksibenzamin gibi sempatik antagonistler, halotan ve daha az olmak üzere diğer volatil anestezikler, ketaminin direkt kardiyoinhibitör etkisini ortaya çıkarabilirler. Ketamin nondepolarizan blokerlerin etkilerini artırır, lityum ve inhalasyon anestezikleri ketaminin etkisini uzatır (26).

### **2.7. Tramadol**

Tramadol HCl, yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili, sentetik bir analjezik ve farmakolojik açılımı (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl olan bir bileşiktir (41).

#### **2.7.1. Farmakokinetik özellikleri:**

Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup  $\mu$  reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kat ve morfine göre 6000 kat daha azdır (42). Metaboliti olan 0-desmetil tramadol (M<sub>1</sub>) 'ün ise tramadole göre analjezik etkisi 2-4 kat

daha fazla olup  $\mu$  reseptörüne afinitesi de ise yine tramadole göre 4-200 kat daha fazladır (37, 43, 44).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (% 80). Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2-3 saat içinde pik etkiye ulaşır. Parenteral uygulamalarda ise 10-30 dakika arasında etki ortaya çıkar, 30-60 dakika arasında en yüksek etkiye ulaşır. Tramadolün yarı ömrü uzundur (oral uygulama ile  $6.3 \pm 1.4$ , parenteral uygulama ile  $5.16 \pm 0.81$  saat). Oral, rektal, iv, im yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Yavaş salımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir (6, 43).

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar. Karaciğerde sitokrom P-450'nin CYP2D6 izoenzimi tarafından  $M_1$ 'e metabolize olur. Aktif metaboliti olan  $M_1$  de opioid reseptörlerine affinite gösterir. Aktif  $M_1$  metaboliti, tramadolden yaklaşık 200 kat daha fazla  $\mu$ -opioid reseptör affinitesine sahiptir (37, 43).  $M_1$  dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir (45, 46). Tramadolün eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6 saat iken, aktif metabolitinin 7,5 saat kadardır (45). Tramadol ve metabolitlerinin % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (6, 43).

### **2.7.2. Etki mekanizması**

Tramadol ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda bu ilacın opioid reseptörlere düşük affinite ile bağlandığı ve bu şekilde antinosisseptif etki gösterdiği düşünülmekteydi (47). Fakat tramadolün terapötik kullanımı sonucunda solunum depresyonu, kabızlık veya sedasyon gibi opioid ilaçların oluşturduğu klasik yan etkileri oluşturmadığı belirlenip, etki mekanizması yeniden değerlendirildiğinde ilacın santral monoaminerjik yollar üzerinde noradrenalin ve serotonin nöronal uptake'ini inhibe etmek suretiyle etki oluşturduğu gösterilmiştir (48-51). Bundan dolayı tramadol ağrının inhibisyonunda rol oynayan iki ana sistemi; opioid ve inisi monoaminerjik sistemi etkilemektedir (52, 53).

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

- I.  $\mu$  reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir.
- II. Supraspinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlatır.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (54). Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin

asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (6,55).

### **2.7.2.1. Tramadol ve Opiaterjik Sistem**

Tramadol  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  opioid reseptörlerine eşit oranda bağlansa da en fazla etkinliğini  $\mu$ -opioid reseptörleri üzerinden göstermektedir (43). Klinik çalışmalar tramadolün  $\mu$ -opioid reseptörlerine morfin ve kodeine göre daha az afinite gösterdiğini belirlemiştir (56). Tramadolün antinosiseptif etkisinin ancak % 30'u nalokson tarafından antogonize edilebilir (57). Nalokson morfinin oluşturduğu antinosisepsiyonu bloke ettiği dozlardan daha yüksek dozlarda bile tramadolün etkisini tam olarak bloke edememiştir (48).

### **2.7.2.2. Tramadol ve Monoaminerjik Sistem**

Tramadolün serotonerjik sistem üzerine etkisini araştırmaya yönelik çalışmalarda; Tramadolün sadece 5-Hidroksitriptamin (5-HT) reuptake'ini inhibe etmediği, aynı zamanda raphe dorsal nükleusundan 5-HT salınımını da indüklediği gösterilmiştir (58). Yapılan çalışmalar tramadolün ekstraselüler seratonin konsantrasyonu üzerindeki sınırlı etkisinin raphe nükleustaki 5-HT<sub>1A</sub> seratonin otoreseptörlerini de aktive etmesinden dolayı olabileceğini göstermektedir. Bu negatif feedback mekanizması nöronlarda hipoaktiviteye, buna bağlı olarak da seratonin sentez ve salınımında azalmaya neden olmaktadır (53).

### **2.7.2.3. Tramadol ve Nitrerjik Sistem**

Tramadolün antinosiseptif etkisini L-NAME (N-Nitro-L-Arjinin Metilester)'in arttırdığı ve L-arjininin azalttığı ve tramadolün analjezik etkisinde nitrerjik sistemin rol aldığını gösterilmiştir (59). Tramadol diğer opioid reseptör agonistlerinden farklı olarak iki enantiomerin rasemik karışımından oluşmuştur. Rasemik tramadol, enantiomerlerinin aditif etkisinden teorik olarak daha yüksek bir etkiye sahiptir (60). (-) enantiomer, (+) enantiomere göre  $\mu$  ve  $\delta$  opioid reseptörlere daha düşük afinite gösterir. (+) enantiomer seratonin uptake inhibisyonunda daha etkilidir ve bazal serotonin salınımı (+) enantiomer tarafından artırılır (50-61). (-) enantiomer noradrenalin uptake inhibisyonunda daha etkilidir ve noradrenalin salınımını ve  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörleri stimülasyonu (-) enantiomer tarafından artırılır (45, 60, 61). Sonuç olarak, tramadolün opioid reseptörlere bağlanma afinitesi düşük olduğundan antinosiseptif etkisinin tam olarak bu sistem aracılığıyla olduğu söylenemez, noradrenerjik ve serotonerjik içerik de tam olarak anlaşılamadığı için tramadolün etki mekanizması bütünüyle aydınlatılamamıştır.

### **2.7.3. Terapötik etkinlik:**

Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde morfin ya da meperidin kadar etkili bulunmuş olmasına rağmen şiddetli ve kronik ağrılarda etkinliği zayıf kalmaktadır. Ayrıca

orta dereceli postoperatif ağrıda iv 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur (55). 10 mg tramadolün 1 mg morfine eşdeğer olduğu belirtilmektedir ve doz uyarlamalarının buna göre yapılması önerilmektedir (62). Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, hasta kontrollü analjezi cihazı ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında, üreteral taş veya diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokart infarktüsü ve anstabil anjina ağrı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır (44).

Kronik ağrı tedavisinde ise kanser ağrıları olan visseral ağrıda, kemik ağrısında ve nöral ağrıda kullanılmaktadır. Kanser ağrısı dışında sırt ağrısı, eklem rahatsızlıklarında, nöropatik ağrıda, primer fibrozis ve osteitis deformansta kullanılabilir (43, 44).

#### **2.7.4. Yan etkileri**

Etki şekli sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu belirgin şekilde daha düşüktür.

Tramadolün oral ya da parenteral kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı (% 6.1), baş dönmesi (% 4.6), sersemlik (% 2.4), halsizlik (% 2.3), terleme (% 1.9), kusma (% 1.7) ve ağız kuruluğu (% 1.6)'dur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır ve bu yan etkilerin en çok hızlı enjeksiyon sonrası görüldüğü bildirilmiştir (5, 48). SSS ise en sık baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk hissi ve baş ağrısına neden olmaktadır. Konvülsiyonlara neden olabilir ya da var olan konvülsiyonları kötüleştirebilir. Ancak bu etki daha çok epilepsi, kafa travması, metabolik bozukluğu, alkol-ilaç bağımlılığı, SSS enfeksiyonu olan kişilerde tramadol kullanımında gözlenir (43, 44). Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının < %1 olduğu saptanmıştır (6, 55). Kodein allerjisi olan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir (43, 44).

Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0,7-1,5 suistimal vakası). Fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları yüksek doz tramadol kullanan hastalarda bildirilmiştir (6, 43). Doz aşımı ile ilgili en yaygın semptomlar letarji, bulantı, taşikardi, ajitasyon, nöbetler, koma, hipertansiyon ve solunum depresyonudur. Tramadol yüksek doz kullanımında morfine göre yine daha az oranda solunum depresyonu yapmaktadır. Bu etkiler önerilen doz aralığında görülmemektedir. Tramadolün oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu naloksan ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte doz aşımı tedavisinde naloksan kullanımı nöbet riskini daha da artırabilir. Doz aşımı tedavisinde hemodiyaliz uygulanan miktarın sadece küçük bir miktarını

uzaklaştıracağı için etkisiz kalacaktır. Doz aşımı tedavisinde genel destekleyici tedavi, yeterli solunum sağlanması tavsiye edilir.

### **2.7.5. Organ sistemleri üzerine etkileri**

#### **2.7.5.1. Solunum sistemi üzerine etkileri**

Tüm opioidler özellikle artmış pCO<sub>2</sub> gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Tramadolün bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO<sub>2</sub>, ventilatuar CO<sub>2</sub> cevabı üzerine de etkisi yoktur.

#### **2.7.5.2. Kardiovasküler sistem üzerine etkileri**

Tramadol çocuklarda ve erişkinlerde terapötik dozlarda postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz (63). 5-10 mg.kg<sup>-1</sup>'a kadar olan iv uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotrop tur (64).

#### **2.7.5.3. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri**

Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile ilişkilidir. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık, tramadol kullanımında çok seyrek görülen bir problemdir (6).

### **2.7.6. İlaç etkileşimi**

Tramadol ile Trisiklik antidepresanlar (TCA), Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, nöroleptikler ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (6, 43).

### **2.7.7. Kontrendikasyonları**

İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, alkol, analjezikler, hipnotikler ve diğer psikotrop ilaçlar veya opioidler ile akut zehirlenmelerde, MAO inhibitörleri kullananlarda, opioid bağımlılığında, kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta, solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarda, intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (43, 65).

### **2.7.8. Dozu ve Kullanım Şekli**

Tramadolün iv, im, oral, yavaş salınımlı tablet, damla ve rektal formları mevcuttur. Günde 4 defa 50-100 mg alınması yeterli olup erişkinde günlük maksimum doz 400 mg, yaşlılarda ise 300 mg'ı aşmamalıdır. Bir defada uygulanan dozun 2 mg.kg<sup>-1</sup>'i geçmemesi önerilir. Yan etkileri açısından iv uygulamada yavaş enjeksiyonu önerilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda kullanılabilir (6, 43, 55).

## 2.8. Parasetamol

Çok kullanılan bir ilaç olmasına rağmen parasetamolün gerçek etki mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır. Parasetamol primer olarak SSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yoluyla etkili olmaktadır. Ayrıca serotoninerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir (66). Asetilsalisilik asit COX irreversible inhibitör etkiye sahiptir ve direkt olarak enzimin aktif bölgesini bloke eder. Parasetamol ise indirekt olarak COX enzimini bloke eder. Bilinen COX-1 ve COX-2 'den farklı bir COX enzim varyantının parasetamol tarafından selektif olarak bloke edildiği 2002 yılında rapor edilmiştir. Bu enzim sadece beyin ve spinal kordda tespit edilmiş ve COX-3 olarak adlandırılmıştır (67). COX-3'ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (68). Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 inhibisyonu ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (66).

Parasetamol ağızdan alındığında tamamen ve hızla emilir. İlaç alındıktan 30- 60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü 1,5-2 saat olup yetişkinlere kıyasla daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Uygulamaya başlanımdan sonra 30 dk içinde en az 6 saat süren antipiretik etkiye sahiptir.

Parasetamol karaciğerde glukronik asit ve sülfürik asit konjügasyonu ile metabolize edilir. Uygulanan dozun % 90'ı esas olarak glukronid (% 60-80) ve sülfat konjugatları (% 20-30) olarak, % 5'den azı ise değişmeden idrarla atılır.

Küçük bir kısmı (< %4) sitokrom P 450 ile reaktif ara ürüne (N-asetil-p-benzokinonimin) metabolize olur. Bu ara ürün parasetamolün toksisitesinden sorumludur. Klinik dozlarda bu toksik ürün glutatyonun sulfidril grupları ile birleşerek toksik olmayan bir konjugata dönüşür ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır (69). Ancak masif yüksek doz sırasında, bu toksik metabolitlerin miktarı artar. Aşırı doz parasetamol zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ile ölüme yol açar. Asetilsistein parasetamolün bu toksik metaboliti ile reaksiyona girerek atılmasına yardımcı olur (70).

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları'na göre parasetamol 10-15 mg.kg<sup>-1</sup> peroral (po) 4 saatte bir, 15-20 mg.kg<sup>-1</sup>

rektal olarak 4 saatte bir uygulanabilir. Maksimum doz:  $60 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ 'dür ve orta siddetteki ağrılı olgularda kullanılabilir (62).

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir. Nefrotoksisite riski doz bağımlıdır (71). Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir (72). Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi  $<30 \text{ ml.dk}^{-1}$ ) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır (73).

Parasetamol esas olarak karaciğerde glukronid ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olduğundan karaciğer yetmezliği durumunda dikkatli olarak verilmelidir. Bununla birlikte gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Çalışmalar parasetamolün tek veya tekrarlayan terapötik dozlarının KVS ve solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını, asit-baz değişiklikleri oluşmadığını, böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (68). Parasetamol platelet agregasyonu ve kanama zamanını etkilemez (68). NSAİİ'ler (Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar) gibi nötrofil aktivasyonunu engellemez. Opioidlerin tersine, parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz.

Parasetamolün ciddi hepatosellüler yetmezlik ve Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği olanlarda kullanımı kontrendikedir. Ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnutrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır. Parasetamol ile ender olarak malezi, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve bu durumlar tedavinin kesilmesini gerektirebilmektedir (74).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı ve çalışma hakkında bilgilendirilen ailelerin yazılı onamı alındıktan sonra, elektif tonsillektomi veya adenotonsillektomi operasyonu yapılması planlanan 5-15 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II sınıfında toplam 90 hasta dahil edildi.

ASA sınıfı II'den büyük olanlar, 5-15 yaş dışındakiler, çalışmada kullanılacak ilaçlara allerjisi olduğu bilinenler, epilepsi ve kanama bozukluğu olanlar, karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer hastalığı olanlar ile aileleri çalışmaya izin vermeyen çocuklar çalışma dışında tutuldular.

Operasyon odasına gelmeden önce tüm hastalara oral  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  midazolam (Demizolam, Dem Medikal, Almanya) ile premedikasyon yapıldı. Operasyon odasına alınan hastalara, standart I ve II derivasyonlarda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), non-invaziv sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama (OAB) arteriyel kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu ( $\text{SpO}_2$ ) monitörizasyonu uygulandı (Dräger infinity kappa, Dräger Medical GmbH Lübeck, Almanya). Anestezi öncesi kaydedilen değerler bazal değerler olarak kabul edildi. Bazal değerlerin  $\pm \% 20$  sapması normal sınırlar olarak değerlendirildi. Bazal değerlerin  $\pm \% 20$ 'sinden daha büyük ve daha düşük değerler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi olarak kabul edildi. Bu ölçümler, entübasyondan sonraki 1. dakikada ve daha sonraki her 5 dakikada bir operasyon bitimine kadar tekrarlandı. Standart şeklinde monitörize edilen olguların anestezi indüksiyonunda  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  propofol (Propofol, Fresenius, Avusturya) iv olarak veya eğer çocuk damar yolunu kabul etmediyse  $\% 8$  sevofluran (Sevorane Likid, Abbott, İngiltere) ve oksijen içinde,  $\% 70$  nitroz oksit ( $\% 30:70 \text{ O}_2 / \text{N}_2\text{O}$ ) inhalasyonla uygulandı. Damar yolu açıldıktan sonra remifentanil (Ultiva, GlaxoSmithKline, İtalya),  $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  yükleme dozundan sonra  $0,15 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  dozunda iv infüzyon ile idame edildi (B-Braun Melsungen AG, Typ 8714827, Almanya).  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  süksinilkolin (Lysthenon, Fako, Türkiye) iv olarak uygulanması ile yeterli kas gevşemesi oluşmasını takiben hastalar, uygun büyüklükteki oral RAE (Ring-Adair-Elwyn) tüpü ile entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı (Dräger Primus, Dräger Medical GmbH Lübeck, Almanya). Entübasyon sonrası olguların end-tidal karbondioksit basıncı ( $\text{ETCO}_2$ ) monitörize edildi (Dräger infinity kappa, Dräger Medical GmbH Lübeck, Almanya). Anestezi idamesi  $\% 0,5-1$  sevofluran,  $\% 30:70 \text{ O}_2/\text{N}_2\text{O}$  ve  $0,15 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  iv remifentanil infüzyonu ile sürdürüldü. Sevofluran konsantrasyonu OAB ve

KAH bazal değerlerinin  $\pm$  % 20 sınırları içinde tutacak şekilde titre edildi. Hastalar, 10 ml.kg<sup>-1</sup> tidal volüm ve ETCO<sub>2</sub> değerini 30-35 mmHg aralığında tutacak solunum sayısı ile ventile edildiler. Anestezi indüksiyonu ile anestezi ilaçların kesilmesi arasında geçen zaman “anestezi süresi” ve tonsillektomi pozisyonundan kanama kontrolü bitimine kadar geçen zaman ise “operasyon süresi” olarak kabul edildi. Ve bu süreler her hasta için saptanıp kaydedildi.

Olgular geliş sırasına göre üç gruba ayrıldı. Tonsiller çıkarılıp kanama kontrolü yapıldığı sırada Ketamin Grubuna (Grup K, n=30) 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> Ketamin (Ketalar 10 ml flk, 50 mg.ml<sup>-1</sup>, Phizer, Türkiye), Tramadol Grubuna (Grup T, n=30) 2 mg.kg<sup>-1</sup> Tramadol (Contramal 2ml amp, 50 mg.ml<sup>-1</sup>, Abdi İbrahim, Türkiye) toplam hacim 4 ml olacak şekilde serum fizyolojik (%0,9 NaCl=SF) ile sulandırılarak ve Kontrol Grubuna (Grup S, n=30) ise yalnızca 4 ml SF iv olarak uygulandı. Operasyon bitip kanama kontrolü sağlandıktan sonra anestezi ilaçlar kesildi, spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına gönderildi. Derlenme odasında hastalara sedasyon değerlendirilmesi için Wilson Sedasyon Skoru (75) uygulandı (Tablo-1). Kas gücü, solunumu ve oksijen saturasyonu yeterli olan hastaların sedasyon skoru 2 ve altında olduğunda derlenme odasından servise transferine izin verildi. Her hasta için derlenme odasına alınma ve taburcu edilme zamanı saptanıp kaydedildi.

Olgulara postoperatif 1, 5, 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 6 ve 24. saatlerde ağrı değerlendirmesi için Numering Raiting Skala (NRS) (Tablo-2) ve Children’s Hospital Eastern Ontario Pain Scala (CHEOPS) (Tablo-3) uygulandı (76). Yine bu süre içerisinde yan etkiler (bulantı-kusma, ağız kuruluğu, baş ağrısı, terleme, ajitasyon, halüsinasyon, aşırı sekresyon, allerjik reaksiyon ve diğer komplikasyonlar) saptanıp kaydedildi.

Olgularda NRS 3’den, CHEOPS 8’den büyük olduğunda; ilk 6 saat içinde rektal 15 mg.kg<sup>-1</sup> parasetamol (Paranox S suppozituar, 120 mg, Sanofi Aventis, Türkiye) ile 6. saatten sonra oral 15 mg.kg<sup>-1</sup> parasetamol (Tamol pediyatrik şurup, 120 mg/5 ml, Sandoz, Türkiye) ile ağrı sağaltımı yapıldı. Her olgu için ek analjeziğe ihtiyaç duyduğu ilk zaman ve toplam ek analjezik dozu kaydedildi.

### 3.1. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows Release 13.0” programı kullanıldı. Veriler hasta sayısı, ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak sunuldu. Katagorik değişkenlerin arasındaki ilişki chi-square testi ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada parametrik değişkenler için One-Way ANOVA,

parametrik olmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlılık tespit edilen parametrelere Post-Hoc; ikili karşılaştırma testleri yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Tablo-1: Wilson sedasyon skoru

SEDASYON DERECESESİ	SKOR
Tamamen uyanık oryante	1
Uykuya eğilimli	2
Gözler kapalı, sözlü uyarı ile gözlerini açıyor	3
Orta şiddette fiziksel uyarı ile gözlerini açıyor	4
Orta şiddette fiziksel uyarıya yanıt yok	5

Tablo-2: Numering Raiting Scala

AĞRI DERECESESİ	SKOR
Ağrı yok	0
Hafif rahatsız	1
Hafif ağrı	2
Orta derecede ağrı	3
Şiddetli ağrı	4
Çok şiddetli ağrı	5

Tablo-3: Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scala (CHEOPS)

MADDE	DAVRANIŞSAL TANIM	SKOR
AĞLAMA	Ağlamıyor	1
	Sızlanıyor, inliyor	2
	Hıçkırma hıçkırma ağlıyor	3
YÜZ İFADESİ	Gülümseme	0
	Nötr, yansız yüz ifadesi	1
	Yüzünü buruşturma, kesin olumsuz yüz ifadesi	2
SÖZLÜ İFADE	Yakınma yok, çocuk diğer şeyler hakkında konuşuyor	0
	Çocuk konuşmuyor	1
	Çocuk ağrıdan yakınıyor	2
GÖVDE HAREKETLERİ	Vücut dinlenmede	1
	Vücut hareketli, sarsılıyor; yay gibi veya sert	2
YARAYA DOKUNMA	Çocuk yaraya dokunmaya teşebbüs etmiyor	1
	Çocuk yaraya dokunmaya teşebbüs ediyor	2
BACAK HAREKETLERİ	Gevşek bacak pozisyonu veya yumuşak hareketler	1
	Yerinde duramayan, kıpır kıpır, tekmeliyor	2
	Ayakta duruyor, çömeliyor veya diz çöküyor	3

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın sonucunda Kontrol grubu (Grup S) 30 hastadan oluşmuş ve hastaların yaş ortalaması  $6.5 \pm 4.8$  olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların toplam anestezi süresi ortalama olarak  $45.39 \pm 11.12$  dakika, operasyon süresi ise ortalama olarak  $37.61 \pm 10.54$  dakika olarak hesaplanmıştır. Gruptaki hastaların derlenme odasında kalma sürelerinin ortalaması  $15.12 \pm 10.43$  dakikadır ve bu gruba dahil edilen 30 hastanın 26'sında ek analjezik gereksinimi gözlenmiştir. Bu grupta operasyon sonrası dönemde ek analjezik ihtiyacı olan hastalar değerlendirildiğinde ek analjezik verilme zamanı ortalama olarak  $7.2 \pm 3.1$  dakika bulunmuştur. Kontrol grubundaki ek analjezik gerektiren hastalara verilen toplam parasetamol dozu ortalama  $630.18 \pm 104.42$  mg'dır. Kontrol grubuna dahil edilen 30 hastadan sadece 3 tanesinde operasyon sonrası dönemde yan etki görülmüş olup, bu hastalardan ikisinde operasyon sonrası yan etki olarak bulantı ve kusma görülürken 1 hastada sadece bulantı gözlenmiştir. Her 3 hastada da tedaviye gerek duyulmamıştır.

Çalışmanın 2. grubu olan Tramadol grubunda (Grup T) da 30 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların yaş ortalaması  $6.9 \pm 3.2$  olarak bulunmuştur. Tramadol grubunda ortalama anestezi süresi  $40.62 \pm 10.21$  dakika, ortalama operasyon süresi  $35.18 \pm 9.63$  dakika ve derlenme odasında kalma süresi ortalama olarak  $26.13 \pm 11.90$  dakika hesaplanmıştır. Bu grupta çalışmaya alınan 30 hastadan 7 tanesinde ek analjezik gereksinimi olmuştur. Ek analjezik verilme zamanı ortalama olarak  $27.13 \pm 10.23$  dakika bulunmuştur. Ek analjezik gereken hastalara verilen ortalama toplam parasetamol dozu  $320.83 \pm 105.35$  mg'dır. Tramadol grubunda toplam 19 hastada operasyon sonrası dönemde yan etki gelişmiş ve bu yan etkiler 11 hastada sadece bulantı iken 8 hastada bulantı ve kusma şeklinde gözlenmiştir. Bulantı ve kusma görülen 3 hastaya antiemetik verilmesi gerekmiştir.

Çalışmanın 3. grubu olan Ketamin grubu (Grup K) 30 hastadan oluşmuş ve bu hastaların yaş ortalaması  $7.2 \pm 3.1$  olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların toplam anestezi sürelerinin ortalaması  $42.74 \pm 11.38$  dakika, toplam operasyon sürelerinin ortalaması  $38.20 \pm 8.9$  dakika, derlenme odasında kalma süreleri ise ortalama olarak  $21.83 \pm 9.7$  dakikadır. Ketamin grubundaki 30 hastadan 9'unda operasyon sonrası

dönemde ek analjezik ihtiyacına gerek duyulmuştur. Ketamin grubundaki hastalarda, ek analjezik gereken hastalar incelendiğinde ek analjezik verilme zamanı ortalama  $32.63 \pm 12.08$  dakikadır. Ek analjezik gerektiren hastalara verilen toplam parasetamol dozu  $350.92 \pm 89.18$  mg'dır. Ketamin grubunda operasyon sonrası dönemde toplam 22 hastada yan etki görüldü. Bu grupta görülen yan etkiler 11 hastada bulantı, 8 hastada bulantı ile birlikte kusma şeklinde idi. Kusma gelişen hastaların 6 tanesine antiemetik verilmesi gerekmiştir. Ketamin grubunda 1 hastada operasyon sonrası sayıklama ve halüsinasyon, yine 1 hastada tamamen uyandıktan sonra 40 dakika kadar süren çift görme şikayeti olmuştur. Postoperatif dönemde 2 hastada ise sekresyon artışı ve öksürük şikayetleri gelişti. Bu hastaların ilkinde postoperatif 10. dakikada başlayan sekresyon artışı ve öksürük şikayeti postoperatif 2. saatte kendiliğinden düzeldi. İkinci hastada ise sekresyon artışına şiddetli öksürük şikayeti de eşlik ediyordu. Aynı hastada solunum sıkıntısı ve bronkospazm da gelişmesi üzerine hastaya 20 mg metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat, Türkiye) yapıldı ve sekresyonları aspire edildi. Sekresyon artışı geliştikten sonra 2 saat kadar sürdü. Postoperatif 4. saat kontrolünde hastanın şikayetleri düzeldi. Operasyon sonrası dönemde 2 hastada reoperasyon gerektirmeyen soğuk uygulama ile durdurulabilen sızıntı şeklinde kanama tespit edildi.

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde çalışmaya alınan hastaların yaş, kilo, anestezi süreleri, cerrahi süreleri ve derlenme odasından çıkma süreleri benzer olarak bulundu ( $p > 0.05$ ) (tablo 4). İndüksiyon için iv propofol uygulanan hasta sayısı her üç grupta da benzerdi ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4 : Grupların Demografik verileri, Anestezi ve Operasyon Süreleri (Ortalama  $\pm$  SS)

	GRUP S (n=30)	GRUP T (n=30)	GRUP K (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	6.5 $\pm$ 4.8	6.9 $\pm$ 3.2	7.2 $\pm$ 3.1	>0.05
Kilo (kg)	23.6 $\pm$ 4.3	25.4 $\pm$ 3.8	24.6 $\pm$ 5.2	>0.05
Anestezi Süresi (dk)	45.39 $\pm$ 11.12	40.62 $\pm$ 10.21	42.74 $\pm$ 11.38	>0.05
Operasyon Süresi (dk)	37.61 $\pm$ 10.54	35.18 $\pm$ 9.63	38.20 $\pm$ 8.9	>0.05

Üç grupta hastaların postoperatif dönem ek analjezik gereksinimi karşılaştırıldığında Kontrol grubunda (26 hasta), Tramadol grubuna (7 hasta) ( $p=0.035$ ) ve Ketamin grubuna (9 hasta) ( $p=0.030$ ) göre ek analjezik gerektiren hasta sayısı anlamlı olarak yüksekti. Tramadol ve Ketamin grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Operasyon sonrası dönemde ek analjezik ilaca ilk kez ihtiyaç duyulan zaman karşılaştırıldığında Kontrol grubunda ( $7.2 \pm 3.1$  dakika) bu süre Tramadol ( $27.13 \pm 10.23$  dakika) ( $p=0.018$ ) ve Ketamin ( $32.63 \pm 12.08$  dakika) ( $p=0.015$ ) gruplarına göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Tramadol ve Ketamin gruplarında ise postoperatif dönemde ek analjeziğe ilk kez ihtiyaç duyulan süreler benzer olarak hesaplanmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Ek analjezik ihtiyacı olan hastalarda kullanılan parasetamol dozu karşılaştırıldığında Kontrol grubunda ( $630.18 \pm 104.42$  mg), Tramadol ( $320.83 \pm 105.35$  mg) ( $p=0.027$ ) ve Ketamin gruplarına ( $350.92 \pm 89.18$  mg) ( $p=0.031$ ) göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Tramadol ve Ketamin gruplarında ise operasyondan sonraki dönemde kullanılan toplam parasetamol dozu benzer olarak hesaplanmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların Derlenme Özellikleri ve Analjezik İhtiyacı (Ortalama  $\pm$  SS)

	Grup S (n=30)	Grup T (n=30)	Grup K (n=30)	p değeri
Derlenme odasında kalma zamanı (dk)	15.12 $\pm$ 10.43	26.13 $\pm$ 11.90	21.83 $\pm$ 9.7	>0.05
Ek analjezik gerektiren hasta sayısı	26	7 <sup>π</sup>	9 <sup>£</sup>	<0.05
Ek analjezik verilme zamanı (dk)	7.2 $\pm$ 3.1	27.13 $\pm$ 10.23*	32.63 $\pm$ 12.08 <sup>α</sup>	<0.05
Toplam parasetamol dozu (mg)	630.18 $\pm$ 104.42	320.83 $\pm$ 105.35 <sup>¥</sup>	350.92 $\pm$ 89.18 <sup>€</sup>	<0.05

**p<0.05 anlamlı fark**

**π = 0.035 (Grup S ile Grup T arası anlamlı fark)**

**£ = 0.030 (Grup S ile Grup K arası anlamlı fark)**

**\* = 0.018 (Grup S ile Grup T arası anlamlı fark)**

**α = 0.015 (Grup S ile Grup K arası anlamlı fark)**

**¥ = 0.027 (Grup S ile Grup T arası anlamlı fark)**

**€ = 0.031 (Grup S ile Grup K arası anlamlı fark)**

Yan etkiler yönünden gruplar karşılaştırıldığında Tramadol (19 hasta) ve Ketamin (22 hasta) gruplarında Kontrol grubuna göre (3 hasta) yan etki gelişme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.026$ ,  $p=0.023$ ). Bulantı ve bulantı-kusma görülen hasta sayısı Tramadol (19 hasta) ve Ketamin (19 hasta) gruplarında Kontrol grubuna (3 hasta) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tramadol grubu (19 hasta) ile Ketamin grubu (19 hasta) karşılaştırıldığında ise bulantı-kusma açısından fark olmamasına rağmen ( $p>0.05$ ), antiemetik ihtiyacı olan hasta sayısı Ketamin grubunda (6 hasta), Tramadol (3 hasta) ve Kontrol gruplarına (0 hasta) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.048$ ) (Tablo 6).

Bulantı-kusmaya ek olarak Ketamin grubunda sayıklama, halüsinasyon, çift görme, sekresyon artışı, öksürük ve kanama postoperatif dönemde gözlenmiş fakat diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6: Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup S (n=30)	Grup T (n=30)	Grup K (n=30)	p değeri
Yan etki görülen hasta sayısı	3	19 <sup>€</sup>	22 <sup>¥</sup>	<0.05
Bulantı (n)	1	11 <sup>*</sup>	11 <sup>β</sup>	<0.05
Bulantı-Kusma(n)	2	8 <sup>π</sup>	8 <sup>μ</sup>	<0.05
Antiemetik gerksinimi(n)	-	3	6 <sup>£</sup>	<0.05
Çift görme(n)	-	-	1	>0.05
Sayıklama, halüsinasyon (n)	-	-	1	>0.05
Kanama (n)	-	-	2	>0.05
Sekresyon artışı, Öksürük(n)	-	-	2	>0.05
Bronkospazm (n)	-	-	1	>0.05

$p<0.05$  anlamlı fark

Değerler hasta sayısı olarak verilmiştir.

€ = 0.026 (Grup S ile Grup T arasında anlamlı fark)

¥ = 0.023 (Grup S ile Grup K arasında anlamlı fark)

\* = 0.038 (Grup S ile Grup T arasında anlamlı fark)

β = 0.038 (Grup S ile Grup K arasında anlamlı fark)

π = 0.045 (Grup S ile Grup T arasında anlamlı fark)

μ = 0.045 (Grup S ile Grup K arasında anlamlı fark)

£ = 0.048 (Grup S ile Grup T arasında anlamlı fark)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Postoperatif dönemde ağrı sıkça rastlanan, hasta ve sağlık personelinin keyfini kaçıran bir komplikasyondur. Ağrı stres cevabın aktivasyonuna neden olarak kardiyovasküler sistem başta olmak üzere tüm organ sistemleri, metabolizma ve immün sistem üzerinde belirgin değişikliklere neden olur. Daha önce cerrahi girişim uygulanan ve eski ağrı deneyimi olan çocuklar, sonraki dönemlerde hekimler tarafından yapılan en küçük işlemlerde bile şiddetli ağrı ve anksiyete hissederler. Çocuklarda postoperatif ağrı varlığı, çocuğun yanı sıra aile ve hastane personeli için de önemli bir sorundur (77). Tonsillektomi ve adenotonsillektomi operasyonları kısa süren küçük operasyonlar gibi kabul edilmekle birlikte bu operasyonlardan sonra ağrı yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur (78). İngiltere’de pediatrik anestezi uzmanları tonsillektomi operasyonlarından sonra hastaların % 68’inde morfin ve meperidin analjezisine ihtiyaç duyduklarını belirtmişlerdir (79). Adenotonsillektomi sonrası ağrı çoğu zaman oldukça şiddetlidir ve opioid analjezik kullanımını gerektirebilir. Opioidler her ne kadar ağrı için bir çözüm olarak görülseler de solunum depresyonu, sedasyon, bulantı ve kusma başta olmak üzere ciddi yan etkilere sahiptir. Adenotonsillektomi operasyonlarından sonra ağrının giderilmesinde sıkça kullanılan diğer bir ajan ise NSAİ ajanlardır. Ancak bu ajanların kullanımı da postoperatif kanamaya neden olabilir.

Güvenli ve etkili bir analjezi yöntemi planlanırken, bu hastalarda postoperatif dönemde havayolu obstrüksiyonu ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkilerin gelişebileceği unutulmamalıdır. Adenotonsillektomi operasyonlarından sonra yeterli analjezi sağlamak aşırı sedasyon, havayolu açıklığının korunamaması, solunum depresyonu riski taşırken, analjezinin yetersiz kalması çocukta stres, ağlama atakları ve sonuçta kanama ile birlikte olabilmektedir (80). Tonsillektomi operasyonları sonrasında oksijen desaturasyonundan entübasyon ve ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliğine kadar giden ve hastaların % 30’unda gözlenen obstrüktif uyku apnesi sendromu gelişebilir (81).

Opioidlerin yan etkilerinden kaçınılması amaçlanarak yapılan çalışmalardan sonra, parasetamol cerrahi sonrası dönemde ağrı sağaltımında yaygın olarak kullanıma girmiştir. Parasetamol verilen hastaların çoğunda yeterli analjezi sağlanamadığı gösterilmiştir (80). Parasetamol cerrahi hastalarda premedikan olarak kullanılmakta ve iyi bir NSAİ olarak

kabul edilmektedir, bununla birlikte parasetamol verilen hastaların çoğu ek analjezik ihtiyacı duymaktadır. Çoğu anestezi, özellikle Kuzey Amerika'da görev yapanlar, postoperatif kanama nedeni ile parasetamol kullanımına sıcak bakmamaktadırlar. Bu gelişmelerin üzerine özellikle pediatrik hastalarda yeni ve etkin analjezik arayışları hızlanmıştır.

Cerrahi sonrası ağrı sağaltımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda genel anestezi ve bölgesel anestezi uygulamaları arasında operasyon sonrası dönemdeki analjezik ihtiyacı yönünden fark olduğuna dikkat çekilmiştir. Genel anestezinin, spinal ve lokal anestezinin aksine operasyon sahasından kalkan nosiseptif uyarıların spinal korda iletimini önlemediği belirtilmiş ve ağrının iletiminde NMDA reseptörlerinin önemi vurgulanmıştır (39). İnsanlardaki çeşitli çalışmalarda NMDA blokerlerinin elektriksel, termal ve diğer bazı ağrı çeşitlerinde analjezik etkisinin olduğu gösterilmiştir (82).

Cerrahi travma, spinal kordun dorsalinde yerleşmiş olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna benzer şekilde SSS'de değişikliklere neden olmaktadır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu postoperatif ağrının oluşmasında önemli yer tuttuğu düşüncesinden yola çıkarak NMDA reseptör blokerlerinin ağrı sağaltımı amacı ile kullanılması planlanmış ve NMDA reseptörlerinin blokajının SSS'nin uyarılmasını engelleyeceğinden dolayı postoperatif ağrının önlenmesi için NMDA reseptör blokerlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Klinikte en yaygın kullanılan NMDA blokerleri ketamin ve dekstrometorfandır (83). Ketaminin küçük dozları özellikle çocuklarda postoperatif analjezi sağlamak için kullanılmaktadır.

NMDA reseptör antagonistlerinin opere olacak hastalara verilmiş zamanı ile ilgili çelişkiler mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında cerrahi stimulus öncesi verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (preemptif uygulama). Preemptif analjezi; SSS'i uyaran ve ağrıya neden olan uyarılar başlamadan önce hastaya bu uyarıların SSS'e ulaşmasını engelleyen analjezik ajanların verilmesi veya buna yönelik girişimlerin yapılmasıdır (84). Preemptif analjezinin amaçlarından birincisi SSS'e ağırlı stimulusların ulaşmasını engellemek, ikincisi ise operasyondan sonraki dönemde hastanın daha az analjezik ihtiyacı duymasını sağlamaktır (84-86). Çalışmamızda ketamini operasyon bitimine yakın  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda iv olarak uyguladık. Yapılan bazı çalışmalarda ise preemptif analjezik uygulaması ile analjeziğin operasyon esnasında veya sonrasında uygulanması arasında fark olmadığı belirtilmiştir (83, 87). Da Conceição ve ark (87) ve Butkovic ve ark (83)'ün yaptığı çalışmaların her ikisinde de benzer sonuca ulaşılmış ve

insizyon öncesi ve sonrası dönemde aynı doz ketamin uygulanmış, analjezi düzeyi ve analjezik ihtiyacı açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda vermeyi planladığımız analjezik ilaçları postoperatif dönemde daha uzun süre etkili olmasını amaçlayarak operasyon bitiminde vermeyi tercih ettik.

Çalışmamızda postoperatif analjezi için kullanmayı planladığımız ilaçlardan biri ketamin idi. Ketamin NMDA antagonistidir ve hayvan çalışmalarında NMDA reseptör antagonistlerinin sistemik ve spinal olarak verilmesinin etkileri araştırılmış ve her iki yoldan cerrahi sonrası ve kronik ağrıyı önledikleri gözlenmiştir (88, 89).

Ketaminin subanestezik dozlarda kullanıldığında belirgin yan etkileri olmadan etkin postoperatif analjezi sağladığı kabul edilmektedir. Önerilen subanestezik doz 0.15-0.5 mg.kg<sup>-1</sup>'dir. Bununla birlikte doz konusu tartışmalıdır ve çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Butkovic ve ark'ı (83) inguinal bölge cerrahisi geçirecek pediyatrik yaş grubu hastalarda 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> ketamini, insizyon öncesi ve sonrasında vermişler ve her iki grupta postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı değerlerinin kontrol grubu ile aynı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın aksine 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda verilen ketamin ile yapılan çalışmalarda etkin postoperatif analjezi sağlandığı bildirilmiştir (80, 87, 90). Bu nedenle postoperatif analjezi için önerilen subanestezik ketamin dozu 0.15-0.5 arasında olmasına rağmen çalışmamızda 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> gibi önerilen dozun üst sınırında bir doz seçtik.

Adenotonsillektomi operasyonlarından sonra opioidler etkin analjezi sağlamaları nedeni ile uzun yıllar başarı ile kullanılmışlardır (80). Fakat yan etkileri nedeni ile anesteziologlar arasında postoperatif ağrıda kullanımları soru işaretlerine neden olmuştur. Opioidlerden en sık kullanılan morfindir. Tonsil ve adenoid operasyonları sonrasında ağrı sağaltımı sağlamak için de morfin kullanılmaktadır. Bununla birlikte yan etkileri ile ciddi sıkıntı yaratacağı görüşü yaygındır. Özellikle opioidlerin bulantı-kusmaya neden olması bu tür operasyonlarda sıkıntıyı artırmaktadır (90). Adenotonsillektomi operasyonlarından sonra kan yutulması ve orofaringeal irritasyon nedeni ile bulantı ve kusma riski artmıştır (91-93). Morfin kullanımı bu riski daha fazla artırır. Sutherland ve ark'ı (94) postoperatif morfin kullanımı ile tonsillektomi sonrası % 71 gibi çok yüksek bir oranda kusma bildirmişlerdir.

Tramadol morfine alternatif olarak gösterilen zayıf bir opioid reseptör agonistidir. Aynı zamanda nörotransmitter reuptake inhibitörüdür. Tramadol opioid reseptörlerine zayıf afinite gösterir fakat santral monoaminerjik yollara direkt etkilidir. Etkisi meperidine benzer. Tramadol 1 yaş üzeri çocuklarda postoperatif dönemde ağrı

sağaltımında başarı ile kullanılır, fakat yan etkileri diğer opioidlere benzer. Çalışma kapsamına aldığımız pediyatrik yaş grubu hastalar 1 yaş üzerinde olduğu için çalışma grubumuzun birinde tramadol kullandık. Çocuklarda tramadolün önerilen dozu 1-2 mg.kg<sup>-1</sup>'dir ve bu dozun günde 3 veya 4 defa ihtiyaca göre yinelenebileceği bildirilmiştir (95). Daha yüksek dozların çocuklarda yan etki insidansında artışa neden olmadan analjezik etkinliği artırdığına dair bir kanıt yoktur (78). Bu nedenle çalışmamızda tramadol grubunda postoperatif ağrı sağaltımı amacıyla 2 mg.kg<sup>-1</sup> tramadol kullandık.

Tramadolün postoperatif dönemde ağrı sağaltımındaki etkinliği tartışmalıdır. Macarone ve ark'ı (96) adenotonsillektomi uygulanan çocuklarda yaptıkları çalışmada 2 mg.kg<sup>-1</sup> tramadol kullanmışlar ve postoperatif ağrı sağaltımında etkili bulmuşlardır. Bununla birlikte Umuroğlu ve ark'nın yaptığı çalışmada (90) 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> tramadolün etkin analjezi sağlamadığı gösterilmiştir, ilginç olan aynı çalışmada 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> dozda verilen ketamin tramadole benzer şekilde postoperatif analjezi sağaltımında morfin ile karşılaştırıldığında etkili bulunmamıştır. Daha yüksek tramadol dozu kullanarak Van den Berg ve ark'ı (97) adenotonsillektomi geçirecek hastalarda postoperatif ağrı sağaltımı ile ilgili bir makale yayınlamışlardır. Bu çalışmada induksiyon sırasında 3 mg.kg<sup>-1</sup> tramadol uygulanmış fakat 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> petidin ve 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> nalbufin ile 3 mg.kg<sup>-1</sup> tramadolün karşılaştırıldığı bu çalışmada tramadol postoperatif ağrı sağaltımında etkili bulunmamıştır. Bu tartışmalı sonuçlara Engelhardt ve ark'nın (98) çalışması farklı bir bakış açısı getirmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar induksiyon döneminde tek doz verdikleri morfin ve iki farklı doz tramadolü karşılaştırmışlar ve 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> morfin, 1 ve 2 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda verilen tramadolü operasyon sonrası ağrı sağaltımında etkili bulmuşlardır. Bu ve benzeri çalışmalar ışığında pediyatrik yaş grubu hastalarda postoperatif ağrı sağaltımında ketamin ve tramadolün etkinliğinin tartışmalı olduğu söylenebilir. Çalışmamızda 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin ve 2 mg.kg<sup>-1</sup> tramadolü kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda postoperatif ağrı sağaltımında etkili bulduk.

Postoperatif dönemde ağrı sağaltımı sağlamak amacı ile kullanılan ilaçların etkinliğinin belirlenmesinde verilen ek analjezik miktarı ve ilk dozun verilmesine kadar geçen süre önemli belirteçlerdir (78). Çalışmamızda postoperatif analjezi için herhangi bir analjezik verilmeyen kontrol grubunda ek analjezik ihtiyacı duyulan hasta sayısı tramadol ve ketamin uygulanan hastalardan belirgin olarak daha fazla idi. Tramadol ve ketamin uygulanan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında ek analjezik verilen hasta sayısı ve verilen ek analjezik miktarı benzer olarak saptandı.

Tramadol kullanımı yan etkiler yönünden araştırıldığında diğer opioidlerle benzer yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkiler kullanılan doza bağlıdır, yüksek dozlarda kullanıldığında yan etki sıklığında artış olmaktadır (99). Opioid kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkiler bulantı ve kusmadır. Opioid kullanımı sırasında % 75'e varan bulantı kusma insidansı bildirilmiştir (100). Tramadol kullanımı ile birlikte aynı diğer opioidlerde olduğu gibi yüksek oranda bulantı kusma insidansı bildirilmekle birlikte (101), tramadol kullanımı sırasında bulantı kusma görülme sıklığının morfin kullanımına göre çok daha az olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (98). Yayınlar arasındaki bu fark kullanılan dozlar arası farkla açıklanmıştır. Aynı zamanda verilme zamanı ile bulantı kusma sıklığı arasında doğrudan ilişki olduğu ve tramadol intraoperatif dönemde uygulandığında bulantı kusma sıklığının postoperatif uygulamaya göre daha az olduğu görülmüştür (102). Morfin, ketamin ve tramadolün postoperatif ağrı sağaltımındaki rolünü karşılaştıran bir çalışmada ketamin grubunda bulantı kusma insidansının morfin ve tramadol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (90). Çalışmamızda bulantı ve kusma görülme sıklığı ketamin ve tramadol grubunda benzer ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Postoperatif ağrı sağaltımında opioidlerin ve ketaminin kullanımı sırasında uzamış sedasyon ve solunum depresyonu ile karşılaşılabilir. Bu yan etkilerin görülme sıklığı diğer yan etkilere olduğu gibi kullanılan dozla birlikte artmaktadır. Çalışmamızda grupların hiçbirinde uzamış sedasyon ve solunum depresyonu ile karşılaşılmamıştır. Bu durum kullanılan dozların yüksek olmamasına bağlanmıştır.

Ketamin kullanımı ile birlikte görülen diğer yan etkiler çift görme, kabuslar, sayıklama, halüsinasyonlar, sekresyon artışıdır (103). Çalışmamızda bu yan etkilere ketamin verilen grupta oldukça nadir olarak rastlandı. Ketamin verilen grupta sadece bir hastada sayıklama ve halüsinasyona rastlanmış olup tedaviye gerek kalmadı. Bir hastada çift görme şikayeti gözlemlendi, 40 dakika kadar devam ettikten sonra düzeldi. Sekresyon artışı görülen 2 hastada beraberinde öksürük ve hastalardan birinde ise bronkospazm gözlemlendi. Bu hastalardan ilkinde bulgular hafif seyretti ve postoperatif 2. saatte kendiliğinden düzeldi. Diğer hastada ise steroid uygulanmasına ihtiyaç duyuldu. Ketamin kullanımı sırasında tanımlanan yan etkilerin erişkinlerde çocuklardan daha sık görüldüğü önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır (80, 103, 104).

Sonuç olarak tonsillektomi veya adenotonsillektomi uygulanan pediyatrik yaş grubu hastalarda  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  tramadol ve  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  ketamin uygulaması ile etkin

postoperatif ağrı sağaltımı sağlanmıştır. Bununla birlikte ketamin uygulanan grupta yan etki görülme sıklığı daha fazla olduğu için tramadolün pediyatrik yaş grubunda daha güvenli bir alternatif olabileceği kanısındaız.

## 6. ÖZET

Çocukluk çağında sıklıkla uygulanan tonsillektomi veya adenotonsillektomi operasyonlarında intraoperatif ketamin ve tramadol uygulamasının postoperatif ağrı ve parasetamol ihtiyacı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya tonsillektomi veya adenotonsillektomi operasyonu planlanan, 5-15 yaş arası, ASA I-II sınıfında 90 hasta dahil edildi. Standart genel anestezi sonrası olgular geliş sırasına göre üç gruba ayrıldı. Kanama kontrolü sırasında Ketamin grubuna  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  Ketamin, Tramadol grubuna  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  Tramadol ve Kontrol grubuna ise SF iv. olarak uygulandı. Anestezi ve operasyon süreleri ile derlenme odasında kalış zamanı her olgu için saptanıp kaydedildi. Postoperatif ağrı değerlendirmesi için NRS ve CHEOPS skalaları kullanıldı. NRS 3'den, CHEOPS 8'den büyük olduğunda; ilk 6 saatte rektal, 6. saatten sonra oral  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  parasetamol uygulandı. Her olgu için analjeziğe ihtiyaç duyduğu ilk zaman ve uygulanan toplam analjezik dozu kaydedildi. İlk 24 saat içindeki komplikasyonlar saptanıp her üç grup arasında karşılaştırıldı.

Olguların demografik verileri, anestezi ve operasyon süresileri ile derlenme odasında kalış süreleri istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda, Tramadol ve Ketalar grubuna göre ek analjezik gerektiren hasta sayısı anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Tramadol ve Ketalar grupları arasında ise fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Ek analjezik verilme zamanı Kontrol grubunda Tramadol ve Ketalar gruplarına göre anlamlı olarak kısa bulunurken ( $p<0.05$ ), Tramadol ve Ketalar gruplarında ek analjezik verilme süreleri benzer olarak hesaplandı ( $p>0.05$ ). Ek analjezik olarak kullanılan parasetamol dozu kontrol grubunda Tramadol ve Ketalar grubuna göre anlamlı olarak fazla ( $p<0.05$ ) iken, Tramadol ve Ketalar grubunda ise benzerdi ( $p>0.05$ ). Tramadol ve ketalar gruplarında kontrol grubuna göre bulantı-kusma anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bulantı-kusmaya ek olarak Ketalar grubunda sayıklama, halüsinasyon, çift görme, sekresyon artışı, öksürük ve kanama gözlenmiş olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Pediyatrik dönem tonsillektomi operasyonlarında  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  tramadol ve  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  ketamin uygulaması ile etkili postoperatif ağrı sağaltımı sağlanmıştır. Ancak Ketamin uygulanan grupta yan etki görülme sıklığı daha fazla olduğu için tramadolün pediyatrik yaş grubunda daha güvenli olduğu kanısındayız.

## 7. SUMMARY

We aimed to compare effects of ketamine and tramadol administered intraoperatively on postoperative pain and paracetamol demand in children undergoing tonsillectomy and adenotonsillectomy operations which are frequently done in childhood.

Ninety children undergoing tonsillectomy and adenotonsillectomy operations, aging between 5 and 15 years old, ASA status I - II admitted in this study. Cases were arranged in three groups according to their acceptance to the operating room ordinarily and they were given standardized general anaesthesia. When coagulation control made by the operator, ketamine  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  intravenously (iv) in ketamine group,  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  tramadol iv in tramadol group and serume physiologic iv in control group were given. Duration of anaesthesia and operation procedure and stay in PACU were also recorded. NRS and CHEOPS scales were used to assess postoperative pain. Paracetamol,  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ , was given rectally in the first 6 hours (hrs) of time and orally over 6 hrs, if NRS greater than 3 and CHEOPS greater than 8 were assessed. All data were recorded concerning with the first use of the analgesic and total dosage of the analgesic applied to each case. Complications within first 24 hrs were compared between three groups.

Demographic data, duration of anaesthesia and operation procedure and stay in PACU were similar between groups ( $p>0,05$ ). Number of patients required additive analgesic were significantly higher in the control group than the tramadol and ketamine groups. No differences were found between tramadol and ketamine groups when we compared them ( $p >0,05$ ). The time additive analgesic given was significantly earlier than tramadol and ketamine groups ( $p<0,05$ ), but similar in tramadol and ketamine groups ( $p>0,05$ ). Paracetamol dosage, given as additive analgesic, was significantly higher in the control group than tramadol and ketamine groups ( $p<0,05$ ), but similar between tramadol and ketamine groups ( $p>0,05$ ). Frequency of nausea and vomiting was found significantly higher in tramadol and ketamine groups than the control group ( $p<0,05$ ). In the ketamine group delirium, hallucination, double vision, oversecretion, coughing, bleeding also observed but these were not statistically meaningful as compared with others ( $p>0,05$ ).

Postoperative pain was effectively managed using  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  tramadol and  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  ketamine in pediatric tonsillectomies. We concluded that tramadol was safer to use in pediatric group because of the side effects with high frequency in the ketamine group.

## 8. KAYNAKLAR

1. **Yegül İ.** Postoperatif Ağrı Tedavisi. *İN: Yegül İ. (ed) Ağrı ve Tedavisi.* İzmir, **2003**: 249-54.
2. **Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ, Larson PC.** Ağrı Tedavisi, Klinik Anesteziyoloji. Çev. Tulunay M. Cuhruk H.ed. Ankara: Güneş kitabevi; 2004; 309-58.
3. **Loeser JD, Melzack R.** Pain: an overview. *Lancet*, **1999**; 353: 1607-9.
4. **Raj P, Prithvi.** Ağrı Taksonomisi, Editor.Erdine S, Ağrı, **2000**; 12-9.
5. **Erdine S.** Ağrı Nörofizyolojisi. Erdine S. (ed). Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul, **1993**: 25-49.
6. **Kayaalp O.** Narkotik (Opioit) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. Onbirinci baskı, Ankara **2005**; cilt 2; 1916-2023.
7. **Erdine S.** Postoperatif analjezi, Ağrı sendromları ve tedavisi. Gizben matbaacılık İstanbul 2003: 33-43.
8. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** Postoperative Pain Management. 2<sup>nd</sup> Ed, New York: Churchill Livingstone Inc. **1993**: 485-518.
9. **Raja S, Meyer RA.** Peripheral mekanism of somatic pain *Anesthesiology* **1988**, 68: 571-90.
10. **Kurt N.** Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20.
11. **Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM.** Acute pain mechanisms and management. Mosby year book, Boston **1992**: 8- 28.
12. **Woolf CJ, Cheong MS.** Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* **1993**; 77(2): 362-79.
13. **Dere F.** MSS'nin temel yapısal ve fonksiyonel organizasyonu. Nöroanatomi, Fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı, Adana kitapevi, 3. baskı, cilt 3, **1999**: 191-3.
14. **Raj P, Prithvi.** The problem of postoperatif pain: An epidemiologic perspective. In: Postoperative pain management, Ferrante FM, VadeBoncouer TR (eds), Newyork, Churchill Livingston Inc., **1993**.
15. **Sahin S.** Ağrı Fizyolojisi ve tedavi ilkeleri. in: Anesteziye Temel Konular, G. Korfalı(ed), Nobel Tıp Kitabevi, **2003**; 293-306.
16. **Eti Z.** Postoperatif ağrı tedavisi, Ağrı. ed. Erdine S. 3. baskı Nobel kitapevi **2007**;150-67.
17. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF. Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, **1995**; 1547-77.
18. **Cousins M.** *Acute and postoperative pain*. İN: PD, Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. **1994**; 357-85.
19. **Uyar M, Eyigör C.** Çocuklarda ağrı tedavisi, Ağrı, S. Erdine (ed). 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Sti, **2007**: 513-23.
20. **Hurley RW, Wu CL.** Acute Postoperative Pain. *İN Miller RD (ed): Anesthesia*, vol. II 7th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, **2010**.

21. **Dalens B.** Regional Anesthesia in Infants Children and Adolescents,1st Ed., London: Williams and Wilkins Waverly Europe, **1995**.
22. **Reves JG, et al.** Intravenous anesthetics. *In* Miller RD (ed): Anesthesia, vol I, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2010**.
23. **Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tornow J.** Anaesthesiologie 7.Auflage.Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest.Springer Verlag **1995**; 70-6.
24. **Kress HG.** Review. German. Anaesthesist. **1997**; 46 Suppl 1: 8-19.
25. **Kayhan Z.** Genel anestezi, Klinik Anestezi. 3. Baskı : Logos yayıncılık, Mayıs 2004: 65-125.
26. **Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ, Larson PC.** Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Klinik Anesteziyoloji. Çev. Tulunay M. Cuhruk H.ed. Ankara: Güneş kitabevi; 2004; 169-72.
27. **Findlow D, Aldigre LM, Doyle E.** Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children.Anesthesia **1997**; 52:1110-3.
28. **Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS et al.** Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl. Anesth Analg **2000**; 91: 1049-55.
29. **Kapur N, Friedman R.** Oral Ketamine: A promising treatment for restless legs syndrome. Anesth Analg 2002; 94: 1558-9.
30. **Pfenninger E, Himmelseher S.** Neuroprotection by ketamine at the cellular level, Review, German. Anaesthesist **1997**; Suppl I: 47-54.
31. **Alam S, Saito Y, Kosaka Y.** Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. Can J Anaesth **1996**; 43: 408-13.
32. **Werner C, Reeker W, Engelhard K, Kochs H.** Ketamine racemate and S-(+)-ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia. Anaesthesist. **1997**; 46 Suppl 1: 55-60. Review. German.
33. **Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.** Nonopioid Intravenous Anaesthesia, Ketamine **2001** :336-7.
34. **Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schüttler J et al.** Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. Pediatr Anesth **2005**; 15: 484-90.
35. **Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA.** Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. Anesth Analg **2004**; 99: 482-95.
36. **Tsui BC, Davies D, Desai S, Malherbe S.** Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol **2004**; 26: 678-80.
37. **Anderson BJ, Palmer GM.** Recent developments in the pharmacological management of pain in children. Curr Opin in Anaesthesiol. **2006**; 19: 285-92.
38. **Kissin I, Bright CA, Bradley ER Jr.** The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine opioid analgesic combinations? Anesth Analg **2000**; 1483-8.
39. **Schmid RL, Sandler AN, Katz J.** Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain **1999**; 82: 111-25.

40. **Cote CJ.** Pediatric Anesthesia. In Miller RD (ed): Anesthesia, vol II, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2010**.
41. **Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R.** Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharm Res* **1998**; 18: 13-9.
42. **Dayer P, Collart L, Desmeules J.** The pharmacology of tramadol. *Drugs* **1994**; 47 Suppl 1: 3-7.
43. **Scott LJ, Perr CM.** Tramadol. a review of its use in perioperative pain. *Drugs* **2000**; 60: 139-76.
44. **Lewis KS, Han NH.** Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* **1997**; 54: 643-52.
45. **Hardman JG., Limbird LE.** Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA.Ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, **2001**: 291-621.
46. **Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH.** Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22: 804-5.
47. **Lanza FL.** A guideline for the treatment and prevention of NSAID induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* **1998**; 93: 2037-46.
48. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL.** Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* **1992**; 260(1): 275-85.
49. **Kayser V, Besson JM, Guilbaud G.** Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* **1992**; 224: 83-8.
50. **Driesen B, Reimann W.** Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain invitro. *Br J Pharmacol* **1992**; 105: 147-51.
51. **Driesen B, Reimann W, Giertz H.** Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine invitro. *Br J Pharmacol* **1993**; 108: 806-11.
52. **Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE.** Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain* **1997**; 72: 325-30.
53. **Rojas-Corrales MO, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Roca-Vinardel A, Mico JA.** Pindolol, a beta-adrenoceptor blocker/5-hydroxytryptamine (1A/1B) antagonist, enhances the analgesic effect of tramadol *Pain*, **2000**; 88: 119-24.
54. **Besson JM, Vickers MD.** Tramadol analgesia. Synergy in research and therapy. *Drugs* **1994**; 47: 1-2.
55. **Lee CR, McTavish D, Sorkin EM.** Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* **1993**; 46: 313-40.
56. **Bianchi M, Panerai AE.** Anti-Hyperalgesic effects of tramadol in the rat. *Brain Res* **1998**; 797:163-6.
57. **Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A, Shibuya I.** Inhibitory effects of tramadol on nicotinic acetylcholine receptors in adrenal chromaffin cells and in *Xenopus* oocytes expressing alpha-7 receptors. *Br J Pharmacol* **2002**; 136: 207-16.

58. **Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA.** Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyl tramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anesth* **1997**; 79: 352-6.
59. **Okuducu H, Önal SA.** Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? Findings in a rat model of neuropathic pain. *Ağrı*, **2005**; 17:4.
60. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL et al.** Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* **1993**; 267(1): 331-40.
61. **Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E et al.** The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol*, **2002**; 445(3): 179-85.
62. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Mayıs **2006** ([http:// www.tard.org.tr](http://www.tard.org.tr)).
63. **Ozyalcın, Yucel, Erdine.** Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, *Türk Anestezi Reanimasyon Mec.* **1993** ;52 : 207-13.
64. **Vogel W, Burchardi H, Sihler K, Valic L.** The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Arzneimittelforschung* **1978**; 28: 183-6.
65. **Nightingale SL.** Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* **1996**; 275: 1224.
66. **Carlsson KH, Monzel W, Jurna I.** Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* **1988**; 32(3): 313-26.
67. **Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM.** Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit* **2002**; 8: 496-503.
68. **Insel PA.** Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 9th edition **1996**: 617-57.
69. **Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ.** Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther* **1976**; 19: 284-94.
70. **Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM.** Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* **2002**; 95(12): 609-19.
71. **Blantz RC.** Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis.* **1996**; 28 (Suppl. 1): S3-6.
72. **Whelton A.** Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* **2000**; 7(2): 63-74.
73. **Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H.** Comparative effects of paracetamol, NSAIDs and their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* **2002**; 88(2): 199-214.

74. **Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ.** Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* **2001**; 48 (10): 1000-10.
75. **Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS.** Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *Br J Anaesth.* 1990;64(1): 48-52.
76. **McGrath PA, de Veber LL, Hearn MJ.** Multidimensional pain assessment in children. In: Fields HL, Dubner R, Cerveros R, eds. *Advances in Pain and Research Therapy.* New York: Raven Press, 1985; 9: 387-93.
77. **Erhan ÖL, Göksu H, Alpay C, Bektaş A.** Ketamine in post-tonsillectomy pain. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* **2007**; 71: 735-9.
78. **Ertugrul F, Akbas M, Karslı B, Kayacan N, Bulut F, Trakya A.** Pain Relief for Children after Adenotonsillectomy. *The Journal of International Medical Research* **2006**; 34: 648-54.
79. **Murray WB, Yankelowitz SM, le Roux M, Bester HF.** Prevention of post-tonsillectomy pain with analgesic doses of ketamine. *S Afr Med J* **1987**; 72: 839-42.
80. **Aspinall RL, Mayor A.** A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia* **2001**; 11: 333-6.
81. **Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW et al.** Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* **1994**; 93: 784-8.
82. **Rogers R, Wise RG, Painter DJ et al.** An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* **2004**; 100: 292-301.
83. **Butkovic D, Kralik S, Matolic M, Jakobovic J, Zganjer M, Radesic L.** Comparison of a preincisional and postincisional small dose of ketamine for postoperative analgesia in children. *Bratisl Lek Listy.* **2007**; 108: 184-8.
84. **Mc Cartney CL, Sinha A, Katz J.** A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* **2004**; 98(5): 1385-400.
85. **Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ.** The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* **2005**; 100(3): 757-73.
86. **Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K.** The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* **2003**; 97(4): 1108-16.
87. **Da Conceição MJ, Da Conceição DB, Leao CC.** Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Pediatric Anesthesia.* **2006**; 16: 962-7.
88. **Davies SN, Lodge D.** Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* **1987**; 424: 402-6.
89. **Yaspaal K, Katz J, Coderre TJ.** Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. *Anesthesiology* **1996**; 84: 1119-28.
90. **Umuroğlu T, Eti Z, Çiftçi H, Gögüs Y.** Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Pediatric Anesthesia.* **2004**; 14: 568-73.
91. **Kokki H, Salonen A.** Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* **2002**; 12: 162-7.

92. **Panarese A, Clarke R, Yardley M.** Early post-operative morbidity following tonsillectomy in children: implications for day surgery. *J Laryngol Otol* **1999**; 113: 1089-91.
93. **Ang C, Habre W, Sims C.** Tropisetron reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* **1998**; 80: 761-3.
94. **Sutherland CJ, Montgomery JE, Kestin IG.** A comparison of intramuscular tenoxicam with intramuscular morphine for pain relief following tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* **1998**; 8: 321-4.
95. **Viitanen H, Annila P.** Analgesic efficacy of tramadol 2 mg.kg<sup>-1</sup> for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* **2001**; 86(4): 572-5.
96. **Macarone Palmieri A, Meglio M, Testa D, Salafia M, Lasiello A.** Anesthesiologic and surgical problems in adenotonsillectomy in pediatric patients. Our current trend. *Minerva Anestesiol* **1998**; 64(12): 545-52.
97. **Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS.** Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesth* **1999**; 16(3): 186-94.
98. **Engelhardt T, Stell E, Johnston G, Veitch DY.** Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatric Anaesthesia*. **2003**; 13: 249-52.
99. **Moore RA, McQuay HJ.** Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* **1997**; 69(3): 287-94.
100. **Mukherjee K, Esuvaranathan V, Streets C, Johnson A, Carr AS.** Adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine and fentanyl for peri-operative analgesia. *Anaesthesia* **2001**; 56(12): 1193-7.
101. **Van den Berg AA, Halliday E, Lule EK, Baloch MS.** The effects of tramadol on postoperative nausea, vomiting and headache after ENT surgery. A placebo-controlled comparison with equipotent doses of nalbuphine and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* **1999**; 43(1): 28-33.
102. **Pang WW, Mok MS, Huang S, Hung CP, Huang MH.** Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* **2000**; 47(10): 968-73.
103. **Aydın ON, Özgün S, Eyigör H, Copcu Ö.** Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. *Journal of Clinical Anaesthesia*. **2007**; 19: 115-9.
104. **Kohrs R, Durieux ME.** Ketamine. Teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* **1998**; 87(5): 1186-93.

## 9. TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasındaki emeği, katkıları ve önerileri için değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Jale Bengi ÇELİK'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Sema TUNCER, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖGÜN, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, Algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma, ayrıca tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma,

Bu dönemde desteklerini hiç esirgemeyen canım anneme, sevgili eşim Murat'a, biricik oğluma ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Çiğdem SİZER**