

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

**POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE OPIOİD SEÇİMİ VE  
KULLANIMI KONUSUNDA DOKTOR EĞİTİMİ VE EĞİTİM ÖNCESİ  
İLE SONRASINDA DOKTORLARIN POSTOPERATİF AĞRI  
KONUSUNDA EĞİTİMİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İBRAHİM ARDA PAYAS**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Didem Tuba Akçalı**

**ANKARA**

**OCAK 2013**

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

**POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE OPIOİD SEÇİMİ VE  
KULLANIMI KONUSUNDA DOKTOR EĞİTİMİ VE EĞİTİM ÖNCESİ  
İLE SONRASINDA DOKTORLARIN POSTOPERATİF AĞRI  
KONUSUNDA EĞİTİMİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İBRAHİM ARDA PAYAS**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Didem Tuba Akçalı**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 11/2012-371  
proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA**

**OCAK 2013**



## **İÇİNDEKİLER**

## **Sayfa No**

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| <b>İçindekiler</b>                                          | i   |
| <b>Simge ve Kısaltmalar</b>                                 | iii |
| <b>Tablolar</b>                                             | v   |
| <b>Resimler</b>                                             | vi  |
| <b>Şekiller</b>                                             | vii |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                      | 1   |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>                                     | 4   |
| 2.1. Ağrının tanımı ve postoperatif ağrı                    | 4   |
| 2.2. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü       | 5   |
| 2.2.1. Genel değerlendirme                                  | 5   |
| 2.2.2. Ölçüm yöntemleri                                     | 5   |
| 2.2.2.1. Objektif ağrı ölçüm yöntemleri                     | 5   |
| 2.2.2.2. Subjektif ağrı ölçüm yöntemleri                    | 6   |
| 2.3. Postoperatif ağrı tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar | 7   |
| 2.3.1. Geleneksel veya yenilikçi yaklaşım                   | 7   |
| 2.3.2. Opioidler                                            | 9   |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.2.1. Genel bilgiler                                  | 9         |
| 2.3.2.2. Etki mekanizmaları                              | 11        |
| 2.3.2.3. Terapötik ve analjezik etkileri                 | 12        |
| 2.3.2.4. Tramadol Hidroklorid                            | 13        |
| 2.3.2.5. Meperidin Hidroklorür                           | 21        |
| 2.3.2.6. Morfin                                          | 30        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                | <b>34</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                                       | <b>41</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                       | <b>56</b> |
| <b>6. SONUÇ</b>                                          | <b>68</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                      | <b>69</b> |
| <b>8. ÖZET</b>                                           | <b>81</b> |
| <b>9. SUMMARY</b>                                        | <b>83</b> |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>                                      | <b>85</b> |
| <b>11. GÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinin Onayı</b> | <b>87</b> |

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

**5-HT:** Serotonin

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**ADH:** Anti diüretik hormon

**AMP:** Adenozin monofosfat

**ASA:** Amerikan Anestezistler Birliği

**cAMP:** siklik adenozin monofosfat

**Cmax:** Maksimum konsantrasyon

**CYP2D6 P-450:** Sitokrom P450 2D6

**EKG:** Elektrokardiyogram

**GH:** Büyüme hormonu

**HKA:** Hasta kontrollü analjezi

**IM:** Intramuskuler

**IV:** Intravenöz

**KrKl:** Kreatin klirensi

**Mı:** Mono o-desmetil tramadol

**M3G:** Morfin-3-glukuronid

**M6G:** Morfin-6-glukuronid

**MAO:** Monoamin oksidaz

**MAO-I:** Monoamin oksidaz inhibitörleri

**MR:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NA:** Noradrenalin

**NE:** Norepinefrin

**NSAİİ:** nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar

**PCA:** Hasta kontrollü analjezi

**PE:** Parenteral

**PO:** Oral yolla

**POBK:** Postoperatif bulantı kusma

**POBU:** Postoperatif bakım ünitesi

**SC:** Subkutan

**SSS:** Santral sinir sistemi

**T max:** Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi

**TSA:** Trisiklik antidepresan

**UDP:** Uridin difosfat

**UGT2B7:** Uridin difosfat glukuronozil transferaz 2B7

**UGT1A8:** Uridin difosfat glukuronozil transferaz 1A8

**UGT2A1:** Uridin difosfat glukuronozil transferaz 2A1

**μ :** mü

**Mg:** miligram

**σ :** Sigma

**κ :** Kappa

**h:** saat

**dk:** Dakika

**ml:** mililitre

## **TABLÖLAR**

**Tablo 1:** Sağlıklı bireylerde ağız yoluyla 100 mg tramadol uygulanması sonucunda görülen farmakokinetik özellikler

**Tablo 2:** Tramadol için 16 yaş üzerinde önerilen doz kılavuzu

**Tablo 3:** Türkiye’de bulunan bazı opioidlerin eş analjezik dozları ve etki süreleri

**Tablo 4:** Doktorların eğitim öncesi morfin kullanma nedenleri

**Tablo 5:** Doktorların eğitim öncesi morfin kullanmama nedenleri

**Tablo 6:** Doktorların eğitim öncesi tramadol kullanma nedenleri

**Tablo 7:** Doktorların eğitim öncesi tramadol kullanmama nedenleri

**Tablo 8:** Doktorların eğitim sonrası morfin kullanma nedenleri

**Tablo 9:** Doktorların eğitim sonrası morfin kullanmama nedenleri

**Tablo 10:** Doktorların eğitim sonrası tramadol kullanma nedenleri

**Tablo 11:** Doktorların eğitim sonrası tramadol kullanılmama nedenleri

## **RESİMLER**

**Resim 1:** Tramadol seçilen ilaç uygulama formları

**Resim 2:** Meperidin seçilen ilaç uygulama formu

**Resim 3:** Tramadol seçilen ilaç uygulama formu

**Resim 4:** Meperidin seçilen ilaç uygulama formu

**Resim 5:** Tramadol seçilen ilaç uygulama formu

## **ŞEKİLLER**

**Şekil 1:** Morfinin kimyasal formülü:  $C_{17}H_{19}NO_3$

**Şekil 2:** Doktorlara sunulan anket formu

**Şekil 3:** Doktorlar için hazırlanan eğitim broşürü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut postoperatif ağrının temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır (1). Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyeteye yol açar (2). Postoperatif ağrı tedavisinde amaç etkin analjezi sağlamaktır. Ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak postoperatif analjezi ile ilgili standartlar yavaş yavaş gelişmektedir (3).

Postoperatif ağrı halen yapılan pek çok araştırma ile ve klinik pratikte güncelliğini korumaktadır. Bunun nedeni çeşitli ağrı yöntemlerine rağmen postoperatif ağrı tedavisinde yetersiz kalınmasıdır. Hastalar sıklıkla yetersiz tedavi almakta ve ağrı uygun şekilde kontrol altına alınamamaktadır (4). Giderilemeyen postoperatif ağrı ile artmış tıbbi bakım maliyeti, uzamış hastane ve yoğun bakım kalış süreleri arasında doğrudan bir ilişki vardır (5-7).

Cerrahi travma ile oluşan ve tedavi edilmeyen ağrı aşağıdaki çok önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur (8, 9):

1. Ağrı, postoperatif pulmoner fonksiyonları kısıtlar. Postoperatif dönemde öksürük ve derin solunumda yetersizlik sonucu, küçük hava yollarında kapanma, intrapulmoner şant ve hipoksi geliştiği bilinmektedir (10,11).
2. Cerrahi travma ve postoperatif ağrının neden olduğu hipotalamik ve sempatik uyarılma, katabolik hormonlar olarak bilinen adrenokortikotropik hormon (ADH), büyüme hormonu (GH), siklik adenozin monofosfat (cAMP), kortizol, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin-2 ve katekolamin düzeylerinde artış ile anabolik hormonlar

olarak bilinen insülin ve testosteron düzeylerinde azalma şeklinde endokrin yanıtı neden olur. Eğer bu stres yanıtı baskılanamazsa aşırı protein kaybı sonucu kas güçsüzlüğü, halsizlik, iyileşme döneminde uzama, immunglobulin sentezinde azalma, fagositoz ve bağışıklık sisteminde zayıflama ile enfeksiyonlara yatkınlığın artması engellenemez (11-14).

3. Ağrının yol açtığı sempatik uyarılma; hipertansiyon, taşikardi, atım hacmi, miyokard iş yükü ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Miyokardiyal iskemi ve infarktüs riski artar. Ağrı nedeniyle hastanın hareketlerinin kısıtlanması, venöz staz ve platelet agregasyonuna neden olarak derin ven trombozu riskini artırır (12-15).
4. Büyük cerrahi girişim geçirecek hastalarda, hastalığının kötüleşmesi ve dayanılmaz ağrı çekeceği ve ölüm korkusu anksiyete ve depresyon eğilimini artırır. Bir yandan bu durum ağrı düzeyini ve analjezik gereksinimini arttırırken, diğer yandan ağrı kontrolündeki yetersizlik de psikolojik durumun daha da kötüleşmesine yol açar (14,16).

Son yıllarda postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemi önerilmektedir. Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjistik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, daha az yan etki ortaya çıkarken etkin analjezi sağlanmaktadır (17). Bu amaçla nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) opioidler ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır (18, 19).

Opioidler, şiddetli ağrıların kontrolünde en güçlü analjezik ilaçlardır. Ancak solunum, dolaşım depresyonu ve bağımlılığa yol açması gibi yan etkiler opiofobiye yol açmakta, sonuç olarak opioidler yetersiz doz ve aralıklarda kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı kontrolündeki yetersizliğin nedenleri; hekimlerin güncel yaklaşımlardaki bilgi, deneyim eksikliği ve opiofobi olarak sıralanabilir (14, 20) .

Üniversite hastanemizde ise uygun olmayan şekilde meperidinin aşırı kullanımı tespit edilmiştir. Bütün cerrahi servis doktorları tarafından, postoperatif analjezi tedavisinde, opioid olarak meperidin kullanılmaktadır.

Meperidinin son yıllarda çeşitli hastanelerde kullanımı kısıtlanmış, formülasyonları geri çekilmiştir (21). Yaşlılarda her zaman kaçınılması gereken ilaç listesinde olup, farmakolojisi iyi bilinmemektedir. Etkisi hızlı başlar, kısa sürer. Diğer opioidlere bir üstünlüğü yoktur (21). Yatan hastalar için ulaşılabilir daha uygun opioid seçenekleri varken pek çok ülkede terkedilmekte olan meperidinin sıklıkla tercih edilmesi hayret vericidir.

Bu bilimsel gerçekler ışığında, bu çalışmada hastanemizdeki uygun olmayan meperidin kullanımını önlemek için doktorların bilgi düzeyini arttırmaya yönelik eğitim çalışması yapılması ve sonrasında opioid kullanımı ile ilgili tedavi yaklaşımlarındaki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının tanımı ve postoperatif ağrı

Ağrı, hoş olmayan bir uyarandan kaynaklanan, duygusal ve algısal süreçlerin birlikte bulunduğu bir deneyimdir. Latince *poena* (ceza, işkence) sözcüğüyle bağlantısı olan ağrı, “hastalık, bedensel yaralanma veya organik bozukluğa bağlı rahatsızlık verici bir duygu” olarak tanımlanır (22).

Ağrı fiziksel bir süreç olmasının ötesinde karmaşık, subjektif bir fenomendir (23). Ağrı immün, hormonal ve hematolojik sistemlerde, solunumsal ve kardiyak sistemlerde hasar oluşturabilir, aynı zamanda hareket kısıtlılığına neden olabilir , uyku veya dinlenme durumuna yol açabilir, hatta ajitasyon, psikoz, agresif davranış ve deliryuma neden olabilir (5, 23, 24).

Postoperatif ağrı, cerrahi hasar ile tetiklenen otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duyusal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütünüdür. Son birkaç on yıl içinde tıpta kaydedilen ilerlemelere rağmen, görünürde basit olan postoperatif ağrının tam ya da tama yakın iyileştirilmesi büyük ölçüde çözümsüz kalmıştır (25, 26).

Akut postoperatif ağrı genellikle tanısız önem taşımaz, temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır (1). Cerrahi travmaya bağlı yangısal yanıt periferde birçok kimyasal mediatör salınımını tetikler. Bu mediyatörler nosiseptör eşiği azaltarak, reseptörleri ağrılı uyarana daha hassas hale getirir. Arka boynuz bu periferik uyarıları alarak santral yollarla beyine taşır

(23). Kontrol edilemeyen ağrı, normal stres yanıtı alevlendirip çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Genel anestezi, cerrahi sırasındaki doku yaralanmasına bağlı kortikal yanıtları, nöromusküler blokerler ise kas spazmını engellemektedir. Bununla birlikte sempatik, nöroendokrin ve biyokimyasal yanıtlar genellikle kontrol edilemez. Vücudun pek çok organını etkileyen bu yanıtlar postoperatif dönemde en üst seviyeye ulaşır. Katabolik hormonlar olan katekolaminler, ACTH, ADH, glukagon ve aldosteron artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalır. Hiperglisemi ile birlikte siklik AMP, serbest yağ asitleri, keton ve laktat seviyelerinde artış gözlenir (26).

## **2.2. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü**

### **2.2.1. Genel değerlendirme**

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye bir çok farklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle olgudan çok iyi anamnez almak, olguyu devamlı gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak olgunun başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır (1).

### **2.2.2. Ölçüm yöntemleri**

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler objektif ve subjektif olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (27).

#### **2.2.2.1. Objektif ağrı ölçüm yöntemleri**

- Fizyolojik

-Nonfarmakolojik

-Nörolojik

#### 2.2.2.1. Subjektif ağrı ölçüm yöntemleri

Subjektif ağrı ölçüm yöntemleri, doğrudan ağrının şiddetini ölçmeyi amaçlayan, hastanın kişisel değerlendirme verilerine dayanarak yapılan ölçme yöntemlerini kapsamaktadır (28). Tek veya çok boyutlu olabilir:

##### ***Tek boyutlu subjektif ağrı ölçüm yöntemleri***

##### ***Sözel tanımlama skalaları :***

*Kategori skalaları (ağrı skorlaması) :* Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır. Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar, 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna uygun olanı seçer (28, 29).

*Basit kategori skalası:* "Yok-Az-Orta-Şiddetli" (30).

*Betimsel kategori skalası:* "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir. En basiti eş zamanlı görünme yöntemi olup, doğrudan sayısal sıralamada kullanılan, ya da sözel sıralamalarda ardarda gelen tamsayı ayırımını yapar. Daha kompleksi ardışık sınıflama yöntemidir ve her bir uyarı şiddetine yanıtların oranına bağımlı spesifik sıralama değerleri oluşturur (31).

*Sözel değerlendirme skalaları:* Hem hastanın ağrısının tanımında hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Sözel değerlendirme skalaları, ağrı şiddetini değerlendirmede sayısal skalalara benzer. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması, en düşük şiddetten en yüksek şiddete doğru yapılır. Skorlaması basittir, kolay uygulanır (27).

### ***Sayısal değerlendirme skalaları :***

Ağrı şiddetini değerlendirmeye yönelik olan bu yöntem, hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını amaçlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10, 100 vb.) düzeyine kadar varır (31).

## **2.3. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşımlar**

### **2.3.1. Geleneksel veya yenilikçi yaklaşım**

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç etkin analjezi sağlamaktır. Ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak postoperatif analjezi ile ilgili spesifik beklentileri içeren standartlar yavaş yavaş gelişmektedir (32). Postoperatif ağrı geleneksel olarak reaktif yani ihtiyaç halinde ilaç uygulaması veya proaktif yani analjeziklerin sürekli infüzyonu ile tedavi edilmektedir (24, 33). Reaktif ağrı tedavisi etkin değildir, çünkü analjezik verilmesi hemşirelerin takdirine bırakılmıştır ve yalnızca ihtiyaç duyulması halinde analjezik uygulanması söz konusudur. Burada ağrı ortaya çıktıktan sonra tedaviye başlandığı için bazı hastalarda ağrı şiddeti dayanılmaz noktaya gelebilmektedir (24, 33). Oysa proaktif

ağrı tedavisinde ağrı ortaya çıkmadan önce analjezi başlatıldığı için etkinlik artmaktadır (33).

Postoperatif analjezide geleneksel yaklaşımlar etkili bulunmayınca yıllar boyunca olduğu gibi günümüzde de yeni arayışlar devam etmiştir. Yeni ağrı yönetiminde, nosiseptif ve santral stimulasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir (32). Multimodal analjezide ağrı siklusunda iki ya da daha fazla analjezik kullanımı ifade edilir. Opioidler santral ağrıyı, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) periferik inflamasyonu, lokal anestezikler ise afferent sinir aktivitesini modüle eder. Bu nedenle Amerikan Anestezistler Birliği'nin (ASA-American Society of Anesthesiologists) perioperatif akut ağrı tedavisi ile ilgili olarak hazırladığı kılavuzda farklı mekanizmalarla etkisini gösteren iki farklı analjezik ilacın birlikte kullanıldığında daha etkin analjezi sağlayabildiği, aynı zamanda tek başına kullanıldıklarında gözlenen yan etkilere benzer ya da daha az yan etki oluşturdıkları bildirilmiştir (26).

Opioidler, şiddetli ağrıların kontrolünde en güçlü analjezik ilaçlardır. Ancak solunum, dolaşım depresyonu ve bağımlılığa yol açması gibi olası yan etkilerinden kaynaklanan opiofobi nedeniyle, yetersiz doz ve aralıklarda kullanılmaktadır. Post operatif ağrı kontrolündeki yetersizliğin nedenleri; hekimlerin güncel yaklaşımlardaki bilgi, deneyim eksikliği ve opiofobi olarak sıralanabilir (14, 20).

Postoperatif ağrı halen yapılan pek çok araştırma ile ve klinik pratikte güncelliğini korumaktadır. Bunun nedeni çeşitli ağrı yöntemlerine rağmen postoperatif ağrı tedavisinde yetersiz kalınmasıdır. Hastalar sıklıkla yetersiz tedavi almakta ve ağrı kontrolleri yetersiz kalmaktadır (4). Bu yetersiz tedavi pek çok neden ile açıklanmaktadır. Hastalar tarafından ifade edilen ağrı sağlık personeli tarafından hafife alınmakta ve uygulanan analjeziklerin etkinliği yeterli hatta yüksek görülebilmektedir . Bunun temelinde ilaçlara bağlı yan etkiler ve/veya ilaç bağımlılığından kaçınmak için analjezikleri kontrollü kullanım isteği vardır (7, 23). Aynı zamanda hastalar da aynı kaygıları duydukları ve ağrılarının dindirilememesinden korkmalarına rağmen şikayet etmekten ve/veya analjezik almaktan çekindikleri için yetersiz ağrı tedavisine neden olabilirler (34).

Söz konusu bütün bu sınırlamalara rağmen cerrahi merkezler ağrı tedavisine önem vermek zorundadır. Çünkü giderilemeyen postoperatif ağrı ile, artmış tıbbi bakım maliyeti, uzamış hastane ve yoğun bakım kalış süreleri arasında doğrudan bir ilişki vardır (5-7).

### **2.3.2. Opioidler**

#### **2.3.2.1 Genel Bilgiler**

Opioidler akut ağrı tedavisinde uzun yıllardır en sık kullanılan ajanlardır. Opium, *papaver somniferum* bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilir. İçerisinde 20’den fazla alkaloid bulunmaktadır. Opium Serteuner isimindeki Alman bir eczacı tarafından 1806 yılında izole edilmiş ve

1817 yılında yine aynı kişi tarafından morfin olarak isimlendirilmiştir. 1800’lü yılların ortalarına kadar diğer opium alkaloidlerinin izolasyonu devam etmiştir (27). 1832 yılında Robiquet tarafından anestezik özelliği olan kodein izole edilmiştir (28). 1869 yılında morfinin Claude Bernard tarafından premedikasyonda kullanımı tanımlanmıştır. Opioidlerin ciddi solunum depresyonu yaparak ölüme yol açtıklarının görülmesi ile anestezide kullanımları kısıtlanmıştır. 1950’lerin sonuna doğru kardiyak cerrahideki gelişmelere paralel olarak ‘opiod anestezisi’ kavramı gelişmiştir (35). 1939 yılında meperidin (36), 1957 yılında normeperidin türevi olan fenoperidin sentezi gerçekleştirilmiştir. 1960 yılında ise 4-anilinopiperidin olan fentanil sentezlenmiştir. Bu sentetik opioidler meperidinden daha güçlü ve güvenilir bulundu. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler daha kısa etkili, daha güçlü ve daha güvenilir olan yeni ilaç arayışlarına neden olmuştur. Bunun sonucunda 1974 ve 1976 yılları arasında sufentanil, alfentanil ve diğer fentanil türevleri gibi yeni opioidler üretilmiştir (35).

“Opiyat” kelimesi, opiyumdan elde edilen her bir farmakolojik ajanı ifade eder. “Opioid” kelimesi ise morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve eksojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir. Opiyumdan elde edilen alkaloidler iki farklı kimyasal sınıfa ayrılırlar:

1-Fenantrenler: Morfin, kodein, tebain gibi

2-Benzilizokinolonlar: Papaverin ve noskapindir. Bu gruptakilerin analjezik etkisi yoktur (35).

### 2.3.2.2 Etki Mekanizmaları

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterir. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri (mü, delta, kappa ve sigma epsilon), transmitterler ve endojen opioid peptidlerden meydana gelir (36).

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak da aşağıdaki gruplara ayrılır:

1. Saf opioid agonistler
2. Miks agonist-antagonist ve parsiyel agonist-antagonist opioidler
3. Saf opioid antagonistler

*Saf agonist opioidler:*

Alfentanil ve sufentanil mü ( $\mu$ ) reseptörünü etkiler. Analjezik etkileri güçlü ve doz bağımlıdır. Yüksek lipofilik özelliktedirler. Etkileri hızlı başlar ve hızlı elimine olurlar.

*Agonist-antagonist opioidler:*

Mü ve kappa reseptörlerini etkilerler. Mü reseptörünü etkileyen parsiyel agonistler (buprenorfin, meptazinol ve dezosin ) morfin reseptörlerinde yüksek affinite ve düşük etkinliğe sahiptir. Bunlar, reseptörlere kuvvetli bağlanmaları nedeniyle morfin benzeri saf agonistleri yerinden ederek antagonist gibi etki gösterirler. Kappa agonist-antagonistleri de (pentazosin, nalbusin, nalbufin,

butorfanol) mü reseptörlerinde kompetitif antagonist etki gösterir. Agonist-antagonist ilaçlar dengeli anestezi tekniğinin bir parçası olarak başarı ile kullanılırlar, ancak fentanil ile karşılaştırıldıklarında analjezik etkileri düşüktür. (36).

Opioidler merkezi ve periferik sinir sistemindeki spesifik reseptörlere bağlanarak analjezi ve fizyolojik etkiler oluşturur. En yaygın kullanılan opioidler mü reseptörüne bağlanır. Mü-1 reseptörü opioid ile indüklenen analjeziden sorumludur buna karşın mü-2 reseptörü respiratuvar depresyon, kardiyovasküler etkiler ve opioidlerle yaygın olarak görülen gastrointestinal motilite inhibisyonu ile ilişkili olmaktadır. 2001 ile 2004 yılları arasında yürütülen çalışmalarda araştırmacılar analjezi ile etkileşmeden periferik olarak spesifik etki gösteren mü antagonisti ile morfinin gastrointestinal etkilerinde azalma elde edebilmişler (37, 38).

Periferik opioid reseptörlerinin varlığının gösterilmesi, cerrahi bölgeye küçük dozlarda opioid uygulanmasının etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur. Ne yazık ki insizyonel opioid uygulamasının belirgin bir yararı gözlenmemiştir, ancak intraartiküler uygulama ılımlı bir fayda ile sonuçlanmıştır (39).

### **2.3.2.3 Terapötik ve Analjezik Etkileri**

Postoperatif dönemde verilen opioidlerden beklenen esas etki analjezidir. Doz istenilen analjezi seviyesine ulaşacak şekilde ayarlanmalı ve idame ettirilmelidir. İdeal bir opioid hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli, yeterli analjezi sağlayabilen

ve az yan etkilere sahip olmalıdır (40). Opioidler doz bağımlı olarak etki gösterir. Ağrının şiddetinin artması ile opioid dozu da arttırılarak yeterli analjezi sağlamak mümkündür. Ancak doz arttırıldıkça yan etkilerin de arttığına dikkat edilmelidir. Opioidler terapötik analjezik dozlarda künt, uzun süren ağrıyı iyi tedavi eder. Yüksek dozlarda ise en şiddetli nosiseptif uyarıya otonomik yanıtları engelleyerek belirgin analjezi sağlarlar (41).

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidirler. Beyindeki etkilerini hem direkt olarak hem de spinal kordda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu yolu ile gösterir. Periferden santral sistemine taşınan nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Supraspinal etki olarak, davranış olarak ağrının algılanmasını azaltırlar (42).

Opioidler analjezik etkilerinin dışında ağırlı uyaran varlığı veya yokluğunda hemodinamik stabilitenin sağlanması veya korunması amacıyla da kullanılmaktadır (36). Opioidlerin yararlı endokrin etkileri bulunmaktadır. Cerrahi travma ile tipik olarak metabolizmada artış ve enerji depolarının mobilizasyonu ile katabolizmaya neden olur. Adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, prolaktin ve endorfin salınımı artar. Endokrin organlarda opioid reseptörlerin bulunması nedeniyle yüksek doz opioidler ile bu artmış katabolik durum baskılanabilmektedir (36).

#### **2.3.2.4 Tramadol Hidroklorid**

Tramadol hidroklorid ilk olarak 1973'te Almanya'da kayıtlanmış olup 1977 yılında kullanıma girmiştir. Solunum ve kalp-damar sistemleri üzerine ciddi yan

etkilerinin olmaması nedeniyle tüm dünyada ılımlı ve orta şiddetli ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (43-45). İlaç ABD’de 1990’ların ortalarından sonra kullanılmaya başlamıştır.

Tramadol, sentetik, santral etkili bir ağrı kesici olup SSS’de  $\mu$  opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak etki etmesi nedeniyle atipik opioid olarak da adlandırılır. Yan etkilerinin azlığı ve bağımlılık yapıcı etkisinin olmaması nedeniyle opioid ağrı kesicilere alternatif olarak kullanılabilecek bir ağrı kesicidir (45-47).

Tramadol, yapısında sikloheksanol grubu içerir ve kodeinin 4-fenil piperidin analogudur (48). Açık kimyasal bileşimi (1RS,2RS)-2-(dimethylamine-methyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride’dir (41). Etkisini iki ayrı mekanizma üzerinden gösterir. Bunlar:

1. Tramadol ve karaciğerde demetilasyonla oluşan M1 metaboliti (mono o-desmetil tramadol), SSS’de  $\mu$  opioid reseptörlerine zayıf olarak bağlanarak ağrı kesici etkisini gösterir. Tramadole göre morfinin bu reseptörlere bağlanma gücü 600 kat, kodeinin ise 10 kat daha fazladır.
2. Monoaminerjik sistem üzerine etki ile spinal yollarda norepinefrin (NE) ve serotonin (5-HT) geri alınımını zayıf olarak engeller (46, 47). İlacın bu etkisi spinal düzeyde nosiseptif tipteki ağrılı uyarıların baskılayarak ağrı kesici etkiye katkıda bulunur (48).

Tramadolün farmakolojik olarak benzer olan 2 alt tipi vardır. Bir tipte  $\mu$  opioid resptörlerine ilgi fazladır. Diğer tip tramadol temel olarak noradrenalin (NA) geri alımını engellerken 5-HT geri alımını tercihen engeller. Bu iki alt tip eş zamanlı ve birbirini tamamlayıcı olarak ağrı kesici etkinin oluşmasına katkıda bulunurlar (48, 49). Tramadol'ün antikolinergik etkileri de vardır. Shiraishi ve ark. adrenal meduller hücre kültürleri üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda tramadolün santral sinir sisteminde M<sub>1</sub> muskarinik reseptör antagonist etkisi ile nöronal etkileri ve antikolinergik etkilerinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (50).

### **Farmakokinetik Özellikleri**

Sağlıklı insanlarda PO yolla 100 mg tramadol dozunun uygulanması sonrası elde edilen farmakokinetik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (51).

Ağız yoluyla alımında tramadolün biyoyararlanımı yüksek (%75) olup bu değer santral etkili opioidlerin çoğundan fazladır. Bu oran morfinde % 15-65, meperidinde % 48-56 ve pentazosinde % 18-20'dir. Ağızdan alınan ilaç besinlerle etkileşmez ve dozun sık tekrarı ile oral biyoyararlanımı % 75'in üzerine çıkar (46).

**Tablo 1.** Sağlıklı Bireylerde Ağız Yoluyla 100 mg Tramadol Uygulanması Sonucu Görülen Farmakokinetik Özellikler

| Değişkenler                                               | Değerler |
|-----------------------------------------------------------|----------|
| Ağızdan alımda biyoyararlanımı                            | %75      |
| Maksimum konsantrasyon (C <sub>max</sub> )                | 308ng/ml |
| Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (T <sub>max</sub> ) | 2 saat   |
| Yarılanma ömrü                                            | 6.3 saat |
| Plazma proteinlerine bağlanma                             | %20      |

Tramadolün dokulara bağlanma oranı yüksektir. Plazma proteinlerine ise % 20 oranında bağlanır. Bu nedenle warfarin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşime girmez (52). Tramadolün sadece % 0,1'lik kısmı süte geçmektedir (53).

Ağız yolu ile verilmesi sonrası plazmada en yüksek konsantrasyona 2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6,3 saattir. Günde 4 kez verildiğinde sabit kan düzeyine 2 günde ulaşılır. M1, tramadolün tek aktif metabolitidir. Karaciğerde CYP2D6 P-450 izoenzimi aracılığı ile oluşur. Yarılanma ömrü tramadole göre daha uzun olup

7,4 saattir. M1'in tramadolün ağrı kesici etkisine katkıda bulunmadığı kabul edilmektedir (53).

### **Doz Önerileri**

Önerilen günlük dozu, 16 yaşın üzerindeki hastalarda 4-6 saatte bir 50-100 mg'dır. Günlük toplam doz 400 mg'ı geçmemelidir (48). Tramadolün karaciğerde yıkılması ve atılım yerinin böbrekler olması nedeniyle karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde uygulanma sıklığı 12 saatte bir olmalıdır. Yaşlı hastalarda kullanımında sakınca yoktur ancak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle günlük toplam doz 300 mg'ı geçmemelidir. Tablo 2'de tramadolün doz önerilerinin özeti yer almaktadır.

Tramadolün 16 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmemektedir. Hamilelerde kullanımı değerlendirilmediğinden, hamilelerde sadece eğer yararı risklerinden fazla ise reçete edilmelidir. Bebeklerde güvenilirliği henüz kanıtlanmadığından emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir (53).

### **Tramadolün Yan Etkileri**

Günlük önerilen dozlarda tramadolün solunumu baskılayıcı etkisi görülmezken yüksek dozlarda (400-1000 mg/gün) solunumu baskılayabilir (53).

Tramadol kan basıncı ve kalp atım sayısını artırabilir. Bu etkilerinin antikolinergik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat bu etkisi sağlıklı bireylerde ve kalp hastalığı olanlarda klinik olarak anlamlı hemodinamik bozukluğa yol açmadığı belirtilmiştir (53).

**Tablo 2.** Tramadol İçin 16 Yaş Üzerinde Önerilen Doz Kılavuzu

| Hastalık Grubu                                           | Doz Aralığı                     |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Karaciğer ve böbrek fonksiyonu normal <75 yaş hastalar   | 4-6 saatte bir,<br>50-100 mg*** |
| Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (CrCl<30 ml/dk) | 12 saatte bir,<br>50-100 mg*    |
| Karaciğer yetmezliği                                     | 12 saatte bir,<br>50 mg*        |
| 75 yaş üzerindeki hastalar                               | 6-8 saatte bir,<br>50-100 mg**  |

---

\* günlük doz 200 mg'ı geçmemeli,

\*\* günlük doz 300 mg'ı geçmemeli,

\*\*\* günlük doz 400 mg'ı geçmemeli

---

Tramadol düz kas ve sfinkter fonksiyonlarını etkilemez, bu nedenle opioid ağrı kesicilere göre idrar retansiyonu, safra kesesi ve pankreas fonksiyon bozukluğu gibi etkileri bulunmamaktadır (53).

Yapılan çalışmalar sonucunda tramadolün uzun süre kullanımı ile ilacın etkilerine tolerans gelişmediği gösterilmiştir. Bağımlılık yapıcı etkileri ise yok denecek kadar azdır (54).

Tramadolün yüksek dozlarda kullanımına bağlı oluşan yan etkiler arasında en sık görüleni SSS'nin aşırı uyarılmasına bağlı oluşan baş dönmesidir. Ağız kuruluğu ise ikinci sıklıkta görülen ve otonom sinir sistemi etkilenimi sonucu oluşan yan etkisidir. Sedasyon yapma etkisi ilacı kullananların % 2,4'ünde görülür. Diğer yan etkileri arasında bulantı, kusma, halsizlik ve nöbet geçirme riskinde artıştır (52, 53).

### **Özel Hasta Gruplarında Tramadol Kullanımı**

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Yaşı 75'in üzerinde olan hastalarda ilacın değişen dağılım oranları ve atılımının azalması nedeniyle doz azaltılmalıdır.

Tramadolün serumda proteinlere düşük oranda bağlanması ve moleküler ağırlığının düşük olması nedeniyle hemodializ ile kandan uzaklaştırılması zordur. Dört saatlik hemodializ ile verilen dozun sadece % 7'lik bölümü kandan uzaklaştırılabilir (53).

Tramadol opioid ilaç bağımlısı veya madde bağımlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda kullanılması, fiziksel bağımlılığın tekrar oluşmasına neden olabilir (51, 52).

Epilepsisi olanlar, geçmişte nöbet geçirme öyküsü bulunanlar veya nöbet için diğer risk faktörlerinin (kafa travması, alkol veya ilaç çekilmesi sendromları gibi) bulunduğu hastalarda tramadol kullanımı ile nöbet geçirme olasılığı artabilir (47, 52, 55).

### **Tramadol Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri**

Trisiklik antidepresan (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I), nöroleptikler veya nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla tramadolün beraber kullanılması nöbet riskini artırır (47, 53, 55).

Karbamazepin, karaciğer enzimlerini uyarır. Bu nedenle uzun süre karbamazepin kullanan hastalarda tramadol dozunun artırılması önerilir.

Simetidin karaciğer enzimlerini baskılar fakat tramadolün metabolizmasında belirgin bir etkisi yoktur. Bu nedenle simetidin alan hastalarda tramadol dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Kinidin, karaciğerde CYP2D6 P-450 enziminin seçici engelleyicisidir. Tramadol ile beraber kullanılan kinidin bu enzimi baskılayarak tramadolün M<sub>1</sub> metabolitine dönüşmesini engeller ve kan düzeylerinde artışa yol açar, bu nedenle kullanılan tramadol dozu azaltılmalıdır (52).

### 2.3.2.5 Meperidin Hidroklorür

Meperidin hidroklorür, ilk olarak 1939 yılında antikolinergik bir ilaç olarak düz kasları gevşetici etkisinden dolayı üretilmiştir. İlacın ağrı kesici etkisi sonradan keşfedilmiştir (56).

Meperidin, fenil piperidin grubu opioid ilaçlardan biridir. Bu grup içerisinde fentanil ve onun türevleri olan alfaprodin, profadol, anileridin, difenoksilat (Lomotil®) ve loperamid (Imodium®) yer almaktadır. Bu ilaçların ağrı kesici, tolerans ve bağımlılık yapma gibi klinik özellikleri, morfin gibi diğer opioidlere benzer. Fakat meperidin ağrı kesici gücü, diğer ilaçlarla etkileşimleri ve farmakokinetik özellikleri diğerlerine göre bazı farklılıklar gösterir (57).

Diğer opioidler gibi meperidin de ağrı kesici etkisini SSS’de bulunan opioid reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir. SSS’de birçok opioid reseptörü vardır, bunlar mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), ve sigmadır ( $\sigma$ )’dır.  $\mu$  reseptörleri çoğunlukla supraspinal bölgelerde bulunur,  $\kappa$  reseptörleri ise temel olarak spinal kordun içerisinde yer alır. Opioid ilaçların ağrı kesici etkilerini  $\mu$  ve  $\kappa$ , bağımlılık yapıcı etkilerini ise  $\sigma$  reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu düşünülmektedir (57).

Meperidin, ABD’de yaygın olarak Demerol® (sadece meperidin içerir) veya Mepergan® (meperidin ve prometazin birleşimi) adlarıyla kullanılmaktadır. Meperidin orta ve şiddetli ağrıların büyük çoğunluğunda etkili bir ağrı kesicidir. Diş ağrısı, migren tipi baş ağrısı, kas-iskelet sistemine bağlı ağrılar, mekanik bel

ağrısı, renal kolik gibi çeşitli ağrılı durumlar nedeniyle acil servise başvuran hastalarda sıkça kullanılmaktadır (58).

Meperidin diğer opioidlerle kıyaslandığında ulusal kılavuzlar kullanılmamasını önermesine ve benzersiz dezavantajlarına rağmen sıklıkla analjezi için kullanılmaktadır (59). Amerikan Ağrı Cemiyeti, son güncelleştirmelerinde meperidin kullanımının ortadan kaldırılmasını önermektedir (60). Dünyadaki sağlık kuruluşları meperidinin ağrı tedavisinde ilk ajan olarak meperidin kullanımını önlemeye çalışmaktadır. Tehlikesi bilinmesine rağmen cerrahlar düzenli şekilde ilk ajan olarak meperidini kullanmaktadır (61).

Bilinçli sedasyonda sık kullanılan meperidinin alternatifi olarak 30 dakikadan kısa sürecek girişimlerde fentanyl (1-3 µg/kg iv veya erişkinde 50-150 µg), daha uzun girişimlerde ise morfin (0,1 mg/kg iv, erişkinde 10-15 mg iv) kullanılabilir. Titreme tedavisinde kullanılan meperidin için de alterantifler bildirilmektedir Kan ürünleri verilmesine bağlı titremelerde profilaktik steroidler, amfoterisin benzeri ilaçlara bağlıysa profilaktik asetaminofen ve antihistaminikler, sitokinlere bağlı titremelerde asetaminofen ve NSAİİ ve postoperatif titremelerde ise klonidin, butorfanol kullanılabilir. Morfine allerjisi olan hastada fentanyl, hidromorfon, kodein kullanılabilir (62).

### **Meperidinin Farmakokinetik Özellikleri**

Meperidin PO, IV, IM, SC ve hasta kontrollü analjezi metoduyla epidural yolla uygulanabilir. Ağızdan verilmesinden sonra meperidin, karaciğerden ilk geçişte ileri derecede yıkılır ve verilen dozun sadece % 50-60'ı sistemik dolaşıma değişmeden geçer. Karaciğer yetmezliğinde (siroz gibi) ilacın ağızdan uygulanması ile bioyararlanımı % 80-90 oranında artar. Bu hasta grubunda meperidin kullanılacaksa ağızdan uygulanan ilaç dozunun azaltılması gerekir (58).

*Emilim:* Meperidin, plazma proteinlerine % 65-75 oranında bağlanır. Plazmada enyüksek konsantrasyona IV yolla uygulandığında 1,2 dakikada, PO yolla uygulandığında 2 saatte, IM (intramuskuler) yolla uygulandığında 15 dakikada ulaşılır fakat bu yolla uygulanan ilacın emiliminin değişken olması nedeniyle bu süre 60 dakikaya kadar uzayabilir (57).

*Dağılım:* Meperidinin volüm dağılımı normal sağlıklı insanlarda 3,8 /kg'dır. Bu oran yaşlı hastalarda 4,5 L/kg ve karaciğer sirozunda 5,2 L/kg'a kadar çıkmaktadır. Yarılanma ömrü, önerilen tedavi edici dozlarda 2,5-4 saat iken bu süre ilacın yüksek dozlarıyla 4,5 saate, karaciğer sirozunda 11,5 saat ve üzerine çıkmaktadır. Meperidinin metaboliti olan normeperidinin yarılanma ömrü ise daha uzun olup 15-30 saat kadardır. Yaşlı hastalarda yarılanma ömründe bir değişiklik izlenmemiştir (58). Bu hasta gruplarında plazma meperidin düzeyinin ölçülmesi tedavinin yönetimi açısından önemlidir (63).

*Metabolizma:* Meperidin iki ayrı yolla yıkılıma uğrar. Temel olarak karaciğerde karboksilesteraz enzimi ile hidrolize olarak etkisi bulunmayan metabolit olan meperidinik aside dönüşür. Klinik olarak önemli olan yolla ise karaciğerde

sitokrom p450 enzim sistemi aracılığıyla opioid özelliği olmayan aktif metaboliti olan normeperidine dönüşür.

Normeperidin ise hem karboksilesteraz enzimiyle normeperidinik aside, hem de mikrozomal hidroksilasyon ile N-hidroksi normeperidine dönüşerek böbrek yolu ile atılır. Normeperidinin ağrı kesici etkisi meperidinin yaklaşık yarısı kadardır, bununla beraber SSS’de 2-3 kat fazla uyarıcı etkisi vardır (63).

*Atılım:* Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde normeperidinin yarılanma ömrü 14-21 saat iken böbrek yetmezliğinde bu süre 35 saate çıkar. Meperidinin tekrarlayan ve sık aralıklarla kullanılması; orak hücre hastalarındaki ağrılı krizinde, pankreatit hastaları ve kanser hastalarında ağrı kesici olarak meperidin kullanılması ve meperidinin PCA yöntemi ile uygulandığı hastalarda normeperidin fazla miktarda birikebilir ve nöbet gibi normeperidine bağlı yan etkilerin oluşma riskini artırabilir (64).

### **Meperidinin Kullanım Dozu**

Meperidinin önerilen tedavi edici dozları yetişkinlerde 4 saatte bir 50-100 mg, çocuklarda 4-6 saatte bir 1-1,5 mg/kg’dır. Birçok hastada 80-100 mg dozda uygulanan meperidin ile oluşan ağrı kesici etkinlik yeterli iken 50 mg’ın altındaki dozlarda meperidin genellikle etkisizdir (58). Tablo 3’te bazı ağrı kesicilerin eş ağrı kesici dozları ve etki süreleri karşılaştırılmıştır (62,65).

Meperidinin yeterli analjezi için gereken dozu 75-100 mg (150 mg), efektif iki doz arası interval ortalama 3 saattir ve bu dozlar 600mg / 24 h sınırını kolaylıkla geçerek istenmeyen yan etkilere neden olabilir (21).

**Tablo3.** Türkiye’ de bulunan bazı opioidlerin eş analjezik dozları ve etki süreleri

| İlaç        | PE               | PO                                                     | Etki süresi |
|-------------|------------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Hidromorfon | —                | 7,5 mg (8, 16, 32mg içeren yavaş salımlı formu mevcut) | 2-3 saat    |
| Fentanyl    | 200 mcg, im      | —                                                      | 1-1,5 saat  |
| Meperidin   | 75-100 mg, im/sc | —                                                      | 2-3 saat    |
| Morfin      | 10 mg, im/sc     | 30 mg                                                  | 2-3 saat    |
| Kodein      | —                | 200 mg                                                 | 3-4 saat    |
| Tramadol    | 80-100 mg, im    | 100 mg                                                 | 3-6 saat    |

### Meperidinin yan etkileri

Meperidinin yan etkileri diğer opioid ilaçlarla aynıdır. Bunların arasında en önemli olanlar, solunum ve dolaşımı baskılayıcı etkileridir. Diğer opioidlerde olduğu gibi, meperidinin ağrı kesici etkisine tolerans gelişimi, solunumu

baskılayıcı etkisinden daha hızlı olur. Bu ilaçlara bağılı solunumun baskılanması, ilaçların beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit verdiğı yanıt mekanizmasını bozmasına bağılı olarak gelişir (57).

Ağız yoluyla uygulanan meperidin ile en sık oluşın yan etkileri bulantı, kusma ve kabızlık gibi gastrointestinal bozukluklardır. Parenteral uygulama ile görülebilen yan etkiler ise bulantı, kusma, kabızlık, solunum baskılanması, oryantasyon bozukluğu, halusinasyon, baş dönmesi, idrar retansiyonudur.

Meperidinin tekrarlayıcı yüksek dozlarda ve kısa aralıklarla verilmesi ellerde titreme, pupillerde genişlemeye ve nöbet oluşumuna neden olabilir. Bu etkinin mekanizması açık değildir, fakat meperidinin veya normeperidinin antikolinergik etkileriyle bağılantılı olabileceğı düşünölmektedir. Antikolinergik etkiler normeperidin birikimine bağılı nörotoksisite gelişmesinden de sorumlu olabilir (58).

Meperidin verilmesini takiben ortaya çıkan SSS’de artın uyarılma durumu, genellikle normeperidin konsantrasyonundaki yükselmeyle ilişkilidir. Ajitasyon, refleks artışı, myoklonus, tremor ve nöbetler normeperidinin SSS’ni uyarmasına bağılı gelişen belirtilerdir.

Amerikan Ağrı Cemiyeti ve Amerikan Pediatri Akademisi’nin ortak açıklamasına göre meperidinin, metabolik ürünleri ve yan etki potansiyeli nedeniyle infantlarda, çocuklarda ve adolesanlarda ağrı tedavisinde tercih edilecek bir opioid olmadığı belirtilmiştir (66). Meperidin kullanımından özellikle çocuklarda, nöbet riski nedeniyle kaçınılması gerektiğı vurgulanmıştır (67).

Sık ve yüksek dozda meperidin kullanılması (özellikle 400-600 mg/gün aşan dozlarda), böbrek yetmezliği, orak hücre hastalığı, fenotiazinler (karaciğer enzimlerini uyararak) ve meperidinin PCA yöntemiyle kullanımı (hastanın kendi isteği ile yüksek dozda kullanmasına bağlı) gibi durumlarda kanda normeperidin düzeyi artabilir ve meperidine bağlı yan etki gelişme riski yüksektir (49, 52). Orak hücre hastalığında hastalığın kronik ve tekrarlayıcı özelliği nedeni ile karaciğer enzimleri uyarılarak meperidine karşı tolerans gelişmektedir. Bu durum plazmada meperidin düzeyini azaltıp ağrı kesici etkisini azaltır ve aynı zamanda normeperidin yapımını artırarak nöbet gibi yan etkilerin oluşma olasılığını artırmaktadır (68, 69).

Meperidin, SSS'de ağrı yollarında 5-hidroksitriptamin (5-HT)ve NA geri alımını engeller. Bu, meperidine bağlı en ciddi yan etkilerden biri olan serotonin sendromunun oluşmasına neden olabilir (70).

Serotonin sendromunun tanısal kriterleri; mental durum değişiklikleri, konfüzyon, ajitasyon, koordinasyon bozukluğu, miyoklonus, hiperrefleksi, terleme, titreme, tremor ve ateştir (70).

Hastalığın ciddi formlarında yüksek ateş, kas rijiditesi, myoklonus, rabdomyolizis ve konvülziyon görülür ve sonuçta ölümle sonuçlanabilir (56). L-triptofan (5-HT sentezini artırarak), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (5-HT geri alımını engelleyerek), MAO inhibitörleri (5-HT salıverilmesini artırarak), lityum, bromokriptin (5HT reseptörlerini direkt olarak uyararak) gibi ilaçlar

SSS’de 5-HT düzeyini arttırarak serotonin sendromu oluşmasına yol açabilirler (70).

Normeperidine bağlı oluşan zehirlenmenin tedavisi meperidinin kullanımının kesilmesiyle başlar. Normeperidinin SSS üzerindeki uyarıcı etkisi naloksan ile geri döndürülemez. Tam tersine naloksan verilmesiyle meperidinin SSS’deki baskılayıcı etkisi ortadan kalkacağından hastada nöbet gelişmesini tetikleyebilir. Normeperidin toksistesine bağlı nöbetler ve diğer yan etkiler kısa sürelidir. Nöbetler, benzodiazepinlerle veya barbitüratlarla tedavi edilebilir. Meperidin uygulaması kesildikten sonra yan etkiler 1-2 gün içerisinde yavaşça ortadan kalkar (58).

Düşük dozlarda uzun süreli meperidin kullanımına bağlı kümülatif olarak fazla dozlardan dolayı konvülsif nöbet olguları bildirilmiştir (69, 71).

Doğum sırasında ağrı kesici olarak kullanımında meperidin hızla plasentayı geçerek yenidoğan bebekte sedasyon artışına yol açar ve erken dönemde emzirmeyi engelleyebilir. Ayrıca emzirme döneminde tekrarlayan dozlarda meperidin verilmesi anne sütüne geçerek yan etki oluşmasına neden olabilir (58).

### **Meperidin Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri**

Son 14 gün içerisinde MAO inhibitörü alan hastalara meperidin verilmesi baskılayıcı ve uyarıcı etkileri nedeniyle sakıncalıdır. MAO inhibitörlerinin baskılayıcı etkileri ile hipotansiyon, solunumun baskılanması, siyanoz ve koma oluşumuna neden olabilir. Uyarıcı etkileriyle ise, ajitasyon, hipertansiyon, yüksek ateş, taşikardi ve nöbetler görülebilir (58).

Tedavi edilemeyen hipotiroidizm, Addison hastalığı, benign prostat hipertrofisi, üretral striktür, böbrek fonksiyon bozukluğu-yetmezliği olanlarda, yaşlılarda, çocuklarda ve son 14 gün içinde MAO inhibitörü kullanan hastalarda kontrendikedir (21).

Meperidin, bu tip reaksiyonlara en çok yol açan opioid ilaç olup eğer MAO inhibitörü kullanan hastaya opioid verilmesi gerekiyorsa morfin tercih edilmelidir. Antidepresanlar, antiparkinson ilacı olan selegeline (Eldepryl®) ve antimikrobiyal ajan olan furazolidone (Furoxone®) da MAO inhibitörü benzeri etkiler içeren ilaçlardır (58).

Üç grup ilaç meperidinin karaciğerde N-metilasyonunu artırarak metabolizmasını artırır. Bu ilaçlar barbitüratlar, pirimidone ve fenitoin'dir. Birçok durumda morfin ile meperidin eşit ağrı kesici etkinliği gösterir. Ayrıca, morfinin toksik metabolitleri ve meperidindeki gibi ilaç etkileşimleri yoktur. Opioid ağrı kesicilerin verilmesi gereken durumların çoğunluğunda morfin tercih edilmelidir. Gerçek morfin alerjisi olan hastalarda veya epidural anestezi gereken durumlarda meperidin genellikle güvenilir ve etkili bir alternatif ilaçtır (58). Literatürde meperidine bağlı nadir olarak allerji ve anafilaksi belirtilmiştir (64).

### **2.3.2.6 Morfin**

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır (72). Morfinin analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir.

Bağımlılık, tolerans gelişimi ve respiratuar depresyonla ilgili endişeler önceleri abartılmış olup, şu an doğru kavramlar yerleşmiştir. Morfin doğru kullanıldığında güvenli ve efektif bir ajandır (73).

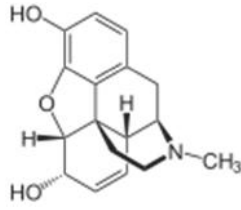
Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45-90 dakikada ulaşılır (72, 74).

Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir (74).

Morfinin hem düşük hem de anestetik dozları ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında birçok neden söz konusudur. Bunlar arasında vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağlı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör morfinin enjeksiyon hızıdır. İnfüzyon hızının 10 mg/dk olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteriyel kan basıncında ve sistemik rezistansda düşmeye neden olur. Morfinin neden olduğu hipotansiyon;  $H_1$  veya  $H_2$  histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, ilacın yavaş enjeksiyonu, yeterli volüm yüklenmesi ve trendelenburg pozisyonu ile minime indirilir veya ortadan kaldırılabilir (74).

Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Morfin gastrointestinal

sistem düz kas tonüsünü artırır ve ciddi sfinkter spazmına (Oddi ve koledokoduedonal sfinkter) neden olur. Morfin hormonal yanıtları dozla ilişkili olarak azaltır. Morfin düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke eder ve ACTH salınımını inhibe eder (74).



**Şekil 1.** Morfinin kimyasal formülü: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

### **Farmakokinetik**

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30'u ise böbreklerde gerçekleşir. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfin metabolize edici enzimdir. UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir (73).

Majör 3 metabolit; normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G), morfin-6-glukuronid (M6G) oluşur. Opioid reseptörlerine bağlanma için morfin halka yapısında işgal edilmemiş üç pozisyon gerekmektedir. M3G opioid resptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur; morfin veya M6G'nin analjezik ve respiratuar depresan etkilerini antagonize etmez. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfenden 10-60 kat daha potenttir (73).

Morfin; dozlaması hepatik yetmezlikten en az, renal yetmezlikten fazla etkilenen opioidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin

renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur (75). Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise morfin dozları çok dikkatli titre edilmelidir. Sirozda glukuronidasyon yaygın olarak etkisizdir (75).

Morfin hepatik kan akımının azalması nedeniyle ilk geçiş eliminasyonu ile indirgenir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar (76). Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur (77).

### **Yan Etkiler**

- Ağız kuruluğu
- Bulantı
- Konstipasyon
- Sedasyon
- Myoklonus
- Respiratuar depresyon
- Nonkardiyojenik pulmoner ödem
- Akut idrar retansiyonu (78-79)

### **Veriliş Yolları**

- Oral
- Rektal

- Sublingual ve bukkal
- Parenteral (intravenöz, subkutan) bolus veya infüzyon
- Spinal
- Epidural
- İntratekal
- Vaginal
- Topikal
- Aerosol (73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin (371 / 28.11.12) onayı alındıktan sonra 'POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE OPIOİD SEÇİMİ VE KULLANIMI KONUSUNDA DOKTOR EĞİTİMİ VE EĞİTİM ÖNCESİ İLE SONRASINDA DOKTORLARIN POSTOPERATİF AĞRI KONUSUNDA EĞİTİMİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ' isimli araştırma projesi kapsamında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde cerrahi bilimlerde görevli ve postoperatif hasta takibi yapan 30 adet araştırma görevlisi doktora (Genel Cerrahi, Plastik Cerrahi, Üroloji, Ortopedi); her cerrahi bölümün anabilim dalı başkanının imzalı onayı ve araştırma görevlisi doktorların gönüllü onamı alınarak, analjezikler hakkında bilgi düzeylerini, alışkanlıklarını ve tedavi protokollerini belirleyen örnekteki gibi birer anket formu sunuldu (Şekil 2).

### **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr.Didem Tuba Akçalı'nın sorumlu araştırmacısı olduğu 'POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE OPIOİD SEÇİMİ VE KULLANIMI KONUSUNDA DOKTOR EĞİTİMİ VE EĞİTİM ÖNCESİ İLE SONRASINDA DOKTORLARIN POSTOPERATİF AĞRI KONUSUNDA EĞİTİMİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ' isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim. Proje kapsamında eğitime ve değerlendirmeye alınmayı kabul ediyorum.

Dr.....

İmza:

### **POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE MEPERİDİN KULLANIMI, DOKTORLARIN BİLGİ DÜZEYİ VE YAKLAŞIMI**

**Doktorun adı soyadı:**

**Tel. no:**

**Doktorun bölümü/kıdemi:**

**Doktorun ilk tercih ettiği analjezik:**

**Meperidin kullanımı var/yok**

**Varsa:.....e**

**Postop hangi günler:**

**Dozu:**

**Uygulama sıklığı:**

**Kaçıncı tercih:**

**Uygulama sonrası kaç saat ağrıyı rahatlatıyor?**

**Ek analjezikler:**

**Neden meperidin kullanıyorsunuz?**

**Yan etkilerle karşılaştınız mı?**

**Yeterince analjezi sağlıyor mu?**

**Alternatif olsa kullanır mısınız?**

**Postop analjezide morfin kullanıyor musunuz? Evet/Hayır Neden?**

**Postop analjezide tramadol kullanıyor musunuz? Evet/Hayır Neden?**

**Şekil 2. Doktorlara sunulan anket formu**

**POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE OPIOİD SEÇİMİ VE KULLANIMI KONUSUNDA DOKTOR**  
**EĞİTİM BROŞÜRÜ**

Hastanemizde postoperatif ağrı tedavisinde opioid kullanımının hasta konforu ve ağrı tedavisindeki önemini vurgulamayı, opioid seçimi konusundaki bilgilerinizi güncellemeyi hedefliyoruz. Özellikle hastanemizde opioid olarak gereğinden fazla tercih edilen ama dünyada bir çok merkezde olumsuz etkileri nedeniyle hastanelerden geri çekilen meperidin (dolantin®) hakkında uyarı niteliği taşıyan, meperidin kullanımının daha uygun analjezik tedavilere dönüştürülmesini amaçlayan araştırma projem kapsamında hazırladığım doktor eğitim broşürünün postoperatif hasta takiplerinizde, sizlere ve hastalarımıza yarar sağlamasını temenni ederim.

Dr.İbrahim Arda PAYAS

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D

**MEPERİDİN :**

Uzun süreli kullanımda artan yan etkileri nedeniyle, popülaritesini kaybetmiştir.

Formulasyonlar geri çekilmiştir.

**Yaşlılarda HER ZAMAN KAÇINILMASI GEREKEN İLAÇ LİSTESİNDE!**

Farmakolojisi iyi bilinmemektedir.

Etkisi hızlı başlar, kısa sürer.

**Yarı ömrü:** 3 saat (2.5-4 saat→terapötik dozda), 100-150 mg üstünde 4-5 saat, sirozda > 10 saat, böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda >34 saat!

Diğer opioidlere üstünlüğü yok.

**MEPERİDİN: morfinden daha fazla bağımlılık yapar!**

Morfinin aksine absorpsiyonu; eksik, değişken ve düzensizdir. Bu nedenle analjezik etkinliği önceden kestirilemez.

IM uygulamalarda

10 dakikada etki başlangıcı,

30 dk da maksimum düzey

4 saat süren etki

IM enjeksiyonlardan sonra en geniş plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Aktif metaboliti **normeperidindir!** Özellikle uzun süreli,tekrarlayan uygulamalarda toksik metabolik yan etkilere neden olabilir.

Naloksan, normeperidinin etkilerini geri döndürmez, aksine depresan meperidin seviyesini düşürerek SSS hipereksitabilitesine neden olabilir.

Meperidinin yeterli analjezi için gereken optimal dozu 75-100 mg (150 mg)

Efektif iki doz arası interval ortalama 3 saattir.

Bu dozlar 600 mg/24 saat'i kolaylıkla geçebilir ve istenmeyen yan etkiler meydana gelir.

**MEPERİDİN KONTRENDİKASYONLARI:**

Tedavi edilmeyen hipotiroidizm,

Addison hastalığı,

Benign prostat hipertrofisi

Uretral striktür durumlarında,

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu-yetmezliği Olanlarda

Çocuklarda

Yaşlı hastalarda

Son 14 gün içinde MAO inhibitörü kullanan hastalarda kontrendikedir.

*(Konvulzif bozukluğu, atrial flutterı ve diğer supraventriküler taşikardisi olan hastalarda ise çok dikkatli kullanılmalıdır.)*

**MEPERİDİN HAKKINDA YANLIŞ İNANISLAR:**

Morfinden daha az solunum depresyonu yapar

Morfinden daha az bağımlılık yapar

Morfinden daha az Oddi sfinkteri ve safra yollarında kasilma yapar

Meperidin daha az kabızlık yapar

Uzun dönem kullanımda daha güvenli ve etkindir

Peri ve postoperatif titremede tek tedavidir

**HASTANEMİZDE BULUNAN UYGUN ALTERNATİFLER:**

**MORFİN:**

Morfin, postoperatif analjezide sık başvurulan bir ajan. Ülkemiz şartlarında bakıldığında elimizdeki opioid seçenekleri arasında önemli bir yere sahip.

Pek çok çalışmada postoperatif analjezi için seçilmiş olması kısa sürede iyi bir analjezi sağlaması ve hem doktorun hem de hastanın beklentilerini karşılaması ile açıklanabilir. Bu analjeziği nasıl uygulayalım, hangi yoldan verelim, dozu nasıl ayarlayalım?

1. **HASTANEMİZDE MORFİN KIRMIZI REÇETEYE TABİDİR.GÜNDÜZ MESAİ SAATLERİ DIŞINDA ECZANEDEN ÇEKİLMEK İSTENDİĞİNDE, NÖBETÇİ DOKTOR TARAFINDAN, İLACIN ERTESİ GÜN UZMAN KAŞESİYLE REÇETE EDİLECEĞİNİ BEYAN EDEN TUTANAK TUTULARAK ELDE EDİLEBİLMEKTEDİR.**

Morfin non-selektif bir mü-reseptör agonisti olarak spinal korda direkt etkili.

Hidrofilik bir molekül olan morfinin yarılanma ömrü ortalama 1.5 saat. Karaciğerde Faz II tipte bir metabolizmaya sahip. Tek doz iv uygulanan morfinin maksimum konsantrasyona ulaşması 20 dakika sürmektedir.

Morfinin metaboliti olan morfin-6 glukronit morfinden hem 1-8 kat daha güçlü, hem de eliminasyon yarı ömrü daha uzun.

Bu molekülün yarılanma süresi 3-8 saat, yani etkisi geç başlıyor. Postoperatif dönemde böbrek yetersizliği olan hastalarda metabolitin birikimine bağlı geç solunum depresyonuna karşı dikkatli olunmalıdır.

#### **Postoperatif Bakım Ünitesinde Opioid Kullanımı**

Ameliyatı takiben erken postoperatif ağrı tedavisinde opioid kullanımı önerilmektedir.

Bu amaçla 0.5 mg'lık iv morfin bolusları yapılarak ağrı geçene dek ilaç titre edilebilir.

Uyanık hastalarda vizüel analog skala (VAS) veya verbal numerik ağrı skalası (VNS) ile ağrı değerlendirilebilir.

VNS (0-10) skoru 3'ün altında ise ağrı tedavi edilmiş olarak kabul edilir.

Ağrı şiddeti 3'e ulaştığında morfin kısa aralıklarla (5 dak) ve üst limit konmaksızın titre edilerek VNS değerinin düşmesi sağlanır.

Uyuyan hastalarda hasta uyandırılmaya çalışılmamalı ve ağrısız veya morfine bağlı sedasyon altında olarak değerlendirilmelidir.

Hasta sedatize olduğunda , solunum sayısı 12'nin altına düştüğünde, oksijen satürasyonu %95 olduğunda veya yan etki (allerji, hipotansiyon, ciddi kusma) ortaya çıktığında morfin titrasyonu sonlandırılmalıdır. Titrasyon protokolü uygulaması hastaların %98'inde ağrı tedavisi sağlar.

Ciddi yan etki sıklığı %0.1 dir.

İlk dozlarla VNS'de önemli değişiklik olmazken, takip eden dozlarda bir eşik değere ulaşılmakta ve ağrı hızla 3'ün altındaki VNS değerlerine ulaşacak şekilde azalmaktadır.

#### **Morfine Bağlı İstenmeyen Etkiler**

**Bulantı ve Kusma:** Postoperatif bulantı kusma (POBK) %8-15 sıklıkla POBÜ'de görülen en sık yan etkidir.

**Solunum Depresyonu:**Morfine bağlı en ciddi istenmeyen etkidir.

Morfin titrasyonunu durdurmak için güvenli sınır 10 veya 12 solunum/dak olarak kabul edilmektedir. Ciddi solunum depresyonunu (<10 solunum/dak) bilinç düzeyinde bozulma ile birlikte ise naloksan ile antagonizasyon yapılarak solunumun 12'e ulaşması ve hastanın uyanması sağlanmalıdır.

**Sedasyon:** Oluşursa morfin ara verilmeli! Sedasyon oluşması yeterli analjezi demek değil!

#### **Çocuklarda morfin titrasyonu:**

Uygun bolus morfin dozu ortaya konmamış olmakla beraber,başlangıç dozu olarak 0.1 mg/kg, ek doz olarak ağrı geçene veya sedasyon ortaya çıkana dek 5 dakika ara ile 0.020-0.025 mg/kg uygulanması önerilmektedir.

**OBEZLERDE KULLANIMINA COK DİKKAT EDİLMELİDİR! Obstruktif uyku apne sendromu açısından.**

***Sonuç olarak yakın takip altında uygulandığında morfin analjezisinin yan etkileri erken fark edildiğinden risk düşük olmakla beraber, mutlaka dozları, tedavi kesme noktasını iyi tarif eden net protokoller oluşturulmalıdır. Özellikle yaşlı, çocuk, obez gibi özel hasta gruplarında hastaların iyi monitörize edilmesine ve dozların adante edilmesine özen gösterilmelidir***

## TRAMADOL:

YEŞİL REÇETEYE TABİ BİR İLAÇTIR. HASTANEMİZDE SERVİS DOKTORU TUTANAK TUTMADAN ,

ORDER VEREREK VE REÇETE EDEREK İLACI SERVİSE ÇEKTİREBİLİR.

Hem zayıf opioid hem nonopioid etki mekanizmasına sahip  
Mü reseptör- opioid etki, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu – non opioid etki  
Additif etki,  
Tramadolün kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrıda yaygın kullanılır.  
Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (%70).  
Oral formun analjezik etkisi 1 saat içinde başlar.  
Max günlük doz 400-600 mg.  
Karaciğerde metabolize edilir. Böbreklerden atılır.  
Siroz ve renal yetmezlikte dozu yarıya indirilir ve doz aralığı 2 katına çıkartılır.  
Hepatik ve renal fonksiyon yaşa bağlı azaldığı için yaşlılarda düşük dozla başlayıp, yavaş doz  
arttırma prensibi benimsenmelidir.

### **Yan Etkiler:**

Bulantı, kusma (en sık)  
Konstipasyon (morfine göre daha az)  
Solunum depresyonu (terapotik dozlarda yok denecek kadar düşük)  
Konvulsiyon (toksik dozda >>>%1)

### **Formları ve dozları:**

1. Oral kapsül formu (50 mg) : Kısa etkili. Ağrının varlığında 1 kapsül uygulanır. Ağrının geçmemesi halinde 30-60 dk sonra bir kapsül daha uygulanabilir. Maks günlük doz 400 mg. 75 yaş üzerindeki hastalarda 300 mg.
  2. Retard tablet (100 mg) : Yavaş salınımlı, etki geç başlar. İki doz arasındaki en kısa zaman 8 saattir. Günlük doz 400 mg'ı geçmemelidir. 75 yaş üzerinde 300 mg'ı geçmemelidir.
  3. Damla (100mg/10 ml): Erişkin ve 12 yaş üzeri çocuklarda 20 damla (50 mg) az miktarda sıvı veya 1 kesme şekere damlatılarak kullanılır. Gerekirse 30-60 dk sonra tekrarlanır. Bir defada uygulanacak doz 2mg/kg'ı geçmemelidir.
  4. Ampül : 100 mg/2 ml. Enjeksiyonlar yavaş i.v dilüe infuzyon,i.m veya s.c yolla uygulanabilir. 1 defalık doz 2 mg/kg'ı geçmemelidir. Çocuklarda da 1-2 mg/kg verilir.
- IV uygulama 20 dakika sürede perfüzyon şeklinde veya hasta kontrollü analjezi yöntemi olarak uygulanmalıdır.
  - Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarla beraber alındığında sedatif etki artabilir. Bu ilaçlarla kullanılması önerilmez.
  - MAO inhibitörleri , alkol kullananlarda ve bağımlılarda kullanılmamalıdır.

### **Kaynaklar:**

- Pasero C. , McCaffery M. ,Pain assessment and Pharmacologic Management,2011
- Erdine S. , AĞRI- Üçüncü Baskı
- Türk ilaç rehberi, 2012

**Şekil 3.** Doktorlar için hazırlanan eğitim broşürü

İlk anketler doldurulduktan sonra, her doktorla 10'ar dakikalık birer görüşme yapıldı ve eğitim broşürümüz üzerinden opioidler hakkında sözel bilgi aktarımıyla görüşme sonlandırıldı. Broşürler her doktora bundan sonraki meslek hayatlarında rehber olması amacıyla teslim edildi.

Birinci görüşmenin olduğu gün ilgili doktorların takip ettiği servislerde yatan hasta sayıları ve bu hastaların aldığı postoperatif ağrı tedavileri kaydedildi.

İkinci görüşme 1 ay sonra gerçekleşti. İlk görüşmede doldurulan anket formlarındaki sorular ikinci kez hiçbir değişiklik yapılmadan doktorlara yeniden takdim edilerek, tekrar doldurmaları istendi.

İkinci görüşme gününde ve ikinci görüşmelerden 1 ay sonra servislerde yatan hastaların aldığı postoperatif ağrı tedavileri yeniden kaydedildi.

## **İstatistiksel Yöntem**

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programına girilmiştir. Niceliksel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca, niteliksel veriler frekans dağılımı olarak sunulmuştur. İstatistiksel karşılaştırmada ki kare testi kullanılmıştır.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmaya 30 araştırma görevlisi doktor katılmıştır. Araştırma görevlilerinin yedisi (%23,3) Üroloji, dördü (%13,3) Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, dokuzu (%30) Genel Cerrahi, on tanesi (%33,3) Ortopedi ve Travmatoloji bölümlerinde görevliydi. Araştırmaya katılan doktorların ortalama çalışma süresi  $3,2 \pm 1,2$  yıldır (medyan çalışma süresi 3 yıl). Üçü (%10)'u 1. yılında, beşi (%16,7) 2. yılında, on tanesi (%33,3) 3. yılında, yedisi (%23,3) 4., beşi (%16,7) 5. yılındaydı. Bunlardan ikisi (%6,7) kadın, geri kalanı ise erkekti.

Eğitime başlamadan önce yapılan servis vizitlerinde doktor ilaç istem kayıtları tek tek incelenerek analjezik kullanım alışkanlıkları değerlendirildiğinde opioid istemi yapılan hastalarda tercih edilen opioid %100 oranında meperidin olarak saptanmıştır.

Postoperatif analjezide doktorların ilk tercih ettiği analjezik %80 NSAİİ, %10 meperidin, %6,7 tramadol, %3,3 morfin idi. Postoperatif analjezide ilk tercih edilen analjezik ve meperidin dışında ek analjezik gerektiğinde tercih edilen ilaç %16,7 NSAİİ, %16,7 parasetamol, %10 NSAİİ+parasetamol, %6,7 parasetamol+metamizol, %3,3 morfin, %3,3 tramadol, %3,3 ise parasetamol+tramadol iken % 40 doktorun tercihi yoktu.

Meperidinin neden tercih edildiği değerlendirildiğinde %66,7 alışkanlık, %23,3 etkin analjezi, %6,7 sedatif ve analjezik etki nedeniyle, %3,3 böbreğe yan etkisi olmadığı sanıldığından böbrek hastalığı olanlarda kullanıldığı kaydedildi. Meperidine bağlı yan etki deneyimlerine bakıldığında doktorların %43,3'ü

tarafından yan etki gözlenmiş, gözlenen yan etkiler % 69,2 hipotansiyon, %15,4 bulantı, %15,4 nadir /belirtilmemiş yan etki kaydedilmiştir.

Meperidinin analjezik etkinliği değerlendirildiğinde %93,3'ü yeterli, %6,7'si yetersiz olarak bildirilmiştir. Meperidinin alternatifi olsa kullanmak isteyenler %93,3 kullanmak istemeyenler %6,7 idi.

Doktorların postoperatif analjezide meperidin kullanım oranı %100 idi. Meperidin doktorların %76,6'sinin ikinci tercihi, %10'unun birinci, %6,7'sinin üçüncü ve %6,7 sinin ise dördüncü tercihiydi. Bir doz meperidinin etki süresi sorulduğunda %46,7'si 4 saat, %20'si 3 saat, %6,7'si 2, %6,7'si 1, %6,7'si 7 saat, %6,7'si 12 saat, %3,3'ü 5, %3,3'ü 6 saat olarak bildirdi. (Ortalama  $4,3 \pm 2,5$  saat) Meperidin, postoperatif dönemde %36,7 1 gün, %53,3 2 gün, %10 3 gün kullanılıyordu. Her uygulamada seçilen meperidin dozu %76 50 mg, %10 75 mg, %13,3 1mg/kg idi. Uygulama sıklığı %40 lüzum halinde, %40 12 saatte bir, %16,7 günde bir kez, %3,3 günde 3 kez idi.

Postoperatif analjezide morfin kullanımı sorulduğunda doktorların %30'u nadir de olsa kullandığını ifade etmiştir. Bunların %33,3'ü diğer opioidlere yanıt alamadığında, %33,3'ü Algoloji bölümü önerisi nedeniyle, %22,2'si güçlü olduğundan, %11,2'si ise daha güvenli bulduğundan morfini kullanıyordu. Morfin kullanmayan %70 doktordan %71,4'ü bilgi eksikliği nedeniyle, %14,3'ü alışkanlık edinmediğinden, %9,5'i gerek olmadığından, %4,8 bilgi eksikliği ve solunum depresyonu riski nedeniyle kullanmamaktadır. Morfinin eğitim öncesi kullanılma ve kullanılmama nedenleri Tablo 4 ve 5'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.** Doktorların eğitim öncesi morfin kullanma nedenleri

| Neden morfin kullanıyorsunuz?   | Frekans | Yüzde |
|---------------------------------|---------|-------|
| Diğer opioidlerle ağrı geçmezse | 3       | 33,3  |
| Algoloji önerdi                 | 3       | 33,3  |
| Güçlü                           | 2       | 22,2  |
| Güvenli                         | 1       | 11,2  |
| Toplam                          | 9       | 100,0 |

**Tablo 5.** Doktorların eğitim öncesi morfin kullanmama nedenleri

| Neden morfin kullanmıyorsunuz?        | Frekans | Yüzde |
|---------------------------------------|---------|-------|
| Bilgi eksikliği                       | 15      | 71,4  |
| Alışkanlık                            | 3       | 14,3  |
| Gerek kalmıyor                        | 2       | 9,5   |
| Bilgi eksikliği ve solunum depresyonu | 1       | 4,8   |
| Toplam                                | 21      | 100,0 |

Tramadolun postoperatif analjezide kullanımı sorulduğunda doktorlar %20 nadir olarak olumlu, %80 olumsuz yanıt vermiştir. Tramadol ise %33,3 Algoloji önerisi nedeniyle, %16,7'si güçlü olduğundan, %16,7'si güvenli olduğundan, %16,7'si güçlü ve algolojinin önerdiği bir opioid olduğundan, %16,7'si ise meperidin kontrendike ise kullanılmaktadır. Postoperatif analjezide tramadolü tercih etmeyenlerde ise neden %54,2'si bilgi eksikliği, %16,7 alışkanlık, %12,5 gerek kalmadığından, %4,2'si yetersiz etki, %4,2'si bulantı kusma, %4,2'si bilgi eksikliği ve alışkanlık, %4,2'si sedasyondur. Tramadolün eğitim öncesi kullanılma ve kullanılmama nedenleri Tablo 6 ve 7'de belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Doktorların eğitim öncesi tramadol kullanma nedenleri

| Neden tramadol kullanıyorsunuz? | Frekans | Yüzde |
|---------------------------------|---------|-------|
| Algoloji önerdi                 | 2       | 33,3  |
| Güçlü                           | 1       | 16,7  |
| Güvenli                         | 1       | 16,7  |
| Güçlü, algoloji önerdi          | 1       | 16,7  |
| Meperin kontrendikasyonu varsa  | 1       | 16,7  |
| Toplam                          | 6       | 100,0 |

**Tablo 7.** Doktorların eğitim öncesi tramadol kullanmama nedenleri

| Neden tramadol kullanmıyorsunuz ? | Frekans | Yüzde |
|-----------------------------------|---------|-------|
| Bilgi eksikliği                   | 13      | 54,2  |
| Alışkanlık                        | 4       | 16,5  |
| Gerek kalmıyor                    | 3       | 12,5  |
| Yetersiz etki                     | 1       | 4,2   |
| Bulantı, kusma                    | 1       | 4,2   |
| Bilgi eksikliği, alışkanlık       | 1       | 4,2   |
| Sedasyon                          | 1       | 4,2   |
| Total                             | 24      | 100,0 |

Bundan sonra doktorlar eğitim broşürü ile yazılı ve sözel olarak bilgilendirilmiştir. Eğitimden 1 ay sonra aynı araştırma görevlisi doktorlara aynı sorular tekrar yöneltilmiştir.

İkinci değerlendirmede postoperatif analjezide doktorların ilk tercih ettiği analjezik %80 NSAİİ, %10 meperidin, %6,7 morfin, %3,3 tramadol, %3,3 parasetamol, %6,7 metamizol idi. Postoperatif analjezide ilk tercih edilen analjezik ve meperidin dışında ek analjezik gerektiğinde tercih edilen ilaç %16,7 NSAİİ, %16,7 parasetamol, %10 NSAİİ+parasetamol, %6,7

parasetamol+metamizol, %3,3 morfin, %3,3 tramadol, %3,3 ise parasetamol+ tramadol iken % 40 doktorun tercihi yoktu.

Meperidinin neden tercih edildiği değerlendirildiğinde %60 alışkanlık, %30 diğer opioidler mevcut değilse, %10 sedatif ve analjezik etki nedeniyle kullanılıyordu. Meperidine bağlı yan etki deneyimlerine bakıldığında %90 yan etki gözlememiş, %10 hipotansiyon gözlenmiştir.

Meperidinin analjezik etkinliği değerlendirildiğinde %100 yeterli olarak bildirilmiştir. Meperidinin alternatifi olsa kullanmak isteyenler %76,7 idi. Doktorların postoperatif analjezide meperidini kullanım oranı %33,3 idi. Meperidin doktorların %60 üçüncü tercihi, %20 2. tercihi, %10 dördüncü, %10 beşinci tercihiydi. Bir doz meperidinin etki süresi sorulduğunda %40'ı 3 saat, %30'si 2 saat, %30 4 saat olarak bildirdi. ( Ortalama  $3 \pm 0,8$  saat) Meperidin, postoperatif dönemde %90 1 gün, %10 2 gün kullanılıyordu. Her uygulamada seçilen meperidin dozu %90 50 mg, %10 1mg/kg idi. Uygulama sıklığı %90 lüzum halinde, %10 ise 12 günde bir kez idi. Postoperatif analjezide morfin kullanımı sorulduğunda %63,3 doktor kullandığını ifade etmiştir. Bunların %68,4'i güçlü, güvenli olmasının yanında Algoloji önerisi ve verilen eğitim nedeniyle kullanırken, %26,3'ü güçlü olduğu için, %5,3'ü ise diğer opioidlere yanıt alamadığında morfini kullanmaktadır. Morfin kullanmayan %36,7 doktordan %63,6'sı alışkanlık nedeniyle, %27,3'ü gerek olmadığından, %9,1 hipotansiyon riski nedeniyle kullanmamaktadır. Morfinin eğitim sonrası kullanılma ve kullanılmama nedenleri Tablo 8 ve 9'da belirtilmiştir.

**Tablo 8.** Doktorların eğitim sonrası morfin kullanma nedenleri

| Neden morfin kullanıyorsunuz?           | Frekans | Yüzde |
|-----------------------------------------|---------|-------|
| Güçlü, algoloji önerdi, güvenli, eğitim | 8       | 42,1  |
| Güçlü, algoloji önerdi                  | 5       | 26,3  |
| Güçlü                                   | 5       | 26,3  |
| Diğer opioidlerle ağrı geçmezse         | 1       | 5,3   |
| Toplam                                  | 19      | 100,0 |

**Tablo 9.** Doktorların eğitim sonrası morfin kullanmama nedenleri

| Neden morfin kullanmıyorsunuz? | Frekans | Yüzde |
|--------------------------------|---------|-------|
| Alışkanlık                     | 7       | 63,6  |
| Gerek kalmıyor                 | 3       | 27,3  |
| Hipotansiyon                   | 1       | 9,1   |
| Toplam                         | 11      | 100,0 |

Tramadolun postoperatif analjezide kullanımı %53,3 olumlu yanıt vermiştir. Tramadol kullananlarda %87,5'i güçlü, güvenli olmasının yanında Algoloji önerisi ve verilen eğitim nedeniyle kullanırken, %12,5'i güçlü olduğundan kullanmaktadır. Postoperatif analjezide tramadolu tercih etmeyenlerde (%46,7) ise nedenleri %50 bulantı-kusma, %50 alışkanlık idi (Tablo 10, 11).

**Tablo 10.** Doktorların eğitim sonrası tramadol kullanma nedenleri

| Neden tramadol kullanıyorsunuz?          | Frekans | Yüzde |
|------------------------------------------|---------|-------|
| Güçlü, güvenli, Algoloji önerisi, eğitim | 14      | 87,5  |
| Güçlü                                    | 2       | 12,5  |
| Toplam                                   | 16      | 100,0 |

**Tablo 11.** Doktorların eğitim sonrası tramadol kullanmama nedenleri

| Neden tramadol kullanmıyorsunuz ? | Frekans | Yüzde |
|-----------------------------------|---------|-------|
| Bulantı, kusma                    | 7       | 50,0  |
| Alışkanlık                        | 7       | 50,0  |
| Toplam                            | 14      | 100,0 |

Eğitimden 1 ay sonra yapılan servis vizitlerinde doktor ilaç istem kayıtları yeniden incelenerek analjezik kullanım alışkanlıkları değişiklikleri araştırılmıştır. Opioid istemi yapılan hastalarda tercih edilen opioid %56,8 meperidin, %43,2 tramadol idi. Üroloji servisinde %100 meperidin, Plastik Cerrahi servisinde %100 tramadol, Ortopedi servisinde %50 meperidin ve %50 tramadol, Genel Cerrahi servisinde %77,3 meperidin, %22,7 tramadol kullanılmaktaydı.

Doktorların ilk ilaç seçimleri birinci ve ikinci ankette karşılaştırılarak eğitimin etkisi araştırılmıştır. Buna göre, ilk ilaç seçimleri NSAİİ olanların seçimleri değişmezken ilk ilacı meperidin seçenlerin eğitimden sonraki ilk ilaç tercihleri anlamlı olarak değişmiş ( $p \leq 0,05$ ) %66,7'si morfin, %33,3'ü tramadol seçmiştir.

Postoperatif meperidini tedavi alternatifleri arasında seçen doktor sayısı birinci ve ikinci ankette karşılaştırıldığında eğitimden sonra meperidin seçen doktor oranı %100 iken, eğitimden sonra %33,3'e gerilemiştir. Eğitimden sonra postoperatif meperidini seçen doktorların sayısında anlamlı azalma olmuştur ( $p < 0,05$ ).

Birinci ve ikinci ankette meperidin seçen doktorların tercih sıralamasında eğitimden sonra anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,05$ ). Buna göre ilk ankette ilk ilaç olarak meperidin seçenlerin %66,7'si ikinci ankette meperidini hiç tercih etmezken, %33,3'ü dördüncü ilaç olarak tercih etmiştir. İkinci ilaç olarak meperidin seçenlerin; %65,2'si meperidini hiç tercih etmezken, geri kalan %34,8'lik kesimin %12,5'i yine ikinci ilaç olarak, %75'i üçüncü ilaç olarak, %12,5'i beşinci ilaç olarak tercih etmiştir. Üçüncü ilaç olarak meperidin seçenlerin %50'si meperidini hiç tercih etmezken, %50'si ikinci ilaç olarak tercih etmiştir.

Doktorların meperidin kullanırken tercih ettikleri dozlarda da eğitimden sonra anlamlı fark görülmüştür. Buna göre, birinci ankette lüzum halinde meperidin kullananların %39,1'i hala lüzum halinde kullanırken, geri kalanı meperidin tercih etmemiştir. Günde 1 defa meperidin kullananların %66,6'sı meperidini tercih etmemiş, %33,3'ü lüzum halinde kullanmıştır. Günde 2 kez meperidin kullananların %75'i meperidin tercih etmemiş, %25'i hala 12 saatte bir meperidin kullanmaya devam etmiştir.

Doktorların ilk ilaç seçimlerine ve meperidin kullananların ek analjezik seçimleri eğitim öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında, anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,05$ ). Buna göre, ek analjezik seçimleri NSAİİ olanların %60'ı NSAİİ ve tramadol, %20'si sadece NSAİİ, %20'si NSAİİ, tramadol ve morfin seçmiştir. Ek analjezik olarak parasetamol seçenlerin %20'si hala parasetamol, %80'i parasetamol, morfin ve tramadol seçmiştir. Ek analjezik olarak morfin seçenlerin %100'ü parasetamol ve tramadol seçmiştir. Ek analjezik olarak

tramadol seçenlerin %100'ü parasetamol seçmiştir. Ek analjezik kullanmayanların %50'si morfin, %33,3'ü morfin ve tramadol, %8,3'ü parasetamol, %8,3'ü metamizol seçmiştir. Ek analjezik olarak NSAİİ ve parasetamol seçenlerin %66,6'sı parasetamol ve metamizol, %33,3'ü morfin seçmiştir. Ek analjezik parasetamol ve tramadol seçenlerin seçimleri değişmezken, parasetamol ve metamizol seçenlerin %50'si parasetamol, tramadol, metamizol, %50'si parasetamol, morfin, metamizol seçmiştir.

Doktorların meperidin tercih etmelerinin nedenleri incelendiğinde eğitim öncesi ve sonrasında anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,05$ ). Buna göre, etkin analjezi sağlaması nedeniyle meperidin tercih eden doktorlara eğitim sonrası meperidin tercih sebebi sorulduğunda %66,6'sı alışkanlık yanıtını verirken, %33,3'ü hastanın ağrı duyduğu esnada serviste başka bir opioid bulunmamasını neden göstermiştir. Meperidin kullanmaya devam eden doktorlardan, hem sedasyon hem de etkin analjezi sağlaması nedeniyle tercih edenlerin %50'si, aynı nedenle kullanmaya devam ettiği yanıtını verirken, %50'si alışkanlık nedeniyle yanıtını vermiştir. Alışkanlık nedeniyle meperidin kullanmaya devam eden doktorlardan eğitimden sonra %50'si aynı nedenle kullanmaya devam ettiği yanıtını verirken, %50'si hastanın ağrı duyduğu esnada serviste başka bir opioid bulunmaması nedeniyle şeklinde yanıt vermiştir. Üriner yan etkilerinin olmadığını sandığından meperidin kullanan doktorlar ise eğitimden sonra %100' alışkanlık nedeniyle kullanmaya devam ettiklerini bildirmişlerdir.

Eğitim ncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, eğitim öncesi ‘postoperatif tramadol kullanıyor musunuz?’ sorusuna evet cevabı veren doktorların oranı %20 iken, eğitim sonrası bu oran %53,3’e yükselmiştir .

Eğitim öncesinde, ‘postoperatif morfin kullanıyor musunuz?’, sorusuna evet cevabı veren doktorların oranı %30 iken, eğitim sonrasında bu oran %63,3’e yükselmiştir.

Eğitim ncesi ve sonrasında servis vizitleri yapılmış ve doktor ilaç istem formları kaydedilmiştir. Buna göre; eğitim öncesinde Ortopedi, Genel Cerrahi, Plastik Cerrahi ve roloji servis doktorlarının hepsinin opioid tercihinde meperidin %100’lk bir orana sahipken, eğitimden 1 ay sonrasında Genel Cerrahi doktorları %77,3 meperidin, %22,7 tramadol, Ortopedi doktorları %50 meperidin, %50 tramadol, Plastik Cerrahi doktorları %100 tramadol, roloji doktorları %100 meperidin tercih etmiştir.

Eğitimden 2 ay sonra kaydedilen doktor ilaç istem formlarında genel cerrahi doktorları %86,7 tramadol, %23,3 meperidin, ortopedi ve plastik cerrahi doktorları % 100 tramadol, roloji doktorları ise % 100 meperidin tercih etmiştir. Formlar aşağıdaki resimlerde örneklenmiştir ( Resim 1, 2, 3, 4, 5 ).

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ    |                         |                                         |                 |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| ORDER / İLAÇ UYGULAMA FORMU        |                         |                                         |                 |
| Protokol No : 02000000000000000000 | Hasta Adı Soyadı : VELİ | Kilo 65                                 | Boy 160         |
| Yattığı Klinik : ORTOPEDİ          | Order Tipi : Normal     | 28/02/2013                              | Kilo 60 Boy 160 |
| Order Notu :                       | Oda-Yatak : 512 - 1     | Istemi Kabul Eden Hemşire : AYNUR KIZIL |                 |
| İCD Kodları : M75                  | OMUZ LEZYONLARI         |                                         |                 |
| Diyeti : KALP KORUMA DIYETİ        |                         |                                         |                 |
| İLAÇ DIŞI ORDER                    |                         |                                         |                 |
| LHA POLIVİM                        | Sıklık                  | x                                       |                 |
| GA TAKİBEN 6 SAAT AÇ               |                         | x                                       |                 |
| İLAÇLARI                           |                         |                                         |                 |
| Ticari Adı                         | Veriliş Yolu            | Kullanım                                | Doz             |
| PAROL 500 MG 30 TABLET             | Oral                    | 3X1                                     | Devam           |
| LH                                 |                         |                                         |                 |
| EQİZOLİN 1 GR İM/IV 1 FLK          | Intravenous             | 1X1                                     | Devam           |
| İZOTONİK NAÇL ŞİŞE 1000 ML(SET)    | Intravenous             | 1X1                                     | Devam           |
| RİNGER LAKTAT 1000 ML ENJEKTAİ     | Intravenous             | 1X1                                     | Devam           |
| DIKLORON 75 MG IM 10 AMPUL         | Intramuscular           | 1X1                                     | Devam           |
| LH                                 |                         |                                         |                 |
| NEXIUM 40 MG IV İNFÜZYON/ENJEK     | Intravenous             | 1X1                                     | Devam           |
| TRAMADOL AMP (ULTRAMEX)            |                         | 3X20                                    | damla           |
|                                    |                         |                                         | Devam           |

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ |                     |                             |                 |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|
| ORDER / İLAÇ UYGULAMA FORMU     |                     |                             |                 |
| Yattığı Klinik : GENEL CERRAHİ  | Order Tipi : Normal | 28/02/2013                  | Kilo 65 Boy 160 |
| Order Notu :                    | Oda-Yatak : 734 - 4 | Istemi Kabul Eden Hemşire : |                 |
| İCD Kodları : K35               | AKUT APANDİSİT      |                             |                 |
| Diyeti : R 1                    |                     |                             |                 |
| Diyet Notu : KISITLI            |                     |                             |                 |
| İLAÇ DIŞI ORDER                 |                     |                             |                 |
| anestezi                        |                     |                             |                 |
| 2000 dk 1000 sf                 |                     |                             |                 |
| RİALSIN LÜTFEN                  |                     |                             |                 |
| İLAÇLARI                        |                     |                             |                 |
| Ticari Adı                      | Veriliş Yolu        | Kullanım                    |                 |
| OKSAMEN-L 20 MG 1 FLAKON        |                     | 2X1                         |                 |
| İZOTONİK NAÇL ŞİŞE 1000 ML(SET) |                     | 1X1                         |                 |
| %5 DEKSTROZ 1000 ML NEOFLEKS    |                     | 1X4                         |                 |
| TRAMADOL AMP (ULTRAMEX)         |                     | 2X1                         |                 |
| METROSEL %0.5 İV. PERFÜZYON S   |                     | 2X1                         |                 |
| NEXIUM 40 MG IV İNFÜZYON/ENJEK  |                     | 2X1                         |                 |
| PRIMPERAN 2ML 6 AMPUL           |                     | 3X1                         |                 |
| EQİZOLİN 1 GR İM/IV 1 FLK       |                     | 2X1                         |                 |

**Resim 1:** Tramadol seçilen ilaç uygulama formları

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP F.  
ORDER / İLAÇ UYGULAMA

Protokol No : 01979119 Hasta Adı Soyadı : ERDOĞAN P

Yattığı Klinik : GENEL CERRAHİ 2  
Order Tipi : Normal 28/02/2013 Kilo 65 Boy 165

Order Notu :  
Oda-Yatak : G634 - 1 İstemi Kabul Eden Hemşire :

İCD Kodları : C16 1 MİDE FUNDUSUNDA MALİGN NEOPLAZM  
C16 MİDE MALİGN NEOPLAZMI  
C77 2 KARIN-İÇİ LENF NODLARI SEKONDER MALİGN NEOPLAZM  
R59 0 BÖLGESEL BÜYÜMÜŞ LENF NODLARI  
C24 9 SAFRA YOLU MALİGN NEOPLAZMI, TANIMLANMAMIŞ  
D73 9 DALAK HASTALIĞI, TANIMLANMAMIŞ

Diyeti : R 2 (SULU GIDA) *Ru*

**İLAÇ DIŞI ORDER** **Sıklık**

|               |                   |   |
|---------------|-------------------|---|
| 1000dex+500st | <i>may! stop.</i> | x |
| ansta set     |                   | x |

**İLAÇLARI**

| Ticari Adı                           | Veriliş Yolu | Kullanım       | Doz |        |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----|--------|
| İZOTONİK NAÇL ŞİŞE 1000 ML(SET       | .            | 1X1            |     | Durdur |
| %5 DEKSTROZ 1000 ML NEOFLEKS         | .            | 1X1            |     | Devam  |
| <del>DEGASTROL 30 MG 28 KAPSÜL</del> |              | <del>1X1</del> |     | Devam  |
| SYNAX 275 MG FİLM TABLET             | .            | 3X1            |     | Devam  |

*Adenit 1x50 mg. (10<sup>30</sup>)<sup>52</sup> Dr. Y.İ.İ.*

Resim 2: Meperidin seçilen ilaç uygulama formu

Protokol No : 01997418 Hasta Adı Soyadı  
Yattığı Klinik : GENEL CERRAHİ 2  
Order Tipi : Normal 28/02/2013 Kilo 65 Boy 1  
Order Notu : İstemi Kabul Eden Hemş  
Oda-Yatak : G635 - 2  
İCD Kodları : C16 MİDE MALİGN NEOPLAZMI  
R59 0 BÖLGESEL BÜYÜMÜŞ LENF NODL  
Diyeti : ORAL KAPALI *K. R.*

**İLAÇ DIŞI ORDER**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| ANSTA                                | S1 |
| AÇT                                  |    |
| <del>2000 cc %5 dex</del> <i>TIN</i> |    |
| 1000 cc sf                           |    |

**İLAÇLARI**

| Ticari Adı                      | Veriliş Yolu | Kullanım | Doz |
|---------------------------------|--------------|----------|-----|
| TRAMADOL AMP (ULTRAMEX)         | .            | 2X1      |     |
| İZOTONİK NAÇL ŞİŞE 1000 ML(SET) | .            | 1X2      |     |
| %5 DEKSTROZ 1000 ML NEOFLEKS    | .            | 1X2      |     |
| OKSAMEN-L 20 MG 1 FLAKON        | .            | 3X1      |     |
| PRIMPERAN 2ML 6 AMPUL           | .            | 3X1      |     |

**Resim 3:** Tramadol seçilen ilaç uygulama formu

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ORDER / İLAÇ UYGULAMA FORMU**

Protokol No : 02024153 Hasta Adı Soyadı : ZEYNAL YILDIZ

Yattığı Klinik : GENEL CERRAHİ 2 Doktor : GÖBÜT HÜSEYİN

Order Tipi : Normal 20/02/2013 Kilo 65 Boy 165 İmza Kaşe :

Order Notu : Oda-Yatak : G636 - 3 İstemi Kabul Eden Hemşire :

İCD Kodları : I84 HEMORİİDLER

Diyeti : R 4 (NORMAL)

Diyet Notu : posalı diyet

**İLAÇ DIŞI ORDER**

|               | Sıklık     |
|---------------|------------|
| ansta         | x          |
| sıcak duş 3x1 | x 14 22 06 |

**İLAÇLARI**

| Ticari Adı                   | Veriliş Yolu | Kullanım | Doz | Devam | 14 | 22 | 06 |
|------------------------------|--------------|----------|-----|-------|----|----|----|
| DAFLON 500 MG 60 FİLM TABLET | .            | 3x2      |     | Devam | 14 | 22 | 06 |
| DEGASTROL 30 MG 28 KAPSÜL    | .            | 1X1      |     | Devam |    | 06 |    |
| ALDOLAN GEROT 100 MG 5 AMPUL | .            | 2X50     |     | Devam | 14 | 22 | 06 |
| APROWELL 275 MG 10 TB        | .            | 3X1      |     | Devam | 14 | 22 | 06 |

Daflon 3x2

**Resim 4: Meperidin seçilen ilaç uygulama formu**



## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, postoperatif cerrahi servislerde doktor istemlerinde opioid tercihleri ile hasta takibi yapan 30 araştırma görevlisi doktorun opioidler hakkında bilgi düzeyleri değerlendirilmiş, her birine bu konuda eğitim verildikten 1 ay sonra bilgi düzeyleri ve ilaç seçimindeki alışkanlıkları ankette yöneltilen sorularla, ve ilaç istem formları incelenerek yeniden değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın eğitimden önceki bölümünde doktorların opioidler hakkında bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu, hepsinin alışkanlıkları ve bilgi eksiklikleri nedeniyle meperidini tercih ettiğini ve diğer opioidleri tercih etmediğini saptanmıştır. Eğitimden sonra ise, eğitim sonrasında alışkanlıklarını tamamen değiştiren doktorlar olduğu gibi, alışkanlıklarından vazgeçmeyen doktorlar olduğu gözlenmiştir.

Plastik cerrahi ve ortopedi servisi doktorlarının opioid tercihinin tamamen tramadolden yana kullanmaya başladığını, genel cerrahi servisinde opioid tercihinin büyük ölçüde tramadolden yana olsa da kısmen meperidin kullanımına devam edildiğini ve üroloji servisinde bütün opioid tercihlerinin meperidinden yana kullanıldığını, hiçbir doktorun morfin tercih etmediği saptanmıştır. Üroloji doktorlarının bazıları, anabilim dalında görevli öğretim üyelerinin de meperidin alışkanlığı olduğunu ve onları meperidin tercihi konusunda teşvik ettiğini sözel olarak ifade etmiştir. Bu da verilen eğitimin önünde bilgi eksikliği dışında engeller olduğunu ortaya koymaktadır. Bu noktada alışkanlığın kırılması için

hastanede meperidin temininin zorlaştırılması ve sadece belli endikasyonlar için düşük dozda meperidin bulundurulması diğer yapılması gerekenler arasındadır.

Tramadol seçen doktorlar, ‘neden tramadol kullanıyorsunuz?’ sorusuna eğitim etkisi, algoloji önerisi, güçlü ve güvenilir olması gibi nedenleri kapsayan yanıtlar verirken, tramadol tercih etmeyen doktorlar ise alışkanlıklarından ve bulantı kusma yapmasından dolayı tercih etmedikleri yanıtını vermiştir. Eğitim sonrasında ikinci ankette morfin tercih eden doktorlar, büyük ölçüde eğitim etkisi, algoloji önerisi, güçlü ve güvenilir olması gibi nedenlerle morfin tercih ettiklerini belirtmelerine rağmen, bilgisayar istem kayıtları incelendiğinde morfin istemi yapılmadığı saptanmıştır.

Meperidin kullanımının ağrı tedavisinde yetersiz kalışı, olumsuz ilaç etkileşimleri ve yan etkileri çok sayıda bildiride belirtilmiştir (58, 69). Bizim çalışmamıza benzer olarak meperidinin tehlikelerini gösteren pek çok literatüre rağmen özellikle cerrahlar meperidini sıklıkla kullanmaktadır. Ağrıyla birlikte uykusuzluk, huzursuzluk ve konfüzyon beklenen semptomlar olduğundan meperidinin nörotoksik sendromunun anlaşılması uzun sürmüştür (80). Meperidinin renal fonksiyonu bozuk olmayan ve onaylanmış dozlar uygulanan hastalarda toksisite oluşturduğu raporlanmıştır (81, 82). Bu kanıtlar ve uygun alternatifler olması nedeniyle bir çok hastane meperidin kullanımını kısıtlamaya veya tümüyle formülasyonlarını geri çekmeye başlamışlardır (83, 84). Üniversite hastanemizde hala yüksek oranda meperidin tercihi ise çözülmesi gereken önemli bir sorundur.

Postoperatif titreme tedavisinde, termoregulasyonu düzenleyen kappa opioid reseptörlerinin üzerine olan etkileri nedeniyle sıklıkla meperidin kullanılmaktadır (89). Postoperatif titremeyi önlemede veya tedavi etmede tramadol, magnezyum, kortikosteroidler, doksapram, metilfenidat ve alfa agonist ilaçlar gibi farklı ajanlar da kullanılmaktadır (90). Vogelsang ve Hayes (93), meperidine benzer şekilde, morfin, fentanil ve butorfanolun de kappa agonist reseptör aktivitesine sahip olduğunu belirtmiş ve butorfanolün postoperatif cerrahi hastalarda titremeyi önlemede başarılı bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir.

Meperidinin, biliyer spazmı ve pankreatiti olan hastalarda daha çok tercih edilmekte olduğu belirtilmiştir. Oddi sfinkterinde, meperidinin, morfine göre daha az değişiklik yaptığını ifade eden bildirimler varken, çalışmalarda bütün opioidlere olan duyarlılığın eşit olduğunu saptanmıştır (93). Ayrıca meperidinin pankreatit veya biliyer hastalığı olan hastalarda morfine göre daha çok tercih edildiğini destekleyen hiçbir kanıt bulunmadığı belirtilmiştir (94).

Toplumda obezite giderek yaygınlaşmaktadır. ASA perioperative tedavi rehberine göre obez hastalarda nöraksiyel tekniklerde opioidden çok LA tercih edilmesi, oral yoldan da yine NSAİİ opioidlerden daha fazla tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (90). Obez hastalarda HKA kullanılırken opioid infüzyonlarından kaçınılması ve oksijen desteği önerilmektedir. Obezite varlığında meperidin bağımlılık potansiyeli ve metaboliti normeperidine bağlı nörotoksisite nedeniyle uygun değildir (91, 92). Bu hastalarda opioid kullanırken mutlaka bireysel titrasyonla doz belirlenmeli ve multimodal analjezi uygulanarak opioid dozu azaltılmaya çalışılmalıdır.

Raymo L. ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada; 2002 yılında Memorial Regional Hastanesi'nin ağrı yönetim ekibinin, meperidin haricinde daha güvenli seçenekleri teşvik etmek için hazırladığı planda hemşire, eczacı eğitimi verilmiş, ağrı servisinin gelişmesi sağlanmış, meperidin kullanımı izlenmiş ve 1 yıl içinde meperidin kullanımında %20 oranında düşüş sağlanmıştır. Sonraki yıl bu oran değişmemiştir. Bunun üzerine 2004 yılında yeniden toplanan ekibin hazırladığı plan uyarınca, eczacılardan, reçete edilen meperidinlerin dozları, endikasyonları ve kullanım sıklıkları ile ilgili bilgi alınmış ve kullanımın ağrı tedavisi, sedasyon sağlamak, anestezi zorlukları ve ilaç kullanımı (Amfoterisin B, kemoterapi) gibi nedenlerden kaynaklandığı saptanmıştır. Neredeyse bütün hekimler, hasta güvenliği için uyguladıkları tedavileri değiştirmişlerdir. İkinci olarak ağrı yönetimindeki değişikliğin devamlılığı için doktor istemleri gözden geçirilmiş ve meperidin bütün istemlerden geri çekilmiştir. Hemşireler, güvenli opioid seçebilmek için, doktor ve eczacılar tarafından akılcı bir eğitime tabi tutulmuştur. Üçüncü olarak, meperidine eş analjezik dozda morfine otomatik geçiş sağlamak hedeflenmiştir. Verilen iki eğitim sonrasında meperidin istemi yapılan hasta sayısı oldukça azaldığından, bu geçiş kolay sağlanmıştır. Son olarak ise, opioid ilişkili güvenlik izlemi sonucunda opioidle ilişkili yan etki sayısında ciddi bir azalma olmuş ve meperidinin tehlikeli olduğu görüşünü doğrular nitelikte kabul edilmiştir (80).

Bu stratejiler kıyaslandığında yoğun multidisipliner eğitimi takip eden terapötik değişimin, reçetelerin düzenlenmesinde etkili bir yol olduğu belirtilmiştir. Eğitimin içeriğinin göz ardı edilemeyeceği çünkü destek verilmeyen

eğitimin sıklıkla efektif olmayacağı ve eğitimin alışkanlıkları değiştirme konusunda tümüyle efektif olmayacağı belirtilmiştir (80).

O'Connor ve arkadaşları (82), Rochester / New York'ta bulunan Strong Memorial Hastanesi'nde ciddi yan etkilerine rağmen, parenteral meperidin kullanımının yaygın olduğunu gözlemlmeleri üzerine meperidin uygulamasını kısıtlamak ve diğer opioidlerin eşdeğer analjezik dozlarının reçete edilmesini teşvik etmek için eğitimsel bir girişimde bulunmuşlardır. Bilgisayarlı eczane ilaç sistemine göre hastanelerinde en sık kullanılan 3 parenteral opioid olan morfin, meperidin ve hidromorfon incelenmiştir (82). Kasım 2001'de Strong Health Terapotik Komitesi toplanmış, meperidin formülasyonlarının kısıtlanması ve sadece titreme veya girişim sırasında sedasyon gibi spesifik endikasyonlar için kullanılmasını uygun görmüştür. Kısıtlama uygulanmaya başlanmadan personel kısıtlamanın mantığı, meperidinin alternatifi opioidlerin dozları hakkında bütün departmanlara ayrı ayrı bildiriler gönderilerek, hastane genelinde bülten yayınlanarak ve bilgisayar istem giriş sistemi düzenlenerek bilgilendirilmiştir (82). Ekip, eğitim için opioidlerin eş analjezik dozlarının tablosunu, meperidin kullanımına karşı tavsiyeleri içeren cep kartları hazırlamış ve bunları eğitim konferansında bütün katılımcılara sunmuştur. Meperidine eş değer opioidlerin dozlarına ek olarak, hem yayınlanan bültenlerde, hem de bilgisayar istem giriş programında yer verilmiştir (82).

Uygulama öncesinde bilgisayar sisteminde hasta ilaç istemi yapılan ekranda, meperidin istemi yapıldığında, sadece titreme ve sedasyon nedeniyle kullanılmak üzere tamamen kaldırılacağı uyarısı, kısıtlamanın nedenlerini anlatan kısa bir özet

ve alternatif opioidlerin eş analjezik dozları belirtilmiştir. Uygulama başladıktan sonra ise, meperidin istemi yapıldığında meperidin kısıtlandığı ve istem yapabilmek için endikasyon belirtilmesi gerektiği hatırlatılmıştır. Ayrıca tariflenen ve istenilen dozları içeren istemleri sistemin kabul etmeyişi, kısıtlamayı atlatmak isteyen kullanıcıyı hem endikasyon belirtmeye, hem de endikasyona göre dozları belirtmeye zorlamıştır. Eğer istemi yapan kişi, hastanın sadece meperidin ile tedavi edilebileceğini düşünüyorsa, eczacıyla kontağa geçmesi sağlanmıştır (82).

Çalışma öncesinde hastanelerinde %70,3 morfin, %20,8 meperidin, %8 hidromorfon kullanılırken, bu çabaların sonrasında %70,4 morfin, %29,5 hidromorfon ve % 0,1 meperidin kullanılmıştır (82).

Doktorların reçelerinde ilaç alışkanlığını değiştirmek zordur. Eğitimsel girişim ve kılavuzların klinisyenlerin pratik uygulama üzerine etkisini gözleyen çalışmalarda, bazı güçlü ve pratik çabalara rağmen sıklıkla hayal kırıklığı yaratan sonuçlarla karşılaşmıştır (83, 95).

Yine bir başka çalışmada Benner KW ve arkadaşları (96), Children's of Alabama Hastanesi'nde bir bebekte meperidin kullanımından sonra meydana gelen hayati tehlike sonrasında meperidin kısıtlaması politikasına yönelik bir girişimde bulunmaya karar vermişlerdir. Bu politikanın etkinliğini gözlemleyebilmek için, girişimden 6 ay öncesine ve 6 ay sonrasına ait veriler toplanmıştır.

Reçete alışkanlığını değiştirmeye yönelik hazırlanan eğitim broşürleri, hastanenin genelindeki bütün hekimlere, meperidin kısıtlanması hakkında bilgi sahibi olmaları için dağıtılmıştır. Bunun haricinde tıbbi yönetim komitesi tarafından onaylanan bir form hazırlanmıştır. Buna göre eğer bir doktor meperidin istemi yapacaksa bu formu doldurup hastane eczacısına göndermekle sorumlu tutulmuştur. Bu formlar eczanenin klinik koordinatörünün ofisinde saklanmıştır (96).

Kısıtlama getirilmeden önceki 6 aylık periyotta 84 hasta için toplam 128 meperidin istemi yapılmış ve hastalar toplam 646 doz almışlardır (Hasta başı 7,7 doz ). Yaş ortalamaları 11,8 olan hastalara en çok ortopedi (%23), ikinci sırada gastroenteroloji (%13), üçüncü sırada cerrahi servisler (%13) istem yapmış olup, analizlere göre geri kalan istemleri de hastanedeki neredeyse bütün servisler yapmışlardır (96).

Kısıtlama getirildikten 6 ay sonra, 27 hasta için 38 istem yapılmış ve hastalar toplam 226 doz almışlardır (Hasta başı 8,3 doz). Yaş ortalamaları 12,7 olan hastalara en çok gastroenteroloji (%24), ikinci sırada ortopedi (%20) ve cerrahi servisler (%20) istem yapmıştır. Kısıtlamadan önce 14 servis meperidin istemi yaparken, kısıtlamadan sonra pediatri, hematoloji-onkoloji, kök hücre ve plastik cerrahi servisleri meperidin istemi yapmışlardır. Girişimin ardından meperidin alan hastaların sayısında dramatik azalma olmuştur. İlaç idare alt komitesinin en çok hoşuna giden şey, bir çok hekimin formu doldurmaktansa başka bir opioid seçmesi olmuştur (96).

Kısıtlama sonrası, meperidin kullanımının en sık nedeni pankreatitli hastaların karın ağrısı, ikinci en sık nedeni ise morfine bağlı tolere edilemeyen yan etkiler, olmuştur (96). Bu hastaneler örnek alınarak bizim üniversite hastanemizde de uygun şekilde meperidin kullanılmasının azaltılması önemli bir gerekliliktir.

Anketlerde doktorların verdikleri cevaplarla, bilgisayar istem formlarında yapılan istemler kıyaslandığında tutarsızlık saptanmıştır. Hiç morfin istemi yapılmamasına rağmen, anketlerde kullanıldığı belirtilmiştir. Buna göre çalışmada doktorlara yöneltilen sorulara verilen cevaplar, güvenilir bulunmamıştır. Morfin alan hastalar sadece hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalar olmakla beraber, hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir çünkü bu uygulamayı cerrahi bölümün doktorları değil, ameliyathaneden çıkmadan anestezi bölümünün doktorları başlatıp, sonrasında takip etmektedir. Çalışmamızda verdiğimiz doktor eğitimini, bilgisayarlı ilaç istem sistemiyle veya idari birimlerle destekleme imkanımız olmamıştır. Opioid kullanımının sık olduğu postoperatif hasta takibi yapan bu servislerde, eğitim meperidin seçilmemesi konusunda bir bilinç yerleşmesine vesile olmuş ama tam anlamıyla davranışa dönüştürülemedi.

Sağlık eğitimi bireyin, grupların, toplumun davranışlarını istendik yönde ve kasıtlı olarak değiştirmeyi amaçlamaktadır. Bu uygulamaların sağlık davranışlarının kazandırılmasında hazırlayıcı, olanak sağlayıcı ve güçlendirici etmenleri içerir. Sağlık davranışlarını etkileyen ve eğitim ile değiştirilebilen

hazırlayıcı etmenler bilgi, tutum ve davranışlardır. Bu nedenle sağlık eğitimi önemlidir (99).

Sağlık eğitiminin temel hedeflerinden biri, sağlığı geliştiren davranışların kazanılmasını sağlamaktır. Bu davranışlar, inançlar, güdüler, beklentiler, algılar, değerler, kişisel tavırlar, alışkanlıklar ve psikolojik özelliklerden etkilenmektedir (97,98).

Gochman DS (100, 101) sağlık davranışının, sağlığı sürdüren, yeniden yapılandıran ve geliştiren bireysel inanç, beklenti, değer, algı, bilişsel öğeler, kişilik özellikleri, duygulanım durumu, alışkanlıklar ve eylemlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Algılanan duyarlılık ve ciddiyet, ilgili davranışın gerçekleştirilmesine yönelik baskı oluşturmaktadır. Hastalık tehdidini azaltması için gerçekleştirilecek davranışın etkili olacağı ile ilgili inanç, algılanan yarar olarak tanımlanmaktadır. Kişi etkili olduğunu düşünmedikçe eyleme geçmemektedir (102). Kişi, davranışın olumlu ve olumsuz sonuçlarını tartar. Ciddi olduğunu düşündüğü duruma duyarlı olduğuna ve sağlık tehdidi ile başa çıkmak için gerçekleştireceği davranışın yararının, maliyetinden fazla olduğuna inanırsa, söz konusu davranışı gerçekleştirir (103). Davranışın en önemli belirleyicisi, davranışla ilgili niyettir. Niyeti üç etmen belirlemektedir. Bunlar, tutum, bireysel normlar ve algılanan davranış kontrolüdür (103). Birey, grup ve toplulukların sağlıkla ilgili davranışlarında istendik yönde ve kasıtlı davranış değişikliği oluşturma süreci olarak tanımlanan sağlık eğitimi, “kişilerde kendi deneyimleri yoluyla sağlıkla ilgili düşünce, kavram, inanç, tutum, davranış ve yaşam biçimi değişikliği oluşturmak amacıyla yapılan herhangi bir öğrenme

yaşantısı” olarak da tanımlanmakta (99) ve bireyin kendi sağlığı ve başkalarının sağlığı ile ilgili bilinçli karar vermesi için tek başına ya da birlikte eyleme geçmesine yardımcı olmaktadır (102).

Bizim çalışmamızda çocuk hastalarda meperidin kullanımı incelenmemiştir. Literatürde Pokela M. ve arkadaşlarının (85) yaptığı bir çalışmada, meperidinin özellikle yenidoğan ve infantlarda, yarı ömrü daha uzun ve klierensi yavaş olduğu saptanmıştır.

Saneto RP ve arkadaşlarının (86) yaptığı bir olgu sunumunda, 6 haftalık bir infantta meperidinin 1mg/kg dozunda, sadece 2 defa uygulanmasının ardından böbrek disfonksiyonu gibi hiçbir toksisiteye yatkınlık oluşturacak faktör bulunmamasına rağmen orofasiyal diskinezi gelişmiştir. Naloksan ile müdahale etkili olmamış ve semptomlar 36 saat boyunca devam etmiştir.

Barış S. ve arkadaşlarının (87) olgu sunumunda, 2 aylık term erkek bebeğe, herni operasyonu sonrasında, meperidin 1 mg/kg dozundan verilmiş ve yaklaşık 5 dakika sonra üst ve alt ekstremitelerinde fleksiyon ile karakterize, güçlükle ekstanse edilebilen kas rijiditesi gelişmiştir. Semptomların şiddeti 25 dk sonra azalmış, 4 saat sonra tamamen kaybolmuştur .

Özkaya H. Ve arkadaşlarının (88) olgu sunumunda; 10 yaşında, 34 kg ağırlığında, term doğan ve doğduğunda APGAR skorlaması normal sınırlarda olan, herhangi bir böbrek enfeksiyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu, febril konvülzyon veya epilepsi öyküsü olmayan, nörolojik gelişimi normal olan, tamamen sağlıklı hasta, femur kırığı nedeniyle ameliyat edilmiş ve ameliyat

sonrası ağrıları olmuştur. Yapılan fizik muayenede ameliyat edilmiş femur kırığı dışında patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Hastaya 60 mg/kg parasetamol 4 dozda uygulanmış, ağrıları geçmeyince 1 saat sonra 10 mg/kg ibuprofen uygulanmıştır. Bununla da ağrılarının geçmemesi üzerine 25 mg meperidin, 100 ml izotonik içinde yarım saatte infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hasta ağrılarının hafiflediğini belirtmiş, yaklaşık 30 dakika sonra kasılmaya ve tonik-klonik nöbet geçirmeye başlamıştır. Hava yolu açıklığı devam ettirilmiş, entübasyona hazırlık yapılmış ve nöbet 0,3 mg/kg diazepam yavaş infüzyon şeklinde uygulanarak durdurulmuştur. Hastaya çekilen EKG'nin (Elektrokardiyografi), MR'ın (Manyetik Rezonans) ve bakılan kan şekerinin normal olduğu belirtilmiştir. Hasta taburculuk sonrasında 5 yıl boyunca 6 aylık periyotlarla takip edilmiş, her hangi bir nöbeti olmadığı belirtilmiştir.

Dünya genelinde meperidin kısıtlanması konusunda aktif şekilde devam eden çalışmalarda olduğu gibi çalışmamız bu doğrultuda bilgi düzeyini yükseltip, alışkanlıkları yok etmeye, morfin ve tramadol kullanımını teşvik etmeye odaklanmıştır. Bu nedenle çalışmamıza bu aşamada, hastalar dahil edilmemiş, ağrı skorlama yöntemleri ile analjezi kalitesi değerlendirmeleri hasta vizitleriyle yapılmamış, servis doktorlarıyla yapılan görüşmelerde ve uygulanan anketlerle kullanılan opioidlerle ilgili bilgi sahibi olunmuştur. Yine, çalışmaya hastanemizde bulunmasına rağmen, daha çok perioperatif kullanılan fentanil kısa etkili opioid olduğundan ve hastanede bu dönem bulunmadığından dahil edilmemiştir. Morfin alan hastalar sadece hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalar olmakla beraber, hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalar çalışma kapsamında

değerlendirilmemiştir çünkü bu uygulamayı cerrahi bölümün doktorları değil, ameliyathaneden çıkmadan anestezi bölümünün doktorları başlatıp, sonrasında takip etmektedir.

Bu girişimler kapsamında ilk olarak hastaneye ilaç teminiyle ilgili idari kurulda yer alıp meperidinin alımını kısıtlamak, hastane genelinde bildiriler yayınlanması ve bu çalışma kapsamında olmayan diğer servislerin doktorlarına, hastane bünyesindeki hemşirelere de meperidin kısıtlanması hususunda bilgilendirmeler ile, hastanemizin bilgisayar istem formlarında ancak özel bir durum veya endikasyon belirtildiği takdirde meperidin istemi yapılabilmesi hedeflenmektedir.

## 6.SONUÇ

Çalışmamız, meperidin kısıtlamasına yönelik devam edecek girişimlerde, meperidin alışkanlığının büyük ölçüde ortadan kaldırılması konusunda olumlu bir zemin hazırlamıştır. Eğitim verilen cerrahi servis doktorlarının alışkanlıkları kısmen değişmiş ve bilgisayar istem kayıtları incelendiğinde meperidinin alternatifi olan tramadol seçimine doğru umut veren bir eğilim saptanmıştır. Bu eğilimin tam bir alışkanlığa dönüşmesi için tekrarlanması planlanmaktadır.

Postoperatif analjezi her hastanın hakkı olan ağrı tedavisinde önemli bir alandır. Bu konuda opioifobiyle mücadele etmek, doğru opioidlerin seçilmesi, bireysel dozların ve uygun monitorizasyon sağlanarak ağrısız postoperatif servisler kurulması hedeflenmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Yücel A. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ölçülmesi. Yücel A (ed) Postoperatif Analjezi. 1. baskı. Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004: 27-34.
2. Yücel A, Erdine S. Akut ağrı mekanizmaları. Ağrı derg. 4:5-11, 1992.
3. Reimer-Kent J. From theory to practice: Preventing pain after cardiac surgery. Am J Crit Care 2003; 12: 136-43.
4. Davis Z, Jacobs HK, Zhang M, Castellanos Y. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting: technique and outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 228-35.
5. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. Surg Clin North Am 1999; 79: 431-43.
6. Lorish CD, Maisiak R. The Face Scale: a brief nonverbal method for assessing patient mood. Arthritis and Rheumatism 1986; 29: 906-9.
7. Charlton E. The management of postoperative pain. Update in Anaesthesiology 1997; 7: 2.
8. Cushieri RJ, Morran CG, Howie JC: Postoperative pain and pulmonary complications: Comparison of three analgesic regimens. Br J Surg. 1985;72: 495-498.
9. Ingram DM, Scheiner HJ. Postoperative gastric emptying. Br J Surg. 1981; 68: 572-576.
10. Erdine S. Sinir Blokları: Postoperatif analjezi ve stres yanıtı. 1.baskı. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993; 325-344.

11. Collins V: Principles of Anesthesiology: Intravenous anesthesia: Narcotic and neuroleptic agents. 3rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 701-703, 1993.
12. Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB: Intensive Care Medicine: Surgical problems in the intensive care unit. 3<sup>rd</sup> ed. Little, Brown and Company, New York, 1826-1828, 1996.
13. Raj PP. Practical management of pain: Postoperative pain and its management. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby Year Book, St. Louis, 1992; 367-390.
14. Miller RD. Anesthesia: Acute postoperative pain. 4<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 1994; 2327-2344.
15. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Ağrı. 2. Baskı Logos yayıncılık Tic. AŞ., İstanbul, 1997; 759-787.
16. Yücel A.: Hasta Kontrollü Analjezi: 1. Baskı. Ufuk Reklamcılık ve Matbaacılık, İstanbul, 1997; 1-173.
17. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77(5):1048-56.
18. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. Acta Orthop 2008;79(2):174-83.
19. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo controlled clinical trial. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24(2):181-4.

20. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. Türk Anest Rean Mecmuası 1997;25: 207-213.
21. Pasero C, McCaffery M. Pain assessment and Pharmacologic Management, 2011; 335-339.
22. Reading AE. Testing pain mechanisms in persons in pain: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Singapore 1989: 269.
23. Swann RA, Karanikolas M, Kalauokalani D. Pain treatment in the preoperative period. Curr Prob Surg 2001; 38: 835-920.
24. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. Surg Clin North Am 1999; 79: 387-400.
25. Max MB, Donovan M, Miaskowski CA ve ark. American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improved guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain: JAMA 1995; 274: 1874-80.
26. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB, ve ark. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2004; 100: 1573-81.
27. Güzeldemir ME. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. Sendrom Haziran, 1995; 11-21.
28. Bonica JJ, Ventafridda V, Twycross RG. Cancer Pain. Bonica JJ (ed) The Management of Pain. 2<sup>nd</sup> ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1991: 400.

29. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of Pain. Bonica JJ (ed) The Management of Pain. 2<sup>nd</sup> ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1991: 580.
30. Gracely RH. Methods of testing pain mechanisms in normal man. Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Singapore 1989; 257.
31. Bird HA, Dixon JS. The measurement of pain. Bailliere's Clinical Rheumatology 1987; 1: 71.
32. Reimer-Kent J. From theory to practice: Preventing pain after cardiac surgery. Am J Crit Care 2003; 12: 136-43.
33. Melzack R. The tragedy of needless pain. Science America 1990; 262: 27-33.
34. Nay PG, Elliott SM, Harrop-Griffiths AW. Postoperative pain: expectation and experience after coronary artery bypass grefting. Anaesthesia 1996; 51: 741-43.
35. Coda BA. Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds) Clinical Anesthesia. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 345-75.
36. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. Miller RD (ed) Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Churcill Livingston, USA, 2000: 273-376.
37. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM ve ark. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. N Engl J Med 2001; 345: 935-40.

38. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, ve ark. Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. *Ann Surg* 2004; 240: 728-35.
39. Gupta A, Bodin L, Holmström B ve ark. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 761-70.
40. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil anesthetic agent. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds) *Clinical Anesthesiology*. Lange Medical Books/ McGraw-Hill Company, Newyork, 2002: 151.
41. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds). *Bonica's Management of Pain*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 1682-709.
42. Yücel A. Opioidler. Yücel A. (ed) *Postoperatif Analjezi*. 1. baskı. Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004: 39-54.
43. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk assesment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf*, 1996; 15(1): 8-29.
44. Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*, 1997; 53(2): 25-33.
45. Schug SA. Tramadol in acute pain. *Acute Pain*, 2003; 5:1-2.
46. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*, 1994; 47(1): 19.

47. 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(2): 313-340.
48. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 1997; 53(2): 18-24.
49. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000; 60(1): 139-76.
50. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A. Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses in cultured adrenal medullary cells and *Xenopus laevis* oocytes expressing cloned M1 receptors. *The Journal of pharmacology and experimental Therapeutics*, 2001; 299: 255-60.
51. Klotz U. Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung*, 2003; 53(10): 681-7.
52. Willams HJ. Tramadol Hydrochloride: Something new in oral analgesic therapy, *Current Therapeutic Research*, 1997; 58(4): 215-226.
53. Thomas P, Gibson MD. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on Tramadol HCl, *Am J Med*, 1996; 101(1A): 47-53.
54. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*, 1997; 54(6): 643-652.
55. Camu F, Venlensberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2002; 16(4): 475-488.

56. von Eisleb, O. and O. Schaumann, Dolantin, ein neuartiges spasmolytickum und analgetikum. Dtsch med Wochenschr, 1939. 55: p. 967-968.
57. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Logical Basis of Therapeutics. 8<sup>th</sup> ed, New York: Pergamon Pres, 1990: 485-521.
58. Clark RF, Wei EM, Anderson PO. Meperidine: Therapeutic Use and Toxicity. The Journal of Emergency Medicine, 1995; 13(6): 797-803.
59. Panda M, Desbiens N, Doshi N, Sheldon S. Determinations of prescribing meperidine compared to morphine in hospitalized patients. Pain 2004; 110:337-342, Agency for Health Care Policy and Research Publication No. 92-0032. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Rockville, MD: Clinical Practice Guideline No. 1. February 1992.
60. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al. American Pain Society recommendations for improving quality of the acute and cancer pain management. Arch Intern Med. 2005;165:1574-1580.
61. Kornitzer BS, Manace LC, Fiscberg DJ et al. Prevalance of meperidine use in older surgical patients. Arch Surg. 2006; 141:76-81.
62. Beckwith MC, Fox ER, Chandramouli J. Removing meperidine from the health-system formulary--frequently asked questions. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002;16(3):45-59.
63. Mather LE, Meffin PJ. Clinical pharmacokinetics of pethidine. Clin Pharmacokinet, 1978; 3(5): 352-368.

64. Dowsett R, Graundis A. Use of pethidine for pain management in the emergency department. NSW Therapeutic Assessment Group, August 2004. NSWTAG.
65. Macintyre, P.E. and D.A. Jarvis, Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*, 1995; 64: p. 357-64
66. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2001;108(3):793-797.
67. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*, 2002;347(14):1094-1103.
68. Abbuhl S, Jacobson S, Murphy JG. Serum concentrations of meperidine in patients with sickle cell crisis. *Ann Emerg Med*, 1986; 15: 433-438.
69. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *American Journal of Therapeutics*, 2002; 9: 53-68.
70. Weiner AL. Meperidine as potential cause of serotonin syndrome in emergency department. 1999; 6: 156-158.
71. Beaulé PE, Smith MI, Nguyen VN. Meperidine-induced seizure after revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(4):516-9.
72. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology*, 2003; 42:40-52.

73. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, 2002; 10:13-35.
74. Slover RB, Phelps RW. Opioid and nonopioid analgesics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia* 2<sup>nd</sup> edition, Philadelphia-Pennsylvania: Mayo Foundation, 1996; 319-356.
75. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM. The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 34:153-159.
76. Tegeder I, Looch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1999; 37:17-40.
77. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW. Age and the pharmacokinetics of the morphine. *Age and Ageing*, 1989; 18:258-262.
78. Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*, 1996; 51:713-737.
79. Walsh TD. Common misunderstandings about use of morphine for chronic pain in advanced cancer. *CA Cancer J Clin*, 1985; 35:164-109.
80. Raymo L, Pharm D, Camejo M, Fudin J.. Eradicating analgesic use of meperidine in a hospital. *Am J Health-Syst Pharm*, 2007 ; 64:1148-1151.
81. Gordon DB, Jones HD, Goshman LM, et al. A quality improvement approach to reducing the use of meperidine. *Jt Comm J Qual Improv*. 2000; 26:686-689.

82. Armstrong P, Bersten A. Normeperidine toxicity. *Anesth Analg*. 1986;65:536-8.
83. Vermeulen LC, Bollinger KA, Antonopoulos J, et al. Multifaceted approach to medication use policy development: the restriction of meperidine. *Pharm Pract Manage Q*. 1997;16:66-78.
84. O'Connor AB, MD, Lang VJ, MD, Quill TE, MD. Eliminating analgesic meperidine use with a supported formulary restriction. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118:885-889.
85. Pokela M, Olkkola KT, Koivisto M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:342-349.
86. Saneto RP, Fitch JA, Cohen BH. Acute neurotoxicity of meperidine in an infant. *Pediatr Neurol*. 1996;14:339-41.
87. Barış S, Karakaya D, Sarıhasan B. A dose of  $1\text{mg.kg}^{-1}$  meperidine causes muscle rigidity in infants? *Pediatr Anesth*. 2000;10(6):684.
88. Özkaya H, Akcan AB, Aydemir G, Akbaş M. Düşük doz meperidin uygulamasına bağlı konvülsiyon – olgu sunumu. *Ağrı*. 2012;24(4):187-190.
89. Adler MW, Geller EB, Rosow CE, et al. The opioid system and temperature regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997;86(5):1046-54.
90. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):73-81.

91. Stone PA, Macintyre PE, Jarvis DA. Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 1993 ;71(5):738-40.
92. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Tjrapeutics* 2002;9: 53-68
93. Vogelsang J, Hayes SR. Butorphanol tartrate relieves postanesthesia shaking more effectively than meperidine or morphine. *J Post Anest Nurs.* 1992;7:94-100.
94. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1266-1272.
95. Humphries CA, Counsell DJ, Padiani RC, Close SL. Audit of opioid prescribing; the effect of hospital guidelines. *Anaesthesia.* 1997;52:745-749.
96. Benner KW, Pharm D, Durham SH, Pharm D. Meperidin restriction in a pediatric hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16(3):185-190.
97. Bektas, M. (2002). Sağlığı Geliştirme Konusunda Verilen Eğitimin Benlik Kavramı, Kaygı Düzeyi ve Olumlu Sağlık Davranışlarında Bulunma Durumuna Etkisinin İncelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
98. Tokgöz, E. (2002). Kadın Öğretim Elemanlarının Sağlığı Geliştirme Davranışları ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

- 99.** Özvarış, ŞB (2001), Sağlık eğitimi ve sağlığı geliştirme. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Geliştirme Vakfı.
- 100.** GOCHMAN DS. (1997). Health Behavior Research: Definitions and Diversity. Handbook of Health Behavior Research. New York: Plenum Press.
- 101.** Gochman DS. (1982). Labels Systems and Motives: Some Perspectives on Future Research. Health Education Quarterly, 9(1): 167-174.
- 102.** Glanz K., Rimer BK, Lewis FM. (2002). Health Behaviour and Health Education. 3rd Edition. Jossey-Bass.
- 103.** NORMAN, P., CONNER, M. (2001). Predicting Health Behavior Research and Practice. Philadelphia: Open University Press.

## 8.ÖZET

Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler önemli ve sık kullanılan ilaçlardır. Üniversite hastanemizde opioid kullanımıyla ilgili yaptığımız gözlemde uygun olmayan meperidin kullanımı izlenmiştir. Bu çalışmada, doktorların opioidlerle ilgili görüşlerinin alınması, bilgi düzeyini arttırmaya yönelik eğitim yapılması ve sonrasında opioid kullanımı ile ilgili tedavi yaklaşımlarındaki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra, araştırma projesi kapsamında cerrahi bölümlerin anabilim dalı başkanının imzalı onayı ve araştırma görevlisi doktorların gönüllü onamı alındı. Otuz araştırma görevlisi doktoruna analjezikler hakkında bilgi düzeylerini, alışkanlıkları ve tedavi protokolleriyle ilgili birer anket formu sunuldu. Her doktora 10'ar dakikalık opioidler hakkında sözlü ve yazılı bilgi aktarıldı. Birinci görüşmenin olduğu gün ilgili doktorların takip ettiği servislerde yatan hasta sayıları ve bu hastaların aldığı postoperatif ağrı tedavileri kaydedildi. Bir ay sonraki ikinci görüşmede anket formlarını tekrar doldurmaları istendi. İkinci görüşmelerin olduğu gün servislerde yatan hasta sayıları ve hastaların aldığı postoperatif ağrı tedavileri bilgisayar sistemindeki ilaç istem formlarına bakılarak kaydedildi.

İlk görüşmede yapılan ankette, ilk tercih edilen analjezik çoğunlukla NSAİİ ilaçlar ve opioid tercihlerinin tamamı meperidin olarak saptandı. Doktorların meperidin seçmesinin en sık nedeni alışkanlık, diğer alternatifleri tercih etmemelerinin en sık nedeni bilgi eksikliği olarak saptandı. Eğitimden sonra

yapılan ankette, meperidin seçen doktorların oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma ile morfin veya tramadol seçen doktorların oranındaki istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedildi. İkinci görüşmeden sonra bilgisayar sistemindeki ilaç istem formlarının incelenmesi sonrasında doktorların meperidin istemini azaldığı, tramadol isteminin arttığı izlenmiştir.

Sonuç olarak; doktor eğitiminin, alışkanlıkları değiştirme konusunda kısmen etkili olabildiğini kaydedilmiştir. Anketlere verilen cevaplar ile ilaç istem kayıtları arasında uyumsuzluk olması, eğitimin davranışa geçirilmesinde yeterli olmadığını göstermiştir. Hastanede doğru opioid seçimleri sağlamak için bu konudaki eğitimler devam ettirilecektir.

**Anahtar kelimeler: opioid, postoperatif analjezi, tramadol, morfin, meperidin, anket**

## 9.SUMMARY

Opioid drugs are an important component of postoperative analgesia. In Gazi University Hospital we observed inconvenient utilization of meperidine. The aim of this study is to investigate opinions of doctors about opioid choice, inform them about opioids by a brochure and to evaluate the effect of education on opioid choice and opioid consumption.

After ethical committee approval, written informed consent was obtained from doctors. A survey about opioid choice and consumption was given to doctors and doctors were informed for 10 minutes by a brochure about opioids. At that time doctor orders were checked over to understand opioid consumption behavior. One month later the same survey was given to same doctors again and doctor orders were looked through.

In the first interview first choice of analgesic was non steroid antiinflammatory drugs (NSAID) and meperidine as opioid. The reason of meperidine preference was habituation and inadequate information about alternatives. After the survey meperidine preference was decreased, tramadol and morphine preference increased significantly. After the second survey most of the doctors' choice was tramadol.

As a result, education of doctors may be partly effective to change habits. After the education meperidine orders was decreased and tramadol orders were increased significantly. Conflicting findings between the survey and doctor orders

points out that education was not enough to change habits. More efforts are planned for appropriate opioid consumption in the hospital.

**Keywords: opioid, postoperative analgesia, meperidine, tramadol, morphine, survey**

## **10.ÖZGEÇMİŞ**

### **KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı Soyadı : İbrahim Arda PAYAS

Doğum Tarihi : 15.11.1984

Doğum Yeri : Merkez / MERSİN

Adres : Beştepe Mh. 1649. Sk, No: 4/6 , Yenimahalle / ANKARA

Telefon : 05370162288

e-mail : [draxreph@gmail.com](mailto:draxreph@gmail.com)

### **ÖĞRENİM DURUMU**

2009- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. (Araştırma Görevlisi)

2008-2009 : Düziçi Devlet Hastanesi / Acil Servis, OSMANİYE

2002-2008 : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

1995-2002 : Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesi, MERSİN

1990-1995 : Barbaros İlköğretim Okulu, MERSİN

## **YABANCI DİLİ**

İngilizce

## **BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ**

### **Projeleri**

1. Postoperatif ağrı tedavisinde opioid seçimi ve kullanımı konusunda doktor eğitimi ve eğitim öncesi ile sonrasında doktorların postoperatif ağrı konusunda eğitiminin etkisinin araştırılması. Tez çalışması, Gazi Üniversitesi ( Girişimsel Olmayan) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11/2012-371 proje numarası ile desteklenmiştir.

## 11. GÜ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURUL KOMİTESİNİN ONAYI



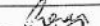
### GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI | Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  |
| AÇIK ADRES                  | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara |
| TELEFON                     | 0312 202 69 58                                                        |
| FAKS                        | 0312 202 46 73                                                        |
| E-POSTA                     | tipetikkurul@gazi.edu.tr                                              |

|                   |                                       |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                 | Postoperatif ağrı tedavisinde opioid seçimi ve kullanımı konusunda doktor eğitimi ve eğitim öncesi ile sonrasında doktorların postoperatif ağrı konusunda eğitiminin etkisinin araştırılması |                                                                                                                                                                                                          |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Didem Tuba AKÇALI                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                          |
|                   | UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI         | UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                            | AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                 |
|                   |                                       | DİĞER <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL<br><input checked="" type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN<br>1-Gözlemsel (gözlemsel ilaç çalışmaları ve gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları hariç) |

|                                |                         |        |                                     |                                            |                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------|--------|-------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı               | Tarihi | Versiyon No                         | Dili                                       |                                                                   |
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ     |        |                                     | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |        |                                     | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | Belge Adı               |        |                                     | Açıklama                                   |                                                                   |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ       |        | <input checked="" type="checkbox"/> |                                            |                                                                   |
|                                | SİGORTA                 |        | <input type="checkbox"/>            |                                            |                                                                   |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 371                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Toplantı tarihi: 28.11.2012 |
|                 | <p>Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Doç.Dr.Didem Tuba Akçalı'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, <i>Uzmanlık Tezi olan</i> klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> |                             |

| ETİK KURUL BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                  |          |                                                                  |                                                                  |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                   |                                  |          |                                                                  |                                                                  |                                                                                       |
| ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                  |          |                                                                  |                                                                  |                                                                                       |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Uzmanlık Alanı    | Kurumu                           | Cinsiyet | İlişki *                                                         | Katılım **                                                       | İmza                                                                                  |
| Prof.Dr.Canan ULUOĞLU<br>BAŞKAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tıbbi Farmakoloji | G.Ü.T.F<br>Tıbbi Farmakoloji A.D | K        | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |

|                                     |                                         |                                                    |   |                            |                                       |                                       |                                       |           |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|---|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ<br>BAŞKAN YRD. | Çocuk Sağ.ve Hast.<br>Çocuk Allerji     | Çocuk Sağlığı ve<br>Hastalıkları A.D               | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | ABŞ       |
| Prof.Dr.Gonca AKBULUT<br>RAPORTÖR   | Fizyoloji                               | G.Ü.T.F<br>Fizyoloji A.D.                          | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | G         |
| Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI<br>ÜYE       | Anesteziyoloji ve<br>Reanimasyon        | G.Ü.T.F<br>Anest.ve Rea. A.D                       | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ<br>ÜYE          | Restoratif Diş<br>Tedavisi ve Endodonti | G.Ü.D.F<br>Restoratif Diş Ted. ve<br>Endodonti A.D | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E.Ö.Ö.    |
| Prof.Dr.Seyhan ERSAN<br>ÜYE         | Farmasötik Kimya                        | G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.)<br>Farmasötik Kimya A.D.    | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | S         |
| Prof.Dr.Sefer AYCAN<br>ÜYE          | Halk Sağlığı                            | G.Ü.T.F<br>Halk Sağlığı A.D                        | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | S         |
| Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU<br>ÜYE      | Tıbbi Biyokimya                         | G.Ü.T.F<br>Tıbbi Biyokimya A.D                     | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | M         |
| Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA<br>ÜYE     | Radyoloji                               | G.Ü.T.F<br>Radyoloji A.D                           | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | O         |
| Prof.Dr.Galip GÜZ<br>ÜYE            | İç Hastalıkları<br>Erişkin Nefroloji    | G.Ü.T.F<br>İç Hastalıkları A.D.                    | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | G         |
| Prof.Dr.Aylar POYRAZ<br>ÜYE         | Tıbbi Patoloji                          | G.Ü.T.F<br>Tıbbi Patoloji A.D                      | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | A         |
| Prof.Dr.Metin YILMAZ<br>ÜYE         | Kulak-Burun-Boğaz<br>Hast.              | Kulak-Burun-Boğaz<br>Hast. A.D                     | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | M         |
| Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE     | Tıp Etiği ve Tıp Tarihi                 | G.Ü.T.F<br>Tıp Etiği ve Tıp<br>Tarihi A.D          | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç.Dr.Birol DEMİREL<br>ÜYE         | Adli Tıp                                | G.Ü.T.F<br>Adli Tıp A.D.                           | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | D         |
| Öğr.Gör. Adem GELİR<br>ÜYE          | Hukukçu Üye                             | Rektörlük<br>Hukuk Müşavirliği                     | E | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Emine ŞEKER<br>ÜYE                  | Sivil Temsilci                          | Sivil Temsilci                                     | K | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma