TC.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AĞRILI KRİZ NEDENİYLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN ORAK HÜCRE HASTALARINDA TRAMADOL İLE MEPERİDİN'İN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Belkan UZUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2006

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen başta tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Kekeç ile bölüm başkanımız Doç. Dr. Yüksel Gökel, öğretim üyeleri Doç. Dr. H. Levent Yılmaz, Doç. Dr. Salim Satar, Yard. Doç. Dr. Ahmet Sebe, Acil Servis çalışanları ve manevi desteğinden dolayı değerli eşim Hümeyra'ya, anneme ve babama sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
KISALTMA LİSTESİ IV
TABLO LİSTESİ V
ŞEKİL LİSTESİ VI
ÖZET VII
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Orak Hücre Hastalığı 3
2.1.1 Patofizyoloji 4
2.1.2 Tarihçe 7
2.1.3 Görülme Sıklığı ve Bölgesel Özellikler 7
2.1.4 Klinik Bulgular 8
2.1.5 Tanı 13
2.1.6 Orak Hücre Hastalığında Önleyici Tedbirler 14
2.1.7 Orak Hücre Hastalığında Tedavi 14
2.2 Orak Hücre Hastalığında Ağrının Yönetimi 17
2.2.1 Ağrılı Krizin Acil Serviste Yönetimi 19
2.3 Tramadol Hidroklorid 21
2.3.1 Farmakokinetik Özellikleri 22
2.3.2 Doz Önerileri 22
2.3.3 Tramadolün Yan Etkileri 23
2.3.4 Özel Hasta Gruplarında Tramadol Kullanımı 24
2.3.5 Tramadol Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri 24
2.4 Meperidin Hidroklorür 24
2.4.1 Meperidinin Farmakokinetik Özellikleri 25
2.4.2 Meperidinin Doz Önerileri 26
2.4.3 Meperidinin Yan etkileri 27
2.4.4 Meperidin Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 Hastalar 30
3.2 Laboratuar 31
3.3 İstatistiksel Değerlendirme 32
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ 61
7. KAYNAKLAR 65
8. EK 70
9. ÖZGEÇMİŞ 73

KISALTMA LİSTESİ

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör
IL: Interlökin
VAS: Vizüel Analog Skala
NSAID: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
SSS: Santral Sinir Sistemi
Hb: Hemoglobin
-NH_2: Amino
GAG: Guanin-Adenin-Guanin
GTG: Guanin-Timin-Guanin
G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
ISCs: Geri dönüşsüz orak hücreler
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
DB: Direkt bilirubin
IB: Indirekt bilirubin
TB: Total bilirubin
LDH: Laktat Dehidrogenaz
CRP: C reaktif protein
MRI: Manyetik rezonans inceleme
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA: Deoksiribonükleik asid
NO: Nitrik oksid
PE: Parenteral
PO: Peroral
IV: Intravenöz
IM: İntramuskuler
SC: Subkutan
NE: Norepinefrin
5HT: Seratonin
APS: Amerikan Ağrı Derneği
CrCl: Kreatinin klirensi
PCA: Hasta kontrollü analjezi
M1: Mono-o-desmetil tramadol
Cmax: Tepe konsantrasyonu
Tmax: Cmax'a ulaşma zamanı
t1/2: Yarılanma Ömrü
MAO: Mono Amino Oksidaz
TSA: Trisiklik Antidepresan
MCV: Mean Corpusculer Volüm
SGOT: Aspartat Transaminaz
SGPT: Alanin Transaminaz
BUN: Kan Üre Nitrojeni
Cr: Kreatinin
Na: Sodyum
K: Potasyum
ISE: Indirekt iyon selektif elektrot

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Normal ve Orak Hücre Hastalarındaki Hemoglobin Tiplerinin Karşılaştırılması 3

Tablo 2. Acil Servise Başvuran Orak Hücre Hastalarının Yıllık İstatistiksel Verileri 8

Tablo 3. Sağlıklı Bireylerde Ağız Yoluyla 100 mg Tramadol Uygulanması Sonucu Görülen Farmakokinetik Özellikleri 22

Tablo 4. Tramadol İçin 16 Yaş Üzerinde Önerilen Doz Kılavuzu 23

Tablo 5. Bazı Ağrı kesici İlaçların Eş Ağrı Kesici Dozları ve Etki Süreleri 27

Tablo 6. Ağrıya Eşlik Eden Şikayetler 33

Tablo 7. Ağrının Vücuttaki Yerleşim Yeri 34

Tablo 8. Fizik Muayene Bulguları 34

Tablo 9. Grupların Demografik Özellikleri 35

Tablo 10. Gruplara Göre Orak Hücre Hastalığına Eşlik Eden Hastalık Varlığı 35

Tablo 11. Öyküde Geçirilmiş Ameliyat Varlığı 36

Tablo 12. Gruplara Göre Ağrının Özellikleri 37

Tablo 13. Gruplara Göre İlaca Bağlı Oluşan Yan Etkiler 38

Tablo 14. Gruplara Göre İlaca Bağlı Yan Etkilerin Görülme Zamanı 38

Tablo 15. Ek Doz Ağrı kesici İhtiyacına Göre İki Grubun Karşılaştırılması 39

Tablo 16. Gruplara Göre Ağrılı Kriz Dışında Ek Tanı 39

Tablo 17. Gruplara Göre Laboratuar Tetkik Sonuçları 40

Tablo 18. IL-1 ve IL-8 Düzeylerinin Ağrılı Kriz ile Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması 41

Tablo 19. Sistolik Tansiyonda Gruplara ve Zamana Göre Değişim 41

Tablo 20. Diastolik Tansiyonda Gruplara ve Zamana Göre Değişim 42

Tablo 21. Nabız Sayısında Zamana ve Gruplara Göre Değişim 42

Tablo 22. Solunum Sayısının Gruplara ve Zamana Göre Değişimi 43

Tablo 23. Oksijen Saturasyonunda Zamana ve Gruplara Göre Değişim 44

Tablo 24. Rahatlama Derecesinde Zamana ve Gruplara Göre Değişim 45

Tablo 25. Sedasyon Etkisinin Gruplara ve Zamana Göre Değişimi 46

Tablo 26. Gruplara ve Zamana Göre VAS Puanlarının Değişimi 47

Tablo 27. Gruplara Göre Taburcu ve Hastaneye Yatış Oranlarının Karşılaştırılması 48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Orak Hücre Hastalığının Fizyopatolojisi **5**
Şekil 2. Orak Hücre Hastalığında Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü **6**
Şekil 3. Hastaların Acil Servise Başvuru Saatleri **36**
Şekil 4. Mevsimlere Göre Ağrılı Kriz Nedeniyle Başvuru Sayısı **37**
Şekil 5. Nabız Sayısının Zamana Göre Değişimi **43**
Şekil 6. Rahatlama Derecesinin Zamana Göre Değişimi **45**
Şekil 7. Sedasyon Derecesinin Zamana Göre Değişimi **47**
Şekil 8. VAS Puanlarının Zamana Göre Değişimi **48**

ÖZET

Ağrılı Kriz Nedeniyle Acil Servise Başvuran Orak Hücre Hastalarında Tramadol İle Meperidin'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

Orak hücre hastalığı, hastanemizin de içinde bulunduğu Güney Anadolu bölgesinde görülme sıklığı yüksek olan bir kan hastalığıdır. Vazo-oklüziv ağrılı krizler hastalığın en sık komplikasyonu olup acil servise sık başvuru nedenidir. Ağrılı krizin etkin ve uygun tedavisi hasta memnuniyetini arttırıp acil serviste kalış süresini kısaltarak hasta yoğunluğu azaltacaktır Ağrılı krizlerin tedavisinde farklı ağrı kesici ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda akut ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvuran orak hücre anemili hastalarda ağrı şiddetini belirledikten sonra meperidin ve tramadolü uygulayarak tedavideki etkinliğini karşılaştırmayı hedefledik.

İleriye dönük, randomize, çift kör olarak planlanan bu kliniksel çalışma, fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına Nisan 2005 ile Kasım 2006 tarihleri arasında yapıldı. Yaş ortalaması 24,9±6,1 olan 49'u (% 72,1) erkek, 19'u (% 27,9) kadın toplam 68 orak hücre hastası ağrı şiddeti değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 34'üne (%50) tramadol, 34'üne (%50) meperidin uygulanarak belirli sürelerde ağrı kesici etkinliği, hemodinamik değişkenler üzerine etkileri ve yan etkileri değerlendirildi. İstatistiksel verilerin analizinde "SPSS for Windows" paket programının 11,5 numaralı versiyonu kullanıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde iki ilacın da solunum üzerine baskılayıcı özelliklerinin olmaması ve yan etkilerin benzer olması nedeniyle ağrılı kriz hastalarının tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Her iki ilacın da ağrıyı azalttığı ancak meperidinin ağrının giderilmesinde daha etkili olduğu saptandı. Tramadol grubunda ek doz ağrı kesici ihtiyacı daha fazlaydı. Bunun yanında meperidinin tansiyon düşürücü ve sedasyon etkisinin tramadole göre belirgin olarak yüksek olduğu tesbit edildi. Ağrı şiddeti yüksek olup tansiyon düşüklüğü olmayan ağrılı kriz hastalarının acil tedavisinde meperidinin tercih sebebi olabileceğini; tansiyonu düşük olanlarda ise tramadolün meperidine alternatif bir ilaç olarak kullanılanılabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Orak Hücreli Anemi, Ağrılı Kriz, Tramadol, Meperidin

ABSTRACT

The Comparison of the Efficiency of Tramadol and Meperidine in the Sickle Cell Disease Patients Who Admitted to Emergency Department With Painful Crisis

Sickle cell disease is an inherited disorder of the red blood cells which is seen frequently in the South Anatolia. Vaso-occlusive painful crisis are the most seen complication and is the common reason of admission of the patients to the Emergency Department (ED). The effective and appropriate medical treatment of these painful crisis lead to less of duration time and less number of the patients in the ED. Different analgesic drugs are used in the treatment of the acute painful crisis. The aim of our study was to compare the efficiency of tramadol with meperidine in the patients who admitted to ED with painful crisis after we determined the severity of the pain.

This prospective, randomised and double-blinded clinical study was performed in Emergency Department of Cukurova University, School of Medicine, between the April 2005 and November 2006 after the getting permission from the medical faculty's ethical commitee. After despite severity of the pain, total 68 patients with sickle cell disease were included in this study. There were 49 (72.1 %) males and 19 (27.9 %) females with mean age of 24.9±6.1. There were 34 (50 %) patients in tramadol group and 34 (50 %) patients in meperidine group.These two groups compare with analgesic efficiencies, side efects and hemodynamic parameters were evaluated some period. We used "SPSS 11.5 for Windows" for statistical analysis.

In conclusion, same side effects and no depression effect on the respiratuar system in two groups lead us to consider these drugs to use in acute painful crisis. Meperidine had more effecieny to relief of pain, compared with tramadol. Patients in tramadol group need additional dose of drug was higher than the other group. However, meperidine had low blood pressure and sedation effects compared with tramadol. Meperidine can considered in the patients who have not low blood pressure and tramadol can be alternative drug to meperidine in the patients with low blood pressure.

Keywords: Sickle Cell Anemia, Painful Crisis, Tramadol, Meperidine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre hastalığı, hemoglobinopatiler arasında en sık görülenidir. Hastalığın bulunduğumuz bölgeyi de içeren Güney Anadolu'da % 0,5 ile % 37 arasında değişen oranlarda görüldüğü tesbit edilmiştir. Orak hücre hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlar acil servislere sık başvuru nedenleri arasındadır. Bu komplikasyonlar arasında en sık görülen ise akut ağrılı ataklardır. Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalına 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran hasta dosyalarının üç yıllık geriye dönük olarak incelenmesi sonucunda elde edilen verilere göre yıllık ortalama 97,3 orak hücre anemili hasta başvurusu olan acil servisimizde orak hücreli anemi hastalarının yıllık hasta sayısına oranı % 0,47'dir ve % 58,9 oranında (57,33/yıl) orak hücreli anemi hastasının hastaneye yatışı yapılmaktadır.[1] Hastanemiz acil servisine başvuran orak hücre hastalığı olan hastalarla ilgili yapılan çalışmada 2003 yılında acil servise başvuran 96 orak hücre hastasının % 91,8'inde akut vazo-oklüziv ağrılı kriz olduğu tesbit edilmiştir.[2]

Orak hücre hastalığı kalıtsal, otozomal resesif iletilen bir kan hastalığı olup hemoglobin sentez bozuklukları arasında en sık görülenidir. Bozukluk globin sentezi sırasında zincirin 6. konumundaki glutamin aminoasidinin valin ile yer değiştirmesine neden olan nokta mutasyon sonucu gelişen anormal hemoglobin sentezi ile ilgilidir. Anormal globin sentezi sonucunda oluşan eritrositler çeşitli nedenlerle normal şeklini kaybederek orak hücre haline döner. Oraklaşan eritrositler küçük damarlarda tıkanıklık yaparak organ hasarına ve hastalığın tipik klinik bulgularının oluşmasına neden olur. Hastalığın temel bulguları kronik hemolitik anemi, tekrarlayan ağrılı ataklar ve etkilenen organda görülen işlev bozukluğudur. Hastalığın gidişi sırasında oluşan akut vazo-oklüziv ağrılı krizler bu hastalığa bağlı hastaneye başvuruların en fazla nedenidir.[3]

Vazo-oklüziv ağrılı kriz tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda etkilenen alanda hassasiyet, ödem, ısı artışı gibi yerel bulgularla beraber ateş ve lökositoz gibi inflamasyonun sistemik belirtileri de tesbit edilebilir. Ağrılı krizler sırasında C-reaktif protein, α1-glikoprotein ve transferrin gibi akut faz reaktantları belirgin olarak artar. Ayrıca inflamatuar sitokinlerden tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1alfa (IL-1α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), histamin ve lökotrien-B4 düzeylerininin arttığı gösterilmiştir. Özellikle TNF-α ve IL-8'in orak şeklini almış eritrositlerin damar endoteline yapışmasını artırarak kan akımını bozduğu ve iskemik atakların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.[4]

Acil serviste ağrılı krizle gelen orak hücre hastalarının ağrı derecesi çeşitli ölçekler kullanılarak değerlendirilebilir. Bunlar arasında Wong-Baker ağrılı yüz skalası, görsel sınıflama ve vizüel analog skala (VAS) sayılabilir. VAS, ağrılı kriz hastalarında ağrı şiddetinin belirlenmesi yanısıra klinik olarak ilacın etkinliğini değerlendirmede ve taburcu kararında yol gösterici olabilen bir değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçeğe göre 0 ağrı olmadığını, 10 ise dayanılmaz ağrıyı ifade etmektedir.[5] Uygulanan opioid ağrı kesicilerin sedasyon yapıcı yan etkileri de vardır. Sedasyon derecesinin belirlenmesinde Ramsay sedasyon skoru kullanışlı bir ölçektir.[6]

Ağrılı krizin tedavisinde oksijen, hidrasyon, varsa enfeksiyon tedavisi ve ağrı kesiciler kullanılmaktadır. Ağrı kesici olarak ağrının şiddetine göre nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID) veya opioid ilaçlar kullanılabilir.

Tramadol, santral etkili ağrı kesici olup etkisini santral sinir sisteminde (SSS) μ (mü) opioid resptörlerine zayıf bağlanarak gösterir. Opioid ağrı kesicilere göre daha az oranda solunum baskılanması ve bağımlılık potansiyeli taşıması nedeniyle orak hücre hastalığında gelişen ağrılı krizlerde kullanılabilir.[7,8]

Meperidin, santral sinir sisteminde temelde μ-opiod reseptörlerine bağlanarak etki gösteren opioid ağrı kesicidir. Birçok ağrılı durumda kullanılabilir. Ancak hipotansiyon, solunum baskılanması ve artmış nöbet riski gibi yan etkileri bulunmaktadır.[9] Bununla birlikte orak hücre anemi hastalarında görülen ağrılı kriz tedavisinde sıkça tercih edilmektedir.[10]

Acil servise başvuran orak hücre hastalarında ağrılı krizin tanımlanması ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi sonucunda ağrının giderilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızda akut ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvuran orak hücre hastalarında VAS puanlama sistemini kullanıp ağrı şiddetini belirledikten sonra meperidin ve tramadolü uygulayarak tedavideki etkinliğini, yan etkilerini ve hemodinamik değişkenler üzerine etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Orak Hücre Hastalığı

Orak hücre hastalığı, kalıtımsal geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup kırmızı kan hücrelerinin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle ortaya çıkan klinik bir durumdur. Hastalığın temel özellikleri tekrarlayan ağrılı ataklar, kronik hemolitik anemi, akut ve kronik organ işlev bozukluğudur.[3] HbS, beta globin zincirinin amino ($-NH_2$) ucunda 6. pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur.[11] Bu mutasyonun sonucu olarak oksijensiz HbS polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarımay benzeri orak şeklini alır. Şekli bozulmuş olan hücreler dalakta erkenden yıkılır ayrıca kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar.[12]

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositlerin içindeki yüksek yoğunluğu eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlar.[13] Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptid zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur. Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden oluşmaktadır. Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin HbA'dır ve HbA_2 miktarı çok azdır. Fötal hayat boyunca HbF düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır (Tablo 1).[14]

Tablo 1. Normal ve Orak Hücre Hastalarındaki Hemoglobin Tiplerinin Karşılaştırılması

Fenotip	**Hemoglobin Tipi**	**Yüzdesi (%)**	**Genotip**
Normal erişkin	HbA	96-98	$2\alpha\ 2\beta$
	HbF	0,5-0,8	$2\alpha\ 2\gamma$
	HbA_2	1,5-3,2	$2\alpha\ 2\delta$
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65 HbS: 35-40 HbF: 2-20	$2\alpha\ 1\beta$ 1 orak
Orak hücre hastalığı (homozigot)	HbSS	HbS: 80-90 HbF: 2-20 HbA_2: 2-4 HbA: yok	2α 2 orak

Hemoglobinopatiler anormal hemoglobin sentezi ile sonuçlanan değişikliklerin sonucunda oluşur. Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenmekte olup bunlar içinde en sık rastlanılanı talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarıdır (yapısal hemoglobinopatiler). Bir globin zincirinin aminoasit sırasını değiştiren mutasyon sonucu orak hücre anemisinin de içinde bulunduğu yapısal hemoglobinopatiler oluşur ve bu da hemoglobinin fizyolojik özelliklerini değiştirerek hastalığın tipik klinik belirtilerini oluşturur . Hastalığın ayrıca birleşik formları da bulunur. Bunlar S-β talasemi, S-α talasemi, S-C ve S-D hastalığıdır.[3,13]

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise akut ağrı krizi, dalak nekrozu veya serebrovasküler komplikasyonlar dışında normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler.[12]

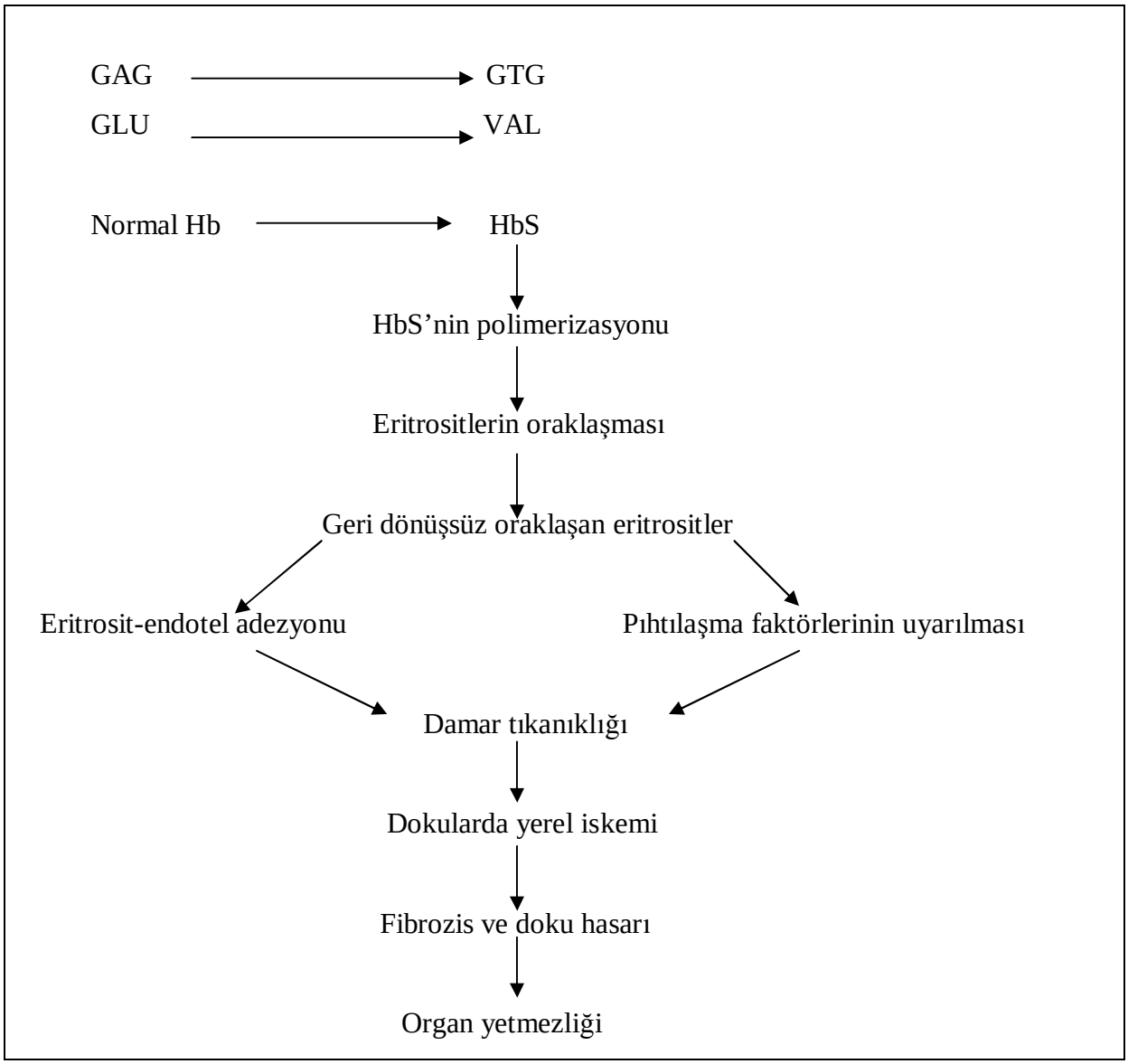
2.1.1 Patofizyoloji

Orak şeklini alan eritrositler dolaşımın akışkanlığını azaltır ve kan akımı yavaşlar. Bu da özellikle küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz bir ortam oluşmasına yol açar. Oraklaşan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlü olup eski normal şeklini alabilir. Ancak bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik süreçte doku harabiyetine neden olmaktadır.[3]

Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır. Bunlar; infeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, dehidratasyon, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, vücut ısıcının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek HbS, düşük HbF miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır.[11,14]

Orak hücre hastalığının patogenezi üzerinde son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki HbS ‘nin polimerizasyonu ile vazo-oklüzyon arasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde dehidratasyon, inflamatuar yanıt ve reperfüzyon yaralanmaları önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi görünmektedir.[7] Şekil 1’de orak hücre hastalığının fizyopatolojisi özetlenmiştir.[11]

Oksijensiz ortamda hemoglobin polimerize olarak bir araya toplanır. Polimerize olan hemoglobin hücre içinde kristalleşerek çöker. Tekrar oksijenizasyon sırasında orak şekli

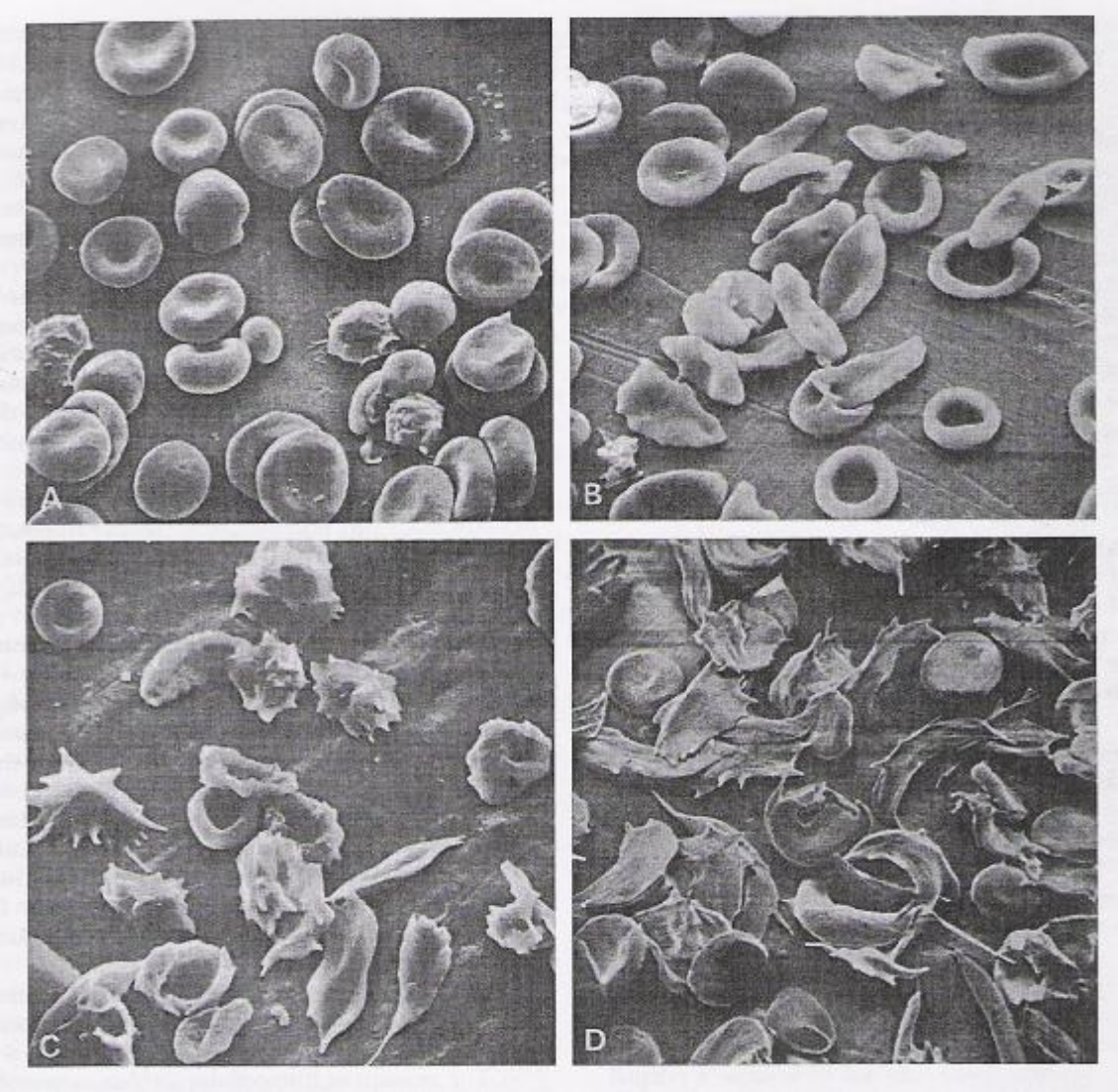


Şekil 1. Orak Hücre Hastalığının Fizyopatolojisi

değişmeyen hücrelere geri dönüşsüz orak hücreler (ISCs) denir. Bu hücrelerdeki yapısal bozulma dolaşım sisteminde yarı ömürlerinin kısalmasına neden olur.

Orak hücre hastalarının periferik yaymasında görülen orak şeklindeki hücreler ISCs'dir. Bu hücrelerin sayısı sabittir ve hastalığın komplikasyonları ile (ağrılı kriz gibi) değişmez. ISCs, homozigot orak hücre hastalığında bulunurken taşıyıcılık tipinde yoktur. Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma görünümleri Şekil 2'de olduğu gibidir.[15]

Şekil 2. Orak Hücre Hastalığında Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü.



A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında 1 tane mikrosferosit ve 3 adet lökosit görünümü

B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler

C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler

D.Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarımay şeklindeki eritrositler

Hemoliz mekanizması: Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde hem de damar dışında yıkıma uğrar. Damar dışındaki hemoliz HbS'nin stabil olmamasına ve tekrarlayan oraklaşmanın hücrenin duvarında oksidatif hasarlanmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır. Çeşitli etkiler altında oluşan ve oldukça sert ISCs'ler damar dışı bölgede, özellikle de

dalakta yıkıma uğrar. Bu da eritrositlerin kısa ömürlü olmalarının nedenidir ve aneminin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Artmış serbest plazma hemoglobin düzeyleri hemolizin yaklaşık 1/3'ünün damar içinde olduğunu düşündürmektedir. Damar içi hemolizin bir mekanizması hücrenin kompleman aracılığı ile oluşabilecek yıkıma karşı savunmasız bırakılmasıdır. Diğer bir mekanizma ise hücrelerin kırılganlığındaki artışa bağlı hemolizin hızlanmasıdır.[3]

İmmun yetmezlik: Orak hücre hastalığında dalak işlevlerinde bozulma ve serumda makrofajların yutma aktivitesindeki azalma özellikle çocukluk çağında S. Pnömonia infeksiyonuna olan yatkınlığı artırır. Dalak işlevlerinde bozulma dalak nekrozundan çok önce başlar. Hemoliz oranı ne kadar fazla ise dalak işlevlerindeki kayıp da o kadar erken olur.[3]

2.1.2 Tarihçe

Orak hücre hastalığı 1910'da Dr. James Herrick tarafından tariflenmeden çok önceleri Afrika'da klinik bir olay olarak bilinmekteydi. Dr. James Herrick tarafından sunulan raporda, orak şeklindeki eritrositlerin ilk tarifi yer almıştır. Yine ilk defa bu raporda şekli bozulmuş olan eritrositlerle tekrarlayan ağrılar ve anemi arasında ilişki olduğu sunulmuştur. Yaptığı çalışmada 20 yaşındaki hemolitik anemili bir hastanın periferik yaymasında orak hücreleri göstermiştir.[3,11]

Orak hücreler içindeki hemoglobinin bu değişikliklerin nedeni olduğu ilk kez 1940'da bulunmuştur. Bunu takiben 1949'da Pauling, Itano, Singer ve Wells, orak hücre hemoglobininin anormal elektroforetik hareketliliği olduğunu belirlemişlerdir. HbS'nin oraklaşmadaki kritik önemi 1950'de Harris, Prutz ve Mitchison tarafından kesinleştirilmiştir. Harris, Prutz ve Mitchison, bağımsız olarak Hb S solüsyonlarında oksijen yokluğu tarafından başlatılan geri dönüşümlü jelasyon olayını bildirmişlerdir. Daha sonra 1957'de Ingram, β globülinin 6. kodonunda valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirdiğini bildirmişlerdir. Yıllar sonra beta globin geni tanımlandığında hastalığın globin zincirinin 6. kodonundaki adeninin timin bazı ile yer değiştirmesine neden olan mutasyon sonucu oluştuğu (GAG>GTG) gösterilmiştir.[16]

2.1.3. Görülme Sıklığı ve Bölgesel Özellikler

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığının % 5,1 ve 266 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Bir

halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve Hb-Arab'dır.[11,17]

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yenidoğan siyahi bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı % 8-10 iken; Batı Afrika'da oran % 25-30'a kadar çıkmaktadır. ABD'de yaklaşık 50000-60000 civarında orak hücre hastasının yaşadığı düşünülmektedir. Afrika'da her yıl orak hücre hastalığı olan ortalama 120000 bebek dünyaya gelmektedir.[3] Karaibler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye ve Yunanistan'ı içine alan), Ortadoğu ve Hindistan hastalığın sık görüldüğü bölgelerdir.[11]

Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, M. Aksoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde yaşayan Eti Türklerinde yapılmıştır.[18] Orak hücre hastalığı ile ilgili olarak 2000'li yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik, moleküler çalışma yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10,0, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam orak hücre hastalığı olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir.[19,20] Ayrıca hastalığın Antalya'da % 2,5, Diyarbakır'da % 0,5, Muğla'da % 0,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.[21]

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim dalına 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2005 tarihlerini kapsayan 3 yıllık dönemde başvuran hastaların arşiv dosyalarının geriye dönük olarak taranması sonucunda elde edilen verilere göre yıllık olarak hastaneye başvuran toplam hasta sayısı, orak hücre hasta sayısı ve bunların arasında yatışı yapılanların oranları Tablo 2'de gösterilmektedir.[1]

Tablo 2. Acil Servise Başvuran Orak Hücre Hastaların Yıllık İstatistiksel Verileri

	2003 Yılı	**2004 Yılı**	**2005 Yılı**
Toplam hasta sayısı	20283	20817	21412
Orak hücre hastalığı olanlar	96 (% 0,47)	94 (% 0,45)	102 (% 0,47)
Hastaneye yatırılanlar	62 (% 64,6)	62 (% 65,9)	48 (% 47,0)
Taburcu edilenler	34 (% 35,4)	32 (% 34,1)	54 (% 53,0)

2.1.4 Klinik Bulgular

Orak hücre hastalarında anemi bulguları olmakla birlikte ağrılı kriz dönemleri dışında genellikle belirti vermezler. Erkek hastaların ortalama yaşam süresi 42, kadınlar içinse 48 yıldır. Fakat bu yaş sınırları hastalığın komplikasyonları ile değişkenlik gösterebilir.[3]

Hastalığın belirti ve bulguları çok değişik olup hematolojik ve hematolojik olmayan olarak ikiye ayrılır.[11]

Oraklaşmış hücrelerin ortalama yaşam süresi 17 gündür. Aneminin şiddeti en fazla HbS-β° talasemisindedir. Hb S- β^+talasemisi ve Hb SC hastalığında ılımlı bir anemi vardır ve orak hücreli anemi hastaları arasında α-talaseminin eşlik ettiği bireylerde en hafif şeklinde seyreder. Hemolize ek olarak uygunsuz oranda düşük düzeydeki eritropoetin de anemiye katkıda bulunur.[3]

1. Hematolojik bulgular

a) Aplastik kriz: Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Aplastik krizin karakteristik özellikleri arasında kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinin ve retikülosit sayısında azalma ile birlikte hemoglobin düzeylerinde ani düşüş yer alır. Kırmızı hücre üretiminin olmadığı bu evrede hemoliz devam eder ve anemi şiddetlenir. Bu ataklar sadece birkaç gün sürer. Parvovirüs B19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumludur. Fakat erişkinlerde yüksek oranda koruyucu antikorların bulunması sebebiyle, bu yaş grubunda krizin daha az nedenidir. Kemik iliği nekrozu aplastik krizin bir başka nedenidir ve ateş, kemik ağrısı, retikülositopeni ve lökoeritroblastik yanıt ile kendini gösterir.

b) Hemolitik kriz: Hemolitik krizin karakteristik özellikleri arasında anemide ani alevlenme, indirekt bilirubin (IB), Laktat dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit düzeylerinde artış bulunmaktadır. Kronik olan ve giderek kötüleşen anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı olabilir. Böbrek yetmezliğinde yetersiz eritropoietin yapımı, hemolizin düzeltilmesini sınırlar. Bu komplikasyon, hidroksiüre ve/veya rekombinant insan eritropoietini kullanılarak tedavi edilebilir. Kronik hemoliz folik asit depolarını tüketir ve potansiyel megaloblastik anemi ile sonuçlanır. Beslenme yetersizliği ile idrar yolundan demir kaybı beraberce demir eksikliğine neden olabilir. Demir eksikliğinin tanısının konulması, hemolize bağlı olarak yükselen serum demir düzeyleri nedeniyle engellenebilir. Teşhis sıklıkla düşük serum ferritin düzeylerinin veya yükselmiş serum transferin düzeylerinin tesbiti ile konur.[3]

c) Vazo-oklüziv kriz: Vazo-oklüziv, diğer deyişle ağrılı krizler genellikle hastalığın ilk belirtisidir ve yenidoğan devresinden sonra en sık karşılaşılan komplikasyondur. Hastaların 1/ 3'ü hayatı boyunca nadiren ağrı yaşar, 1/3'ü yılda 2-6 kez, 1/3'ü ise yılda 6'dan fazla kez ağrıya bağlı olarak hastaneye yatışı yapılmaktadır. Ağrılı atakların sıklığının fazla olması 20. yaştan sonra ölüm oranını arttırır. Akut ağrılı ataklarda başlatıcı etkenler; soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, infeksiyon, stres, menstruasyon veya alkol alımı olabilir. Başlatıcı neden hastaların % 80'inde infeksiyonlardır. Damar içi oraklaşma küçük damarlarda

tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz kendisini yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile gösterir. Ağrı vücudun herhangi bir bölgesini etkilemekle birlikte sırt, göğüs bölgesi, ekstremiteler ve karın bölgeleri en sık etkilenen bölgelerdir. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir. Ağrılı krizlere ateş, eklemlerde şişlik, hassasiyet, takipne, hipertansiyon, bulantı ve kusma gibi bulgular eşlik edebilir.

Ağrılı kriz sırasında periferik yaymada oraklaşmış hücre yoğunluğunda artma, eritrosit yıkımında artış, CRP (C reaktif protein), α1-glikoprotein, transferin gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artma, serum LDH, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, Substans-P gibi sitokinlerin düzeylerinde artma, ve serum akışkanlığında azalma görülebilir. Yılda üç kez ve daha fazla sayıda hastaneye yatış gerektiren tekrarlayıcı krizlerin olması etkilenimin fazla olduğunu gösterir ve erişkin yaşta yaşam süresinin kısaltır.[11,13,14]

2. Hematolojik olmayan bulgular

a) Büyüme geriliği: Büyüme geriliği boydan çok vücut ağırlığını etkiler ve görülme sıklığı açısından kadın veya erkek arasında belirgin bir fark yoktur. Erişkin döneminde genellikle normal boya ulaşılır fakat kilo normal seviyenin altında seyreder.[3]

b) Kemik ve eklemler üzerine etkileri: Orak hücre krizi sırasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle hassasiyet dışında muayene bulgusu yoktur fakat kırmızılık, ısı artışı ve şişlik olması sellülit veya osteomyelit gibi infeksiyonları düşündürür. Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrının olması femur başı nekrozunun bir belirtisi olabilir. Kemik nekrozu osteomyelit benzeri belirtilerle kendini gösterebilir ayrıca vertebralarda baskı kırılmalarına neden olabilir. Vertebra grafisinde görülen balık ağzı anomalisi orak hücre hastalığı için karakteristiktir.[22] Çocukluk döneminde hastalığın en erken belirtilerinden biri de daktilitistir (el-ayak sendromu). Bu durum, periost inflamasyonuyla ilişkili kemik iliği nekrozuna bağlı oluşmaktadır. El ve ayakta ağrılı şişlikler, kızarıklık ve ısı artışı görülür. Kemik nekrozları direkt grafilerde görülmeyebilir, en iyi Manyetik Rezonans inceleme (MRI) ile tesbit edilir.[3,12]

c) Genitoüriner sistem üzerine etkileri: Orak hücre hastalarının % 30'unda priapizm gelişir. Tekrarlama olasılığı % 50'dir. Priapizmde corpus cavernosum oraklaşan hücrelerle tıkanmıştır, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur.[13,14]

Böbrekleri tutan vazo-oklüziv olaylar sıktır fakat genellikle belirti vermezler. Böbrek medullasında nekroz, yan ağrısı ve kostovertebral açı hassasiyeti ile belirti verebilir. Böbrekte vasa rectanın tıkanması medullaya kan akımını zorlaştırır ve papiller nekroz ile renal tubuler asidozise neden olur. Papiller nekroz makroskopik veya mikroskopik hematüri oluşumuna

neden olur ve böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasına yol açar. Çocukluk çağında en erken belirti hipostenürüdür.[22] Orak hücre hastalığı veya taşıyıcılığı olan ve hematürisi olan hastalara ultrasonografi (USG) veya MRI yardımı ile ileri tetkikler yapılarak yaşamı tehdit edici durumlar dışlanmalıdır.

d) Karaciğer ve dalak etkilenimi: Akut dalak sekestrasyonu çocuklarda daha sık oluşur. Karakteristik özellikleri aneminin ani olarak artışı, retikülositoz, hassas ve büyük dalak ve bazen hipovolemi bulgularıdır. Oraklaşan hücrelerin dalaktaki kan dolaşımını tıkanması hemoglobin yoğunluğunda azalma ve dalakta ani büyüme ile kendini gösterir ve hayatı tehdit edebilir. Taşikardi, hipotansiyon, solukluk, halsizlik ve karında dolgunluk görülür. Dalakta trombositler de yıkılabilir ve bu durum orta derecede trombositopeni ile sonuçlanır.

Çocukluk çağı boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar dalak işlevlerinin kaybolmasına neden olarak özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Yaşamın ilk 18-36 ayında sıklıkla dalak nekrozları oluşur. Bu nedenle aşılama, profilaktik penisilin uygulaması ve ilk ataktan sonra dalağın alınması önerilir.[3,13,15]

Orak hücre hastalarının % 30-70'inde kronik hemolize bağlı pigmente safra kesesi taşlarının oluşması nedeniyle safra yolu hastalıkları sıktır.

Hastalarda hepatomegali ve karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır. Bunun sebepleri, oraklaşmış hücrelerin karaciğerde birikmesi ve sık kan verilmesine bağlı demirin fazla yüklenmesidir. Artan demir yükü karaciğerde sentrilobüler parenkimal atrofi, periportal fibrozis, hemosideroz ve sonuçta siroz oluşumuna neden olabilir. Sık yapılan transfüzyon komplikasyonu olarak özellikle Hepatit C infeksiyonu yüksek oranda görülebilir.[3]

Yaygın ve devamlı karın ağrısı sık karşılaşılan şikayetlerden biridir. Karın ağrısının orak hücre krizi ile kolesistit ve apandisit gibi karın içi olaylardan ayırımı zor olabilir. Hastalar ağrının daha önceki ataklarla benzerlik gösterdiğinin veya farklı olduğunun farkında olup ayırım yapabilirler. Tipik vazo-oklüziv atağı olan hastaların karın muayenesinde rebound hassasiyet gibi peritonit bulgularının olmaması gerekmektedir. Bu bulgu akut batına neden olan diğer hastalıklardan ayırımında önemlidir.[12]

e) Kalp ve akciğer üzerine etkileri: Orak hücre hastalığına özgü bir kardiyomiyopati yoktur fakat hastalarda kardiyak durumun mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Çocukluk çağından itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında veya boyutlarında büyüme başlar. Egzersiz kapasitesinde azalmaya ve kardiak kapasitenin giderek azalmasına rağmen kalp yetmezliği belirtileri genelde görülmez. Fakat hipertansiyon,

kan hacminde aşırı yüklenme veya aneminin artması gibi durumlar sebebiyle kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu nedenle sıvı tedavisi yapılırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda kalp damar hastalığı olmaksızın kalp damarları orak hücrelerin tıkaması nedeniyle kalp krizi gelişebilir.[3]

Akciğer damarlarında oluşan vazo-oklüzyon sonucunda akut göğüs sendromu gelişir. Akut göğüs sendromu orak hücre hastalarının yaklaşık % 30'unda görülür ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin % 15'inden sorumludur. Plöretik tipte göğüs ağrısı, ateş, lökositoz, akciğerde yeni ortaya çıkan infiltrasyon, öksürük, dispne ve takipne akut göğüs sendromunun başlıca belirtileridir. Bu sendromun pnömoni veya akciğer embolisinden ayırımı çok güç olabilir. Ağır olgularda akciğer fonksiyonları hızla bozulur ve ciddi hipoksi ile solunum yetmezliği gelişebilir. Akciğerdeki infiltrasyonlar göğüs grafisi ile 2 günden sonra görülür. Kesin tanı aracı olan anjiografi ile akciğer damarlarındaki tıkanma gösterilebilir. Akut göğüs sendromu tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açabilir.[12,13,14]

f) Nörolojik sisteme etkileri: Tüm orak hücre hastalarının % 15-25'inde nörolojik komplikasyon gelişir. Çocukluk çağında serebral nekroz, erişkinlerde serebral kanama daha sık görülür. Diğer komplikasyonlar arasında geçici iskemik atak, konvülziyon, başağrısı, parestezi, menenjit, denge bozukluğu, işitme kaybı ve subaraknoid kanama sayılabilir.[11,14,15]

g) Göz etkilenimi: Göz komplikasyonları arasında retinada nekroz, retinal ayrılma, vitröz kanama, proliferatif retinopati sayılabilir. Bu nedenle yıllık retinal muayene rutin sağlık bakımının bir parçasıdır. Retinopati tanısında en iyi yöntem floresan anjiografidir.[15] Ani görme kaybı ile belirti veren santral retinal arter oklüzyonu acil bir durumdur ve hekim tarafından hızla değerlendirilip acil transfüzyon yapılmalıdır.[22]

h) Bacak ülserleri: Genellikle travmaya bağlı oluşan bacak ülserleri malleolusun iç veya dış tarafında, sıklıkla da iki taraflı oluşur. Bacak ülserleri iyileşmeye dirençlidir ve ayrıca dokuda iltihabın ilerlemesi sonucu osteomiyelit veya tetanoz gibi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Bacak ülserleri 10 yaşından önce nadiren oluşur. Tekrarlayan oraklaşma atakları ülserlerin gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunurlar. İyileşmesi için haftalar gerekebilir.[13,14,15]

ı) Enfeksiyonlar: Ciddi bakteriel enfeksiyonlar orak hücre hastalarında temel hasarlanma ve ölüm nedenidir. Çocukluk çağında dalak fonksiyonlarının kaybolması hastalarda H. influenza ve S. pnömonia gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır ve en önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjittir.

Çocuklarda sepsis ve menenjitin en sık sebebi Streptococcus pnömonia'dır. Bu enfeksiyonla beraber aplastik kriz, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilir ve % 20-50 oranında ölüm görülebilir.

H. influenza tip b, bakteriyemi ve sepsisin 2. sık nedenidir ve daha ileri yaştaki çocukları etkiler. S. pnömonia'ya göre daha hafif seyreder fakat ağır olgularda ölümcül olabilir.

Daha ileri yaşlardaki hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi daha çok E. coli ve diğer gr (-) bakterilere bağlı meydana gelir.

Osteomyelit ve septik artritlerin en sık nedenleri Salmonella typhimurium ve S. pnömonia'dır.

Orak hücre hastalığında sık görülen infeksiyon olan pnömonilere en sık Mycoplasma pnömonia neden olur.

Akut vazo-oklüziv krizlerde açıklanamayan 38 ^{0}C veya daha yüksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Yaşa, enfeksiyonun yerine ve etkene göre antibiotikler başlanmalıdır.

Plasmodium falciparum enfeksiyonu orak hücre hastalarında oraklaşmayı arttırır. Parazit ya oraklaşma sonucu eritrosit içinde öldürülür veya dalakta yıkılarak uzaklaştırılır. Bu nedenle dalağı olmayan hastalarda P. falciparum'a bağlı gelişen malarya çok ağır ve öldürücü seyredebilir.[3,11]

Hamilelik: Orak hücre hastalarında en önemli risk faktörü hamileliktir. Hamilelikte sık tekrarlayan oraklaşma atakları plasentadaki dolaşımı bozabilir ve bu da kendiliğinden düşük, uterus içi fetusta büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve uterus içi fetus ölümüne yol açabilir. Annede ise ağrılı kriz sayısı ve infeksiyon görülme sıklığı artabilir, varolan anemi daha da artabilir.[22]

2.1.5 Tanı

Hastanın öyküsünde ırk, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Fizik muayenede solukluk, sarılık, splenomegali, infeksiyon bulguları, organ ve iskelet sistemindeki şekil bozuklukları değerlendirilmelidir.

Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe orak hücre hastalığının bulguları ortaya çıkmaya başlar. Periferik yaymada 3. ayın sonunda ISCs hücreleri belirmeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan hemoglobin elektroforezi, çözünürlük testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir.

Daha ileri yaşlardaki çocuklar ve yetişkinlerde amaç taşıyıcı veya hasta olanların ayrılmasıdır. Oraklaşma testi (diğer adıyla metabisülfit, çözünürlük testi veya quick testi) ile HbS olduğu gösterilebilir ancak bu test ile HbSS, HbAS, HbS-β talasemi ve HbSC ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için hemoglobin elektroforezi gereklidir.

Periferik yayma orak şekilli hücrelerin görülmesine imkan verdiği için değerlidir. Orak hücre hastalarının periferik kan yayması bulguları çeşitlidir; yaymada orak hücrelerin yanısıra polikromazi, hedef hücreleri, artmış demir yüküne bağlı siderositler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir. Eritrositler talasemi ve anemi eşlik etmedikçe normokromdur. Orak hücre taşıyıcılarında anemi ve mikrositoz yoktur ve ISCs hücreleri görülmez

Doğum öncesi tanı: Günümüzde orak hücre hastalığı için varolan tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle doğum öncesi dönemde tanısının konulması önem kazanmıştır. DNA bazlı testlerin gelişmesiyle beraber hamileliğin ikinci 3 ayında amniyosentez yoluyla fetal DNA testleri yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde hamileliğin 8-10. haftalarında koryon villuslarından alınan örneklerle fetal DNA çalışmaları yapılarak tanı konmaktadır.

Laboratuar bulguları: Orak hücre hastalığındaki hemolitik anemi hematokrit, hemoglobin ve eritrosit düzeylerinde hafif ve orta düzeye kadar düşmeye yol açar. Bazal hemoglobin düzeyi 6-9 gr/dl iken retikülositlerin oranı % 3-15 arasındadır. Beyaz küre ve trombosit sayısı genellikle artmıştır. Biyokimyasal değişkenlerden IB ve LDH düzeyleri kronik hemoliz nedeniyle hafif oranda artmış, haptoglobulin düzeyleri de düşmüştür.[11,13,14]

2.1.6 Orak Hücre Hastalığında Önleyici Tedbirler

Hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın herikisi de orak hücre hastası ise çocuklarda homozigot SS olma olasılığı % 25'tir. Hastalığın doğum öncesi tanısı hamileliğin ilk üç ayında yapılan korion villuslarından alınan fetal hücrelerde genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun homozigot SS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir. İlave koruyucu önlemler arasında retinopati yönünden düzenli göz muayenesi, dalağı olmayan hastalarda diş veya diğer invaziv girişim yapılacaksa uygun profilaktik antibiyotik tedavisi başlanması, çocukluk çağında pnömokok ve H. influenzaya karşı aşılama, aşırı egzersiz, sıcak ve soğuk maruziyetinden kaçınmadır.[13,16]

2.1.7 Orak Hücre Hastalığında Tedavi

1- Genel tedavi yaklaşımı

Tedavide temel prensipler, HbF yapımını artırmak, HbS miktarını azaltıp oksijene ilgisini artırmak ve sonuçta orak hücrelerin küçük damarlarda tutulmalarını azaltmaktır. Oraklaşma mekanizmasında en önemli olay olan HbS polimerizasyonu, HbF miktarının yükseltilmesi ile azaltılabilir. HbF yapımını artıran ilaçların başında hidroksiüre (Hydrea®) gelmektedir. Hidroksiüre HbF sentezini artırarak eritrosit kök hücrelerin farklılaşmalarına etki eder ve eritrosit yaşam süresini etkileyerek oraklaşmayı azaltır. Bu ilaç ağrı krizlerini, hastanede kalış sürelerini, akciğer ve nörolojik olayları azaltmada % 60 başarılı olmuştur fakat hastaların % 40'ında ilacın kullanımına yanıt alınmayabilir. Önemli bir yan etkisi yoktur. Önerilen günlük dozu 10-30 mg/kg'dır.[11,23] Yapılan çalışmalarda hidroksiüre tedavisinin sık transfüzyon ihtiyacını azaltarak yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (24). Kısa zincirli yağ asitleri (valproik asid), eritropoietin, 5-azactadin de HbF yapımını artırarak etkili olan diğer ilaçlardır.[11]

Yeni tedavi yaklaşımları: Orak hücrelerin küçük damarlarda tutulmasını ve endotele yapışmasını azaltmak amacıyla von Willebrandt karşıtı faktör, eritrositlerin endotele yapışmasını engelleyen antikorlar, integrin karşıtı moleküller ve ayrıca sulfasalazin, flocor gibi endotel aktivasyon engelleyicilerinin tedavide etkinliği araştırılmaktadır.

Nitrik oksid (NO) eksikliğinin oraklaşmada rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda NO ön maddesi olan L-arginin tedavisinin özellikle pulmoner hipertansiyon tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir. NO ve L-arginin, hidroksiüre ile beraber kullanıldığında birbirlerinin etkilerini artırıcı etkileri bulunmaktadır.

Bununla beraber orak hücre hastalarında çinko eksikliğinin oraklaşmayı artırdığı tesbit edildiğinden hastalara düzenli çinko desteği sağlanmalıdır.[11]

2- Hematolojik krizlerin tedavisi

Aplastik krizler genellikle kendini sınırlar ve kemik iliği bir hafta içinde tekrar eritrosit üretimine başlar. Aneminin aşırı arttığı bu dönemde temel tedavi eritrosit verilmesidir ve genellikle tek bir transfüzyon yeterli olur.

Hemolitik krizler ise nadiren kan verilmesini gerektirecek kadar şiddetlidir. Kronik hemolizde folik asit depoları azaldığı için günlük folik asit desteği sağlanmalıdır.

Hematolojik kriz çeşitlerinden biri olan dalağın sekestrasyon krizinde damar yolu ile bol sıvı verilmelidir. Kan verilmesi veya değişim transfüzyonu gerekebilir. Kapsüllü bakterileri infeksiyonlarına artan yatkınlık nedeniyle genelde ilk ataktan sonra dalağın alınması önerilir.

3- Enfeksiyonların tedavisi

Ateşi 40 ^{0}C'nin üzerinde olan, önleyici amaçlı penisilin tedavisi kullanmayan ve daha önce S. pnömonia bakteriyemisi geçirme öyküsü olan hastalar hastanede takip edilmelidirler. Bu hastaların kan ve beyin omurilik sıvısından örnek alınmalı ve tedavi en az 2 hafta sürdürülmelidir. Osteomyelit tanısı alanlara Stafilokok ve Salmonella türlerine uygun antibiyotikler başlanıp parenteral (PE) tedaviye 2-6 hafta devam edilmelidir. Ayrıca bu hastalarda iltihaplı olan bölgeyi cerrahi olarak boşaltmak gerekabilir. Çocukluk çağında kapsüllü bakteriler ve Hepatit B'ye karşı aşılama yapılmalıdır. Kullanılan önleyici amaçlı penisilin ile pnömokoklara bağlı sepsis riski azaltılabilir.[25]

4- Kan verilmesi ve kan değişimi

Orak hücre hastalarında iki şekilde kan verilmesi uygulanabilir: Basit transfüzyon ve exchange transfüzyon.

I. Eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini arttırmak amacı ile yapılan basit transfüzyonun uygulandığı hasta grubu;

a. Nefes darlığı, postural hipotansiyon, kalp yetmezliği, angina pektoris veya serebral fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği ağır anemili hastalar

b. Dalakta sekestrasyon krizi nedeniyle hemoglobin ve hematokritte ani düşmenin eşlik ettiği durumlarda

c. Aplastik kriz nedeniyle hemoglobinin 5 gr/dl veya hematokritin % 15'in altında olan hastalar.

II. Orak şekilli eritrositlerin oranını azaltıp küçük damarlardaki dolaşımı rahatlatmaktır amacıyla uygulanan exchange (değişim) transfüzyonu;

a. İnme veya geçici iskemik ataklar gibi hayatı tehdit eden serebrovasküler olaylar

b. Arteriel hipoksi sendromu (yağ embolisi)

c. Akut göğüs sendromu

d. Tedaviye yanıt alınamayan priapizm

e. Genel anestezi alması planlanan hastalarda hazırlık amacıyla uygulanabilir.

Değişim transfüzyonu ile HbS düzeyinin % 30-40 oranında tutulması amaçlanır. Transfüzyon ile orak hücre hastalarında hematokritin % 36'nın üzerine çıkarılmasına yönelik uygulama sakıncalıdır. Orak hücre hastalarında operasyon öncesinde basit transfüzyonla HbS düzeyini % 60 oranının altında tutmak ve Hb düzeyini de 10 g/dL'nin üzerine çıkarmak veya yoğun kısmi kan değişimi ile HbS düzeyini % 30 oranının altında tutmak, ameliyat sırasında ortaya çıkabilecek olan akut göğüs sendromu görülme riskini azaltır. Özellikle sık transfüzyon uygulanan hastalarda demir yüklenme riskine karşı düzenli olarak şelasyon programı

uygulanmalıdır. Demir yüklenmesi sonucunda endokrin yetmezlik, siroz ve kardiomyopati oluşabilir.[22]

5- Vazo-oklüziv krizlerin tedavisi

Ağrılı kriz tedavisinde temel prensipler oksijen desteğinin sağlanması, ağrı kesicilerin kullanılması ve tetikleyici nedenin tedavisidir.

Akut göğüs sendromu ABD'de orak hücre hastalığına bağlı en sık ölüm sebebidir. Hastaların takibi yoğun bakımda yapılmalıdır. Tedavisi yakın takip ile sıvı verilmesi, oksijen verilmesi ve ağrının kontrol edilmesidir. Pnömoni ile ayırıcı tanı yapılıncaya kadar S. pnömonia ve M. Pnömonia'yı kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler başlanmalıdır. Şiddetli olgularda kan transfüzyonu ile hematokrit düzeyi % 30'un üzerinde olacak şekilde kan verilmeli, parsiyel oksijen basıncı 90'ın altına düştüğünde kan değişimi yapılmalıdır.[26,27]

Priapizmin tedavisi corpus cavernosumda biriken kanın cerrahi olarak boşaltılmasıdır. Bununla beraber ağrı kesiciler ve sıvı tedavisi uygulanıp kan verilebilir. Tedaviye dirençli olgularda kan değişimi yapılmalıdır.

Santral sisteminde patolojik etkilenme bulguları olanların vital bulguları düzeltildikten sonra nedeni araştırmaya yönelik ileri tetkik yapılmalıdır. Bunlar bilgisayarlı tomografi (BT), MRI, sakınca yoksa menenjit ve subaraknoid kanamayı dışlamak için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Beyinde iskemi bulguları olan olan hastalarda kan değişimi düşünülmelidir.[14]

2.2. Orak Hücre Hastalığında Ağrının Yönetimi

Orak hücre hastalığında görülen ağrılı krizin standart tedavi protokolü istirahat, sıvı verilmesi, altta yatan enfeksiyonların ve diğer komplikasyonların tedavisi ile ağrı kesici kullanımıdır.[3] Ağrının yönetiminde iyi bir değerlendirme, tedavinin kişiye özgü olması ve ağrı kesicilerin doğru kullanılmasını içeren belli prensiplerin izlenmesi gerekir. Orak hücre hastalığı ile ilişkili olan akut ve kronik ağrı genelde yeterince tedavi edilememekte veya uygunsuz yönetilmektedir. Son yıllarda ağrının patofizyolojisi alanındaki gelişmeler sayesinde hekimlerin orak hücreli anemisindeki tedavi yaklaşımlarında anlamlı değişiklikler olmuştur. Orak hücre hastalığında görülen ağrı diğer ağrı tiplerinden farklı olarak sadece patofizyolojik faktörlerle değil, aynı zamanda psikososyal, kültürel ve manevi faktörlerden etkilenen kendine özgü bir ağrı tipidir. Ağrı temel olarak nosiseptif tarzdadır ve doku hasarının bir sonucudur. Ancak ağrının nöropatik kısmı da vardır. Nosiseptif ağrı tipik olarak keskin ve ritmik bir tarzdadır. Nöropatik ağrı ise yanma hissi, sızı ve hissizlik ile karakterizedir.[7,28]

Ağrının ilaçla tedavisinde opioid olmayan ilaçlar, opioid ilaçlar ve yardımcı ilaçlar olmak üzere 3 temel ilaç grubu kullanılabilir.

1- Opioid olmayan ağrı kesiciler: Bu ilaçlar temel olarak ağrılı uyaranların köken aldığı nosiseptörler üzerinde etkilidir. Hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılabilir. Uzun süreli kullanımda bağımlılık yapmazlar ve etkilerine karşı duyarsızlaşma görülmez.

a) Parasetamol (asetaminofen): Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkileri vardır fakat antienflamatuar etkisi yoktur. Yüksek dozları karaciğere hasar verir. Karaciğer hastalığı olanda günlük doz azaltılmalıdır.

b) Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID): Bu grup içinde ibuprofen, ketoprofen, naproksen ve ketorolak bulunmaktadır. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve antienflamatuar etkileri vardır. Seçici olmayan NSAID'ların mide, böbrek ve hematolojik sistem üzerine ciddi yan etkileri olup böbrek hastalığı ve peptik ülseri olanlarda kullanımı önerilmez.[7,25,28]

c) Tramadol hidroklorid: Sentetik, etkilerini santral sinir sisteminde μ opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak gösteren bir ağrı kesicidir.

2- Opioid ağrı kesiciler: NSAID'lara göre daha az sistemik yan etkilere sahiptir. Opioid olmayan ilaçlara yanıt alınamayan ağrı tedavisinde kullanılabilir.

Opioid ağrı kesiciler etkilerini SSS'de mü (μ), kappa (κ) ve az oranda sigma (σ) resptörlerine bağlanarak gösterir. Ciddi sedasyon ve solunum baskılanması en önemli yan etkileridir. Bazı hastalarda ilaca karşı tolerans ve bağımlılık gelişebilir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gereksinim vardır.

Opioid kullanımı sırasında gelişebilecek yan etkiler dikkatle takip edilip tedavi edilmelidir. Yan etki olarak kabızlık gelişmesi durumunda sodyum dokuzat, laktuloz veya kullanılabilir. Bulantı ve kusma gibi yan etkilerin giderilmesinde metoklopramid veya siklizin grubu ilaçlar kullanılabilir. Kaşıntı ve deride kızarıklık oluştuğu durumlarda antihistaminik ilaç olan hidroksizin kullanılabilir.[25]

Opioid ağrı kesiciler grubunda kodein, morfin, diamorfin, meperidin (petidin), hidromorfon, oksimorfon, hidrokodon veye oksikodon sayılabilir.[7,28]

3- Yardımcı ilaçlar: Yardımcı ilaçlar, birincil olarak kullanılan opioid ağrı kesicinin etkilerini artırarak veya doz aşımına bağlı oluşabilecek bulantı, kusma ve kaşıntı gibi yan etkileri azaltarak etkili olurlar. Bu ilaçlar kullanılırken yan etkilerinin yakından takip edilmesi gerekir. Yan etkileri orak hücre hastalığının belirtilerini ortaya çıkarabilir veya şiddetini arttırabilir.

Orak hücre hastalarında sıklılıkla kullanılan yardımcı ilaçlar 5 grupta incelenebilir.

A- Antihistaminikler: Hidroksizin, difenhidramin

B- Benzodiazepinler: Diazepam, alprazolam

C- Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin, nortriptilin, doksepin

D- Anti epileptik ilaçlar: Fenitoin, karbamazepin, gabapentin

E- Fenotiazinler: Proklorperazin, prometazin.[7,28]

2.2.1. Ağrılı Krizin Acil Serviste Yönetimi

Orak hücre hastalığı olan ve ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvuran hastaların tedavisi belirli basamakları takip ederek yapılmalıdır. Hafif ve orta şiddetteki ağrılar öncelikle evde birinci basamak opioid olmayan ağrı kesicilerle tedavi edilmelidir. Şiddetli ve birinci basamak ilaçlara dirençli ağrılar PE yolla uygulanan opioid ilaçlarla ve hastanede yatarak takip edilmelidirler. Acil servise başvuran ağrılı kriz hastalarında Amerikan Ağrı Derneği'nin (APS) önerileri; 1. Ağrılı kriz sırasında ağrının hızlıca değerlendirilmesi, 2. Kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması, 3. Ağrının yönetimi şeklinde özetlenebilir.

1- Ağrılı kriz sırasında ağrının hızlıca değerlendirilmesi: Ağrı şiddetini uygun bir şekilde değerlendirildikten sonra uygulanacak tedavinin etkinliği kaydedilmeli ve takibi yapılmalıdır.

Ağrının şiddetinin dereceledirilmesinde bazı ölçeklerden faydalanılabilir. Bunlar Wong-Baker ağrılı yüz skalası, görsel sınıflama ve vizüel analog skaladır. Bunların arasında en sık kullanılanı vizüel analog skaladır (VAS). Bu skalaya göre kağıt üzerinde 10 santimetrelik doğrusal bir çizgi üzerinde 0 ile 10 arasında sayılar yerleştirilir. Hastaya bu çizgi üzerinde şimdiye kadar hissettiği en şiddetli ağrıyı 10 kabul ederek şu andaki ağrısını ona göre karşılaştırıp çizgi üzerinde bunu nokta ile göstermesi istenir ve işaretlediği yerin 0 ucuna cm cinsinden uzaklığı hastanın VAS puanını gösterir. VAS, ağrının şiddetinin belirlenmesi, uygulanan tedaviye yanıtın derecelendirilmesi ve hastanın taburcu edilmesine karar verilmesinde kullanışlı bir ölçektir.[5]

2- Kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması: Hastanın son 1 yıl içindeki ağrılı kriz sıklığı, acil servise başvuru sayısı, hastaneye yatışlarının sıklığı ve süresi, gelişim düzeyi ve hastanın psikolojik durumu değerlendirilmelidir.

3- Ağrının yönetimi: Ağrılı krizdeki orak hücre hastalarında ağrının şiddetinin çok fazla olması nedeniyle tedavide yüksek dozda ilaç kullanılması gerekebilir. Ayrıca orak hücre hastalarında oluşabilecek karaciğer ve böbrek hastalıkları ilacın atılımını geciktirebilir. Bu hastalarda sık aralıklarla kullanılan opioidler ağrı kesici etkiye karşı duyarsızlaşmaya ve kullanılan opioid dozunun artmasına neden olabilir.

Evde kullanılan ağrı kesicilerin ağrıyı gidermede başarısız olduğu durumlarda hastalarda PE yolla ağrı kesici kullanılmalıdır.

Acil servise başvuran hastaların ağrıları önemsenmeli ve plasebo amaçlı ilaç kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Ağrılı kriz ile başvuran hastaların ilaçla tedavisinde izlenecek yol şu şekilde olmalıdır:

a) Ağrının şiddetinin VAS kullanarak değerlendirilmesi

b) Uygulanacak ilacın ve yükleme dozunun belirlenmesi: Uygulanacak ilaç seçilirken daha önce kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Eğer hasta opioid bağımlısı ise farklı bir gruptan opioid ilacın kullanılması veya dozunun yükseltilmesi önerilmektedir.

c) İlacın etkinliğinin değerlendirilerek dozunun ayarlanması: İlaç uygulandıktan 15-30 dk sonra tedaviye yanıtı değerlendirilir. Bunun için ağrının azalma derecesi belirlenmelidir. Buna göre 0= ağrıda hiç değişiklik yok, 1=az oranda değişiklik var, 2= ağrıda orta derecede azalma, 3=ağrıda belirgin azalma, 4=ağrı tamamıyla giderilmiştir. Ağrının azalma derecesi 2'nin üzerinde olacak şekilde doz ayarlanır.

d) Ağrının tamamen giderilmesini sağlayan doz ve doz aralıklarının sürelerinin belirlenmesi.

e) Ağrıyı tamamen gidermek amacı ile ek doz ilaç uygulanması: Ağrının azalma derecesi 2 ve altında olan hastalara ilk uygulanan ilaç dozunun 1/2 veya 1/4'ü saatlik kurtarıcı ek doz olarak uygulanır. Ek doz gereksiniminin sıklığı fazla ise temel ilaç dozu artırılmalı veya doz araları azaltılmalıdır.

f) İlacın etkinliği ve yan etkileri değerlendirilerek yardımcı ilaçların eklenmesi: NSAID'ler ve yardımcı ilaçlar opioidlerle beraber uygulanabilir.

g) Kullanılan ilaca karşı etkisizleşme oluşursa ilaçların düzenlenmesi: Eğer ilacın etkinliği ortadan kalkarsa başka bir opioid ilaca geçilebilir veya uygulanan doz arttırılabilir.

h) Yan etkilerin değerlendirilmesi ve tedavisi: Bulantı, kusma, solunum baskılanması, kaşıntı, sedasyon gibi yan etkiler kaydedilir ve gerekli durumlarda tedavi edilir.

Hastanın sedasyon derecesi Ramsay sedasyon puanlaması ile değerlendirilebilir. Buna göre; 1=uyanık, 2=uyukluyor, 3=uyuyor,ancak kolayca uyandırılabilir, 4=somnolan, ağrılı uyaranlara yanıtın çok az olduğu durumları ifade edecek şekilde puanlandırılır.[6,29]

ı) İlacın uygulama şeklinin değiştirilmesi: Ağrı tedavisinde yetersiz kalındığı durumlarda diğer yöntemler kullanılabilir (örneğin; hasta kontrollü analjezi).

j) Ağrılı krizi başlatan nedenlerin belirlenmesi ve tedavisi: Dehidratasyon, asidozis, hipoksi, infeksiyon ve stres gibi başlatıcı faktörler tedavi edilmelidir.

k) Uygulanan tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesi: Acil serviste uygulanan tedaviye cevap vermeyen aşağıdaki grup hastaların hastaneye yatırılması gerekmektedir.

- Akut göğüs sendromu, pnömoni gibi anormal akciğer bulguları olanlar
- Anormal nörolojik muayene bulguları olanlar
- Ciddi infeksiyon bulguları olanlar
- Dalakta sekestrasyon krizi olanlar
- Aplastik krizi olanlar
- Vazo-oklüziv ağrılı krizi olup 4-6 saatte 2'den fazla opioid ilaç gereksinimi olanlar
- Sıvı verilemeyen hastalar (örneğin kalp yetmezliği gibi)
- Kesin tanı konulamayan hastalar.[30]

2.3 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.[31,32,33] İlaç ABD'de 1990'ların ortalarından sonra kullanılmaya başlamıştır. Tramadol, sentetik, santral etkili bir ağrı kesici olup SSS'de μ 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.[32,34,35]

Tramadol, yapısında sikloheksanol grubu içerir ve kodeinin 4-fenil piperidin analoğudur.[36] Açık kimyasal bileşimi (1RS,2RS)-2-(dimethylamine-methyl)-1-(3-methoksyphenyl)-cyclohexanol hydrocloride'dir.[37]

Etkisini iki ayrı mekanizma üzerinden gösterir. Bunlar:

1. Tramadol ve karaciğerde demetilasyonla oluşan M1 metaboliti (mono o-desmetil tramadol), SSS'de μ opioid reseptörlerine zayıf olarak bağlanarak ağrı kesici etkisini gösterir. Tramadole göre morfinin bu reseptörlere bağlanma gücü 600 kat, kodeinin ise 10 kat daha fazladır.[36]
2. Monoaminerjik sistem üzerine etki ile spinal yollarda norepinefrin (NE) ve seratonin (5HT) geri alınımını zayıf olarak engeller.[38,39] İlacın bu etkisi spinal düzeyde nosiseptif tipteki ağrılı uyaranları baskılayarak ağrı kesici etkiye katkıda bulunur.[36]

Tramadolün farmakolojik olarak benzer olan 2 alt tipi vardır. Bir tipte μ opioid resptörlerine ilgi fazladır. Diğer tip tramadol temel olarak NA geri alımını engellerken 5HT geri alımını tercihen engeller. Bu iki alt tip eş zamanlı ve birbirini tamamlayıcı olarak ağrı kesici etkinin oluşmasına katkıda bulunurlar.[36,40]

Tramadol'ün antikolinerjik etkileri de vardır. Shiraishi ve ark. adrenal meduller hücre kültürleri üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda tramadolün santral sinir sisteminde M1 muskarinik reseptör antagonist etkisi ile nöronal etkileri ve antikolinerjik etkilerinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.[41]

2.3.1. Farmakokinetik Özellikleri

Sağlıklı insanlarda PO yolla 100 mg Tramadol dozunun uygulanması sonrası elde edilen farmakokinetik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.[38]

Ağız yoluyla alımında tramadolün bioyararlanımı 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 bioyararlanımı % 75'in üzerine çıkar.[38]

Tablo 3. Sağlıklı Bireylerde Ağız Yoluyla 100 mg Tramadol Uygulanması Sonucu Görülen Farmakokinetik Özellikleri

Değişkenler	**Değerler**
Ağızdan alımında bioyararlanımı	% 75
Maksimum konsantrasyon (Cmax)	308 ng/ml
Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (Tmax)	2 saat
Yarılanma ömrü (t1/2)	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.[42] Tramadolün sadece % 0,1'lik kısmı süte geçmektedir.[39]

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.[39]

2.3.2. Doz Önerileri

Önerilen günlük dozu, 16 yaşın üzerindeki hastalarda 4-6 saatte bir 50-100 mg'dır. Günlük toplam doz 400 mg'ı geçmemelidir.[36] 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 4'te tramadolün doz önerilerinin özeti yer almaktadır.[39]

Tablo 4. Tramadol İçin 16 Yaş Üzerinde Önerilen Doz Kılavuzu

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

* günlük doz 200 mg'ı geçmemeli,

** günlük doz 300 mg'ı geçmemeli,

*** günlük doz 400 mg'ı geçmemeli.

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.[39]

2.3.3. Tramadolün Yan Etkileri

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

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

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

Yapılan çalışmalar sonucunda tramadolün uzun süre kullanımı ile ilacın etkilerine tolerans gelişmediği gösterilmiştir. Bağımlılık yapıcı etkileri ise yok denecek kadar azdır.[43]

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.[38,39]

2.3.4. 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.

Tramadol opioid ilaç bağımlısı veya madde bağımlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda kullanılması, fiziksel bağımlılığın tekrar oluşmasına neden olabilir.[38,42]

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.[35,38,44]

2.3.5. Tramadol Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri

Trisiklik antidepresan (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I), nöroleptikler veya nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla tramadolün beraber kullanılması nöbet riskini arttırır.[35,39,44]

Karbamazepin, karaciğer enzimlerini uyarır. Bu nedenle uzun süre karbamazepin kullanan hastalarda tramadol dozunun arttırılması 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 M1 metabolitine dönüşmesini engeller ve kan düzeylerinde artışa yol açar, bu nedenle kullanılan tramadol dozu azaltılmalıdır.[38]

2.4. Meperidin Hidroklorür

Meperidin hidroklorür, ilk olarak 1939 yılında antikolinerjik bir ilaç olarak düz kasları gevşetici etkisinden dolayı üretilmiştir. İlacın ağrı kesici etkisi sonradan keşfedilmiştir.[45]

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 meperidinin ağrı kesici gücü, diğer ilaçlarla etkileşimleri ve farmakokinetik özellikleri diğerlerine göre bazı farklılıklar gösterir.[46] Diğer opioidler gibi meperidinin de ağrı kesici etkisini SSS'de bulunan opioid reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir. SSS'de birçok opiod reseptörü vardır, bunlar mü (μ), kappa (κ), ve sigmadır (σ)'dır. μ reseptörleri çoğunlukla supraspinal bölgelerde bulunur, κ reseptörleri ise temel olarak spinal kordun içerisinde yer alır. Opioid ilaçların ağrı kesici etkilerini μ ve κ, bağımlılık yapıcı etkilerini ise σ reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu düşünülmektedir.[46] Morfin ve diğer opioid ilaçlara göre meperidinin zayıf lokal anestezik etkisi de vardır. Bu nedenle epidural anestezide uygulandığında etkinliği diğer opioid ilaçlardan daha fazladır.[9]

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.[9]

2.4.1 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.[9]

Emilim: Meperidin, plazma proteinlerine % 65-75 oranında bağlanır. Plazmada en yüksek 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.[46] Orak hücre hastalarında 100 mg meperidin uygulanması ile ulaşılan en yüksek serum

konsantrasyonu normal kontrol grubun değerlerinin % 44,4'üdür. Belirgin olarak düşük olan tepe kan düzeyi, meperidinin orak hücre hastalarında kullanımını kısıtlamaktadır.[10]

Dağılım: Meperidinin volüm dağılımı normal sağlıklı insanlarda 3,8 L/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.[9] Bu hasta gruplarında plazma meperidin düzeyinin ölçülmesi tedavinin yönetimi açısından önemlidir.[47]

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.

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.[48]

2.4.2. Meperidinin Doz Önerileri

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.[9] Tablo 5'te bazı ağrı kesicilerin eş ağrı kesici dozları ve etki süreleri karşılaştırılmıştır.[45]

Meperidinin IM yolla uygulanmasından sonraki emilimi sıklıkla değişkendir ve ilaç tam olarak dolaşıma geçmez. Bu nedenle IM uygulanımı sonrası ağrı kesici etkinliği tam olarak tahmin edilemez. PO yol ile yüksek dozlarda uygulanan meperidin PE uygulamaya göre karaciğerde ilk geçiş etkisine daha yüksek oranda maruz kalır ve kanda normeperidin

metabolitine daha fazla dönüşür. Bu bilginin ışığında yapılan çalışmalarla meperidinin 100 mg IV dozunun ağız yolu ile uygulanan 300 mg meperidin ile eş ağrı kesici dozda olduğu belirtilmiştir.[10]

Tablo 5. Bazı Ağrı kesici İlaçların Eş Ağrı Kesici Dozları ve Etki Süreleri

	Eş Ağrı Kesici Doz		
İlaç	**PE**	**PO**	**Etki Süresi (saat)**
Meperidin	75-100 mg, im/sc	300 mg	2-3
Morfin	10 mg, im/sc	30 mg	2-3
Kodein	130 mg im	200 mg	3-4
Tramadol	80-100 mg, im	100 mg	3-6
Oksikodon	-	20-30 mg	3-4
Fentanil	150-200 μgr, iv/sc	-	0,5-2
Hidromorfon	1,5-2 mg, iv/im	6-7,5 mg	2-4

2.4.3. 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 bağlı solunumun baskılanması, ilaçların beyin sapındaki solunum merkezinin karbondiokside verdiği yanıt mekanizmasını bozmasına bağlı olarak gelişir.[46]

Ağız yoluyla uygulanan meperidin ile en sık oluşan 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 antikolinerjik etkileriyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Antikolinerjik etkiler normeperidin birikimine bağlı nörotoksisite gelişmesinden de sorumlu olabilir.[9]

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

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.[45,48] 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.[10,49]

Meperidin, SSS'de ağrı yollarında 5HT ve NA geri alımını engeller. Bu, meperidine bağlı en ciddi yan etkilerden biri olan seratonin sendromunun oluşmasına neden olabilir. Seratonin sendromunun tanısal kriterleri; mental durum değişiklikleri, konfüzyon, ajitasyon, koordinasyon bozukluğu, myoklonus, hiperrefleksi, terleme, titreme, tremor ve ateştir. Hastalığın ciddi formlarında yüksek ateş, kas rijiditesi, myoklonus, rabdomyolizis ve konvülziyon görülür ve sonuçta ölümle sonuçlanabilir.[45] L-triptofan (5HT sentezini artırarak), selektif seratonin geri alım inhibitörleri (5HT geri alımını engelleyerek), MAO inhibitörleri (5HT salınımını artırarak), lityum, bromokriptin (5HT reseptörlerini direkt olarak uyararak) gibi ilaçlar SSS'de 5HT düzeyini arttırarak seratonin sendromu oluşmasına yol açabilirler.[50]

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 uygulanımı kesildikten sonra yan etkiler 1-2 gün içerisinde yavaşça ortadan kalkar.[9]

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.[9]

2.4.4. 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.

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.[9]

Üç grup ilaç meperidinin karaciğerde N-metilasyonunu artırarak metabolizmasını artırır. Bu ilaçlar barbütiratlar, 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.[9] Literatürde meperidine bağlı nadir olarak allerji ve anafilaksi belirtilmiştir.[48]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye dönük, randomize, çift kör olarak planlanan kliniksel çalışmamıza, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinin onayı alındıktan sonra başlandı. Ağrılı kriz nedeniyle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran 16 yaşın üzerindeki orak hücre hastaları ağrı şiddetine göre değerlendirildi. Uygulanacak tedavi açısından bilgilendirilen hastalar imzalı onayları alındıktan sonra çalışma gurubuna dahil edildi.

3.1. Hastalar

Çalışma Nisan 2005 ile Kasım 2006 tarihleri arasında yapıldı. Bu tarihler arasında acil servise başvuran toplam hasta sayısı 31945, orak hücre hastalığı tanısı olanların sayısı 149 (% 0,47) idi. Çalışmaya 68 tane orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastası dahil edildi. Hastaların 49'u (% 72,1) erkek, 19'u (% 27,9) kadındı, yaş ortalaması 24,9±6,1 idi. Acil serviste yapılan ilk değerlendirme ile ağrı şiddeti 10 cm'lik cetvelleri içeren standart VAS kullanılarak derecelendirildi. Bu ölçekte 0 değeri ağrının olmadığını, 10 değeri ise dayanılmaz ağrıyı ifade etmekteydi. Hastalara bu dereceler göz önüne alınarak ağrının şiddetini ölçek üzerinde işaretlemesi önerildi. VAS değeri 5 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1- Kullanılan ilaca karşı bilinen allerjik reaksiyonun olması

2- Daha önceden bilinen kalp, akciğer, nörolojik sistemi ilgilendiren hastalığı ve böbrek yetmezliği öyküsünün olması

3- Antidepresan ve MAO inhibitörü kullanması

4- 16 yaşından küçük olması

5- Gebe ve emziren kadınlar çalışma dışında bırakıldı.

Damar yolu açılan hastalara nazal kanül ile oksijen verildi. Başlangıç tansiyon arteriel ölçümü, nabız, solunum sayısı, parsiyel oksijen basıncı, vücut ısısı ve VAS ölçümleri değerlendirilip kaydedildi. Rastgele seçilen hastalardan birinci gruba 1 mg/kg meperidin hidroklorür (Dolantin® ampul), 20 dakikalık süre içinde IV yavaş bolus tarzında uygulandı.

İkinci gruba 1,5 mg/kg tramadol hidroklorür (Contramal® ampul), 20 dakikalık süre içinde IV yavaş bolus tarzında uygulandı. İlaçların uygulanmasının bitiminden sonra sırası ile 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda tansiyon arteriyel, nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, rahatlama derecesi, sedasyon düzeyi, VAS değerlerine bakıldı.

Tansiyon arteriyel ölçümü noninvaziv olarak manşon yardımıyla yapıldı. Parsiyel oksijen basıncı ve nabız sayısı ölçümü için nabız oksimetre (Nellcor Puriton Bennet Inc. N550-Tyco Sağlık A.Ş.) kullanıldı.

Hastanın ağrı kesici sonrası rahatlama düzeyleri 4 grupta derecelendirildi.[28]

Rahatlama düzeyinin derecelendirilmesi
0= Rahatlama yok (uygulama sonundaVAS'ta değişiklik yok)
1= Hafif (VAS'ta 0-2 puan azalma)
2= Orta (VAS'ta 3-4 puan azalma)
3= Tam rahatlama (VAS'ta >5 puan azalma)

Uygulanan ilaca bağlı oluşabilecek sedasyonu derecelendirmek için Ramsay sedasyon skalası kullanıldı.[29]

Ramsay sedasyon skalası
1= Uyanık, alert
2= Uyukluyor
3= Uyuyor, kolayca uyandırılabilir
4= Uyuyor, somnolan

Ağrı düzeyinin takibinde 10 cm standart VAS kullanıldı.[5] Uygulama süresince yan etkiler kaydedildi. İlacın uygulanması sonrası 120. dakikada VAS değeri 5 ve üzerinde olan hastalara ek doz ağrı kesici uygulandı. Enfeksiyon bulgusu olup PE antibiyotik verilmesi gereken ve 4 saatte 2'den fazla opioid ilaç gereksinimi olan hastalar hastaneye yatırıldı. Enfeksiyon bulguları olmayan veya enfeksiyon bulguları olup ayaktan tedavi ile takip edilebilecek ve acil servisteki takipleri sonunda VAS değeri 3 ve altında olan hastalar taburcu edildi.

3.2. Laboratuar

Acil serviste yapılan ilk değerlendirmenin ardından hastadan alınan kan örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuarına gönderildi. Gönderilen kan örneklerinde çalışılan değişkenler ve uygulama yöntemleri aşağıda sıralandığı gibiydi;

1- Tam kan sayımı: Elektriksel impedans ve lazer akım yöntemi ile çalışıldı ve "LH-750 Beckman Coulter Kan Sayım Sistemi" cihazından faydalanıldı.

2- Biyokimyasal Değişkenlerin Analizi: "Cobas Integre-800 (Roche-Germany)" cihazından faydalanıldı.

Glikoz: Heksokinaz yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 105 mg/dl idi.

Total Bilirubin (TB): Diazo yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi <1 mg/dl idi.

Direkt Bilirubin (DB): Diazo yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0-0,2 mg/dl idi.

Aspartat transaminaz (AST veya SGOT): Enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0-40 U/L idi.

Alanin transaminaz (ALT veya SGPT): Enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi <41 U/L idi.

Alfa amilaz: Enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0-90 U/L idi.

Kan üre nitrojeni (BUN): Üreaz kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 8-25 mg/dl idi.

Kreatinin (Cr): Kinetik Jeffe kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0,8-1,2 mg/dl idi.

Sodyum (Na): İndirekt iyon selektif elektrot (ISE) yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 135-145 mmol/L idi.

Potasyum (K): ISE yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 3,5-5,1 mmol/L idi.

3- İmmunolojik Değişkenlerin Analizi: Biosource Immunoassay Kit'leri (Bio Source International Inc, California, USA) kullanıldı.

IL-1: ELİSA yöntemi ile çalışıldı, testin duyarlılığı 2,8 pg/ml olarak kabul edildi.

IL-8: ELISA yöntemi ile çalışıldı, testin duyarlılığı 3,2 pg/ml olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel verilerin analizinde "SPSS for Windows" paket programının 11,5 numaralı versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, tek yönlü varyans analizi, repeated measure analizi; normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U, Kruskall Wallis ve Friedman testleri kullanıldı. Kesikli değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (Ort±SS), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Analiz sonuçlarına göre p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ağrılı kriz nedeniyle başvuran 49'u erkek (% 72,1), 19'u kadın (% 27,9) toplam 68 orak hücre hastası alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 24,9±6,1 idi.

Hastaların orak hücre hastalığına eşlik eden kronik bir hastalık varlığı incelendiğinde; hastaların 48'inde (% 70,6) kronik bir hastalık yoktu. Hastaların orak hücre hastalığı tanısını aldığı yaş incelendiğinde; ortalama tanı konma yaşının tüm hastalarda 1,37±1,31 olduğu saptandı. Hastaların son 1 yıl içinde ortalama 3,4±3,2 kez ağrılı atak geçirdiği tesbit edildi.

Ağrılı kriz nedeni ile acil servise başvuran hastaların ağrı ile beraber olan şikayetleri incelendiğinde; 35'inde (% 51,5) ağrının dışında başka bir şikayeti yok iken 33'ünde (% 48,5) ağrıya eşlik eden başka şikayetler de vardı. Bu şikayetler arasında en sık ateş (% 16,1) ve öksürük balgam çıkarma (% 14,7) bulunmaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. Ağrıya Eşlik Eden Şikayetler

Şikayet	**n (%)**
Sadece ağrı şikayeti olanlar	35 (51,5)
Ağrı ile beraber olan şikayetler	
Ateş	11 (16,1)
Öksürük, balgam	10 (14,7)
Boğaz ağrısı	8 (11,7)
Karın ağrısı	6 (8,8)
Başağrısı	3 (4,4)
Diğer (idrarda yanma, bacak ülseri, yorgunluk, bitkinlik, penil ereksiyon, sarılık)	7 (10,2)

Açıklama: Bazı hastalarda birden çok şikayet birarada görüldüğü için toplam hasta sayısı fazla görünmektedir. Yüzdeler n=68'e göre yapılmıştır.

Hastalarda ağrının vücuttaki yerleşim yeri Tablo 7'de gösterildiği gibiydi. Buna göre ağrının en sık yerleşim yerinin bel ve sırt bölgesi (% 58,8) ile ekstremiteler (% 54,4); en az ise karın (% 2,9) bölgesinde olduğu tesbit edildi.

Tablo 7. Ağrının Vücuttaki Yerleşim Yeri

Yerleşim Yeri	**n (%)**
Bel ve sırt	40 (58,8)
Alt ve üst ekstremite	37 (54,4)
Eklem yerleri	12 (17,6)
Kalça	8 (11,7)
Göğüs	8 (11,7)
Karın	2 (2,9)
Yaygın	8 (11,7)

Açıklama: Bazı hastalarda ağrının yerleşim yerinin birden fazla olması nedeniyle toplam hasta sayısı fazla görünmektedir.

Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 8'de gösterildiği gibiydi. Buna göre en sık fizik muayene bulgularının 16 hastada (% 23,5) taşikardi, 15 hastada (% 22,0) tonsiller hipertrofi olduğu; 25 hastada (% 36,8) sayılan fizik muayene bulgularının olmadığı tesbit edildi.

Tablo 8. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulgusu	**n (%)**
Taşikardi	16 (23,5)
Tonsil hipertrofisi, farinkste hiperemi	15 (22,0)
Sklerada sarılık	8 (11,7)
Akciğerde raller	6 (8,8)
Karında hassasiyet	3 (4,4)
Kalpte S_3	2 (2,9)
Diğer	5 (7,3)

Açıklama: Bazı bulguların aynı hastada beraber bulunması nedeniyle toplam hasta sayısı fazla görünmektedir.

Hastalarımızın 34'üne (% 50) meperidin, 34'üne (% 50) tramadol uygulandı. Grupların demografik özellikleri Tablo 9'da gösterildiği gibiydi. Meperidin grubunda yaş ortalaması 24,9±6,5, tramadol grubunda 24,8±5,8 idi (p=0,922). Orak hücre hastalığına eşlik eden kronik bir hastalık varlığı incelendiğinde; meperidin grubunda 24 (% 70,6), tramadol

grubunda 24 (% 70,6) hastada ek bir kronik bir hastalık mevcuttu (p=1,0). Ortalama tanı konma yaşının meperidin grubunda 1,1±1,0, tramadol grubunda ise 1,6±1,5 olduğu saptandı. (p=0,153). Hastaların son 1 yıl içinde ağrılı atak geçirme sayısı meperidin grubunda ortalama 3,8±3,2 iken tramadol grubunda 3,0±3,3 idi (p=0,188). Grupların demografik özellikleri göz önüne alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı.

Tablo 9. Grupların Demografik Özellikleri

	Meperidin	**Tramadol**	**p değeri**
	n =34	**n =34**	
Cinsiyet (n (%))			
Kadın (n=19)	8 (23,5)	11 (32,4)	
Erkek (n=49)	26 (76,5)	23 (67,6)	0,417
Yaş (Ort±SS)	24,9±6,5	24,8±5,8	0,922
Ek hastalık (n (%))			
Yok (n=48)	24 (70,6)	24 (70,6)	
Var (n=20)	10 (29,4)	10 (29,4)	1,0
Tanı yaşı (Ort±SS)	1,1±1,0	1,6±1,5	0,153
Son 1 yılda ağrı sıklığı (Ort±SS)	3,8±3,2	3,0±3,3	0,188

*Ort:Ortalama, SS: standart sapma, n: hasta sayısı.

Orak hücre hastalığına eşlik eden süregen hastalıkları Tablo 10'da gösterildiği gibiydi. Tüm hastalar arasında Hepatit B ve Hepatit C infeksiyonlarının % 27,9 oranında olduğu dikkati çekmekteydi.

Tablo 10. Gruplara Göre Orak Hücre Anemisine Eşlik Eden Hastalık Varlığı

	Meperidin	**Tramadol**	**Toplam**
	n=34	**n=34**	**n=68**
Hastalık yok (n (%)	24 (70,6)	24 (70,6)	48 (70,6)
Hepatit B	4 (11,8)	6 (17,6)	10 (14,7)
Hepatit C	5 (14,7)	4 (11,8)	9 (13,2)
β Talasemi	1 (2,9)	0 (0)	1 (1,5)

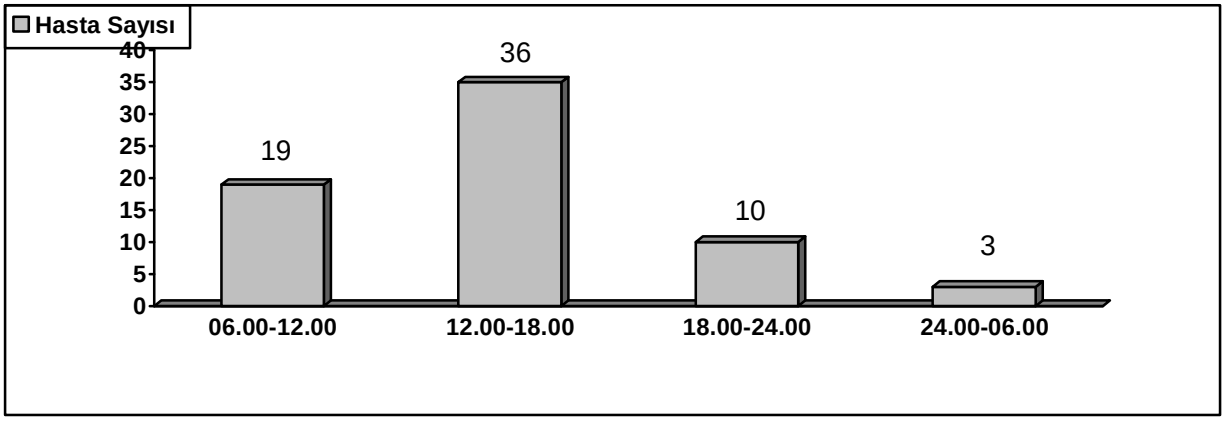
Hastaların geçmişte ameliyat geçirme öyküleri sorgulandığında; 41'inin (% 60,3) herhangi bir ameliyat geçirmediği, 35'inin (% 39,7) ise geçirilmiş ameliyat öyküsü olduğu saptandı. En sık ameliyatın ise % 20,6 ile kolesistektomi olduğu dikkati çekmekteydi. Geçirilmiş ameliyat varlığına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,340) (Tablo 11).

Tablo 11. Öyküde Geçirilmiş Ameliyat Varlığı

	Meperidin n (%)	**Tramadol n (%)**	**Toplam n (%)**
Ameliyat yok	23 (67,6)	18 (52,9)	41 (60,3)
Kolesistektomi	4 (11,8)	10 (29,4)	14 (20,6)
Splenektomi	3 (8,8)	2 (11,8)	5 (10,3)
Ortopedik ameliyat*	3 (8,8)	2 (11,8)	5 (10,3)
Mekanik barsak tıkanıklığı	1 (2,9)	0 (0)	1 (1,5)
Toplam	**34 (100)**	**34 (100)**	**34 (100)**

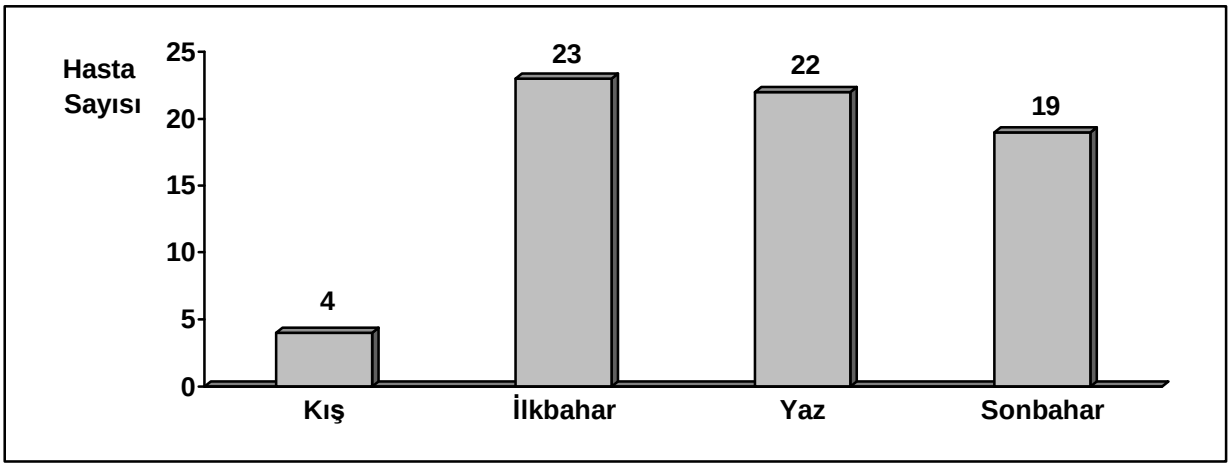
* Ortopedik ameliyat ile dize platin yerleştirme, kalça protez ameliyatı ifade edilmekteydi.

Hastaların acil servise başvurduğu saatler incelendiğinde; en fazla başvurunun (36 hasta, % 52,9) 12.00-18.00 saatleri arasında olduğu tesbit edildi. Başvuruların mesai saatleri içinde daha sık olduğu dikkati çekmekteydi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Acil Servise Başvuru Saatleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvurdukları mevsim incelendiğinde; en fazla başvurunun ilkbahar ve yaz aylarında olduğu ve kış aylarında başvurunun önemli ölçüde az olduğu dikkati çekmekteydi (Şekil 4).



Şekil 4. Mevsimlere Göre Ağrılı Kriz Nedeniyle Başvuru Sayısı

Gruplara göre hastalardaki ağrının özellikleri Tablo 12'de gösterildiği gibiydi. Tüm hasta grupları arasında ağrının başlama süresi acil servise başvuru öncesi ortalama 21,0±16,2 saat iken meperidin grubunda 22,2±16,6, tramadol grubunda 19,9±16,0 saat idi. İki grup arasında ağrının başlama süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,623). Hastaların acil servise başvuru sırasında VAS kullanılarak ağrı şiddeti derecelendirildi. Ortalama VAS puanı meperidin grubunda 7,5±1,1 iken tramadol grubunda 7,5±1,0 idi. Başlangıçtaki VAS değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,995).

Hastaların acil servise başvurmadan önce ağrı kesici alma öyküleri incelendiğinde; hastaların 58'inin (% 85,3) başvuru öncesi ağrı kesici ilaç aldığı, 10'unun (% 14,7) ağrı kesici ilaç almadığı tespit edildi. İki grup arasında ilaç alımı göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=1.0).

Tablo 12. Gruplara Göre Ağrının Özellikleri

	Meperidin n=34	**Tramadol n=34**	**Toplam n=68**	**p değeri**
Başlama Süresi (saat) (Ort±SS)	19,9±16,0	22,2±16,6	21,0±16,2	0,623
Başlangıç VAS (Ort±SS)	7,5±1,1	7,5±1,0	7,5±1,0	0,995
Ağrı Kesici İlaç Alımı (n (%)				
Evet	29 (85,3)	29 (85,3)	58 (85,3)	1,0
Hayır	5 (14,7)	5 (14,7)	10 (14,7)	

Uygulanan ilaçlara bağlı yan etkiler Tablo 13'te gösterildiği gibiydi. Buna göre 46 (% 67,6) hastada yan etki oluşmazken 22 hastada (% 32,4) bazı yan etkiler gözlendi. En sık oluşan yan etkiler meperidin grubunda sedasyon ve uyuşukluk-bitkinlik iken tramadol grubunda bulantı-kusma ve başağrısı idi.

Tablo 13. Gruplara Göre İlaca Bağlı Oluşan Yan Etkiler

	Meperidin	**Tramadol**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Yan etki yok	24 (70,6)	22 (64,7)	46 (67,6)
Bulantı-kusma	1 (2,9)	6 (17,6)	7 (10,3)
Başağrısı	1 (2,9)	5 (13,7)	6 (8,9)
Sedasyon	4 (11,7)	1 (2,9)	5 (7,3)
Uyuşukluk-bitkinlik	3 (8,4)	1 (2,9)	4 (5,9)
Öfori	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (3,0)
Ürtiker	1 (2,9)	0 (0)	1 (1,5)
Toplam	**34 (100)**	**34 (100)**	**68 (100)**

Yan etkilerin oluşma zamanı Tablo 14'te gösterildiği gibiydi. En fazla görülen yan etkilerin meperidin gurubunda 30. ve 45. dakikada; tramadol grubunda ise 45. ve 60. dakikada oluştuğu tesbit edildi.

Tablo 14. Gruplara Göre İlaca Bağlı Yan Etkilerin Görülme Zamanı

	Meperidin	**Tramadol**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
15. dakika	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,5)
30. dakika	4 (11,8)	3 (8,8)	7 (10,3)
45. dakika	4 (11,8)	4 (11,8)	8 (11,8)
60. dakika	2 (5,9)	4 (11,8)	6 (8,8)

Meperidin grubunda ilacın uygulanmasından sonraki 120. dakikada 13 hastada (% 38,2) ek doz ağrı kesici ihtiyacı olurken tramadol grubunda 25 hastada (% 73,5) ek doz ağrı

kesici ihtiyacı oldu. Ek doz ağrı kesici ihtiyacı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,03) (Tablo 15).

Tablo 15. Ek Doz Ağrı Kesici İhtiyacına Göre İki Grubun Karşılaştırılması

	Meperidin n (%)	**Tramadol n (%)**	**Toplam n (%)**
Ek doz ağrı kesici ihtiyacı olan	13 (38,2)	25 (73,5)	38 (55,9)
Ek doz ağrı kesici ihtiyacı olmayan	21 (61,8)	9 (26,5)	30 (44,1)
Toplam	**34 (100)**	**34 (100)**	**68 (100)**

Hastaların vazo-oklüziv ağrılı kriz dışında aldıkları tanılar incelendiğinde; meperidin grubunda 15 (% 44,1), tramadol grubunda 14 (% 41,2) hastanın sadece ağrılı kriz tanısı varken, meperidin grubunda 19 (% 55,9), tramadol grubunda 20 (% 58,8) hastanın ağrılı kriz dışında ek bir tanı aldığı görüldü. Bunların arasında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının çokluğu dikkati çekmekteydi. Ek tanı varlığına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,717) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara Göre Ağrılı Kriz Dışında Ek Tanı

	Meperidin n (%)	**Tramadol n (%)**	**Toplam n (%)**
Ek tanı yok	15 (44,1)	14 (41,2)	29 (42,6)
Tonsillit	6 (17,6)	6 (17,6)	12 (17,6)
Pnömoni	3 (8,8)	6 (17,6)	9 (13,2)
İdrar yolu enf.	1 (2,9)	3 (8,8)	4 (5,9)
Farenjit	2 (5,9)	2 (5,9)	4 (5,9)
Diğer	7 (20,5)	3 (8,8)	10 (14,7)
Toplam	**34 (100)**	**34 (100)**	**68 (100)**

Hastaların acil servise başvurularında alınan kan örneklerinden çalışılan laboratuar tetkik sonuçları Tablo 17'de gösterildiği gibiydi. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkik sonuçlarına göre iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 17. Gruplara Göre Laboratuar Tetkik Sonuçları

	Meperidin	**Tramadol**	**p değeri**
	Ort±SS	**Ort±SS**	
Lökosit	16,7±5,6	16,0±4,5	0,548
Hemoglobin	9,0±1,4	8,8±1,3	0,611
Hematokrit	25,8±5,1	25,1±4,2	0,550
MCV	94,1±9,0	92,5±7,9	0,428
Trombosit	473,1±177,0	474,8±116,2	0,963
Glikoz	91,4±14,4	96,5±18,9	0,220
SGOT	41,6±19,5	37,9±21,4	0,459
SGPT	30,0±17,3	31,8±19,9	0,684
TB	4,5±3,8	3,9±2,0	0,365
DB	0,9± 1,0	0,8±0,4	0,843
Na	137,7±2,6	137,8±2,7	0,823
K	4,2±0,3	4,4±0,4	0,187
Amilaz*	40,6±18,0	40,8±22,3	0,972
	34 (20-78)	33 (20-103)	
BUN*	12,4±19,9	8,9±4,5	0,323
	8,0 (4-123)	8,0 (2-21)	
Cr*	0,7±1,0	0,5±0,2	0,454
	0,5 (0,2-6,2)	0,5 (0,2-1,4)	
IL-1*	17,1±48,8	8,1±14,1	0,303
	3,0 (1,1-261,0)	3,4 (0,9-78,0)	
IL-8*	403,7±404,2	299,1±351,4	0,259
	227,5 (1,0-1200)	129,0 (0,9-989,0)	

* medyan (min-max) *Normal dağılım göstermeyen değişkenler*

Laboratuarda çalışılan tetkik sonuçları değerlendirildiğinde interlökin değerlerinin normal sınırların üzerinde olduğu saptandı. Bu aşamada ağrılı krizi olmayan 20 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilip IL-1 ve IL-8 düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu ile ağrılı kriz hastalarının IL-1 ve IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol gruba göre IL-1 ağrılı kriz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermezken IL-8'in anlamlı oranda artış gösterdiği saptandı (p değeri sırasıyla 0,200 ve 0,0001) (Tablo 18).

Tablo 18. IL-1 ve IL-8 Düzeylerinin Ağrılı Kriz ile Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=20) **Medyan (min-max)**	**Ağrılı Kriz Grubu (n=68)** **Medyan (min-max)**	**p değeri**
IL-1	2,8 (2,0-3,6)	3,1 (0,9-261,0)	0,200
IL-8	3,2 (1,0-5,2)	151,0 (0,9-1200,0)	0,0001

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tramadol ve meperidin uygulandıktan sonra 5, 15, 30, 45, 90, 120. dakikalarda sistolik tansiyondaki değişim Tablo 19'da gösterildiği gibiydi. Meperidin uygulanan grupta 120 dakika sonunda sistolik tansiyonda ortalama 25,6±3,3 mmHg azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tramadol uygulanan grupta 120 dakika sonunda sistolik tansiyonda 8,0±5,2 mmHg azalma olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Sistolik arteriyel kan basıncındaki azalma meperidin grubunda daha fazlaydı ve heriki grup arasındaki değişim 30. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 19. Sistolik Tansiyonda Gruplara ve Zamana Göre Değişim

	Meperidin **Ort±SS**	**Tramadol** **Ort±SS**	**p değeri (Gruba Göre)**
Başlangıç	121,4±12,8	121,6±17,2	0,968
5. dakika	120,7±12,5	120,4±15,8	0,933
15. dakika	111,9±12,2	118,0±17,4	0,096
30. dakika	105,5±11,1	116,4±15,5	0,020
45. dakika	99,7±11,1	114,8±14,9	0,0001
60. dakika	96,7±11,4	114,1±13,7	0,0001
90. dakika	96,4±9,8	114,7±12,0	0,0001
120. dakika	95,8±9,5	113,6±12,0	0,0001
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,0001	

Heriki ilacın uygulandığı grupta diastolik tansiyonun 120 dakika sonunda azaldığı bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Meperidin uygulanan grupta diastolik tansiyondaki azalma daha fazla idi. Diastolik tansiyonun 120 dakika sonunda meperidin grubunda 12,53±3,8 mmHg, tramadol gurubunda 5,8±1,5 azaldığı bulundu. İki

grup karşılaştırıldığında diastolik tansiyondaki azalma 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Diastolik Tansiyonda Gruplara ve Zamana Göre Değişim

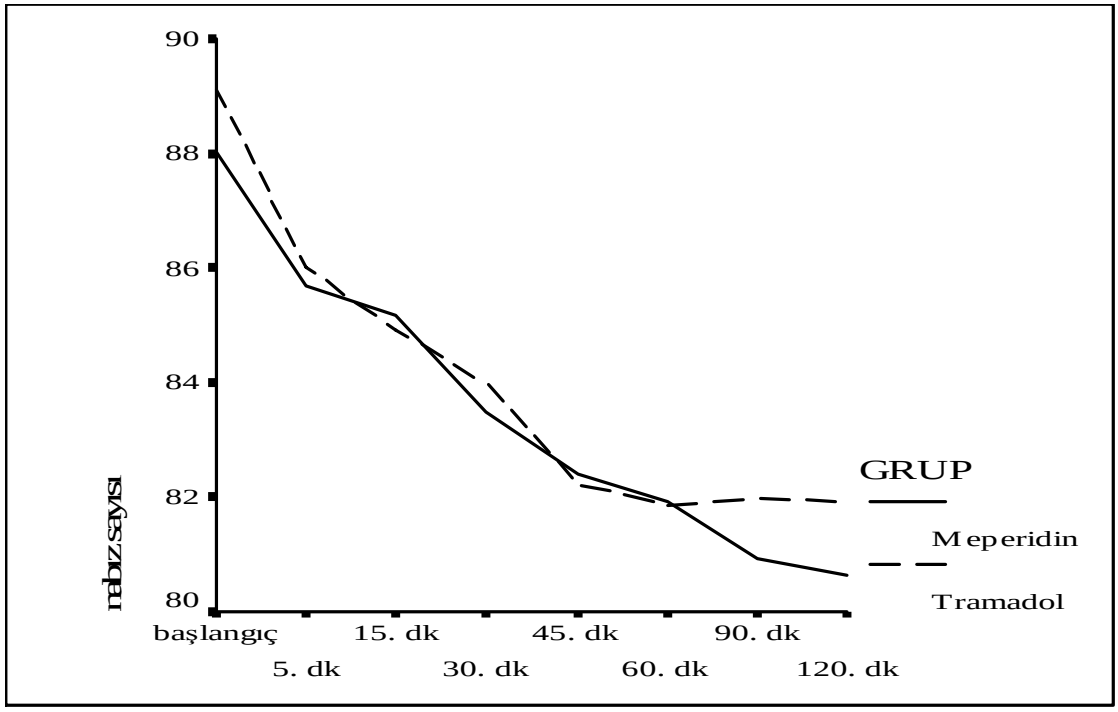
	Meperidin Ort±SS	**Tramadol Ort±SS**	**p değeri (Gruba Göre)**
Başlangıç	71,03±10,8	72,6±10,2	0,530
5. dakika	69,8±11,0	72,6±10,2	0,283
15. dakika	64,8±9,3	70,5±9,4	0,014
30. dakika	61,0±8,0	67,0±10,2	0,009
45. dakika	58,5±6,5	68,3±9,2	0,0001
60. dakika	57,0±6,7	67,3±8,6	0,0001
90. dakika	57,3±5,1	67,2±8,2	0,0001
120. dakika	58,5±7,0	66,7±8,7	0,0001
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,0001	

İlaç uygulaması sonrası nabız sayısındaki değişim incelendiğinde; meperidin grubunda 120. dakika sonunda nabız sayısının 7,4±3,3 atım/dk, tramadol grubunda 4,9±4,5 atım/dk azaldığı bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Meperidin grubunda azalma daha fazla idi. Nabız sayısındaki azalma 90 dk. ve sonrasında iki gurup arasında

Tablo 21. Nabız Sayısında Zamana ve Gruplara Göre Değişim

	Meperidin Ort±SS	**Tramadol Ort±SS**	**p değeri (Gruba Göre)**
Başlangıç	88,0±10,6	89,1±10,9	0,680
5. dakika	86,3±8,9	86,3±8,9	0,989
15. dakika	84,8±7,7	85,4±8,1	0,750
30. dakika	83,5±7,6	84,8±7,5	0,485
45. dakika	82,2±7,5	83,8±7,5	0,389
60. dakika	81,6±7,4	83,9±7,1	0,194
90. dakika	80,8±7,6	84,4±6,9	0,047
120. dakika	80,6±7,3	84,2±6,6	0,040
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,016	

istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 21). Nabız sayısının zamana göre değişimi Şekil 5'de gösterildiği gibiydi.



Şekil 5. Nabız Sayısının Zamana Göre Değişimi

Tablo 22. Solunum Sayısının Gruplara ve Zamana Göre Değişimi

	Meperidin Ort±SS	**Tramadol Ort±SS**	**p değeri (Gruba Göre)**
Başlangıç	24,7±10,5	22,1±3,1	0,175
5. dakika	22,6±3,5	21,6±2,6	0,209
15. dakika	21,9±2,8	21,2±2,2	0,330
30. dakika	21,7±2,6	21,2±2,2	0,386
45. dakika	21,2±2,3	21,0±2,0	0,785
60. dakika	21,0±2,3	21,1±1,8	0,909
90. dakika	20,8±2,5	20,9±1,9	0,830
120. dakika	20,7±2,6	21,0±1,9	0,640
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,692	

İlaç uygulaması sonrası solunum sayısının zamana göre değişimi incelendiğinde; heriki grupta solunum sayısının azaldığı, 120 dakika sonunda meperidin grubunda 4,0±7,9/dk ($p<0,05$), tramadol grubunda 1,1±1,2/dk ($p>0,05$) azaldığı bulundu. Meperidin grubunda 120 dk sonunda solunum sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken tramadol grubunda anlamlı değildi. Meperidin gurubunda solunum sayısı daha fazla azalma gösterdi fakat bu azalma iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 22).

Hastaların ilaç uygulaması sonrası nabız oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonlarında belirgin bir değişim gözlenmedi ve 120. dakika sonunda saturasyon değişimi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

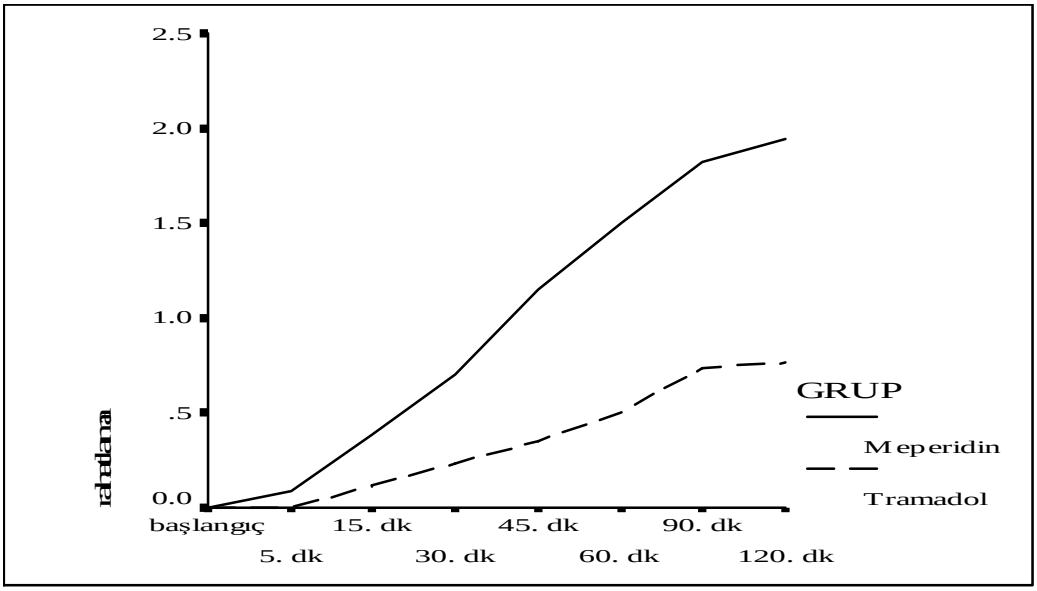
Tablo 23. Oksijen Saturasyonunda Gruplara Göre Değişim

	Meperidin Ort±SS	**Tramadol Ort±SS**	**p değeri (Gruba Göre)**
Başlangıç	99,1±1,3	99,0±2,0	0,836
5. dakika	99,0±1,3	99,2±1,2	0,644
15. dakika	99,1±1,4	99,3±1,0	0,576
30. dakika	99,2±1,6	99,3±1,0	0,803
45. dakika	99,3±1,7	99,5±1,1	0,565
60. dakika	99,3±1,7	99,7±0,9	0,297
90. dakika	99,3±1,7	99,7±1,0	0,355
120. dakika	99,3± 1,7	99,7±0,9	0,301

Hastaların ilaç uygulaması sonrası ağrının giderilmesi sonucu oluşan rahatlama dereceleri incelendiğinde; 120 dakika sonunda meperidin grubundaki rahatlama derecesi 1,9±1,1 ($p<0,05$) iken tramadol grubunda 0,7±1,1 ($p<0,05$) idi ve iki grup için de bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Heriki grup arasında rahatlama derecesi karşılaştırıldığında 120 dakika sonunda meperidin grubunda belirgin olarak yüksek olduğu ve 5. dk ve sonrasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p>0,05$) (tablo 24). Rahatlama derecesinin zamana göre değişimi Şekil 6 gösterildiği gibiydi.

Tablo 24. Rahatlama Derecesinde Zamana ve Gruplara Göre Değişim

	Meperidin **Ort±SS** **Medyan (min-max)**	**Tramadol** **Ort±SS** **Medyan (min-max)**	**p değeri (Gruplara Göre)**
Başlangıç	0,0±0,0	0,0±0,0	1,0
	0 (0-0)	0 (0-0)	
5. dakika	0,9±0,2	0,0±0,0	0,079
	0 (0-1)	0 (0-0)	
15. dakika	0,3±0,6	0,1±0,3	0,035
	0 (0-2)	0 (0-1)	
30. dakika	0,7±0,8	0,2±0,4	0,005
	1 (0-3)	0 (0-2)	
45. dakika	1,1±0,8	0,3±0,5	0,0001
	1 (0-3)	0 (0-2)	
60. dakika	1,5±0,8	0,5±0,8	0,0001
	1,5 (0-3)	0 (0-3)	
90. dakika	1,8±1,0	0,7±1,0	0,0001
	2 (0-3)	0 (0-3)	
120. dakika	1,9±1,1	0,7±1,1	0,0001
	2 (0-3)	0 (0-3)	
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,0001	0,0001

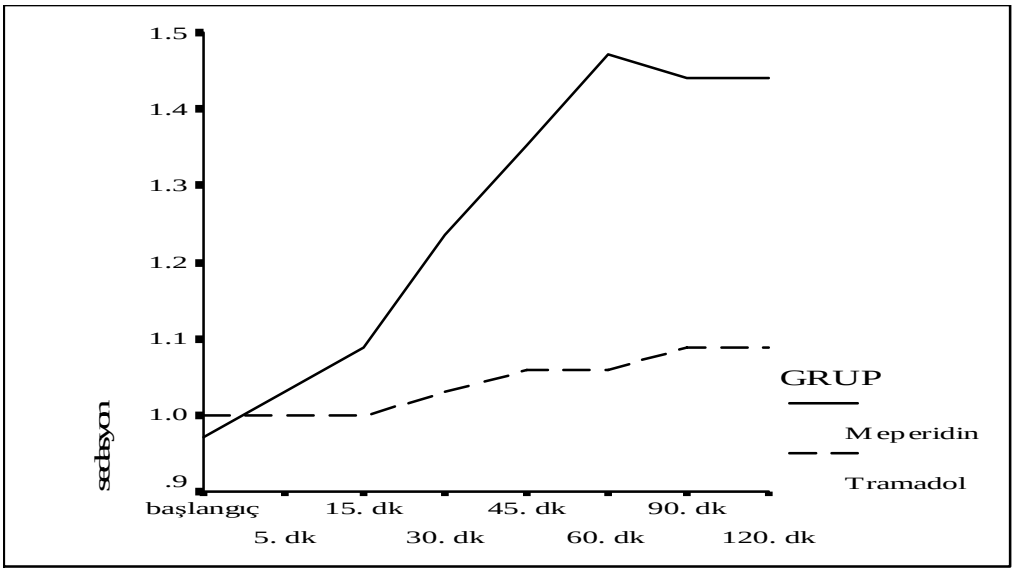


Şekil 6. Rahatlama Derecesinin Zamana Göre Değişimi.

İlaçların sedasyon yapıcı etkileri incelendiğinde; meperidin grubunda 120 dk sonunda sedasyon etki meperidin grubunda ($p<0,05$) tramadol grubuna ($p>0,05$) göre daha fazlaydı ve iki gurup arasında 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 25). Sedasyon derecesinin zamana göre değişimi Şekil 7'de gösterildiği gibiydi.

Tablo 25. Sedasyon Etkisinin Gruplara ve Zamana Göre Değişimi

	Meperidin **Ort±SS** **Medyan (min-max)**	**Tramadol** **Ort±SS** **Medyan (min-max)**	**p değeri (Gruplara Göre)**
Başlangıç	0,9±0,1	1,0±0,0	0,317
	1 (0-1)	1 (1-1)	
5. dakika	1,0±0,1	1,0±0,0	0,317
	1 (1-2)	1 (1-1)	
15. dakika	1,0±0,2	1,0±0,0	0,079
	1 (1-2)	1 (1-1)	
30. dakika	1,2±0,4	1,0±1,1	0,024
	1 (1-3)	1 (1-2)	
45. dakika	1,3±0,5	1,0±0,2	0,011
	1 (1-3)	1 (1-2)	
60. dakika	1,4±0,6	1,0±0,2	0,001
	1 (1-3)	1 (1-2)	
90. dakika	1,4±0,6	1,0±0,3	0,004
	1 (1-3)	1 (1-3)	
120. dakika	1,4±0,6	1,2±0,5	0,004
	1 (1-3)	1 (1-3)	
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,098	

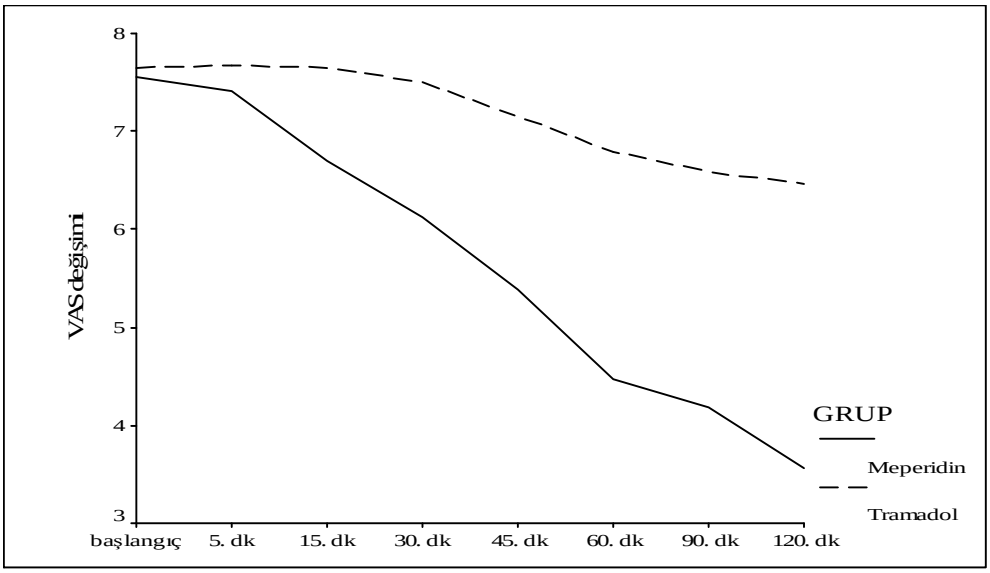


Şekil 7. Sedasyon Derecesinin Zamana Göre Değişimi

Tablo 26. Gruplara ve Zamana Göre VAS Puanlarının Değişimi

	Meperidin Ort±SS Medyan (min-max)	**Tramadol** Ort±SS Medyan (min-max)	**p değeri (Gruplara Göre)**
Başlangıç	7,5±1,1	7,6±1,0	0,701
	8 (5-10)	8 (6-9)	
5. dakika	7,4±1,2	7,6±1,1	0,320
	7 (5-10)	8 (5-9)	
15. dakika	6,7±1,5	7,6±1,3	0,09
	7 (3-10)	8 (5-9)	
30. dakika	8,5±1,7	7,5±1,6	0,03
	6 (1-9)	8 (4-10)	
45. dakika	7,7±1,9	7,5±1,6	0,02
	5,5 (1-9)	8 (4-10)	
60. dakika	4,4±2,4	6,7±2,3	0,0001
	4 (1-9)	8 (2-9)	
90. dakika	4,1±2,7	6,6±2,6	0,001
	3,5 (0-9)	8 (1-9)	
120. dakika	3,5±2,9	6,4±3,0	0,0001
	2 (0-9)	8 (1-9)	
p değeri (Zamana Göre)	0,0001	0,0001	

İlaçların uygulanmasından sonra VAS puanlarının değişimi incelendiğinde; 120. dakika sonunda heriki grupta VAS puanları istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı ve bu azalma meperidin grubunda 4,0±1,8 ($p<0,05$) iken tramadol grubunda 1,2±2,0 ($p<0,05$) idi. Meperidin grubundaki azalma daha belirgindi ve iki grup arasında 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 26, Şekil 8).



Şekil 8. VAS Puanlarının Zamana Göre Değişimi

Çalışmanın sonunda 42 hasta (% 61,8) acil serviste yapılan tedavi sonunda taburcu edilirken 26 hasta (% 38,2) hastaneye yatırıldı. Gruplara göre hastaneye yatırma ve taburcu oranları Tablo 28'de gösterildiği gibiydi. Meperidin grubunda taburcu etme oranının tramadol grubuna göre daha fazla, hastaneye yatırma oranının daha az olduğu tesbit edildi fakat iki grup arasında taburcu etme ve yatış oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,318$) (Tablo 27).

Tablo 27. Gruplara Göre Taburcu ve Hastaneye Yatış Oranlarının Karşılaştırılması

	Meperidin n (%)	**Tramadol n (%)**	**Toplam n (%)**
Taburcu	23 (67,6)	19 (55,9)	42 (61,8)
Hastaneye yatış	11 (32,4)	15 (44,1)	26 (38,2)
Toplam	**34 (100)**	**34 (100)**	**68 (100)**

5. TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı, hemoglobin sentez bozukluğu sonucu oluşan ve talasemi ile birlikte en sık görülen kalıtsal kan hastalığıdır. Hastanemizin de içinde bulunduğu Güney Anadolu bölgesinde hastalığın görülme sıklığı yüksektir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati konseyinin verilerine göre ülkemizde yaklaşık 1200 civarında orak hücre hastası olduğu ve taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10,0, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 oranında görüldüğü rapor edilmiştir.[19]

Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalına 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2005 tarihlerini kapsayan üç yıllık dönemde başvuran hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi sonucunda elde edilen verilere göre yılda ortalama 20837 hasta başvurusu olduğu ve orak hücre hastalığı tanısı alanların oranının % 0,47 olduğu saptanmıştır. Bu hastaların % 39,0'ı kadın, % 61,0'ı erkek olmak üzere toplam 292 orak hücre hastası başvurusu olduğu ve orak hücre hastalığına bağlı komplikasyonlar nedeniyle % 58,9 oranında hastaneye yatış yapıldığı belirlenmiştir.[1] Orak hücre hastalarında ağrılı vazo-oklüziv krizler acil servislere sık başvuru nedenlerindendir.[3] Hastanemiz acil servisine başvuran orak hücre hastalarıyla ilgili yapılan çalışmada 2003 yılında acil servise başvuran 96 orak hücre hastasının % 91,8'inin akut vazo-oklüziv ağrılı kriz olduğu tesbit edilmiştir.[2] Çalışmamızda orak hücre hastalığı olup ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastaların % 27,9'unun kadın, yaş ortalamasının 24,8±5,8; hastaların % 72,1'inin erkek, yaş ortalamasının ise 24,9±6,5 olduğunu belirledik. Bu oran 3 yıllık hastane arşiv verileri ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda ağrılı krizler sırasında C-reaktif protein, α1-glikoprotein ve transferrin gibi birçok akut faz reaktantı olan mediatörün kan seviyesinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca yapılan değişik çalışmalarda inflamatuar sitokinlerden tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1alfa (IL-1α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), histamin ve lökotrien-B4'ün serum düzeylerininin artış gösterdiği saptanmıştır.[13] Pathare ve ark.[4] yaptığı çalışmada orak hücre hastalığı olup ağrılı kriz ile başvuran hastalarda TNF-α ve IL-6'nın normal kişilere göre belirgin olarak arttığını ve inflamatuar mediatörlerin orak şeklini almış eritrositlerin damar endoteline yapışmasını artırarak kan akımını bozduğu ve iskemik ataklara neden olduğunu bildirmişlerdir. Ağrılı krizdeki hastalarda inflamatuar ve proinflamatuar sitokin düzeylerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Michaels ve ark.[53] yaptığı çalışmada ağrılı krizde substans P ve IL-8 düzeylerinin belirgin olarak arttığını ancak TNF-α düzeyinde değişiklik olmadığını bulmuşlardır. Benzer olarak yapılan bir çalışmada ağrılı

krizde endotelin-1 ve prostaglandin E_2 (PGE_2) düzeylerinin kontrol gruba göre anlamlı olarak arttığı; TNF- α, IL-1, 6, 8, 10 düzeylerinde artış olmadığını tesbit edilmiştir. Sonuçta endotelin-1'in ağrılı kriz oluşumunda önemli yeri olan vazokonstrüksiyon ve inflamasyon döngüsünde; PGE_2'nin ise ağrılı krizde enfeksiyon oluşumunu artırıcı faktör olarak rol aldığını bildirilmiştir.[54] Ağrılı kriz hastalarında özellikle IL-8'in serum seviyesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan iki çalışmada IL-8'in normal hasta gruplarına göre anlamlı olarak arttığı ve oraklaşan eritrositlerin damar endoteline yapışmasına neden olarak ağrılı krizi başlatıcı faktör olduğu tesbit edilmiştir.[55,56] Çalışmamızda ağrılı kriz hastalarında IL-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmadığını, IL-8'in ise belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığını belirledik. Sonuçlar göz önüne alındığında IL-8'in IL-1'e oranla ağrılı kriz tanısında etkin bir yol gösterici olabildiği ifade edilebilir. Ayrıca ağrı oluşumunda yer alması nedeniyle özellikle IL-8 gibi inflamatuar sitokinlerin yapımını azaltıcı yeni tedavi yaklaşımlarının ağrılı kriz sıklığın ve/veya şiddetinin azaltılmasında bir yenilik getireceği düşünülebilir.

Ağrılı krizlerin tedavisinde temel prensip oksijenizasyon, sıvı verilmesi, ağrıyı başlatan nedenin yok edilmesi ve ağrı kesici uygulanmasıdır. Ağrı kesici olarak ağrının şiddetine göre opioid olmayan veya opioid ağrı kesiciler tercih edilebilir.[3] Literatürde ağrılı kriz ile acil servise başvuran orak hücre hastalarında opioid ve opioid olmayan ilaç kullanarak etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Morfin ağrılı kriz hastalarında tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte tercih edilebilecek opioid grubunda olan ağrı kesicidir. Morfinin ağrılı kriz hastalarındaki ağrının tedavisinde etkin olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Gonzalez ve ark.[84] morfini PCA metodu ve aralıklı bolus şeklinde uygulayarak etkinliğini karşılaştırmış ve VAS puanlarının iki grupta da çizgisel olarak anlamlı oranda azaldığını fakat iki grup arasında ağrı kesici etki arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Heriki grupta da ilaca bağlı belirgin yan etki görülmüş ve en sık bulantı, kusma, ve kaşıntı yan etkilerinin oluştuğunu tesbit etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise IV yükleme sonrası morfini PO ile IV yol ile uygulayarak iki uygulama şekli arasında ağrının azaltılması açısından fark olup olmadığını araştırılmış ve çalışmanın sonunda heriki yol ile uygulanan morfinin ağrı şiddetinde benzer oranda azalma oluşturduğunu ve yan etkileri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirlenmiştir.[85]

Opioid olmayan ağrı kesiciler opioidlerle beraber uygulanabilir ve bu metod hastaların gereksinimi olan opioid dozunda azalmaya katkı sağlayabilir.[30] Hardwick ve ark. PE morfin uygulanan 5-17 yaş arası ağrılı kriz hastalarında ketorolak (IV 0,9 mg/kg) ile plasebo uygulayarak etkinliği karşılaştırmışlar ve iki grupta da hastaların ihtiyaç duydukları

morfin dozunda belirgin bir azalma saptamamışlardır.[83] Griffin ve ark. IV morfin tedavisi uygulanan ağrılı kriz hastalarında IV yüksek dozda metilprednizolon ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda steroide bağlı yan etki oluşmazken steroid uygulanan grupta ağrılı kriz süresinin plasebo uygulanan gruba göre belirgin olarak az olduğunu belirlemişlerdir.[86] Steroid yapısı olan ilaçların kullanıldığı başka bir çalışmada akut göğüs sendromu tanısı alan hastalarda IV morfin uygulaması süresince deksametazon ile plasebo karşılaştırılmış; deksametazonun ağrı süresi ve uygulanan opioid dozunda belirgin bir azalma oluşturduğu saptanmıştır.[87]

Hidroksiüre kanda HbS sentezini artırarak eritrositlerdeki oraklaşmayı azalttığı düşünülen bir ilaçtır.[11] Yapılan üç çalışma ile uzun süre uygulanan hidroksiürenin etkinliği araştırılmıştır. İlk çalışmada 21 hafta süre ile kullanılan hidroksiüre; orak hücre hastalarında ağrılı kriz, akut göğüs sendromu oluşumunu ve kan transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak azalttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte nötropeni, saç dökülmesi ve gastrointestinal şikayetler nedeniyle uzun dönem tedavide kullanılması ile güvenilirliğinin belirsiz olduğu bildirilmiştir.[88] Diğer iki çalışmada ise 6 hafta süre ile uygulanan hidroksiürenin ağrılı kriz nedeniyle hastanede kalış süresini belirgin oranda azalttığı fakat nötropeni yapıcı etkisinin olması nedeniyle kullanımını kısıtladığı saptanmıştır.[89,90] Ağrılı kriz nedeniyle hastanede kalış süresini azaltmaya yönelik yapılan başka bir çalışmada uzun dönem pentoksifilin uygulanmış ve hastaların hastanede kalış süresinin ilaç uygulanan grupta belirgin olarak az olduğu tesbit edilmiştir.[91]

Çalışmamızda acil servise ağrılı kriz nedeniyle başvuran orak hücre hastalarında ağrının giderilmesi amacıyla meperidin ve tramadolü kullanarak etkinliğini ve yan etkilerini belirlemeyi hedefledik.

Tramadol SSS'de opioid reseptörlere zayıf bağlanarak ve spinal ağrı yollarında 5HT ve NE geri alımını engelleyerek ağrı kesici etkisini göstermektedir. Opioid reseptörlerine olan ilgisi nedeniyle atipik opioid olarak da adlandırılmaktadır.[32]

Tramadol düşük yan etki potansiyeli ve bağımlılık yapıcı etkisi nedeniyle akut veya kronik seyreden birçok ağrılı durumda sıkça tercih edilen bir ağrı kesicidir. Literatürde tramadolün akut ve kronik dönemde ağrı giderilmesi ve yan etkilerinin tanımlanmasına yönelik yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Sindrup ve ark.[75] yaptığı bir çalışmada 45 tane polinöropatiye bağlı ağrısı olan erişkin hastalarda 4 hafta süreyle 200 mg/gün dozda tramadol kullanımı ile ağrının belirgin olarak azaldığını tesbit etmişlerdir. Ağrı tedavisinde etkin dozu belirlemek amacı ile yapılan başka bir çalışmada diz artroplastisi yapılan erişkin hastalarda ameliyat sonrası PCA metodu ile 4 ayrı dozda tramadol uygulamış ve en iyi ağrı kesici

etkinliğin 2,5 mg/kg dozda oluştuğunu göstermişlerdir.[73] Wilder-Smith ve ark. karıniçi ameliyat sonrası ağrı tedavisinde morfin ve tramadolü kullanarak etkinliğini karşılaştırmayı amaçladığı çalışmada, ağrı kesici etkinliğin heriki ilaç uygulanan grupta benzer olduğunu ve gastrointestinal motilitenin morfin kullanılan grupta azaldığını belirlemişlerdir.[76] Yapılan bir diğer çalışmada ameliyat sonrası ağrı tedavisinde tramadolün önce IV yükleme sonrasında infüzyon şeklinde uygulanmasının güvenli ve önerilen bir yöntem olduğu bildirilmiştir.[77] Jinekolojik ameliyat sonrası dönemde tramadol ve morfin kullanarak kullanarak ağrı kesici etkinliklerini karşılaştırdığı çalışmada; heriki ilacın ağrı kesici etkilerinin benzer olduğunu fakat klinik olarak solunumu baskılamaması nedeniyle ameliyat sonrası ağrı tedavisinde tramadolün daha güvenli olduğunu saptanmıştır.[69] Ameliyat sonrası dönemde ağrı kesici etkinliğin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada tramadol kullanımı ile ağrı kesici etkinliğin morfin ve meperidin kıyaslandığında benzer etkinlikte olduğu; epidural uygulamada bupivakainden daha etkili, morfine göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir.[43]

Tramadolün orak hücreli anemi ağrılı kriz hastalarında kullanımı ile ilgili literatürde bir çalışma mevcuttur. Franceschi ve ark.[8] çalışmalarında ağrılı krizde olan 16-90 yaş arası 7 erişkin orak hücre hastasında tramadol (0,3 mg/kg/gün) ve ketorolak (0,86 mg/kg/gün) 72 saat devamlı infüzyon yolu ile uygulanılmış, 1. ve 7. gün hastalara eritrositoferez yapmışlardır. Çalışmanın sonunda eritrositoferez uygulama sonrası HbS oranını belirgin olarak azaltıldığı; bununla beraber ketorolak ve tramadol ile ağrının etkin olarak tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Bu uygulama metodu ile hiçbir hastada yan etki oluşmadığını rapor etmişlerdir.

Meperidin migren, renal kolik, myalji, ameliyat sonrası ağrı gibi birçok ağrılı durumda tedavisinde kullanılan bir opioid ağrı kesicidir. Ayrıca orak hücre hastallarında ağrılı krizde sıkça tercih edilmektedir.[9] Eisendrath ve ark.[51] ABD'de meperidinin yaygın olarak kullanılan bir ağrı kesici olduğunu ve akut ağrılı durumlarda % 60, kronik ağrılı durumların tedavisinde % 22 oranında hekim tarafından reçete edildiğini rapor etmişlerdir. Yapılan tarama çalışmaları orak hücre hastalarındaki ağrılı krizin tedavisinde opioid ağrı kesicilerin sıkça kullanıldığını ve bunlar arasında meperidinin daha fazla tercih edildiği gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda meperidinin hipotansiyon, bağımlılık yapıcı yan etkilerinin olması nedeniyle diğer opioid ağrı kesiciler ve opioid olmayan ilaçların kullanılması görüşü önem kazanmaya başlamıştır. ABD'de 23 ulusal hastanede yapılan bir çalışma sonucunda meperidin kullanımında belirgin olarak düşme olduğunu ve ağrılı durumların tedavisinde morfin ve tramadol kullanımının artma eğiliminde olduğu belirtilmiştir.[52]

Literatürde orak hücre hastalarında ağrılı krizde meperidinin tek başına veya başka ilaçlarla kombine olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Grisham ve ark.[78] yaptığı çalışmada yaşları 11 ile 19 arasında değişen 20 erişkin orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastasında 1 mg/kg ketorolak ile 1,5 mg/kg meperidin uygulayarak ağrı kesici etkinliğini karşılaştırmış ve ilaçların uygulanması sonrası 150 dk sonunda VAS kullanılarak değerlendirilen ağrı şiddetinin ketorolak uygulanan grupta belirgin olarak azaldığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ağrılı kriz hastalarında aralıklı IM meperidin uygulanan hastalarda IV ketorolak ve plasebo uygulanarak karşılaştırılmış ve ketorolak alan grupta meperidin ihtiyacının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.[79] Yapılan başka bir çalışmada ise erişkin ağrılı kriz hastalarında IV aralıklı olarak meperidin uygulanan hastalarda ek ağrı kesici olarak ketorolak uygulamasının ağrı şiddeti üzerine etkisinin plaseboya göre farkı olmadığını gösterilmiştir.[80]

Literatürde meperidin IV uygulaması yanında diğer uygulama yolları (PO, IM, SC ve PCA metodu ile) da kullanılarak etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Perlin ve ark.[81] ağrılı kriz hastalarında meperidini IV sürekli infüzyon (25 mg/saat dozda) ve IM aralıklı şekilde (6 saatte bir, 50 mg) uygulamış ve bu iki uygulama yöntemi arasında 3 gün sonunda VAS ölçeği kullanılarak değerlendirilen ağrı şiddetinde anlamlı fark olmadığını belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada ise meperidin PCA yöntemi ile uygulanmış ve ilaca bağlı yan etki gözlenmezken PCA yönteminin ağrılı kriz tedavisinde güvenli ve etkin bir alternatif olduğunu gösterilmiştir.[82] Biz çalışmamızda meperidin ve tramadolü IV 20 dk'da yavaş bolus tarzında uygulayarak ağrı kesici etkinliğini VAS yardımıyla değerlendirmeye çalıştık. Sonuçta VAS değerlerine bakıldığında meperidinin tramadole göre ağrı kesici etkinliğinin daha erken başladığını ve ağrının giderilmesinde daha etkin olduğunu tesbit ettik. Ağrının giderilmesinde kısa sürede yanıt alınması özelliği nedeniyle meperidinin acil serviste hasta memnuniyetini arttırması ve hasta yoğunluğunun azaltılması açısından avantajlı olacağını düşündürmektedir.

Tramadol ve meperidinin literatürde orak hücre hastalığındaki ağrılı krizde karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. Değişik ağrılı durumlarda iki ilacın eş ağrı kesici dozları kullanılarak etkinliği karşılaştırılmıştır. Mildh ve ark.[57] yaptıkları deneysel çalışmada tramadolün ağrı kesici gücünün meperidinin % 75'i oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada kulak burun boğaz (KBB) ameliyatı sonrası ağrı tedavisinde eş ağrı kesici doz olarak tramadolü meperidinin 2 katı dozda (sırasıyla 3 ve 1,5 mg/kg) uygulamışlardır.[58] Çalışmamızda eş ağrı kesici doz olarak tramadolü 1,5 mg/kg, meperidini 1 mg/kg dozlarda uygulandı.

Tramadolün uygulandığı hastalarda ilacın arteriyel tansiyon üzerine etkisi azdır. Bunun tramadolün SSS'de opioid reseptörlere zayıf bağlanması özelliğinin neden olduğu düşünülmektedir.[9] Meperidin ise opioid reseptörleri aracılığı ile vazodilatasyon yaparak arteriyel tansiyonda düşmeye yol açabilir.[47] Mildh ve ark.[57] yaptıkları çalışmada deneysel olarak ağrı oluşturulan sağlıklı hastalarda tramadol ile kan basıncında anlamlı değişiklik olmadığı, meperidin ile kan basıncının IV bolus sonrası arttığı, fakat infüzyon süresince bazal seviyelere geldiğini bulmuşlardır. İlaçların hemodinamik değişkenler üzerindeki etkisinin araştırıldığı diğer çalışmada tramadol ve meperidin uygulaması sonrasında 10. dakikadan itibaren sistolik kan basıncında azalma tesbit edilmiş ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Diastolik kan basıncında ise meperidin uygulanan grupta daha fazla azalma olduğu saptanmıştır.[59]

Bazı çalışmalarda ise tramadol ve meperidin uygulanması ile arteriyel tansiyonda değişim olmadığı bulunmuştur. Ozer ve ark.[60] adenotonsillektomi uygulanan hastalarda ağrı tedavisi amacıyla meperidin ve tramadolü uygulamışlar ve kan basıncında anlamlı değişiklik olmadığını tesbit etmişlerdir. Benzer olarak açık kalp ameliyatı sonrası ağrı tedavisinde tramadol ve meperidin kullanılarak yapılan çalışmada kan basıncında anlamlı değişme olmadığını belirlenmiştir.[61] Bizim çalışmamızda ise 120 dakika sonunda sistolik tansiyonun her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü, azalmanın meperidin grubunda daha fazla olduğu bulundu. Meperidin grubundaki sistolik tansiyon azalmasının tramadol grubuna göre 30. dakika ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca heriki ilaçla diastolik tansiyonda azalma saptandı ve bu azalmanın 5. dakika ve sonrasında meperidin grubunda tramadol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu bulundu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında orak hücre hastalarındaki ağrılı kriz tedavisinde meperidinin arteriyel tansiyonu düşürücü etkisinin daha fazla olması nedeniyle tansiyonu düşük seyreden hastalarda dikkatli uygulanması gerektiğini ve bu etki açısından tramadolün meperidine kıyaslandığında daha avantajlı bir seçim olacağı söylenebilir.

Tramadol ve meperidinin yüksek dozda uygulaması antikolinerjik etkilerinden dolayı nabız sayısında artışa yol açabilir.[9] Fakat yapılan çalışmalarda iki ilacın da nabız sayısı üzerine belirgin bir yükselmeye yol açmadığı gösterilmiştir. Tramadol ve meperidini farklı ağrılı durumlarda uygulayarak yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda iki ilacın da uygulama sonrasında nabız sayısında değişikliğe yol açmadığı belirlenmiştir.[57,60,62] Çalışmamızda hem tramadol hem meperidin uygulanan grupta 120. dakika sonunda nabız sayısı başlangıç değerlerine göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı dikkat çekmiştir. Ancak bu azalma meperidin uygulanan grupta tramadol grubuna göre daha fazla idi.

Uygulamadan sonra 90 ve 120. dakikalarda meperidin uygulanan grupta oluşan nabız sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nabız sayısındaki azalmanın literatürdeki çalışmalardan farklı olduğu görüldü. Tramadol ile karşılaştırıldığında meperidin grubunda ağrı şiddetinin daha kısa sürede azalması ve sedasyon etkisinin daha fazla olması hastalarda ağrıya bağlı oluşan sempatik aktivasyonun azalmasına ve sonuçta nabız sayısında azalma ile sonuçlandığını ifade edebiliriz. Ayrıca ilacın yüksek dozlarda uygulanmaması ve ağrının azalması ile başlangıçtaki anksiyetenin ortadan kalkmasının nabız sayısında azalmaya katkı sağlamış olabileceği görüşündeyiz.

Tramadol SSS'de μ opioid resptörlerine zayıf oranda bağlanarak etki gösterir ve ilaca bağlı solunum baskılanması genelde çok yüksek dozların uygulanması dışında görülmemektedir. Meperidinin ise en önemli yan etkisi solunumun baskılanmasıdır ve bu etkisi opioid reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır.[9] İki ilacın da solunum üzerine olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Tarkkila ve ark.[63] anestezi etkisi altındaki 36 hastaya tramadol (0,6 mg/kg) ve meperidini (0,6 mg/kg) IV yolla 30 sn. içinde uygulamış ve iki ilaç arasında SpO_2 (oksijen saturasyonu) değerlerinde fark gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada meperidin uygulandıktan sonra 2 hastada apne gelişirken; solunum sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış, tramadol uygulanan grupta solunum sayısında değişiklik oluşmamıştır. Total kalça ve diz protez yerleştirilmesi ameliyatı yapılan hastalarda ameliyat sonrası ağrı tedavisinde 100 mg tramadol ile 100 mg meperidinin PE uygulaması sonrası meperidin grubunda belirgin olarak solunum baskılaması tesbit edilmiştir. Hastaların tidal volüm, solunum hızı ve SpO_2 değerlerinin tramadol grubuna göre meperidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını bulunmuştur.[64] Halotan anestezisi altındaki hastalarda tramadol ile morfini uygulayarak solunum değişkenleri üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada; tramadol ile solunum hızında geçici bir azalma sonrası normal düzeylere geldiği ve SpO_2'de anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonunda tramadolün opioid ilaçlar gibi solunumu baskılamadığını bildirilmiştir.[65] Adenotonsillektomi yapılan hastalarda anestezi sırasında tramadol (3 mg/kg), meperidin (1,5 mg/kg) ve nalbufin (0,3 mg/kg) uygulandığı çalışmada anestezi sonrası spontan solunumun geriye dönmesinde sadece meperidin grubunda gecikme olduğunu gözlenmiştir.[66] Nieuwenhuijs ve ark.[67] yaptıkları bir çalışmada erişkin sağlıklı istekli katılımcılarda 100 mg PO tramadol ile solunum sayısı ve SPO_2'de anlamlı değişiklik olmadığını tesbit etmişlerdir. Jellinek ve ark. Hasta kontrollü analjezi metodu ile tramadol uygulaması sonrası solunum sayısı ve SpO_2 değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır.[68] Başka bir çalışmada jinekolojik ameliyat sonrası ağrı tedavisinde hastalarda 50 mg tramadol ile solunum sayısı ve SPO_2'de

değişiklik tesbit edilmezken morfin uygulanan hastalarda SpO_2'de istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme tesbit edilmiştir.[69]

Bizim çalışmamızda bulgular literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Heriki ilaç grubunda solunum sayısı ılımlı olarak azaldı, meperidin grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken tramadol grubunda anlamlı değildi ve ayrıca iki grup arasında 120 dakika sonundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Solunum sayısında gözlediğimiz değişiklik klinik olarak anlamlı değildi çünkü 120 dakika sonunda hiçbir hastada solunum sayısı fizyolojik sınırların altına düşmedi. SpO_2 değerlerinde ise iki grupta da klinik olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. Bu veriler ışığında meperidin veya tramadolün orak hücre hastalarındaki ağrılı krizin tedavisinde kullanımında solunum üzerinde olumsuz etkiler yaratmayacağı ve her iki ilaç grubunun bu etki açısından benzer özellikte olduğu ifade edilebilir.

Sedasyon, opioid ilaçlara bağlı istenmeyen bir yan etkidir.[9] Oluşan sedasyon düzeyinin saptanması amacıyla değişik ölçekler kullanılabilir. Literatürde meperidinin tramadole göre sedasyon yan etkisinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Jain ve ark.[70] miadındaki gebe hastalarda ağrı kesici olarak epidural analjeziye göre tramadol ve meperidini karşılaştırmış ve meperidin ile anne ve yenidoğan bebekte anlamlı oranda sadasyon yan etkisinin olduğunu, tramadolde bu etkinin oluşmadığını bulmuşlardır. Bu nedenle epidural analjezi uygulanamayan hastalarda tramadol kullanımının daha güvenli olduğunu belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde yapılan diğer bir çalışmada aktif doğum eyleminde olan gebelerde IM 75 mg meperidinin IM 100 mg tramadole göre anne ve yenidoğan bebekte belirgin olarak sedasyon oluştuğunu bulmuşlardır.[72] Buna paralel olarak Tarradell ve ark.[64] çalışmasında ortopedik ameliyat sonrası ağrı tedavisinde tramadol ve meperidin kullanılmış ve meperidin uygulanan grupta tramadol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda sedasyon etkinin oluştuğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise 1 mg/kg tramadol ve 0,5 mg/kg meperidin ameliyat sonrası ağrı tedavisi amacıyla kullanılmış ve iki ilaç grubu arasında uygulama sonrası bakılan sedasyon puanları arasında fark olmadığını tesbit edilmiştir.[62]

Bununla birlikte Parth ve ark.[71] deneysel olarak oluşturulan ağrı tedavisinde tramadol ve meperidin kullanmış ve diğer çalışmalardan farklı olarak tramadolde daha yüksek oranda sedasyon oluştuğunu bulmuşlardır. Sedasyon etki oluşturan dozun tesbiti amacıyla yapılan çalışmada diz artroplastisi yapılan hastlarda hasta kontrollü analjezi metodu ile sırasıyla 1,25, 2,5, 3,75, 5 mg/kg olmak üzere 4 ayrı dozda tramadol kullanmış ve 3,75 mg/kg üzerinde sedasyon etkisinin ortaya çıktığını saptanmıştır.[73]

Çalışmamızda Ramsay sedasyon skalası kullanarak değerlendirdiğimiz sedasyon etkisinde tramadol grubunda belirgin bir sedasyon bulgusu saptanmazken; meperidin grubunda 30. dakika ve sonrasında belirgin sedasyon oluştuğunu gözlemledik. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Bu verilere dayanarak orak hücre hastalığındaki ağrılı krizde meperidinin nabız ve tansiyon arteriyel üzerine de olan etkileri gözönüne alındığında istenmeyen etkilerinin daha fazla olduğu söylenebilir.

Tramadol ve meperidinin uygulama sonrasında ağrı kesici etkinliğini değerlendirmede çeşitli ölçekler kullanılabilir. Bunların arasında Wong Baker ağrılı yüz skalası, görsel skala ve VAS bulunmaktadır.[5] Literatürde iki ilacın ağrı kesici etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda meperidinin ağrı kesici etkinliğinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Acil servise üreter koliği nedeniyle başvuran hastalarda yapılan çalışmada 50 mg tramadol IV ve 50 mg meperidin IV kullanılmış; ağrı şiddeti 15 ve 30. dakika sonra VAS kullanarak değerlendirilmiştir. Sonuçta 15. dakikadan itibaren VAS punlarında meperidin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğunu bulunmuş ve tramadolün meperidine göre ağrı kesici etkinliğinin az olduğunu bildirilmiştir.[74] Bir başka çalışmada deneysel metodla oluşturulan ağrı tedavisinde tramadol ve meperidin IV bolus sonrası infüzyon şeklinde uygulanmış ve ağrının şiddeti VAS ile değerlendirilmiştir. IV bolus sonrası VAS değerleri iki grupta da düşmüş, azalmanın meperidin grubunda daha fazla (meperidin uygulanan grupta 5±2'den 2±1'e, tramadol uygulanan grupta 5±2'den 3±1'e) olduğunu bulunmuştur. Sonuçta meperidinin tramadole göre daha etkin olduğunu bildirilmiştir.[57] Keskin ve ark.[59] ilk doğumunu vaginal yoldan gerçekleştiren gebelerde doğum sonrası ağrı tedavisinde 100 mg meperidin ve 100 mg tramadol uygulamış ve ağrı şiddetini Wong Baker ağrılı yüz ölçeği ile değerlendirmişler; 30 ve 60. dakikalarda meperidin uygulanan grupta ağrı şiddetinin tramadole göre belirgin olarak azaldığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada total kalça ve diz replasmanı yapılan hastalarda ameliyat sonrası ağrı tedavisinde 100 mg meperidinin 100 mg tramadole göre ağrı şiddet puanlarını daha fazla düşürdüğü; meperidin uygulanan grupta ağrı kesici etkinin 10 dk'da, tramadol uygulanan grupta ise 30 dk'da başladığı tesbit edilmiştir.[64] İstekli katılımcılarda deneysel olarak elektroşok aracılığıyla oluşturulan ağrı öncesi 1 mg/kg meperidin ve 2 mg/kg tramadol uygulanan çalışmada ise iki ilacın da ağrı kesici etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığını bulunmuştur.[71] Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda ağrının tedavisinde 1 mg/kg meperidin ve 1 mg/kg tramadol uygulanan çalışmada ağrı şiddeti görsel skala ile değerlendirilmiştir. Sonuçta ağrı şiddet puanının tramadol uygulanan grupta belirgin olarak yüksek olduğu tesbit edilmiştir.[60]

Çalışmamızda ise orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastalarında ağrı tedavisinde 1 mg/kg meperidin ve 1,5 mg/kg tramadol uygulandı ve ağrı şiddeti VAS metodu kullanılarak değerlendirildi. Ağrı kesici etkinin meperidin grubunda 15; tramadol grubunda 30 dakikada başladığı belirlendi

Uygulama sonunda 120. dakikadaki VAS puanlarındaki azalma meperidin grubunda 4,0±1,8 iken; tramadol grubunda 1,2±2,0 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Meperidin grubundaki azalmanın tramadol grubuna göre 15. dakika ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bulgularımız literatürde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Bu veriler gözönüne alındığında orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastalarında ağrı kesici etkinliğin meperidinde tramadole göre erken dönemde ve daha etkin olduğu ifade edilebilir. Bu nedenle ağrının daha etkin olarak azaltılması istenen ve hemodinamik değişkenleri stabil olan hastalarda meperidinin tercih edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Meperidin ve tramadole bağlı oluşan yan etkiler yapılan farklı çalışmalarla tesbit edilmeye çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda iki ilaç ile de yan etki oluşmadığı belirtilirken bazılarında yan etkilerin kullanımı kısıtlayacak kadar şiddetli olduğu bildirilmiştir. Francheschi ve ark.[8] orak hücreli ağrılı kriz hastalarında uygulanan tramadol ile yan etki oluşmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte Eray ve ark.[74] yaptığı çalışmada tramadol ve meperidin uygulaması sonrasında iki gruptan da birer hastada şiddetli olmayan bulantı ve kusma yan etkisinin oluştuğunu saptamışlardır. Ayrıca kafa içi ameliyat yapılan hastalarda yapılan çalışmada tramadol kullanımı ile bulantı-kusma yan etkisinin görüldüğü tesbit edilmiştir.[93] Çalışmamızda ise her iki ilaç grubunda toplam % 67,6 oranında hastada yan etki oluşmadı; buna karşın % 32,4 oranında hastada yan etki görüldü. Tramadol uygulanan grupta en sık bulantı-kusma ve başağrısı; meperidin grubunda ise uyuşukluk, bitkinlik ve sedasyon gibi yan etkiler daha fazla görüldü. Tramadol grubunda bir hastada şiddetli bulantı ve kusma oluşurken meperidin uygulanan grupta şiddetli yan etki oluşmadı. Yan etki oluşan hasta sayıları göz önüne alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu veriler gözönüne alındığında orak hücre hastası olup ağrılı kriz ile başvuran bireylerde iki ilacın da kullanımını kısıtlayacak ciddi yan etkiler gelişmemesi nedeniyle tedavide uygulanmasının güvenli olduğu söylenebilir. Fakat bulantı-kusma yan etkisinin tramadol ile daha sık oluştuğu gözönüne alınırsa bu ilacın tercih edildiği durumlarda bulantı önleyici ilaçların kullanılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Meperidinin sık ve yüksek dozlarda uygulanması kandaki normeperidin miktarını arttırarak SSS'de uyarılmaya neden olarak nöbet gelişimine neden olabilmektedir.[10]

Meperidin kullanımı ile oluşabilecek nöbet riskinin araştırıldığı çalışmada orak hücre hastası ağrılı krizde kullanılan meperidine bağlı düşük oranda da olsa (% 0,4) nöbet oluştuğunu ve bu ilacı kullanan hekimlerin nöbet oluşma riskini göz ardı etmemeleri gerektiğini bildirmiştir.[92] Çalışmamızda meperidin veya tramadol uyguladığımız ağrılı kriz hastalarında uygulama sırasında veya sonrasında nöbet oluşmadığını saptadık. Ancak yüksek dozlarda meperidin uygulanılması gereken durumlarda veya böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği orak hücre hastalarında nöbet eşiğinin düşük olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Ağrı tedavisinde yeterli etki sağlanamadığı durumlarda hastalara ek doz ağrı kesici uygulanabilmektedir. Ağrılı durumlarda tramadol ve meperidinin kullanıldığı ve ağrının giderilmesi amacıyla ek doz ağrı kesici ihtiyacının saptandığı çalışmalar bulunmaktadır. Renal kolik nedeniyle acil servise başvuran hastalarda ağrı kesici olarak meperidin ve tramadol uygulamış ve 30 dk. sonunda ağrısı geçmeyen hastalara ek doz olarak 50 mg meperidin kullanılmış; meperidin grubunda % 48, tramadol grubunda % 67 oranında hastada ek doz ağrı kesici ihtiyacı olduğunu tesbit edilmiştir.[74] Jain ve ark.[70] yaptığı çalışmada ise meperidin ve tramadol uygulamasını takip eden bir saat sonunda VAS puanı 3 ve üzerinde olanlara ek doz ağrı kesici uygulanmış ve bu ihtiyacın tramadol uygulanan grupta daha fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ilaçlar uygulanmasından sonraki 120. dk'da VAS puanı 3 ve üzerinde olan hastalarda ek doz ağrı kesici kullanıldı. Tramadol uygulanan grupta % 73,5, meperidin uygulanan grupta % 38,2 oranında hastada 120 dakika sonunda ek doz ağrı kesici ihtiyacı oldu. Tramadol grubunda bu ihtiyacın anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekmekteydi. Bu verilerin ışığında meperidinin tramadole göre orak hücre ağrılı krizde ağrı kontrolünde daha etkin olduğu söylenebilir.

Özetle orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastaların tedavisinde meperidin ve tramadol uyguladığımız çalışma sonunda elde edilen veriler ışığında iki ilacın birbirine göre bazı üstünlükleri olduğu tesbit ettik. İki ilacın da solunum üzerine baskılayıcı özelliklerinin olmaması ve yan etkilerin benzer olması nedeniyle ağrılı kriz hastalarında tedavide kullanılabileceğini düşündürmektedir. Meperidin uygulanan grupta ağrı kesici etkinliğin erken dönemde başlaması, etkinliğinin daha fazla olması ve ek doz ağrı kesici ihtiyacının daha az olması bu ilacın tramadole göre üstün tarafları olarak değerlendirebilir. Bunun yanında tansiyon düşürücü etkisinin fazla olması ve sedasyon etkisinin tramadole göre belirgin olarak yüksek olması sakıncaları olarak düşünülebilir.

Tramadolün meperidine göre üstün özelliklerinin; ilacın arteriyel tansiyon, nabız sayısı üzerine olan etkilerinin az olması olarak özetlenebilir. Bu nedenle tansiyonu düşük seyreden hastalarda tercih edilebilir. Fakat ağrı kesici etkinliğin meperidine göre belirgin olarak düşük

olması, ağrı kesici etkisinin daha geç başlaması ve uygulanan hastalarda ek doz ilaç gereksiniminin daha fazla olması nedeniyle ağrılı kriz hastalarında kullanılmasını kısıtlayabilir.

Sonuçta orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastalarında ağrının etkin olarak azaltılması istenendiğinde meperidinin kullanılmasının gerektiğini düşünüyoruz. Opioid ilaçlara bağlı yan etkilerin istenmediği ve hemodinamik bulguların stabil olmadığı hastalarda ise tramadolün tercih edilebileceğini önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acil servise başvuran orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastalarında ağrı tedavisinde tramadol ve meperidin kullanarak etkinliği karşılaştırılan çalışmamızın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

▪ Çalışmaya 49'u erkek (% 72,1), 19'u kadın (% 27,9) 68 orak hücre hastalığı olan ağrılı kriz hastası alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 24,9±6,1 idi. Cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

▪ Hastaların 48'inde (% 70,6) orak hücre hastalığına eşlik eden kronik bir hastalık yoktu. Meperidin grubunda 24 (% 70,6), tramadol grubunda 24 (% 70,6) hastada ek bir kronik bir hastalık mevcuttu (p=1,0). Hepatit B ve Hepatit C infeksiyonlarının % 27,9 oranında olduğu dikkati çekmekteydi.

▪ Ortalama tanı konma yaşının tüm hastalarda 1,3±1,3 olduğu; bunun meperidin grubunda 1,1±1,0, tramadol grubunda ise 1,6±1,5 olduğu saptandı. (p=0,153).

▪ Son bir yıl içinde ağrılı atak geçirme sayısı meperidin grubunda 3,8±3,2, tramadol grubunda 3,0±3,3 idi (p=0,188).

▪ Eşlik eden hastalık varlığı, tanı konma yaşı, son bir yıl içinde ağrılı atak sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

▪ Hastaların 35'inde (% 51,5) ağrının dışında başka bir şikayeti yok iken 33'ünde (% 48,5) ağrıya eşlik eden başka şikayetler de vardı. Bu şikayetler arasında en sık ateş (% 16,1) ve öksürük balgam çıkarma (% 14,7) bulunmaktaydı.

▪ Hastaların 25'inde (% 36,8) fizik muayenenin normal olduğu; en sık fizik muayene bulgularının 16 hastada (% 23,5) taşikardi ve 15 hastada (% 22,0) tonsiller hipertrofi olduğu tesbit edildi.

▪ Hastaların 41'inin (% 60,3) öyküsünde herhangi bir ameliyat geçirmediği, 35'inin (% 39,7) ise ameliyat geçirdiği saptandı. En sık ameliyatın % 20,6 ile kolesistektomi olduğu dikkati çekmekteydi. Geçirilmiş ameliyat varlığına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,340)

▪ En fazla başvurunun (36 hasta, % 52,9) 12.00-18.00 saatleri arasında olduğu tesbit edildi. Başvuruların mesai saatleri içinde daha sık olduğu dikkati çekmekteydi.

▪ Çalışmaya dahil edilen hastaların ağrılı kriz nedeniyle acil servise başvurdukları mevsim incelendiğinde; en fazla başvurunun ilkbahar ve yaz aylarında olduğu ve kış aylarında başvurunun önemli ölçüde az olduğu dikkati çekmekteydi.

▪ Tüm hasta grupları arasında ağrının başlama süresi acil servise başvuru öncesi ortalama 21,0±16,2 saat iken meperidin grubunda 22,2±16,6, tramadol grubunda 19,9±16,0 saat idi. Başvuru sırasında ortalama VAS puanı meperidin grubunda 7,5±1,1 iken tramadol grubunda 7,5±1,0 idi. Hastaların 58'inin (% 85,3) başvuru öncesi ağrı kesici ilaç aldığı, 10'unun (% 14,7) ağrı kesici ilaç almadığı tespit edildi. Ağrının başlama süresi, başlangıç VAS puanı ve ilaç alımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

▪ Uygulanan ilaçlara bağlı yan etkiler incelendiğinde; 46 (% 67,6) hastada yan etki oluşmazken 22 hastada (% 32,4) bazı yan etkiler gözlendi. En sık oluşan yan etkiler meperidin grubunda sedasyon ve uyuşukluk-bitkinlik iken tramadol grubunda bulantı-kusma ve başağrısı idi. En fazla görülen yan etkilerin meperidin gurubunda 30. ve 45. dakikada; tramadol grubunda ise 45. ve 60. dakikada oluştuğu tesbit edildi.

▪ Meperidin grubunda ilacın uygulanmasından sonraki 120. dakikada 13 hastada (% 38,2) ek doz ağrı kesici ihtiyacı olurken tramadol grubunda 25 hastada (% 73,5) ek doz ağrı kesici ihtiyacı oldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$).

▪ Meperidin grubunda 15 (% 44,1), tramadol grubunda 14 (% 41,2) hastanın sadece ağrılı kriz tanısı varken, meperidin grubunda 19 (% 55,9), tramadol grubunda 20 (% 58,8) hastanın ağrılı kriz dışında ek bir tanı aldığı görüldü. Bunların arasında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının çokluğu dikkati çekmekteydi. Ek tanı varlığına ve laboratuar tetkik sonuçlarına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

▪ Laboratuar sonuçları değerlendirildiğinde interlökin değerlerinin normal sınırların üzerinde olduğu saptandı. Kontrol grubu ile ağrılı kriz hastalarının IL-1 ve IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol gruba göre IL-1 ağrılı kriz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermezken IL-8'in anlamlı oranda artış gösterdiği saptandı (p değeri sırasıyla 0,200 ve 0,0001).

▪ Meperidin uygulanan grupta 120 dakika sonunda sistolik tansiyonda ortalama 25,6±3,3 mmHg azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tramadol uygulanan grupta 120 dakika sonunda sistolik tansiyonda 8,0±5,2 mmHg azalma olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Sistolik arteriyel kan basıncındaki azalma meperidin grubunda daha fazlaydı ve heriki grup arasında 30. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

▪ Heriki ilacın uygulandığı grupta diastolik tansiyonun 120 dakika sonunda azaldığı bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Meperidin uygulanan grupta diastolik tansiyondaki azalma daha fazla idi. Diastolik tansiyonun 120 dakika sonunda meperidin grubunda 12,53±3,8 mmHg, tramadol gurubunda 5,8±1,5 azaldığı bulundu. İki grup karşılaştırıldığında diastolik tansiyondaki azalma 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

▪ Meperidin grubunda 120. dakika sonunda nabız sayısının 7,4±3,3 atım/dk, tramadol grubunda 4,9±4,5 atım/dk azaldığı bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Meperidin grubunda azalma daha fazla idi. Nabız sayısındaki azalma 90 ve 120. dk'larda iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

▪ İlaç uygulaması sonrası heriki grupta solunum sayısının azaldığı, bunun 120 dakika sonunda meperidin grubunda 4,0±7,9/dk ($p<0,05$), tramadol grubunda 1,1±1,2/dk ($p>0,05$) olduğu bulundu. Meperidin grubunda 120 dk sonunda solunum sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken tramadol grubunda anlamlı değildi. Meperidin gurubunda solunum sayısı daha fazla azalma gösterdi fakat bu azalma iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

▪ Hastaların ilaç uygulaması sonrası nabız oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonlarında belirgin bir değişim gözlenmedi ve 120. dakika sonunda saturasyon değişimi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

▪ İlaç uygulaması sonrası ağrının azalması ile oluşan rahatlama dereceleri 120 dakika sonunda meperidin grubundaki 1,9±1,1 ($p<0,05$) iken tramadol grubunda 0,7±1,1 ($p<0,05$) idi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Heriki grup arasında rahatlama derecesi karşılaştırıldığında meperidin grubunda belirgin olarak yüksek olduğu ve 5. dk ve sonrasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p>0,05$).

▪ İlaçların sedasyon yapıcı etkileri incelendiğinde; meperidin grubunda 120 dk sonunda sedasyon etki meperidin grubunda ($p<0,05$) tramadol grubuna ($p>0,05$) göre daha fazlaydı ve iki gurup arasında 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

▪ İlaçların uygulanmasından sonrası VAS puanlarının değişimi incelendiğinde; 120. dakika sonunda heriki grupta VAS puanları istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı ve bu azalma meperidin grubunda 4,0±1,8 ($p<0,05$) iken tramadol grubunda 1,2±2,0 ($p<0,05$) idi. Meperidin gurubundaki azalma daha belirgindi ve iki grup arasında 15. dk ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

▪ Çalışmanın sonunda 42 hasta (% 61,8) acil serviste yapılan tedavi sonunda taburcu edilirken 26 hasta (% 38,2) hastaneye yatırıldı. Meperidin grubunda taburcu etme oranının tramadol

grubuna göre daha fazla, hastaneye yatırma oranının daha az olduğu tesbit edildi fakat iki grup arasında taburcu etme ve yatış oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,318).

7. KAYNAKLAR

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı 2005 Yılı Hastane Arşivi Verileri.

2. **Kekeç Z, Seydaoğlu G, Sebe A, Uzun B.** Acil servise başvuran orak hücreli anemi olgularının analizi. 7. Türkiye Acil Tıp Sempozyumu. Gaziantep-Türkiye, 24-27 Kasım **2004**: 225.

3. **Embury SH.** Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 21st Edition, Philadelphia: WB Sounders Company, **2000**: 893-905.

4. **Pathare A, Kindi SA, Alnaqdy A, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D.** Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. *Am J Hematol,* **2004;** 77: 323-328.

5. **Yale SH, Nagib N, Guthrie T.** Approach to the vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. *Am Fam Physician,* **2000**; 61: 1349-56,1363-4.

6. **Gill M, Gren SM, Krauss B.** A study of the Bispectral Index Monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med,* **2003**; 41(2): 234-281.

7. **Ballas SK.** Sickle Cell Anaemia, Progress in Pathogenesis and Treatment. *Drugs,* **2002**; 62(8): 1143-1172.

8. **Franceschi L, Finco G, Vassanelli A, Zaia B, Ischia S, Corrocher R.** A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapharesis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain. *Haematologica,* **2004**; 89: 1389-1391.

9. **Clark RF, Wei EM, Anderson PO.** Meperidine: Therapeutic Use and Toxicity. *The Journal of Emergency Medicine,* **1995;** 13(6): 797-803.

10. **Lata KS, Ginsberg B, Barkin RL.** Meperidine: a critical review. *American Journal of Therapeutics,* **2002**; 9: 53-68**.**

11. **Canatan D.** Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, **2003**: 93-99.

12. **Stapcynski JS, Martin GA.** Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. *Current Emergency&Treatment.* 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc, **2004**: 788-823.

13. **Beutler E.** Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds. *Harrison's Principles of İnternal Medicine*. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, **1998**: 645-653.

14. **Mary EE.** Hereditery Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds*. Emergency Medicine, A Comprehensive Stuy Guide.* 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, **2000:** 1382-1387.

15. **Wang W, Lukens JN.** Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company, **1999**: 1347-1397.

16. **Poyart C, Wajcman H.** Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. *Mol Aspects Med,* **1996;** 17(2): 129-42.

17. **World Health Organisation.** WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases. WHO. Geneva, **1996;** WHO/HDP/GL 94.1.

18. **Aksoy M, Lekin EW, Maurant AE, Lehman H.** Blood groups hemoglobins and thalasemia in Southern Turkey and Eti Turks. *Brit. Med. J*, **1958**; 2:937.

19. **Arcasoy A, Canatan D.** Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye, **2003**: 11-19.

20. **Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S.** Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. *Community Genet*, **2006**; 9:124-126.

21. **Eraslan S.** Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye, **2005**.

22. **Claster S, Vichinsky EP.** Managing sickle cell disease. *BMJ,* **2003**; 327:1151-1155.

23. **Vichinsky EP.** New therapies in sickle cell disease. *Lancet*, **2002;** 360: 620-31.

24. **Amrolia PJ.** Therapeutic Challenges in Childhood Sickle Cell Disease. *British Journal of Haematology,* **2003**; 120: 737-743.

25. **Okpala I.** Management of pain in sickle cell disease. *Journal of the Royal Society of Medicine,* **2002**; 95: 456-58.

26. **Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA, Aldrich TK.** Breathing Patterns During Vaso-occlusive Crisis of Sickle Cell Disease. *Chest,* **2002**; 122:43-46.

27. **Emere U, Miller ST, Rao SP, et al.** Alveolar-arteriel oxygen gradient in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J. Pediatr*, **1993**; 123:272-275.

28. **Jacob E.** Pain Management in Sickle Cell Disease. *Pain Management Nursing,* **2001;** 2(4): 121-131.

29. **Sesler CN.** Sedation scales in the ICU. *Chest,* **2004**; 126: 1727-1730.

30. **Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL.** Sickle cell anemia a day hospital: an approach for the management f uncomplicated painful crises. *Blood,* **2000**; 95:1130-1137.

31. **Radbruch L, Grond S, Lehmann KA.** A risk assesment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf*, **1996**; 15(1): 8-29.

32. **Lehmann KA.** Tramadol in acute pain. *Drugs,* **1997**; 53(2): 25-33.

33. **Schug SA.** Tramadol in acute pain. *Acute Pain,* **2003;** 5:1-2.

34. **Lehmann KA.** Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*, 1994; 47(1): 19.

35. **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.

36. **Dayer P, Desmeules J, Collart L.** Pharmacology of tramadol. *Drugs,* **1997**; 53(2): 18-24.

37. **Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Mico JA.** Role of 5-HT 1A and 5-HT 1B receptors in the antinociceptive effect of tramadol. *European Journal of Pharmacology,* **2005;** 511: 21-26.

38. **Willams HJ.** Tramadol Hydrochloride: Something new in oral analgesic therapy, *Current Therapeutic Research,* **1997;** 58(4): 215-226.

39. **Thomas P, Gibson MD.** Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on Tramadol HCl, *Am J Med,* **1996**; 101(1A): 47-53.

40. **Scott LJ, Perry CM.** Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs,* **2000;** 60(1): 139-76.

41. **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 Iaevis oocytes expressing cloned M1 receptors. *The Journal of pharmacology and experimental Therapeutics,* **2001;** 299: 255-60.

42. **Klotz U.** Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung,* **2003**; 53(10): 681-7.

43. **Lewis KS, Han NH.** Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm,* **1997;** 54(6): 643 652.

44. **Camu F, Venlersberghe C.** Pharmacology of systemic analgesics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **2002;** 16(4): 475-488.

45. Pethidine FAQs. NSW Therapeutic Assesment Group. Minor update, Aug, **2003.** Erişim: www.clininfo.health.nsw.gov.au/nswtag/publications/otherdocs/FAQ_Update_0803.pdf.

46. **Jaffe JH, Martin WR.** Opioid analgesics and antagonists. İn: *Logical Basis of Therapeutics*. 8th ed, New York: Pergamon Pres, **1990**: 485-521.

47. **Mather LE, Meffin PJ**. Clinical pharmacokinetics of pethidine. *Clin Pharmacokinet*, **1978**; 3(5): 352-368.

48. **Dowsett R, Graundis A.** Use of pethidine for pain management in the emergency department. NSW Therapeutic Assesment Group. NSW TAG. August,**2004**.

49. **Abbuhl S, Jacobson S, Murphy JG.** Serum concentrations of meperidine in patients with sickle cell crisis. *Ann Emerg Med*, **1986**; 15: 433-438.

50. **Weiner AL.** Meperidine as potential cause of seratonin syndrome in emergency department. **1999**; 6: 156-158.

51. **Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J.** Meperidine induced delerium. *Am J Psychiatry,* **1987**; 144: 1062-1065.

52. **Kaye KI, Welch SA, Graudins LV, Graudins A, Rotem TA, Davis SR, O Day R.** Pethidine in emergency departments:promoting evidence-based prescribing. *MJA,* **2005**; 183: 129-133.

53. **Michaels LA, Frempong KO, Zhao H, Douglas SD.** Serum levels of Substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood*, **1998;** 92(9): 3148-3151.

54. **Gonzalez EG, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Tefler M, McMillen MA.** Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood,* **1998;** (7): 2551-2555.

55. **Goncalves MS, Quelroz IL, Cardoso SA, Zanetti A, Strapazoni AC, Adorno E, Albuquerque A, Sant Ana A, dos Reis MG, Barral A, Barral Netto M.** Interleukin 8 as a vaso-occlusive marker in Brazilian patients with sickle cell disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research,* **2001;** 34: 1309-1313.

56. **Julan ME, Belloy MS, Decastel M, Dougoparsad S, Ravion S, Dessources MDH.** Childhood sickle cell crises: clinical severity, inflammatory markers and the role of Interleukin-8. *Haematologica,* **2004**; 89: 863-864.

57. **Mildh LH, Leino K, Kirvela O.** Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *Journal of Clinical Anesthesia,* **1999;** 11: 310-316.

58. **Van Den Berg AA, Halliday E, Kisembo Lule E, Baloch MS.** The effects of tramadol on postoperative nausea, vomiting and headache after ENT surgery. A placebo-controlled comparison with equipotent doses of nalbuphine and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand,* **1999**; 43: 28-33.

59. **Keskin HL, Keskin EA, Avşar AF, Tabuk M, Caglar GS.** Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, **2003;** 82: 11-16.

60. **Ozer Z, Görür K, Altunkan AA, Bilgin E, Çamdeviren H, Oral U.** Efficacy of tramadol versus meperidine for pain relief and safe recovery after adenotosillectomy. *European Journal of Anaesthesiolgy*, **2003**; 20: 920-924.

61. **Oztekin DS, Oztekin I, Issever H, Goksel O, Cınar B, Canik S.** Postoperative effects of opioid analgesics administered via continuous perfusion and patient controlled analgesia after open heart surgery. *Yakugaku Zasshi*, **2006**; 126(7): 499-504.

62. **Bhatnagar S, Saxena A, Kanan TR, Punj J, Panigrahi M, Mishra S.** Tramadol for postoperatif shivering: A double-blind comparison with pethidine. *Anaesth Intensive Care*, **2001**; 29: 149-154.

63. **Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L.** Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *European Journal of Anaesthesiology*, **1998**; 15: 64-68.

64. **Tarradell R, Pol O, Fare M, Barrera E, Puig MM.** Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **1996**; 18(36): 211-8.

65. **Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J.** Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiretion. *Anaesthesia*, **1992**; 47(4): 291-6.

66. **Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS.** Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults:a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol*, **1999**; 16(3): 186-94.

67. **Nieuwenhuijs D, Bruce J, Drummond GB, Warren PM, Dahan A.** Influence of tramadol on the dynamic ventilatory response to carbondioxide in healthy volunteers. *British journal of Anaesthesia,* **2001;** 87(6): 860-5**.**

68. **Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr-Goettel M, Fitzal S.** Tramadol in postoperative pain therapy. Patient–controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesist*, **1990**; 39(10): 513-20.

69. **Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B.** Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg*, **1992**; 74(4): 510-4.

70. **Jain S, Arya S, Gopalan S, Jain V.** Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics,* **2003;** 83: 19-27.

71. **Parth P, Madler C, Morawetz RF.** Characterization of the effect of analgesics on the assesment of experimental pain in man. Perthidine and tramadol in double-blind comparison. *Anaesthesist*, **1984**; 33(5): 235-9.

72. **Fieni S, Angeri F, Kaihura CT, Ricci L, Beddochi L, Galanti B, Rossi T, Benassi G, Benassi L.** Evaluation of the peripartum effects of 2 analgesics: meperidine and tramadol, used in labor. *Acta Biomed Ateneo Parmense*, **2000**; 71(1): 397-400.

73. **Pang WW, Wu HS, Tung CC.** Tramadol 2.5 mg/kg appears to be the optimal intraoperative loading dose before patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth*, **2003**; 50(1): 48-51.

74. **Eray O, Çete Y, Oktay C, Karsli B, Akça S, Çete N, Ersoy F.** Intravenous single dose tramadol versus meperidine for pain relief in renal colic. *European Journal of Anaesthesiology*, **2002**; 19: 368-370.

75. **Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS.** Tramadol relieves pain and allodinia in polyneuropathy:a randomised double-blind, controlled trial. *Pain,* **1999;** 83: 85-90.

76. **Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, Denny L.** Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology*, **1999**; 91(3): 639-47.

77. **Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Monting J, Atanasoff P, Alon E.** Intravenous tramadol for post-operative pain- comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesthesiol,* **1992**; 9(1): 23-8.

78. **Grisham JE, Vichinsky EP.** Ketorolac versus meperidine in vaso-occlusive crisis:a study of safety and efficacy. *Int J Pediatr Hematol Oncol,* **1996**; 3: 239-247.

79. **Perlin E, Finke H, Castro O.** Enhancement of pain control with ketorolac tromethamine in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Hematol*, **1994**; 46: 43-47.

80. **Wright SW, Norris RL, Mitchell TR.** Ketorolac for sickle cell vaso-occlusive crisis pain in the emergency department: lack of a narcotic-spering effect. *Ann Emerg Med,* **1992**; 21: 925-928.

81. **Perlin E, Finke H, Castro O.** Infusion/patient-controlled analgesia in sickle cell vaso-occlusive crisis. *Pain Clinic,* **1993**; 6: 113-119.

82. **McPherson E, Perlin E, Finke H, Castro O, Pittman J.** Patient-controlled analgesia in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Med Sci***, 1990**; 299(1): 10-2.

83. **Hardwick WE, Givens TG, Monroe KW.** Effect of ketorolac in pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Pediatr Emerg Care,* **1999**; 15: 179-182.

84. **Gonzalez ER, Bahal N, Hansen LA.** Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain: comparison in patients in the emergency department. *Arch Intern Med,* **1991**; 151: 1373-1378.

85. **Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P.** Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle cell disease in children. *Lancet,* **1997**; 350: 1358-1361.

86. **Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR.** High dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *New England Journal Of Medicine,* **1994**; 330: 733-737.

87. **Bemini JC, Rogers ZR, Sandler ES.** Beneficial effect of intrvenous dexametasone in children with mild to moderately severe acute chest sydrome complicating sickle cell disease. *Blood,* **1998**; 92: 3082-3089.

88. **Davies S, Olujohungbe A.** Hydroxyurea for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev*, **2001**; (2):CD002202.

89. **Fertser A, Vermylen C, Comu G.** Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia.: a pediatric clinic trial. *Blood,* **1996**; 88: 1960-1964.

90. **Charache S, Terrin ML, Moore RD.** Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine,* **1995**; 332: 1317-1322.

91. **Teuscher T, Von Der Ahe CW, Billod P, Holzer B.** Double-blind randomised clinical trial of pentoxiphyllin in vaso-occlusive sickle cell crisis. *Trop Geogr Med,* **1989**; 41(4): 320-5.

92. **Nadvi SZ, Sarniak S, Ravindranath Y.** Low frequency of meperidine associated seizures in sickle cell disease. *Clinical Pediatrics (Phila),* **1999**; 38(8): 459-62.

93. **Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucevic M.** Analgesia after intracranial surgery: a double blind prospective comparison of codeine and tranmadol. *British Journal of Anaesthesia,* **1999**; 83(2): 245-9.

8. EK

ANKET FORMU

Tarih:

Protokol:

Yaş:

Cinsiyet: 1) Erkek 2) Kadın

Orak hücre hastalığı tanısını aldığı yaş:

Ek sistemik hastalık varlığı:

0) Yok 1) Hepatit B

2) Hepatit C 999) Diğer

Öyküsünde ameliyat varlığı:

0) Yok 1) Kolesistektomi 2) Splenektomi

3) Ortopedik ameliyat 4) Mekanik barsak tıkanıklığı

Hastaneye geliş saati (saat-dk):

Acil serviste kalış süresi (dk):

Uygulanan ilaç:

1) Meperidin 2) Tramadol

Ağrının başvuru öncesi başlama süresi (saat):

Ağrının yerleşim yeri:

1) Üst ekstremite 2) Dirsek-el bileği 3) Alt ekstremite

4) Diz-ayak bileği 5) Bel 6) Sırt

7) Kalça 8) Göğüs 9) Omuz

10) Karın 999) Yaygın, tam belirleyemiyor

Başvuru sırasında ağrının şiddeti (VAS):

Son bir yıldaki ağrılı kriz sıklığı (kez):

Başvuru sırasında ağrıya eşlik eden şikeyetler:

0) Yok 1) Ateş 2) Boğaz ağrısı

3) Baş ağrısı 4) Öksürük 5) Karın ağrısı

6) Dizüri 7) Yorgunluk, bitkinlik 8) Sarılık

9) Ağrılı penis ereksiyonu 10) Diğer

Fizik muayene bulguları:

1) Baş-boyun (1- Tonsillit, farenjit, 2- Sarılık, 3- Ense sertliği, 4- Eksoftalmi, 9- Diğer)
2) Solunum sistemi (1- Ral, 2- Ronküs, 3- Takipne, 4- Solunum seslerinde artma-azalma, 9- Diğer)
3) Kalp (1- Taşikardi, 2- S3, 3- Üfürüm, 4- Frotman, 9- Diğer)
4) Karın (1- Defans, 2- Rebound, 3- Hepatomegali, 4- Splenomegali, 5- Distansiyon, 9- Diğer)
5) Nörolojik (1- Konfüzyon, 2- Pleji-parezi, 3- Babinski pozitifliği, 4- DTR'de artma-azalma, 9- Diğer)
6) Genitoüriner sistem (1- Kostovertebral açı hassasiyeti, 9- Diğer)

999) Diğer

Laboratuar bulguları:

Lök:	Hb:	Htc:	MCV:	Plt:
Gli:	SGOT:	SGPT:	TB:	DB:
Amilaz:	BUN:	Cr:	Na:	K:
IL-1:	IL-8:			

Başlangıçtaki vital bulgular:

TA:	Nb:	SS:	SpO2:	Ateş:

İlaç uygulaması sonrası değişkenler:

	5. Dk	15. Dk	30. Dk	45. Dk	60. Dk	90. Dk	120. Dk
TA							
Nb							
SS							
Saturasyon							
Rah. Der.							
Sedasyon							
VAS							

(*Açıklama:* TA: Tansiyon arteriyel, Nb: Nabız, SS: Solunum Sayısı,
Rah Der: Rahatlama derecesi, VAS: Vizüel ağrı skalası puanı).

Yan etkiler:

0) Yok	1) Solunum sıkıntısı	2) Kabızlık
3) Uyuşukluk, bitkilik	4) Halusinasyon	5) Nöbet
6) Baş ağrısı	7) Sedasyon	8) Öfori
9) Bulantı, kusma	10) Diğer	

Yan etkinin görüldüğü zaman (dk):

Takip süresi sonunda ek ağrı kesici ihtiyacı:

1) Evet	2) Hayır

Ağrılı kriz dışında hastanın aldığı ek tanı:

0) Yok	1) Pnömoni	2) Tonsillit
3) İdrar yolu enfeksiyonu	4) Hemoliz	5) Sinüzit
6) Farenjit	999) Diğer	

Sonuç:

1) Taburcu	2) Servise yatış	3) Eksitus

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:**	Belkan Uzun
Doğum Tarihi ve Yeri	**:**	17. 05. 1974/ İZMİR
Medeni Durumu	**:**	Evli
Adres	**:**	6221 sok. No: 49, Şemikler, Karşıyaka/ İZMİR
Telefon	**:**	O 232 3367129, 0505 7062265 (Cep Tel)
E-mail	**:**	belkanu@hotmail.com
Mezun Olduğu Fakülte, Yıl	**:**	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/ 1996
Görev Yerleri	**:**	Kastamonu Tosya Merkez Sağlık Ocağı Kırklareli Pınarhisar Merkez Sağlık Ocağı
Yabancı Dil	**:**	İngilizce