T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİLERDE DEKSKETOPROFEN VE LORNOKSİKAMIN POSTOPERATİF ANALJEZİK GEREKSİNİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. Rime Rana KARTUM

UZMANLIK TEZİ

HATAY

2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ ANABİLİM DALI

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİLERDE DEKSKETOPROFEN VE LORNOKSİKAMIN POSTOPERATİF ANALJEZİK GEREKSİNİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. Rime Rana KARTUM
UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr.Selim Turhanoğlu
HATAY
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince kişiliği, deneyimi, bilgi ve birikimi ile daima yanımızda olan ve bu kutsal mesleği doğru icra etmeyi öğrenmemiz için her türlü desteğini bizden asla esirgemeyen, enerji ve sevgi kaynağımız, gelecekte örnek alacağım yegane kıymetli, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım olan sayın *Profesör Dr. Selim Turhanoğlu' na,* daha ilk günden itibaren bana bir abla şevkati ile yaklaşan, bilgi ve deneyimlerini bana her fırsatta aktarmaya çalışan sayın hocam *Doç. Dr. Çağla Özbakış Akkurt' a* ve güleryüzüyle, sabrıyla, esprileriyle unutamayacağım sayın hocam *Yrd. Doç. Dr. Kerem İnanoğlu'na*, beraber geçen nispeten kısa süreye rağmen bilgi ve becerilerini paylaştığım sayın hocalarım *Yrd. Doç. Dr. Murat Karcıoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Işıl Davarcı'ya* ve *Yrd. Doç. Dr Kasım Tuzcu'ya*,

Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım anestezi teknisyeni, yoğun bakım hemşire ve personellerine, tüm anestezi ekibine ve ameliyathane ekibine,

Bana daima hoşgörü ve sevgi ile yaklaşarak maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan canımdan çok sevdiğim, dünyadaki biricik varlığım olan *aileme*

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Rime Rana KARTUM

ÖZET

Kartum R.R. Total Abdominal Histerektomilerde Deksketoprofen ve Lornoksikam Uygulamasının Postoperatif Analjezik Gereksinimi Üzerine Etkileri. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Hatay 2011

Bu çalışma total abdominal histerektomi yapılan hastalara postoperatif analjezi amacıyla peroperatif deksketoprofen veya lornoksikam uygulamasını takiben hastaların postoperatif analjezik gereksinimlerini ve yan etkileri araştırmak amacıyla planlandı. 105 ASA I-II total abdominal histerektomi olguları 3 gruba ayrıldı. Hastalar genel anestezi altında (GAA) operasyona alındı. Ameliyat bitimine bir saat kala tüm hastalara 1000 mg parasetamol 15 dakikada intravenöz (iv) infüzyon ile uygulandı. Cilt sütürlerine geçildiğinde 1. Gruba (n=35) 50 mg deksketoprofen, 2. gruba (n=35) 8 mg lornoksikam, 3.gruba (n=35) ise plasebo amaçlı izotonik NaCl 2 ml iv uygulandı. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları (SKB, DKB), kalp atım hızları, vizüel ağrı skorları (VAS), sözel ağrı skorları (SAS), sedasyon skorları (SS) 0-1-2-4-8-12-24-48. saatlerde kaydedildi. Post anestezik bakım ünitesine alınan hastalara VAS 4 ve üzeri ise veya SAS 2 ve üzeri ise 1 mg / kg tramadol iv uygulandı. Hastaların postoperatif analjezik gereksinimini karşılamak amacıyla hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) hazırlandı. Hastalara ve yakınlarına HKA makinesinin kullanımı öğretildi. 24 saatlik tramadol kullanımı kaydedildi. VAS 4 veya SAS 2 ve üzeri ise hastalara ek analjezik diklofenak sodyum intramüsküler olarak uygulandı. Bulantı, kusma, baş dönmesi, konstipasyon, mide ağrısı gibi yan etkiler kaydedildi. Hastaların postoperatif analjezik gereksinimleri, VAS, SAS, SS, SKB, DKB, KAH, yan etkileri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastalara perioperatif tek doz iki farklı çeşit NSAİİ uyguladık ve plasebo ile karşılaştırdık ve majör cerrahide yetersiz kaldığını gördük. Multimodal analjezik uygulamasının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif tekrarlar halinde ve daha yüksek dozda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ciddi yan etkilerle karşılaşmadık. Hastalarda % 40-50 oranında bulantı, kusma görülmüştür. Majör jinekolojik cerrahide HKA yaygın olarak kullanılmaktadır ve tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Jinekolojik cerrahide

bulantı ve kusma görülme insidansı yüksektir. Olgularımızda bulantı ve kusmanın üç grupta benzer olmasının uygulanan cerrahiye ve tramadol kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. İki farklı NSAİİ arasında analjezik gereksinimi açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır, ancak çalışmamızda Lornoksikam grubunda daha düşük doz tramadol ihtiyacı olduğu dikkati çekmiştir .

Anahtar kelimeler: Abdominal histerektomi, postoperatif ağrı, deksketoprofen, lornoksikam

ABSTRACT

The aim of the present study is to investigate the analgesic requirement and side effects of the use of peroperative dexketoprofen after total abdominal hysterectomy and compared it to lornoxicam and placebo. 105 patients with ASA I –II status total abdominal hysterectomy were enrolled to the study. Patients were assigned into three groups:Dexketoprofen (Group 1), Lornoxicam (Group 2), Saline (Group 3). General anaesthesia was used. Approximately 60 min before the anticipated end of surgery patients were treated with intravenous injections of paracetamol 1 g in 15 minutes. At wound closure ,group 1 (n=35) received 50 mg intravenous dexketoprofen , group 2 (n=35) received 8 mg intravenous lornoxicam , group 3 (n=35) received 2 ml intravenous saline. Preoperative and postoperative systolic and diastolic blood pressures, heart rates, visual analogue scale (VAS), verbal analogue scale at 0-1-2-4-8-12-24-48 hours were recorded. Before the surgery, all patients were instructed on the operational use of PCA system and a 0–10 visual analogue scale (VAS), where 0 represented no pain and 10 the worst pain imaginable. The goal of analgesia was to maintain the VAS ≤4 or verbal analogue scale ≤2 at PACU. The patients were attached to a PCA machine upon arrival in the PACU. As soon as the patients were awake, their pain was assessed using the VAS. If the patient reported a VAS at rest of 4 or higher or verbal analogue scale 2 or higher, an anaesthetist has given 1 mg/kg tramadol intravenously. Then, the patients were encouraged to self-administer their own PCA medications. The cumulative PCA requirements and tramadol requirements were recorded in PCA machines at 24 hours. PCA treatment was

considered a failure if the VAS remained >4 during 0–48 h after operation or if patients required rescue medications, adjunctive analgesic with i.m. diclofenak would be administered for insufficient analgesia. Adverse effects like nausea, vomiting,dizziness,constipation, tummy ache were recorded. . Postoperative systolic and diastolic blood pressures ,heart rates ,visual analogue scale (VAS) ,verbal analogue scale at 0-1-2-4-8-12-24-48 hours ,anagesic requirements and side effects have found similar in both groups (p>0,05). The total amounts of consumed tramadol in 24 h were not different between groups. No significant differences with respect to tramadol related side effects were observed between groups. There were no significant differences in VAS, time to first postoperative analgesics, and additional analgesics between the 3 groups. The incidences and severities of PONV and opioid related side effects were not different between the groups. The combination of opioids with supplemental analgesics is commonly used for additive or synergistic analgesic effects. We aimed to determine the most advantageous supplemental analgesic for postoperative pain relief after total abdominal hysterectomy. The results showed that one dose NSAİDs is not enough. We decided that we must prefer multimodal analgesia at preoperative, intraoperative and postoperative periods and with higher doses of NSAİDs. There were no severe side effects but %40-50 nausea and vomiting was reported at our study in all of the groups. PCA with tramadol is commonly used at major gynecological surgery and side effects of tramadol is frequently nausea and vomiting. We thought that nausea and vomiting is induced by surgery and using of tramadol. There were no difference between groups about need of analgesia but at lornoxicam group the use of tramadol was lower.

Key words: Abdominal hysterectomy, postoperative analgesia, dexketoprofen, lornoxicam

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....III
ÖZET ……IV
ABSTRACT.....V
İÇİNDEKİLER…….....VII
ŞEKİLLER……..…….…… VIII
TABLOLAR ……..…IX
GRAFİKLER ……..……..X
KISALTMALAR…….……..…….…....XI
1.GİRİŞ.....1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ağrı.....3
2.2. Ağrının Nörofizyolojisi.....4
2.3. Ağrı Fizyopatolojisi…….……..……...7
2.4. Postoperatif Ağrı Komplikasyonları.....11
2.5. Ağrı Şiddetinin Ölçümü.....12
2.6.Ağrı Tedavi Yöntemleri…….….....14
2.7. Postoperatif Analjezide Kullanılan İlaçlar.....16
2.8. Hasta Kontrollü Analjezi ……..……..39
2.9. Multimodal Analjezi……....41
3.GEREÇ VE YÖNTEM..... 43
4.BULGULAR 45
5.TARTIŞMA 57
6.SONUÇ 65
7.KAYNAKLAR …….66

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ağrılı uyaranın üst merkezlere iletilme yolları

Şekil 2: Ağrılı uyaranın üst merkezlere iletilme yolları

Şekil 3: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarında etkili olan medikasyonlar

Şekil 4: Kategori derecelendirme skalası

Şekil 5: Visüel analog skala

Şekil 6: Ağrı yollarına etki eden ajanlar ve etki yerleri

Şekil 7: NSAİ'ların etki yeri

Şekil 8: NSAİ ilaçlarının sınıflaması

Şekil 9: Parasetamolun Kimyasal Yapısı - Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid

Şekil 10: Deksketoprofenin kimyasal yapısı (2S)-2-[3-(benzoyl)phenyl]propanoic acid

Şekil 11: Lornoksikamın kimyasal yapısı

Şekil 12: Tramadolün kimyasal yapısı

Şekil 13: Tramadolün etki mekanizması

Şekil 14: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri (ortalama±standart sapma)

Tablo 2: Grupların sistolik kan basıncı(SKB) değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 3: Grupların diastolik kan basıncı(DKB) değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 4: Grupların kalp atım hızı değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 5: Grupların SAS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 6: Grupların VAS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 7: Grupların SASH değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 8: Grupların VASH değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo 9: Grupların SS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

Tablo10: Grupların Tramadol Tüketimi (ortalama±standart sapma)

Tablo 11: Grupların Ek Tedavi İhtiyacı

Tablo 12: Gruplarda Yan Etki Görülme Oranları

Tablo 13: Grupların Laboratuvar değişiklikleri

GRAFİKLER

Grafik 1: Grupların SKB değişiklikleri

Grafik 2: Grupların diastolik kan basıncı(DKB) değişiklikleri

Grafik 3: Grupların kalp atım hızı değişiklikleri

Grafik 4: Grupların SAS Değişiklikleri

Grafik 5: Grupların VAS Değişiklikleri

Grafik 6: Grupların SASH Değişiklikleri

Grafik 7: Grupların VASH Değişiklikleri

Grafik 8: Grupların Sedasyon Değişiklikleri

Grafik 9: Grupların Tramadol Tüketimi

Grafik 10: Grupların Ek Tedavi İhtiyacı

Grafik 11: Gruplarda Bulantı Görülme Sıklığı

Grafik 12: Gruplarda Kusma Görülme Sıklığı

KISALTMALAR

ABD**:** Amerika Birleşik Devletleri

ASA :American society of Anaesthesiologist (Amerikan anestezistler Biriliği)

IASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

SG: Substantia gelatinosa

T hücresi**:** Transmission hücresi

VAS: Vizuel analog skala

K+ : Potasyum

Aδ: A Sigma

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptid

STT **:** Spinotalamik trakt

STS : Spinotalamik sistem

THAL: Talamus

LS: Limbik sistem

PAG: Periakuaduktal gri madde

nSTT: Neospinothalamik yol

pSTT: Paleospinothalamik yol

RVM: Rostroventral medulla

RAS:Retiküler aktivatör sistem

WDR:Wide dynamic range

TENS: Trans-kütan sinir stimülasyonu

NSAII: Non-Steroid Anti-Infiamatuar İlaçlar

NSAİ: Non-Steroid Anti-Infiamatuar

Ca++ : Kalsiyum

cAMP**:** Adenozin mono fosfat

cGMP: Siklik guanozin mono fosfat

Na++: Sodyum

HKA=PCA: Hasta kontrollü analjezi

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı

DLF: Dorsolateral funnikulus

COX :Siklooksijenaz

SSS :Santral sinir sistemi
MSS: Merkezi sinir sistemi
PSS :Periferik sinir sistemi
GİS :Gastrointestinal sistem
KVS:Kardiyovasküler sistem
PAF :Platelet Activating Factor
TCA :Trisiklik antidepressan
SSRI :Seratonin geri alım inhibitörleri
MAOİ :Monoamin oksidaz inhibitörleri
PG :Prostaglandin
5-HT :5- Hidroksitriptamin (Seratonin)
AMPA :2- Amino 3 - Hidroksi - 5 metil - 4 - izoksazol - propionik asit
NMDA :N – metil D – aspartat
EAA :Eksitatör aminoasit
GABA :Gama amino bütirik asit
VİP:Vazoaktif intestinal peptid
NRS :Numeric rating skor

VRS :Verbal rating skor

VAS: Vizüel Analog Skala

SAS:Sözel Ağrı Skoru

SS:Sedasyon Skoru

SASH: Sözel Ağrı Skoru Hareketle

VASH: Vizüel Ağrı Skoru Hareketle

PID :Pain intensity difference (ağrı şiddet değişimi)

PAR :Pain relief (saatlik ağrı azalması)

RSS :Ramsey sedasyon skoru

SPID :Tüm PID'ların toplamı (Sum of pain intensity difference)

TOTPAR :Tüm PAR'ların toplamı (Total pain relief)

MAA :McGill ağrı anketi

PET :Pozitron emisyon tomografi

CYP :Sitokrom P-450

İM :İntramüsküler

İV :İntravenöz

PO :Peroral

TCA :Trisiklik antidepressan

N2O :Nitröz oksid

O2 :Oksijen

ark. :Arkadaşları

sa:saat

Preop: Preoperatif

Postop:Postoperatif

ml:mililitre

mg:miligram

t1/2β :Plazma eliminasyon yarı ömrü

PONV:Postoperatif vomiting nousea

VC :Vital kapasite
FEV1 :Birinci dakika zorlu ekspirium volümü
FRC :Fonksiyonel rezidüel kapasite

TAH:Total abdominal histerektomi

TARD:Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

HT:Hipertansiyon

1.GİRİŞ

Total abdominal histerektomi jinekolojide en sık olarak uygulanan operasyon tekniğidir (1). ABD'de tüm obstetrik jinekoloji pratiğinde sezaryandan sonra ikinci sıklıkta uygulanan majör cerrahi işlem olarak görülmektedir (2). Bu majör cerrahinin komplikasyonlarından biri orta veya ciddi derecede postoperatif ağrıdır.

Tedavi edilmeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı, özellikle büyük toraks ve abdomen cerrahisi geçiren hastalarda olmak üzere azalmış solunum hareketleri, öksürememe, atelektazi ve ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Aynı zamanda erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik komplikasyon riskini arttırır. Şiddetli ağrı artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır(3). Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar. Miyokard enfarktüsü riskinin erken ameliyat sonrası dönemde, geç döneme oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Dahası artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına derin ven trombozunun artmasına neden olur. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır. Ağrı tedavi edilmezse postoperatif komplikasyonlarda artışa, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açacağından ve hasta konforunu olumsuz etkileyeceğinden mutlaka tedavi edilmelidir (4).

Ağrı tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar kullanılmaktadır. Postoperatif ağrıyı kesecek, en az yan etkiye sahip ideal analjezik ajanı bulmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Ancak ağrı yolaklarının her seviyesine etki edip ağrıyı kesecek ideal bir analjezik ajan henüz bulunamamıştır. Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar beraber kullanılarak bu etki elde edilmeye çalışılmaktadır. Santral etkili parasetamol, opioid reseptörlerine etki eden opioidler, periferik etkili non steroid anti enflamatuvar ilaçlar kombine edilerek hem postoperatif ağrı hem de her birinin neden olduğu yan etkiler ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Bu kombine tedavi yaklaşımı multimodal analjezi olarak tanımlanmaktadır (5).

Deksketoprofen ve lornoksikam majör cerrahide postoperatif ağrı tedavisinde analjezik etkilerinden yararlanılan nonsteroid anti enflamatuvar ilaçlardır.

Çalışmamızda postoperatif ağrının giderilmesinde hangi NSAİİ'nin daha etkin olduğu, postoperatif analjezik tüketimi üzerine etkileri ve ortaya çıkan yan etki insidansının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

1. AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği Taksonomi Komitesi tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; Ağrı: ‘’Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir” (6).

Ağrı basit bir nosiseptör uyarısının korku, anksiyete depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden çok büyük ölçüde etkilenen, merkezi modülasyon ile ortaya çıkan çok kompleks bir sistemdir. Ağrı hoş olmayan bir duyu ve aktif veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan emosyonel bir deneyim veya zararın adı olarak tanımlanabilir. Ağrı her zaman kişiye özneldir. Dini, dili, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. Objektif (duysal) uyaranlar ve subjektif özellikler (emosyonel) ağrı eşiğini etkiler. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır (7).

Akut ağrı bir semptomdur. Akut ağrıda kendi içinde beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılır. Beklenen ağrı: diş çekimi, doğum ve ameliyat sonrası ağrıları gibi ağrılardır. Çeşitli kırık, yanık ve travmalarda görülen ise beklenmeyen ağrıdır ve bu gibi durumlarda ağrı eşiği yüksek olabilir (7).

Ameliyat yeri, süresi, özelliği, insizyon tipi, intraoperatif travmanın derecesi; hastanın ameliyata fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanması; ameliyat ile ilgili ciddi komplikasyonlar; anestezi uygulamaları; ameliyat sonrası bakımın niteliği ve kalitesi; hastada ameliyat öncesi görülen ölüm korkusu; fiziksel güçsüzlük korkusu; anestezi korkusu; cerrahi korkusu; ağrı korkusu; hastane korkusu kişinin ağrı eşiğini etkileyen önemli etkenlerdir (7).

Ağrı olayı ağrının duyulması (duyusal), algılanması(kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır.

Ağrı algılamasının bir çok sensoryal, emosyonel, ve davranışsal etkenlerden etkilendiğini ve karmaşık bir olay olduğunu unutmamak gerekir (7).

2. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu, bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (8,9).

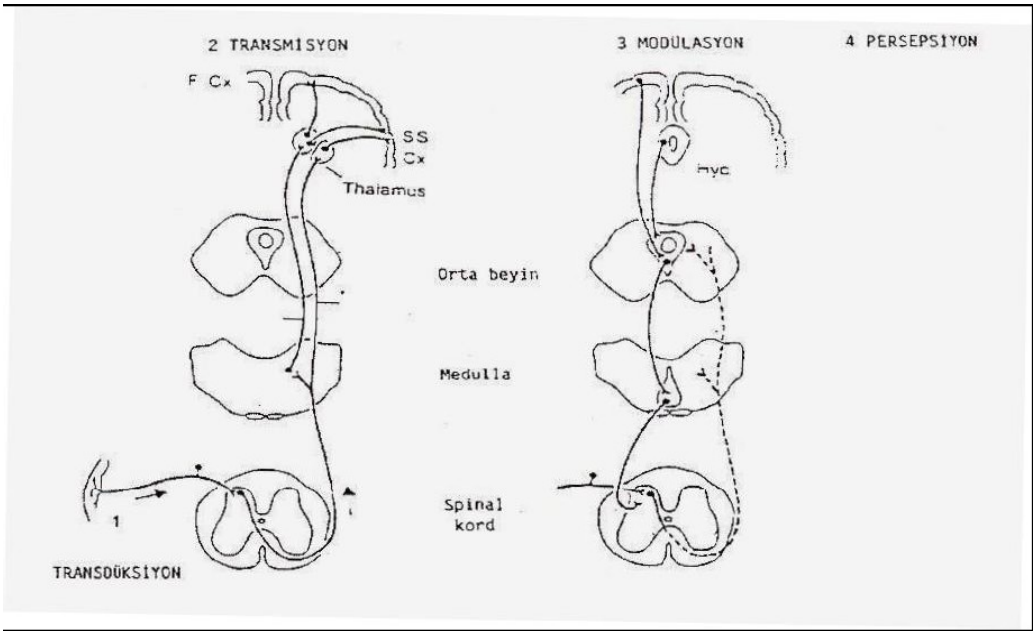
Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler.

a. Transdüksiyon

b. Transmisyon

c. Modülasyon

d. Persepsiyon



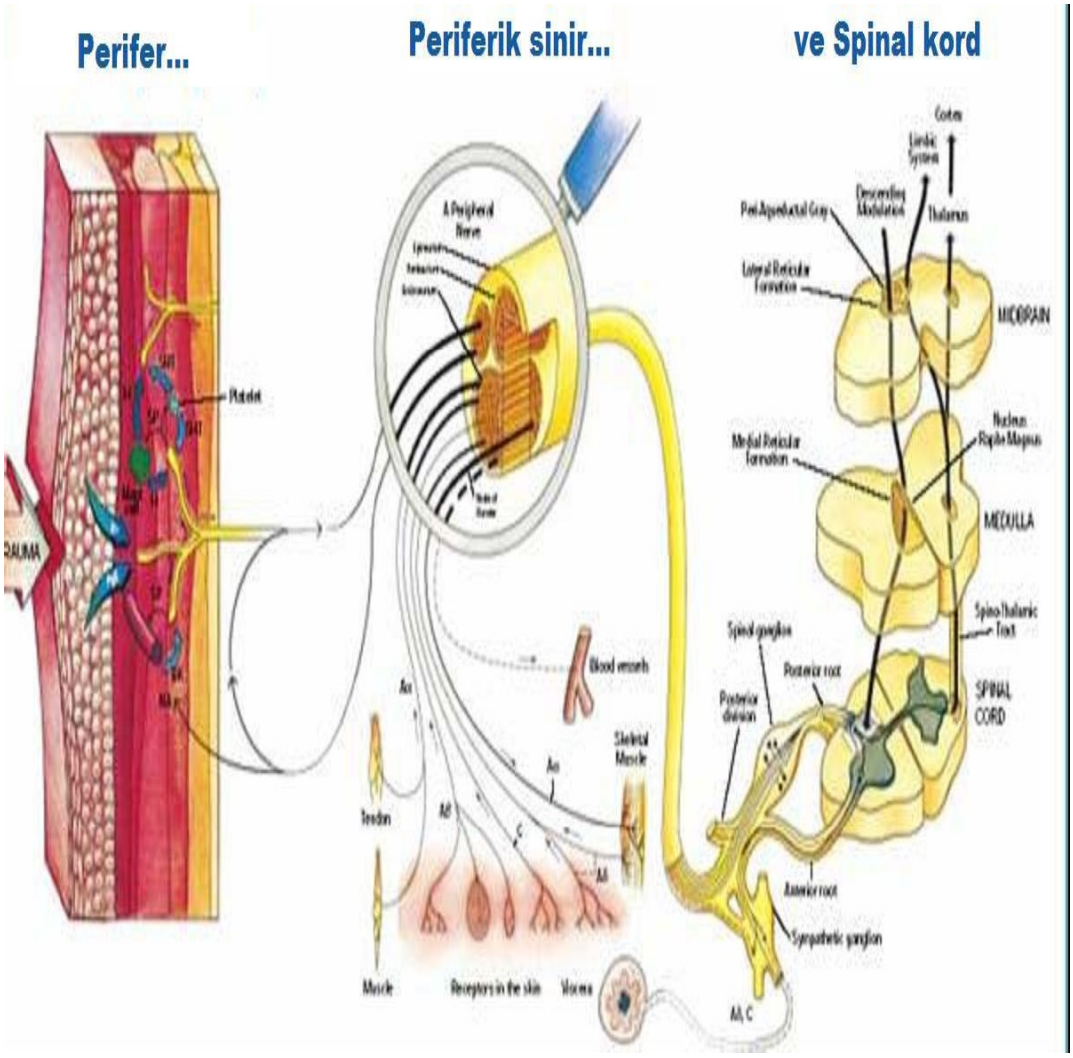
Şekil 1: Ağrılı uyaranın üst merkezlere iletilme yolları (10). Ronald Melzack (Kanada) and Patrick D. Wall (İngiltere), Pain Mechanisms: ANew Theory," (Science: 150, 171-179, 1965)

***Transdüksiyon*,** bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler. Ağrılı uyaranın reseptörü uyarmasıdır.

Transmisyon, nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler.

Modülasyon (inhibisyon), başlıca omurilik seviyesinde oluşan bir olaydır. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ile ağrılı uyaranın omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır.

Persepsiyon, omurilikten geçen uyaran çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilir ve ağrının algılanması gerçekleşir (7).



Şekil 2: Ağrılı uyaranın üst merkezlere iletilme yolları (10). Ronald Melzack (Kanada) and Patrick D. Wall (İngiltere), Pain Mechanisms: ANew Theory," (Science: 150, 171-179, 1965)

Transdüksiyon ve Transmisyon 4 ayrı bölümde incelenebilir:

A. Periferik Sistem

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Nosiseptörler, deri, eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalizedir ve doku hasarı sonucu açığa çıkan

endojen aljezik maddeler ile uyarılırlar (Şekil 4). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi Aσ ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuza gelir (1. nöron 1. sinaps). Aσ lifleri hızlı iletimi sağlayan miyelinli kalın lifler olup, ilk ağrı denilen keskin ve delici ağrının taşınmasından sorumludur. C lifleri miyelinsiz ince lifler olup iletim yavaştır. İkincil ağrı denilen hafif, sızı veya visseral tipteki ağrı iletiminden sorumludurlar (9-12).

B. Spinal Kord Arka Boynuzu

Spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls sempatik ve motor reflekslere neden olur. Arka boynuza gelen nosiseptif impuls aynı segmentte subtantia jelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral grant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerler (9-12).

C. Assendan Sistem

Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamusa gelen (2. nöron 2.sinaps) assendan sistem, (spinotalamik sistem – STS); Neospinotalamik yol (nSTT) ve paleospinotalamik yol (pSTT) olmak üzere iki ayrı yoldan oluşmaktadır. (9-12).

n-STT: Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir (3. nöron 3. sinaps). Nosiseptif bilgiyi kortekse projekte eder. Ağrılı uyaranın şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgiler vermektedir.

pSTT: Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden oluşur. n-STT'ın medialinde seyreder. Multisinaptik yapı gösterir.

D. Supraspinal Sistem

Paleospinotalamik yolun taşıdığı impulsu formatio reticularise, periakuaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur (9, 11, 12).

Modülasyon :

SSS içinde iletilen ağrı bilgisinin, yine SSS içerisinde bulunan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesidir. Bu olayda 3 major anatomik yapı rol oynamaktadır (11, 12).

1- Orta beyin (PAG): Periakuaduktal gri madde

2- Pons: Lateral ve dorsal pontin segmentum

3- Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio retikularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner, nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunda Lamina I, III, V'de sonlanır (inhibe edici sistem) . Dorsolateral funikulus içerisinde PAG'dan gelen liflerin sayısı oldukça azdır. Esas olan, Pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonin kullanılarak serotonerjik nöronlarla, pons'dan da noradrenalini kullanarak nöroadrenerjik nöronlarla spinal korda projekte olmaktadır (12).

Persepsiyon:

Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Psikofizik çalışmalarda, uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda ise benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrının kişiden kişiye ortama ve duruma göre farklılık gösterdiği görülmüştür.

Spinotalamik yolun retiküler formasyona da bazı dallar gönderdiği bilinmektedir. Retiküler formasyon muhtemelen ağrının duyusal komponentinin ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış emosyonel cevabından sorumludur (13). Henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve hümoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (11).

3. AĞRI FİZYOPATOLOJİSİ

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı, hareketlerin azalması, yüzeysel soluma ve öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanmasını ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde getirmektedir. Postoperatif ağrının cerrahi travmaya bağlı olmayan diğer yönü de; sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenmesi ve bunun ağrının algılanmasında yarattığı değişikliklerdir. Ağrının oluşumundan tek bir mekanizma sorumlu tutulmamaktadır. Ağrı birbirinden farklı ve kalitatif olarak ayrı iki kategoride değerlendirilmektedir. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır (7,14).

Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks assendan yollarla informasyonu ileten, bir takım yüksek eşik değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın inflamatuar ve nöropatik ağrı, somatosensoryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı ya da sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır.

Periferik doku hasarı, sinir sisteminin uyarıya yanıtını 2 alanda değişikliğe uğratabilir:

1-Periferik sensitizasyon

2-Santral sensitizasyon

Bu iki proses postoperatif dönemde görülen hipersensitiviteden sorumlu tutulmaktadır.

A-Delta ve C tipi nosiseptörlerin hepsinin uyarı eşiği çok yüksektir ve aktive olmaları için yoğun uyarı gerekmektedir. Ancak ağrının algılanması, nosiseptörlerin basit, önceden bilinen şekilde uyarılmasını takip etmektedir. Afferent bilginin merkezdeki işlemleri, bilgilerin bir araya getirilmesi ve kısıtlayıcı ilişkiler de göz önüne alınırsa çok önemlidir. Periferik doku harabiyeti sonrası hasar alanında ve komşu çevre alanda ağrı için eşik değer düşmektedir. Hasar alanında artan duyarlılık, termal ve mekanik uyarılara, çevre alanda duyarlılık ise mekanik uyarılara karşı oluşmaktadır. Doku hasarı sonrası nosiseptör duyarlılığında değişiklikten sorumlu moleküler mekanizma bilinmemektedir. Doku hasarı ile direkt ve indirekt ilgili birçok biyokimyasal ajan, nosiseptörleri ya uyarmak, ya da duyarlılıklarını arttırmak yeteneğine sahiptirler. Bu değişiklerde mast hücrelerinin de rolü olmasına karşı yeni bulgular göstermektedir ki, postgangliyonik afferentlerin sonlandıkları yerlerde bir nöropeptid ya da ATP salgılanması rol oynamaktadır. Spinal kordda arka boynuzda santral terminal merkezlerini dorsoventral dağılımı uyarı eşiğini ve duyarlılık modelini yansıtırken, mediyolateral pozisyonları periferik reseptif alanların yerleşimi ile ilgilidir(15). Arka boynuz nöronlarının derideki alanlarının değerlendirilmesi ve klasifikasyonu geniş ölçüde bu nöronların reseptif saha özelliklerinin sabit ve değişmez olduğu varsayımına dayanmaktadır. Ancak bu reseptif saha özelliklerinde aşağı inen etkilere, farmakolojik ajanlara, nosiseptif afferentlerin verilerine göre değişmeler gözlenmiştir (16,17).

Periferik sensitizasyon (Hassaslaşma)

Inflamatuar süreç: tahrip olan bölgelere makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücreleri göç eder. Nosiseptif uyaranın kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Pepdid (CGRP) gibi çeşitli kimyasal mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Bu şekilde K+, serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyonu (hassaslaşma) meydana getirirler. Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çesitli nörotransmiter ve nöromodülatörler yer almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler arka boynuzda ağrılı uyaranın iletiminde rol

alırlar. NMDA ve non-NMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri işin içerisine girmektedirler. Primer afferentlerden salgılanan çesitli peptidler nosisepsiyonda rol alırlar. Bunlar P maddesi, nörokinin A, CGRP'dir. P maddesi nörokinin reseptörleri üzerine etki eder (7).

Spinal Düzeyde Modülasyon

Ağrı iletiminde dorsal boynuzda yeralan Lamina 1 (marjinal zon), Lamina 2 (substansia jelatinoza) önemli: Dorsal boynuz nöronlarında sensitizasyonun artması ve tekrarlayan ağrılı uyaranlar lamina I ve II'deki nöronların sayılarını arttırmaktadır. Bu hücrelerin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salınmaktadır. Lamina 5'teki hücrelerin çoğu hem nosiseptörlerden, hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden eksitasyon alır (Wide Dynamic Range Nöronlar(WDR nöronları)). Ikinci sıra nöronları spinal kordda yukarıya doğru çıkarak beyin sapından talamus ve kortekse kadar çeşitli supraspinal yapılarda sonlanırlar. Talamusta ikiye ayrılırlar: Ağrının sensoryal diskriminatif özelliğini taşıyanlar ventrokaudal ve ventroposterior talamus çekirdeklerinde yer alırlar. Tam olmamakla birlikte parietal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (7).

"Wind Up Fenomeni"

Sensoryel nöronların aşırı uyarılması, myelinsiz C-liflerinin tekrarlayan uyarılara lineer olmayan bir yanıt vermesine yol açar. Böylece asıl travma alanının dışında da ağrı duyulur. Wind-up olayı nöronları diğer inputlara karşı daha hassas hale getirir ve santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir. Postoperatif analjezi stratejilerinin hem santral hem de periferik sensitizasyona diğer yandan hem enflamatuar, hem de nöropatik ağrı tiplerine yönelik olması gereklidir. İnen kontrol sistemi içinde çeşitli nörotransmitterler (serotonin, noradrenalin, GABA) bulunmaktadır. Inhibitör mekanizmalarının ortaya çıkması bu yolları kullanarak çeşitli yeni tekniklerin kullanımını da gündeme getirmiştir. Bu teknikler epidural spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, transkütan sinir stimülasyonu gibi yöntemlerdir. C liflerin arka boynuzda yarattığı uzun süreli değişiklikleri üç tür etkinin oluşturduğu saptanmıştır.

Birincisi; C liflerinin direkt monosinaptik ilişki kurduğu hücrelere mediatör iletimini hızlandırması ve böylece, yüksek şiddetteki periferik uyarının başlangıç, şiddet ve süresine ait bilginin iletilmesi. İkincisi; nöromodülatörlerin salınımı sonucu yavaş uyarıcı bir potansiyel gelişmesiyle afferentlere tekrar tekrar uyarı geldiği zaman

oluşan progresif yanıt kapasitesini içermesi ve böylece benzer uyarıların yavaş potansiyellerinin birikmesi sonucu giderek artan yanıtlar oluşturması. Üçüncüsü; kısa C lifinin verileri reseptif saha özelliklerinde uzayan değişiklikler yaratması (7).

Hızlı uyarı ileticileri, glutamat gibi bir aminoasittir ve diğer reseptörlere etkiyerek kısa süreli, içeri yönlü bir akım yaratır. Aynı afferent terminalde bulunan P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi maddelerin aynı anda salınımı, kalsiyum, sodyum kanallarına etki ederek ve dışarıya akımını azaltarak daha uzun süreli içeri yönlü akım doğurur(18,19). Bu küçük çaplı afferentlerin milisaniyeden saniyeler kadar süren postsinaptik hareketi saatler süren değişikliklere yol açmaktadır. Bu, intrasellüler kalsiyum veya yavaş potansiyelin gelişimi sırasında oluşan ikinci habercilere ait bir olaydır. Depolarizasyonun bizzat kendisi voltaja bağlı kalsiyum kanallarını açarak hücreye kalsiyum girişini hızlandırmaktadır. Alterne olarak ikinci habercilerdeki bu değişiklikler depolarizasyondan bağımsız olabilmekte ve onun yerine Ca, c-AMP, c-GMP artışına bağlı olmaktadır. İkinci haberci sistemleri protein kinaz yolundan etki ederek iyon kanallarının veya membrana bağlı reseptörlerin fosforilizasyonu yolu ile uzun süreli eksitabilite yaratabilmektedir. Gen ekspresyonunu değiştirerek çok daha uzun süren etkilere yol açabilmektedir (20,21).

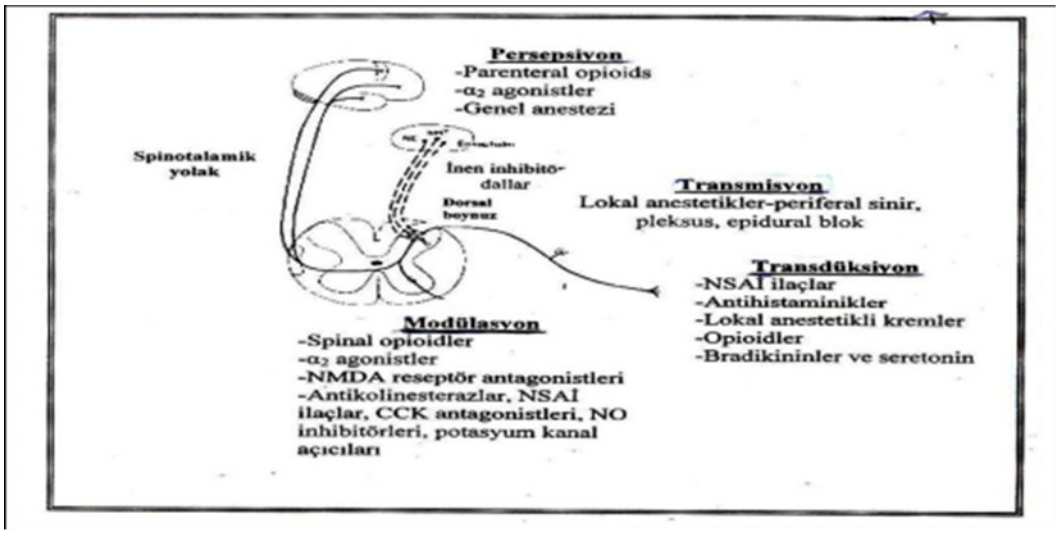
Klinik ağrının patogenezindeki bu bilgiler ağrının tedavisinde üç önemli kavramı ortaya çıkarmaktadır:

1- Böyle bir ağrının tedavisi için gerekli teknikler sadece duysal sinyallerin iletisinin kesilmesinden çok merkezi sinir sistemindeki değişikleri düzeltmeye yönelik olmalıdır. Diğer bir deyişle hedef hem fizyolojik hem de patolojik ağrıyı yok edecek tam bir analjezi sağlamak olmalı fakat santral nöronlarda afferentlerde uyarılan uyarılabilirlik değişikliklerini bastırmak veya geri döndürmek olmalıdır. Uygun dozlarda bu işi yapan opioidler iyi bir örnektir.

2- Klinik ağrıyı tedavide çok etkin bir başka yöntem de sinir sisteminde oluşan plastisiteyi önlemektir. C liflerinde oluşan eksitabilitenin oluşmasını önleyen morfin dozu bu değişikliği oluşturduktan sonra baskılamak için gerekenden daha azdır. Küçük lifli afferentlerde oluşturulan cerrahi yolla meydana gelmiş bir baraj hafif anestezi almış bir hastada merkezi sistemde postoperatif ağrının daha uzun ve fazla olmasına yol açabilir. İdeal olarak ağrının tedavisine gerekli olmadan başlanmamalıdır.

3- Ortaya çıkmış ağrının tedavisinin etkin olması için bozulmuş sinir sistemini normale getirme çabaları sadece sinir sistemindeki değişiklikleri oluşturan afferent yolu

kırmaya yönelik olmamalı aynı zamanda bozukluğu arttıran sempatik hasara da yönelik olmalıdır (7).



Şekil 3: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarında etkili olan medikasyonlar (22) Kelly DJ Ahmad M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anesth 2001; 48 (10): 1000- 1010.

4. POSTOPERATİF AĞRI KOMPLİKASYONLARI

Hastanın iyileşmesini olumsuz etkiler. Hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlara neden olur. Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini arttırır, kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar, miyokard enfarktüsü riski artırır, sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına, derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur (8).

1- Solunum sistemi: Vital Kapasitede (VC) azalma, birinci dakika zorlu ekspirium volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, öksürememe, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi gelişebilir.

2- Kardiyovasküler sistem: Ağrıya bağlı katekolamin artışıyla birlikte sistemik damar direnci, kalp yükü ve miyokardın oksijen tüketimi artar.

3- Nöroendokrin sistem: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeyleri artar. İnsülin, testosteron ve lipoliz artar. Renin- anjiotensin-aldosteron artışı ve sodyum-su retansiyonu sonucu vücutta ödem gelişir.

4- Otonom Sinir Sistemi: Terleme, bulantı, kusma görülür.

5- Psikolojik etkiler: Sıkıntı, anksiyete, depresyon.

6- İmmobilizasyon: Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülseri gelişebilir.

7- İmmün etkiler: Lökopeni, lenfositoz, immün depresyon ve enfeksiyona karşı duyarlılık artar.

8- Hematolojik etkiler: Hiperkoagülabilite ve fibrinolizis riski artar.

9-Gastrointestinal ve Üriner etkiler: Gastrik asit sekresyonu artar, barsak motilitesi azalır, abdominal distansiyonun artışıyla birlikte aspirasyon pnömonisi gelişebilir. İleus ve idrar retansiyonu görülebilir (8,23,24).

5. AĞRI ŞİDDETİNİN ÖLÇÜMÜ

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir (7).

Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir ve üç grupta incelenir:

1.Fizyolojik Yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

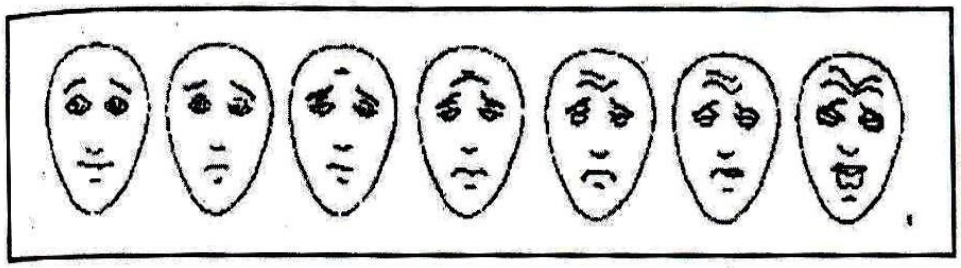
2. Nörofarmakolojik Yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

3.Nörolojik Yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)' dir.

Tip 2 Ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

A. Tek Boyutlu Yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizüel analog skala (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

a. Kategori skalası; Sözel tanımlayıcı skala veya yüz ifadesini gösteren skalalardır. Ağrının yokluğundan dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere bölümlere ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer**.** Sözel skalada kelimeler, hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç ve işkence edici diye sıralanabilir. Sözel olmayan skalada ise ağrı şiddeti aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi farklı yüz ifadeleri ile ayırt edilmeye çalışılır;



Şekil 4: Kategori derecelendirme skalası (7) Erdine S. (ed). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2007: 3-48.

b. Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) – 100 (olabilecek en şiddetli ağrı).

c. VAS; bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. "Ağrı yok" başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak ölçülüp kayda alınır (7, 11, 25,26,27).

HİÇ AĞRI YOK I——————————————————I EN KÖTÜ AĞRI

Şekil 5: Visüel analog skala (7) Erdine S. (ed). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2007: 3-48.

Avantajları

1.Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, kolay anlaşılır ve uygulanabilir bir yöntemdir.

2. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.

3. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.

4. Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir.

2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.

4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde ön yargıya neden olabilir. Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

d.Kategori ve VAS skalalarından türetilen ölçümler; Sözel yanıtlar içermektedir. Uygulama kolaylığı ve ağrı yanıtına nitelik vardır. **PID:** Ağrı şiddet farkı(Pain intensity difference) ve **PAR:**Ağrı azalması(Pain relief), verbal rating skalalar (VRS)'dır. (0: Hiç ağrım yok; 1: Önemsiz; 2: Orta şiddette; 3: Şiddetli 4: Dayanılmaz) şeklinde puanlamaları mevcuttur.

Ölçüm sonunda **SPID:** Toplam ağrı şiddet farkı (Summed pain intensity difference) veya **TOTPAR:** Toplam ağrı azalması (Total pain relief) değerlendirilir.

B. Çok Boyutlu Yöntemler:

a) McGill Ağrı Anketi (MAA): Bu anket ile ağrının duyusal ve affektif boyutları ayrı ayrı değerlendirilir ancak rutinde kullanılamayacak kadar uzundur.

b) West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri: MAA'den daha kısadır. Kronik ağrıları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ağrının günlük yaşama, iş ve aile hayatına olan etkileri değerlendirilir.

c) Kısa Ağrı Envanteri: Kronik ağrısı olan hastalarda kullanılan hızlı, çok boyutlu bir ağrı değerlendirme yöntemidir. Tedavi ile ağrıda olan azalma, yaşam kalitesi, ağrının lokalizasyonu ve şiddeti ile ilgili bilgiler edinilir (7).

6. AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1- Ağrı Yollarının Kesintiye Uğratılması

a) Geçici Yöntemler: Spinal, epidural, interkostal, ganglion ve tetik noktaya lokal anestezik veya opioid enjeksiyonları uygulanır.

b) Kalıcı Yöntemler: Fenol, alkol, klorokresolen gibi nörolitik ajanlar, termokoagülasyon, krio-analjezi ve cerrahi yöntemlerle ilgili ağrı yolunun kalıcı olarak tahrip edilmesidir.

2- Stimülasyon Yöntemleri: Örneğin hiperstimülasyon analjezisi, elektrik stimülasyonu, transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akapunktur yöntemleri.

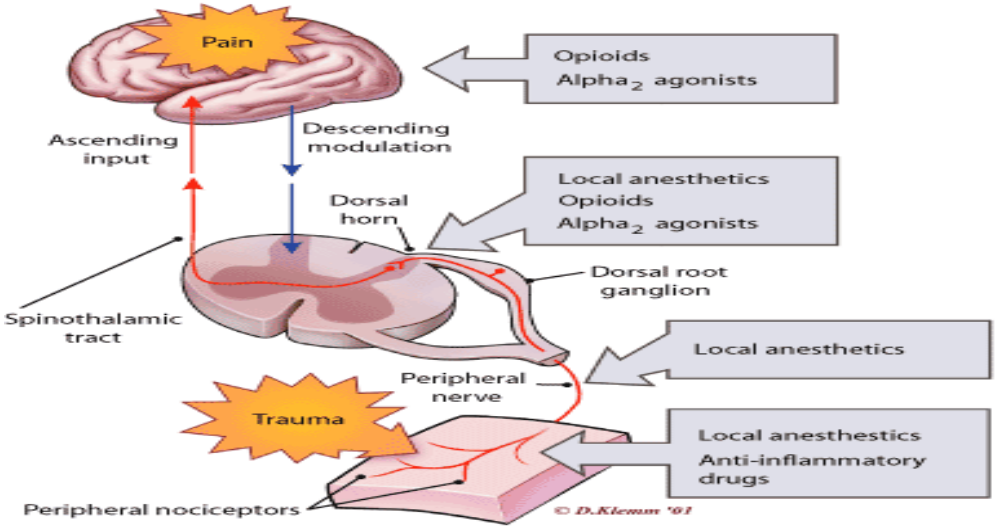
3- Psikolojik Kontrol: Psikolojik destek, relaksasyon, davranış terapisi, biofeedback, hipnoz yöntemleridir.

4- İlaç Tedavisi (Sistemik Uygulamalar): Hastalarda tüm major cerrahi girişim öncesinde var olan ölüm korkusunun yerini cerrahi sonrasında postoperatif ağrı korkusu alır. Anksiyetenin artması, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ekonomik ve ailesel sorunlar ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçilmelidir. Böylece erken iyileşmeyi sağlamak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak, kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önlemek günümüzde artık olasıdır. Postoperatif ağrı diğer akut ağrılardan farklı olarak psikolojik faktörleri de içerir.

Akut ve kronik ağrının tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ), opioidler, parasetamol, metamizol ve antidepressanlar kullanılmaktadır (2,16-18). Postoperatif ağrıda yaygın uygulama, ağrının 48–72 saate kadar bir opioid ile kontrolü, daha sonra zayıf analjeziklerle geçirilmesidir. İntramüsküler (İM) uygulama: İntermittan intramüsküler uygulamalar, kanda sürekli ve sabit analjezik düzeyi sağlayamadığı için, etkin olamamaktadır. Isı düşüklüğü, perfüzyon bozukluğu, ilacın absorbsiyonunu azaltmaktadır. İntravenöz (İV) uygulama: Erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için en uygun yoldur. İnfüzyon pompası ile yapılacak sürekli infüzyon, özellikle fentanil veya alfentanil ile sürekli ve belirli bir kan düzeyi sağlayabilir. Ancak, hastalar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeni ile başlangıç dozunun ve infüzyon hızının her hasta için belirlenmesi zorunluluğu güçlük yaratmaktadır (7). Non-parenteral yol: Oral yol, ilk 24 saat için uygun değildir. Daha sonra yavaş çözünen morfin sülfat ve diğer zayıf opioidler kullanılabilir. Sublingual, bukkal, rektal, transdermal, inhaler, intranazal ve intraartiküler şekilde kullanılabilir (7). İntraartiküler (İA) uygulama: Uygulaması kolay, güvenli ve etkilidir. Bu tür yöntem ile yeterli analjezi, postoperatif 2.güne kadar uzamaktadır (28,29). Epidural ve intratekal yol: Bu yolla lokal anesteziden daha geniş bir alanda ve daha uzun süreli analjezi sağlanabilir (7).

7.POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) üç basamak ilkesine göre hafif ağrılarda non opioidler (NSAI, antipiretikler), orta şiddetteki ağrılarda NSAİİ'lere ek olarak zayıf opioidler, (kodein, tramodol), şiddetli ağrılarda ise ek olarak kuvvetli opioidler(morfin) verilir. Ayrıca tüm basamaklarda adjuvan ilaçlar eklenebilir (30). Basamak ilkesine göre analjezikler gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkiliye göre sıralanmışlardır. Üç ana grupta toplanırlar. Non opioidler (NSAI, antipiretikler), zayıf opioidler, (kodein, tramodol), kuvvetli opioidler (morfin). Non-opioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın, ağrının nedenine (somatik- visseral ağrıda) yönelik seçilip uygulandıklarında, ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek etki edebildikleri için pek çok ağrı sendromunda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliklerini artırabilirler. Parasetamol, aspirin, metamizol ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, hafif veya orta dereceli ameliyat sonrası ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte, yaygın şekilde kullanılan nonopioid analjeziklerdir (30).



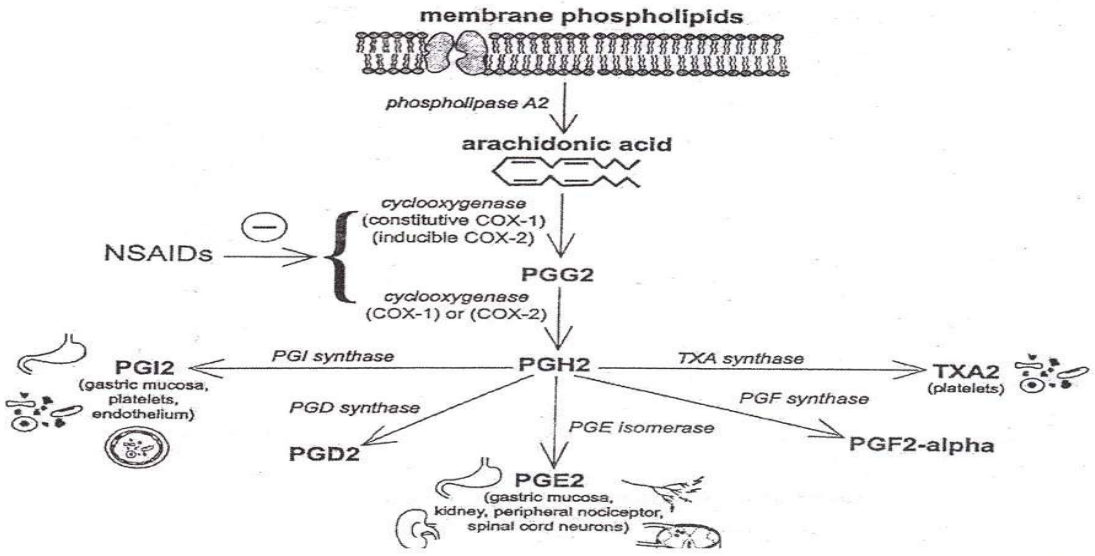
Şekil 6: Ağrı yollarına etki eden ajanlar ve etki yerleri (31) Z.Özçelik, Prim A, Uyar M. Postoperatif Analjezide Güncel Konular, anestezi.med.ege.edu.tr./sem/2009 /2 /25_poagk.ppt.

Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (Nsaii)

Tıpta ve romatizmal hastalıklarda çok sık kullanılan NSAİİ; antiinflamatuar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Bu ajanlar opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Ağrının kaynaklandığı periferik bölgelere etki ile analjezi oluşturduklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili analjezikler

adı da verilir. NSAİİ'ler, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu olgularda başarı ile uygulanmaktadır. Postpoperatif ağrının major komponenti olan viseral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir. NSAİİ'ın prototipi aspirin olup 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ, steroidlerin güçlü antiinflamatuar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra 1949'da fenilbutazonun bulunması ile kullanıma girmiştir. NSAİİ esas etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak gösterirler (32). Non-steroid analjezikler, kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapotik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. NSAİİ Etki Mekanizması:

1. PG sentezini azaltmak (Siklooksijenaz enzim inhibisyonu),
2. Lizozomal enzim salınımını azaltmak,
3. Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu,
4. Serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu,
5. Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak ve serotonin salınımını azaltmak,
6. Lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak,
7. İnflamatuar hücrelerin fonksiyonlarını, çoğalmalarını baskılamak,
8. Bazı antiinflamatuar proteoglikan sentezini azaltır, kıkırdak kaybını hızlandırır. Bazıları kıkırdak yıkımını artıran enzimleri inhibe ederler.



Şekil 7: NSAİ'ların etki yeri(33) Yüzbaşıoğlu Bektaş Y, Total abdominal histerektomi olgularında preemptif lornoksikam ve rofekoksibin çift kör yolla postoperatif morfin tüketimine etkisinin karşılaştırılması, 2005, www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A2 enzimi ile araşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler, Fosfolipaz-A2'yi inhibe ederek potent bir antiinflamatuar etki gösterirler. Araşidonik asitler siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür (PGE2, PGI2, TXA2). Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır. TXA2 trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI2 damar duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise inflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını aktive eder (32). Araşidonik asitler, Lipooksijenaz enzimi ile lökotrienlere dönüştürülür. Lipooksijenaz enzimi nötrofil, eozinofil, monosit, bazofil ve mast hücrelerinde bulunur.

COX-1 ve COX-2 Enzimleri

1991'de Simon ve arkadaşları COX enziminin 2 izoformunu (COX-1-COX-2) bulmuşlardır. COX-1 birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemostatik ve sitoprotektif prostanoidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİİ'larin yan etkilerinin bir çoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. COX-2 enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nörön hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce aktive edilir. Ancak beyin, böbrek, uterus ve hatta azda olsa GIS'de de yapısal olarak bulunmaktadırlar. Spesifik COX-2 inhibitörlerinde antitrombositer etki bulunmaz, çünkü TXA2'nin sentezinden COX-1 sorumludur. COX-1 enzimini COX-2'ye göre daha fazla inhibe eden klasik NSAİİ'in yan etkilerinin daha fazla olması aşikardır (32).

Siklooksijenazların iki değişik gen kodu 1991'de keşfedildikten sonra bunların tüm özellikleri ortaya çıkarılmıştır (COX-1 ve COX-2). Her iki enzim için seçici inhibitörler geliştirilmiştir. Bu enzimler, hücre membranından geçişi sağlayan hidrofobik oluk veya kanal oluştururlar. Araşidonik asit veya bir inhibitör bu oluğa

bağlanır. İlginç olarak COX-2 proteini COX-1'den biraz daha geniş kanal oluşturur ve buraya COX-2'nin seçici inhibitörü bağlanır. COX-1ve COX-2 genleri sırayla 9 ve 1 insan kromozomları üzerinde bulunur. COX-1 geni TATA kutusu içermezken COX-2 TATA kutusu içermekte olup nükleer faktör-KB (NF-KB), nükleer faktör interleukin-6 (NF-IL-6) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) yanıt elementine bağlanan protein (CREB) gibi birçok transkripsiyon faktörlerini bağlama kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla COX-2, inflamasyonda yer alan çeşitli mediatörlere regüle edilmektedir. Lipopolisakkarid, proinflamatuar sitokinler (interleukin-1β, tümor nekrotizan faktör(TNF)) ve büyüme faktörleri COX-2'yi indüklerken glukokortikoidler, interleukin-4, interleukin-13 ve antiinflamatuar sitokin olan interleukin-10 inhibe eder. Prostaglandin E2, COX-2'nin majör ürünüdür; çeşitli hücre tiplerinde bulunan cAMP-artırıcı kapasitesiyle COX-2'yi geri bildirim mekanizmayla regüle etmektedir. COX-2 ayrıca posttranskripsiyonal seviyede de regüle edilmektedir; kolon karsinogenezinde önemlidir.

Antipiretik etki analjeziklerin antinosiseptif inflamasyon bölgesinde ve santral sinir sisteminde prostaglandin yapımını inhibe etmelerinden kaynaklanır. Yıllarca antipiretik analjeziklerin esas etki mekanizmasının inflamasyon bölgesinde prostaglandin inhibisyonu yapmasından kaynaklandığına inanılmaktaydı. Prostaglandinler primer afferent C liflerini sensitize ve "sessiz nosiseptörleri" aktive ederek primer hiperaljeziyi oluşturur. Bu olayda prostaglandinlerin moleküler hedefi olarak tetrodotoksin- dirençli Na+ kanalları gösterilmektedir. Son zamanlarda, sekonder hiperaljezi ve allodiniye bağlı olarak gelişen periferik inflamasyona yanıt olarak omurilik arka kökte prostaglandinlerin oluştuğu bildirilmektedir. Moleküler mekanizma açık değildir; omurilikte glisinerjik inhibisyon ile prostaglandinlerin etkileşimi olabilir (32).

COX'ın aktif yeri hidrofobik kanalın son bölümüdür. Bu aktif yere NSAİİ'ler muhtelif şekilde etki ederler. Aspirin COX-1 ve COX-2'yi aktif yerlerinde asetilasyonla irreversibl olarak inaktive eder; araşidonik asidin buraya bağlanmasını bozar. Buna karşın, ibuprofen gibi reversibl kompetitif inhibitörler ile araşidonik asit COX'ın aktif yerine bağlanmak için yarışmaya girer. Flurbiprofen, indometasin gibi 3. sınıf NSAİ'lar COX-1 ve COX-2'nin yavaş, zaman bağımlı, reversibl inhibisyonunu gerçekleştirir. Aspirin yüksek dozlarda (>3g/gün) sadece ateş ve ağrıyı geçirmez inflamasyonu da engeller. Diğer NSAİ'larla birçok yönden farklılığı vardır.

Son zamanlarda COX-2 yi inhibe eden COX-1'i inhibe etmeyen ilaçlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Belki COX-2'nin tamamen inhibisyonundan ziyade optimum inhibisyon daha önemlidir. Böylece yapısal COX-2 ürünlerinin tamamen inhibisyonu engellenmiş olur.

NSAİİ Sınıflandırması (Kimyasal Yapılarına Göre) (32)

Salisilatlar:

-Asetil salisilat: Aspirin

-Nonasetil salisilatlar: Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salisilat, benarilat.

Asetik Asitler

-Indol Asetik Asitler: Indometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak.

-Fenilasetik Asitler (Aril asetik asitler): Diklofenak, fenklofenak, alklofenak.

-Pranokarboksilik Asitler: Etodolak.

Propiyonik Asitler: Ibuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, oxaprozin

Fenomatlar (Antranilik Asitler): Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit.

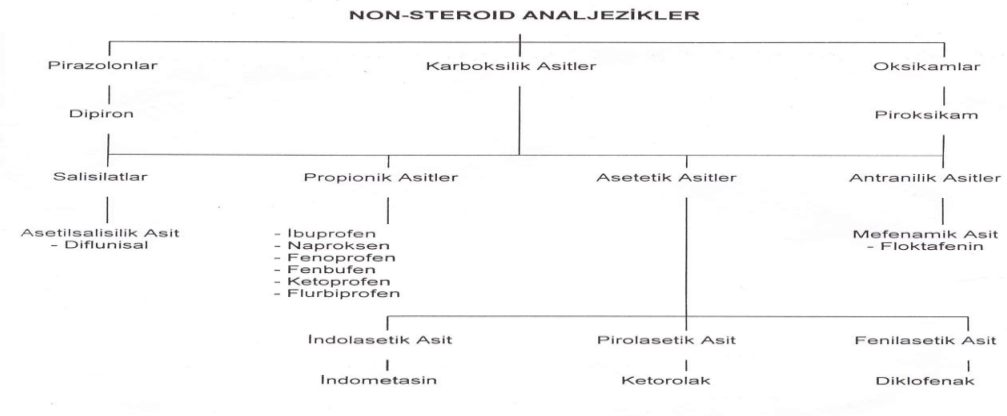
Heteroaril Asetik Türevleri: Ketorolak.

Enolik Asitler

-Oksikam Türevleri (Enolik asitler): Piroksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam.

-Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon.

Nonasidik Türevler: Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon.



Şekil 8: NSAİ ilaçlarının sınıflaması (33) Yüzbaşıoğlu Bektaş Y, Total abdominal histerektomi olgularında preemptif lornoksikam ve rofekoksibin çift kör yolla postoperatif morfin tüketimine etkisinin karşılaştırılması, 2005, www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

NSAİİ Kullanım Özellikleri (34)

1- Analjezik –antiinflamatuar özelliklerden hangisi daha çok isteniyorsa ona göre seçilir.

 Analjezik amaçla ise: Parasetamol, dipiron, ketorolak, etodolak, ibuprofen seçilir.

 Antiinflamatuar amaçla ise: Indometazin, tolmetin.

 Analjezik ve inflamatuar amaçla ise: Diklofenak, naproksen.

 Bu ilaçların çoğu düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflamatuar özellikleri ön plana çıkar.

 Parenteral ketorolak morfine eş analjezi sağlayabilir ancak gastropati riski, yaşlılarda sınırlı kullanımı ve 5 günden fazla verilmemesi dezavantajlarıdır.

 Dipiron antiinflamatuar etkiye sahip olmamakla birlikte aspirin ve parasetamole göre daha güçlü analjezik özellik taşırlar, ayrıca anti spazmotik özellikleri de vardır ancak agranülositoz riski önemli yan etkilerinden biridir. NSAİİ'ler trombositopeni, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombosit agregasyonunun azalması, kanama zamanında uzamaya yol açabilirler. Aspirin COX'ı geri dönüşümsüz olarak inhibe eder ve etkisi yeni trombositlerin sentezi ile 7-10 günde sonlanır. Diğer NSAİİ'ler geri dönüşümlü inhibisyona yol açarlar ve etkileri eliminasyonla sonlanır. NSAİİ'lere bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hafif artış görülebilir. Uzun süreli NSAİİ kulanımında karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi yararlı olabilir (34).

2- Plazma yarılanma ömrü uzun olanların kullanım kolaylığı olsa da yaşlılarda hepatik ve renal yetersizliği olanlarda birikme ve toksisite riski daha fazladir.

3- İlacın potensi , doz aralığı, yan etki profili,maliyeti önemlidir.

4- Hastaların yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, kullandığı diğer ilaçları önemlidir.

5- Hastaların tercihi, ekonomik gücü önemlidir.

6- Kombine kullanımdan, gereksiz yüksek doz ve uzun süre kullanımdan kaçınılmalıdır.

7- Rektal yolla kullanım oral yolla kullanıma göre daha az yan etkiye yol açar.

8- Akut olaylarda genelde kısa yarı ömürlüler, kronik olaylarda uzun yarı ömürlüler tercih edilir.

9- Bazı hastalıklarda bazı NSAİİ daha etkili olabilir; gut hastalığında indometazin, psödogutta ketoprofen, diklofenak tercihi gibi.

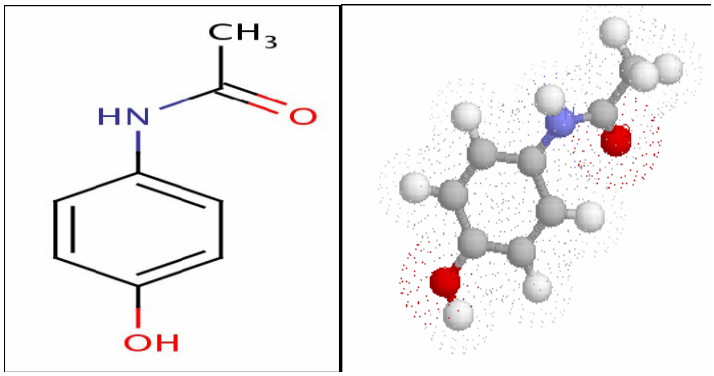
10-GİS sorunu olanlarda mümkünse analjezikler, COX2 spesifik inhibitörleri tercih edilir. Klasik NSAİİ verilecekse beraberinde misoprostol, H2-blokörleri verilmelidir. Astımlılarda aspirinden kaçınılmalıdır, diklofenak, ketoprofen verilebilir. Hipertansiyonlu hastalarda indometazinden kaçınılmalı, sulindak verilebilir. NSAİİ'ler, antihipertansif tedavileri güçleştirebilir ve konjestif kalp yetmezliğini artırabilirler.

11-Çocuklarda salisilatlar, ibuprofen, tolmetin ve naproksen kullanılabilmektedir. Viral hastalığı olan çocuklarda aspirin alınımı ile hepatosellüler yetmezlik ve yağlı dejenerasyon (Reye sendromu) gelişebilir. Terapötik dozlarda asetaminofen hepatik probleme yol açmazken yüksek dozlarda fulminan hepatite yol açabilir.

12-Yaşlılarda, gebelerde, çocuklarda, emzirenlerde, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve önemli ilaç etkileşimi olan ilaç kullananlarda NSAİİ kullanımı hala önemli sorunların başında gelmektedir. NSAİİ'lere bağlı olarak baş ağrısı, yorgunluk, konfüzyon, aseptik menenjit, epileptik nöbet, vertigo, tinnitus görülebilir. İleri yaştaki hastalar kognitif fonksiyon bozukluğu ve diğer santral sinir sistemi etkilerine karşı daha hassastırlar. Özellikle vazomotor rinit, nazal polip, astması olan hastalarda aspirine karşı hipersensitivite görülebilir. NSAİİ kullanımı ile kutanöz vaskülit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi pek çok kutanöz reaksiyon görülebilir. Ayrıca ürtiker, anjioödem, anaflaktoid veya anaflaktik reaksiyonlara neden olabilirler. NSAİİ'lerin ilaç etkileşimleri: NSAİ'ler oral antikoagülanlar, oral hipoglisemikler, sulfanilüre, fenitoin, varfarinin etkisini artırırlar. Digoksin ve aminoglikozitlerin düzeyini artırırlar, lityumun atılımını azaltırlar. Antiasitler NSAİ'lerin emilimini yavaşlatır, kafein emilim hızını artırır, barbitüratlar metabolik atılımını artırırlar.

PARASETAMOL

Gastrointestinal mukozayi tahriş etmediği ve trombositlerin etkisini ortadan kaldırmadığı için asetil salisilik aside üstünlük sağlamaktadır. Ancak, belirgin bir antiinflamatuar etkisi yoktur. Parasetamolün etki mekanizması prostaglandinleri santral bir mekanizma ile ortadan kaldırdığı şeklindedir. İ.V parasetamolün kimyasal yapısı; Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid' dir (Şekil 9). Moleküler formülü C8H9NO2, molekül ağırlığı 151.2 g/mol' dür.



Şekil 9: Parasetamolun Kimyasal Yapısı - Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid (32) Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji, 10.Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002:960-92.

Parasetamol; esas olarak MSS üzerinde santral COX inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla seratonerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (35). Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Enjektabl formunun varlığı farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5–10 dakika içinde gösterir. Maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4– 6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol NSAİİ'la tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (36). Yakın zaman önce beyin ve kalp gibi spesifik dokularda yüksek oranda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİİ gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3'ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (37). Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve

muhtemelen seratonerjik sistemlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (36).

Parasetamolün farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar sabittir. Parasetamolün 1 gr. 15 dakikalık i.v infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 μg/ml'dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Parasetamolün 1 gramının infüzyonunu takiben, 20.dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları'na göre asetaminofen 10-15 mg/kg 4 saatte bir uygulanabilir. Maksimum günlük doz: 60mg/kg /gündür ve orta şiddetteki olgularda kullanılabilir (38). Parasetamol normalde suda çözünen bir ilaç değildir, proparasetamol denilen bir ön ilaç vardır. Parasetamolun bir ester türevidir ve plazma esterazları ile reaksiyona girerek 20 dakika içinde tamamen parasetamola hidrolize olur. Toplamda 1 gram proparasetamol 0.5 gram parasetamol saglar. İntravenöz kullanım bu ilacı perioperatif kullanım için uygun bir hale getirmektedir (39).

Parasetamol başlıca iki yolla karaciğerde metabolize olur; Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir bölümü sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-Asetil benzokinona metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (40). Parasetamolün metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde glukronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'den daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'tir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5 – 2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda değişmez. Bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur (41).

Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (41). Tek başına kronik parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski taşımaz (42). NSAİİ'dan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. Page ve ark.(43) NSAİİ kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Bunun da NSAİİ'ın renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir (43). Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir (44). Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (45).

Ancak yine de parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4–6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır. Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Opioidlerin tersine parasetamol reseptörlere bağlanma yoluyla ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. İ.V parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (46).

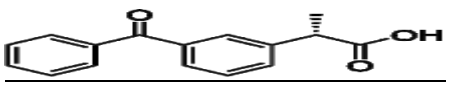
Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak hipotansiyon, hepatik transaminazlarda artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. İ.V parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvı da yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İ.V parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir (47). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve MSS'de yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin sonucudur. Oral parasetamol pek çok ameliyat sonrası ağrıda etkin ve iyi tolere

edilebilen bir ajandır. Ancak oral tedavilerin kullanımını öneren düzenlemeler, orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahi uygulamadan 1 – 2 gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir. İ.V bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif ağrı kontrolünde potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, etkin olduğu, daha uzun etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (47,48).

Parasetamolun intravenöz formu oral ve rektal formlarından çok sonra kullanıma geçmiştir ve bu nedenle hakkındaki bilimsel araştırma sayısı nispeten azdır. Yapılan bir biyoyararlanım çalısmasında 2 gramlık intravenöz formun 1 gram parasetamole eşit durumda ve güvenli olduğu gösterilmiştir (49). İntravenöz parasetamolun daha yüksek dozlarda da etkili ve güvenilir olduğu analjezik etkinliğinin devam ettiği halde yan etkilerde belirgin bir artış görülmediği ve toksik etkilerin gözlenmediği diş ameliyatlarında kullanımında gösterilmiştir (50). Parasetamolün tonsillektomi sonrası morfin kullanımını azalttığı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 3 gr dozun güvenilir olduğu gösterilmişse de önerilen doz 1 gr olarak belirtilmiştir (51).

Diflunisal, naproksen sodyum, meloksikam, asetaminofen, rofekoksib'in ayaktan diş cerrahisinde preemptif kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada her beş ajanın da preemptif olarak verildiğinde etkili postoperatif analjezi sağladığı ve yan etki profilinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ortalama VAS skorları her ajan için 3'ün altında olmuştur (52). Yapılan başka bir çalışmada da parasetamolün tek başına da başka NSAİİ'lerle de kombine olarak kullanıldığında da etkin olduğu gösterilmiştir (53).

DEKSKETOPROFEN



Şekil 10:Deksketoprofenin kimyasal yapısı (54) A. Menarini Pharma U.K. S.R.L. : menarini@mediinformation.co.uk.

(2S)-2-[3-(benzoyl)phenyl]propanoic acid

Formülü; C16H14O3 , molekül ağırlığı; 254,28056 g/mol

Deksketoprofen trometamol NSAİİ grubunda olan analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkili bir propionik asit derivesidir. S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propionik asit tuzu halinde bulunur. NSAİİ'ların etki mekanizması siklooksijenaz yolunun inhibisyonu aracılığıyla prostoglandin sentezini azaltmaktır. NSAİİ'lar; PGE1, PGE2, PGF2α , PGD2, prostasiklin PGI2, TxA2 ve TxB2 gibi prostaglandinlerin üretimini yapan siklik endoperoksidazların içindeki araşidonik asit dönüşümünün inhibisyonu yoluyla etki etmektedir. Deksketoprofen COX- 1 ve COX-2 aktivitesinin inhibitörüdür.

Klinik çalışmalar deksketoprofenin etkili analjezik aktivitesi olduğunu göstermiştir. Oral kullanımından 30 dakika sonra etkisini gösterdiği saptanmıştır. Bu analjezik etki 4 ile 6 saat sürmektedir. Distribisyonu ve yarılanma ömrü 0,35- 1,65 saattir. Diğer ilaçlar gibi % 99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Esas eliminasyon yolu glukoronid konjugasyonu takiben renal ekskresyon yoluyladır. İnsanlarda idrarda sadece S-(+) enantiomeri görülür. R-(-) enantiomerine insanlarda dönüşmemektedir. Farmakokinetik çoklu doz çalışmalarında birikici etkisi görülmemiştir. Yiyeceklerle beraber alındığında Cmax değeri azalır ve absorbsiyonu gecikir. Yemeklerden 30 dakika önce oral alınımı önerilmektedir. Hayvanlarda kronik toksisite çalışmalarında 3 mg/kg/gün dozunda gözlenen yan etki olmamıştır. Yüksek dozlarının doz bağımlı olarak gastrointestinal erozyon ve ülserlere yol açtığı görülmüştür. İnsanlarda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Çocuklar üzerinde yapılmış çalışma yoktur. Hafif –orta dereceli kas-iskelet ağrıları, dismenore ve diş ağrılarında analjezik olarak kullanılabilir. Ağrı şiddetine bağlı olarak gereken en düşük dozda kullanımı yan etkilerin görülmesini azaltmak açısından önemlidir. Ağrı semptomları geçtikten sonra uzun süre kullanılmamalıdır. Yaşlılarda, hepatik ve renal difonksiyonu olanlarda doz azaltılmalı ve yakından takip edilmelidir. Ciddi hepatik ve renal difonksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır (54).

Kontrendikasyonları: NSAİİ'lere aşırı duyarlılığı olanlarda, astım, GİS ülser ve kanaması, kronik dispepsi, kanama bozuklukları, Crohn, ülseratif kolit, ciddi kalp yetmezliği, ciddi renal ve hepatik bozukluklarda, hamilelikte ve emziren annelerde, çocuklarda kullanılmamalıdır. Diğer NSAİİ'lerden COX- 2 inhibitörleri ile beraber kullanılmamalıdır. GİS kanamasını önlemek için misoprostol veya proton pompa inhibitörleri gibi koruyucu ajanlarla beraber kullanılmalıdır. Oral kortikosteroidler, antikoagulanlar (warfarin), selektif serotonin-geri alım inhibitörleri veya anti-platelet ajanlarla (aspirin) beraber kullanıldığında kanamayı arttırıcı etkisi olabileceği

düşünülmeli ve koruyucu tedavi başlanmalıdır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi renal hastalıklara ve renal yetmezliğe, karaciğer enzimlerinde artışa neden olabilir. Böyle bir durumda ilaç hemen kesilmelidir (54).

Hipertansiyon ve kalp yetmezliği öyküsü olanlarda hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu da gelişebilir. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı renal fonksiyon bozukluğu,sıvı retansiyonu ve ödemle sonuçlanabilir. Diüretik kullanan ve hipovolemisi olan hastalarda nefrotoksisite riski artmıştır. Kalp hastalığı öyküsü olanlarda ve önceden kalp yetmezliği epizodları geçirenlerde kalp yetmezliğinin tetiklenme riski artmıştır. Bu hastalara özel dikkat gösterilmelidir. NSAİİ tedavisi ile birlikte ortaya çıkan ödem, sıvı retansiyonu, hafif veya orta derecede kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsü olan hastalarda monitorizasyon gereklidir. Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler yüksek dozda ve uzun süre bazı NSAİİ kullanımının arteriyel trombotik etki (MI veya inme) riskinde küçük bir artış olabileceğini ileri sürmektedir. Deksketoprofen trometamol için böyle bir riski ekarte eden yeterli veri yoktur (54).

Kontrolsüz HT'u olan, konjestif kalp yetmezliği, tanı almış iskemik kalp hastalığı, periferal arteriyel hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli karar verildikten sonra deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık için risk taşıyan hastalarda (HT, HL, DM, sigara içimi) da uzun dönem NSAİİ kullanımına başlamadan önce benzer şekilde dikkatli karar verilmelidir. Yaşlı hastalarda renal, kardiyovasküler ve hepatik fonksiyonlarda bozulma daha sık görülmektedir (55).

NSAİİ kullanımına bağlı olarak çok nadiren bazıları fatal olan exfoliatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlara hastaların yakalanma riski en çok tedavinin erken döneminde görülmektedir. Reaksiyonun başlangıcı vakaların çoğunda tedaviye başlamanın ilk ayı içinde olmaktadır. Cilt döküntüleri, mukozal lezyonlar veya diğer hipersensitivite bulguları görüldüğü anda ilaç kesilmelidir. Diğer NSAİİ'lerle beraber deksketoprofen trometamolün kullanımı kadınların fertilitesini bozabilir ve infertilite problemi olan veya araştırılan kadınlarda ilaç kesilmelidir (54).

Aşağıdaki reaksiyonlar NSAİİ kullanımına bağlı olarak genellikle görülmektedir:

Tavsiye edilmeyen ilaç kombinasyonları:

-Yüksek doz salisilat içeren (≥ 3 g/gün) diğer NSAİİ'ler ile birlikte deksketoprofen trometamol kullanılırsa sinerjistik etki ile gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttıracaktır.

-Antikoagülanlar: Deksketoprofen plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanarak ve platelet fonksiyonlarını inhibe ederek ve gastroduodenal mukozaya hasar vererek varfarin gibi antikoagülanların etkisini arttırabilir. Eğer bu kombinasyondan kaçınılamazsa yakın klinik gözlem ve laboratuar değerlerinin monitorizasyonu yapılmalıdır.

- Heparinler: Artmış hemoraji riski vardır. (platelet fonksiyonlarını inhibe ederek ve gastroduodenal mukozaya hasar vererek) Eğer bu kombinasyondan kaçınılamazsa yakın klinik gözlem ve laboratuar değerlerinin monitorizasyonu yapılmalıdır.

- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttırır.

- Lityum: NSAİİ'ler lityumun kan seviyelerini arttırıp renal toksisiteye neden olabilir. Deksketoprofene başlarken, kullanırken, ilacı keserken laboratuvar takibi gerekmektedir.

- Metotreksat 15 mg/hafta ve üzeri dozlarda NSAİİ'ler ile birlikte kullanıldığında renal klirensi azaltarak hematolojik toksisite riskini arttırır.

- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu ilaçların toksik etkileri artabilir.

Dikkat edilmesi gereken ilaç kombinasyonları:

- Diüretikler, ACE inhibitörleri ve angiotensin II receptor antagonistleri:

Deksketoprofen diüretiklerin ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Renal fonksiyonu kötü(dehidrate veya yaşlı) olan bazı hastalarda COX inhibitörü ile beraber ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistleri kullanılırsa reversible renal fonksiyon bozukluğu olabilir. Deksketoprofen ve diüretik kombine tedavisi alan hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalı ve renal fonksiyon tedavi başlangıcında monitorize edilmelidir.

-Metotreksat, 15 mg/haftadan az dozlarda NSAİİ'ler ile birlikte kullanıldığında renal klirensi azaltarak hematolojik toksisite riskini arttırır. Kan değerlerinin takibi haftalık olarak tedavinin ilk haftalarında yapılmalıdır. Yaşlılarda hafif bozulmuş renal fonksiyon görülme sürveyansı artmıştır.

- Pentoksifilin: Kanama riski artmıştır. Klinik monitorizasyon arttırılıp sık kanama takibi yapılması gerekmektedir.

- Zidovudin: NSAİİ tedavi başlandıktan bir hafta sonra artmış kırmızı hücre toksisitesine bağlı ciddi anemi gelişmektedir. Hemogram ve retikülosit miktarı NSAİİ tedaviye başlandıktan bir veya iki hafta sonra ölçülmelidir.

- Sulfonilüreler: NSAİİ'ler sülfonilürelerin plazma proteinlerinden ayrılmasını arttırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Dozu arttırılması gereken ilaçlar:

- Beta-blokerler: NSAİİ'ler prostaglandin sentezi inhibisyonu yolu ile beta-blokerlerin antihipertansif etkisini azaltabilirler.

- Siklosporin and takrolimus: NSAİİ'ler prostaglandin sentezi inhibisyonu yolu ile nefrotoksisiteye neden olabilirler. Kombine tedavi süresince renal fonksiyonlar ölçülmek zorundadır.

- Trombolitikler: Kanama riski artmıştır.

- Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin reuptake inhibitorleri (SSRI): Gİ kanama riski artmıştır.

- Probenesid: Renal tubular sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronokonjugasyona bağlı olarak dexketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir ve deksketoprofenin dozunu azaltmak gerekir.

- Kardiyak Glikozidler: NSAİİ'ler plazma glikozid konsantrasyonunu arttırabilirler.

- Mifepristone: Prostaglandin sentetaz inhibitörleri mifepristonun etkisini değiştirebilirler. NSAİİ'ler mifepristonun kullanımından sonra 8-12 gün içinde kullanılmamalıdırlar.

- Kinolon antibiyotikler: Hayvan çalışmalarında yüksek doz kinolonla kombine edilen NSAİİ'lerin konvülziyon gelişme riskini arttırdığı görülmüştür.

Hamilelik

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamilelikte embriyo/fetüs gelişiminde istenmeyen etkilere neden olabilir. Epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre düşük yapma ihtimali artmıştır ve erken hamilelik döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra kardiyak malformasyon ve gastroşizis riski artmıştır. Risk %1'den azdır ve %1,5'a kadar çıkabilmektedir. Risk doza ve kullanım süresine bağlı olarak artar. Hayvanlarda da implantasyon anomalilerine bağlı düşüğe ve embriyo-fetüs ölümlerine neden olmuştur. Prostaglandin sentez inhibitörleri organogenezis periyodunda kardiyak anomalileri de içeren çeşitli malformasyonların

insidansını arttırmıştır. Deksketoprofen trometamol ile yapılan hayvan çalışmalarında reprodüktif toksisiteye rastlanmamıştır (54). Gebeliğin birinci ve ikinci trimesteri boyunca deksketoprofen trometamol çok gerekli değilse kullanılmamalıdır. Eğer gebelik başlangıcında veya birinci ve ikinci trimesterde kullanılacak olursa doz azaltılmalıdır ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısaltılmalıdır (54).

Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste:

- kardiyopulmoner toksisite (premature duktus arteriosus kapanması ile birlikte ve pulmoner hipertansiyon);

- renal disfonksiyon, annede ve yenidoğanda, gebeliğin sonuna doğru oligo-hydroamniosis ile birlikte renal yetmezliğe ilerleyebilir;

- kanama zamanında uzamaya neden olabilir, anti-aggregan etki çok düşük dozlarda görülebilir.

- uterin kontraksiyonların inhibisyonu ile doğum eyleminde gecikme ve uzama görülebilir.

Deksketoprofen anne sütü içine salınmaktadır. Deksketoprofen baş dönmesi, uyuşukluk yapabildiğinden araba kullanmayı veya makine kullanabilmeyi hafif veya orta derecede etkileyebilmektedir. Deksketoprofen trometamole bağlı olabileceği klinik çalışmalarla rapor edilmiş yan etkiler organ sistemleri sınıflamasına ve sıklık sırasına göre aşağıdaki gibidir:

Yorgunluk, ağrı, asteni, rigor(kas katılığı), kırgınlık, ürtiker, akne, terlemede artış, sırt ağrısı, poliüri, menstrüel bozukluk, prostatik bozukluk, periferik ödem, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, nekrolizis (Lyell sendromu), anjionörotik ödem, fasial ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı, nefrit veya nefrotik sendrom gibi yan etkiler görülebilmektedir (54).

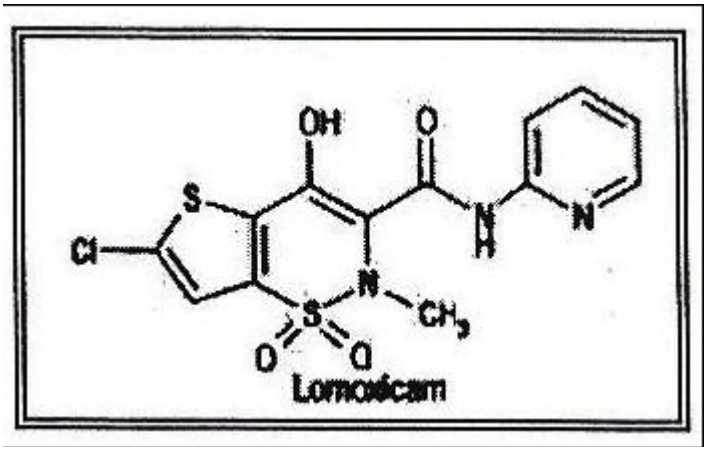
Gastrointestinal yan etkiler en sık görülen yan etkilerdir. Peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilmektedir. Mide bulantısı, kusma, diyare, mide gazı, kabızlık, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, koliti şiddetlendirme ve Crohn hastalığı ilaç kullanımını takiben rapor edilmiştir. Gastrit daha az sıklıkta görülmüştür. Ödem, HT ve kardiyak yetmezliğin NSAİİ tedavi ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (55).

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi aşağıdaki istenmeyen yan etkiler de görülebilir;

Sistemik lupus eritematozusu veya mikst konnektif doku hastalığı olanlarda aseptik menenjit; hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi venadiren agranulositozis ve medullar hipoplasi) görülebilir. Stevens Johnson Sendromunu ve Toksik Epidermal Nekrolizisi içeren büllöz reaksiyonlar çok nadiren görülebilir. Kazara veya aşırı doz ilaç alımı vakalarında hastanın klinik durumuna göre semptomatik tedavi acilen yapılmalıdır. Erişkin veya çocuklarda 5 mg/kg'dan fazla ilaç alımı varsa ilk bir saat içinde aktif kömür uygulanmalıdır. Deksketoprofen trometamol diyaliz ile de vucuttan uzaklaştırılabilir (54).

LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

Lornoksikamın farmokolojik açılımı: 6-kloro-4hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thieno(2,3e)-1,2-tiazine-3-karbaksamid-1,1-dioksid'dir (Şekil 19).



Şekil 11: Lornoksikamın kimyasal yapısı (32) Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji, 10.Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002:960-92.

Piroksikamla menşeili ve tenoksikama benzeyen yeni bir oksikam türevi olup analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliği olan bir NSAİİ'dir (56). Etki Şekli: Lornoksikam, diğer NSAİİ'de olduğu gibi siklooksijenazı baskılar, ancak 5-lipooksijenazı baskılayamaz (29). Siklooksijenaz 1 (COX-1) yolunun ürünleri gastroprotektif etkilidirler ve gastrik mukoza korumasında rol alırlar. Siklooksijenaz 2 (COX-2) yolunun ürünleri ise, ağrı ve inflamatuar yanıtta görev alır (56,57).

Farmakokinetik Özelliği: Lornoksikam oral alımdan 2,5 saat sonra en yüksek plazma volümüne ulaşır ve gıdalarla emilimi % 20 oranında azalır. Plazmada albümine bağlanır sinoviyal sıvı da dahil interstisiyel alanlara kolayca nüfuz eder. Karaciğerde metabolize edilir, hepatik sitokrom P450(2C9) izoenzimi ile oksidasyona uğrar, aktif olmayan 5-hidroksi-lornoksikam metabolitine dönüşür. Gastrointestinal (%51) ve renal (%42) yolla elimine olur. Diğer NSAİİ'den farklı olarak plazma eliminasyon yarı ömrü (t1/2β) çok kısa olup ortalama 3-5 saattir ve metaboliti olan 5-hidroksilinin ortalama yarı ömrü (t1/2 β) ise 11 saat olarak bulunmuştur. Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk halinde bile enterohepatik eliminasyonun artması nedeniyle pek fazla değişmez (28,29,56,57,58).

Farmakodinamik Özellikleri: Yapılan çalışmalarda lornoksikamın (16mg/gün), naproksen (1000 mg/gün)'e göre, daha az gastroduodenal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır. Lornoksikam (8 mg/gün), indometazin (100 mg/gün)'e göre daha az fekal kan kaybına yol açmıştır. Lornoksikam; 2 hafta süreyle günde iki kez 4 mg verildiğinde, serum pepsinojen 1 seviyeleri (gastrik mukozal durum endeksi) artmamıştır (26,36). Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalarda yapılan araştırmalarda, (≤ 16mg/gün, ≤ 3 hafta süreyle) lornoksikama bağlı nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (23,56).

Terapötik Etkinliği: Ratlarda İn vitro çalışmalarda lornoksikam PGD2'yi tenoksikamdan 100 kat daha fazla baskılar (57). İn vivo çalışmalarda ise farelerde araşidonik asite bağlı gelişen öldürücü olayları indometazin ve piroksikama göre daha güçlü baskıladığı gösterilmiştir (29). Akut sırt ağrısı olan hastalarda günde 2 kez 4 mg IV yoldan 5 gün verilen lornoksikamın plazma dynorfin ve β-endorfin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum lornoksikamın aynı zamanda endojen opioid salınımında rol aldığını göstermiştir (24). İnsan diş çekimi modelinde ve fareler üzerinde yapılan çalışmada tenoksikoma göre 10 kat daha fazla analjezi ve antiinflamatuar etki göstermiştir (57)

Akut Ağrı: İntravenöz yoldan verilen lornoksikamın (8 mg) pethidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol (50 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir (56,59,60). Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, oral alınan lornoksikam 8 mg; oral alınan ketorolok 10 mg, ibuprofen 400 mg, aspirin

(asetil salisilik asit) 650 mg kadar etkilidir (29,56,60). Akut siyatik ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan lornoksikam 8mg, plasebodan üstündür ve günde üç kez alınan diklofenak 50 mg ile karşılaştırılabilir düzeydedir (23,28,56).

Mandibular 3. molar dişin çekilmesi sonrası gözlenen ağrı insanlarda analjezik etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir ayıraç olarak kabul edilmiş olup; lornoksikam 16 mg ve 32 mg'ın analjezik etkinliğinin 4 mg'a göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer güçlü bir NSAİİ olan ketorolağın da etkinliğinin ve etkinlik süresinin lornoksikam 8 mg ve 16 mg arasında olduğu gösterilmiştir (61).

Kronik Ağrı: Kısa süreli(3 aya kadar) randomize çift kör araştırmalarda lornoksikamın etkinliğinin günde 2 kez 4 mg'dan günde 2 kez 8 mg' a kadar değişen dozda oral verilmesiyle, osteoartritte; diklofenakla, romatoid artritte; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spodilitte; indometazinle ve bel ağrısında diklofenak ve naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir. (29,62) Osteoartrit veya romatoid artrit hastalarında 1 yıl süreli yapılan araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin korunduğu görülmüştür. Günde 3 kez alınan lornoksikam 4 mg'ın da migren proflaksisinde plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (62).

Yan Etkileri: NSAİİ'lere bağlı yan etkiler daha çok GİS üzerine olup (dispepsi, bulantı, kusma) GİS ülserasyonu ve hemarojiye kadar değişebilmektedir. Bu etkiler NSAİİ' rin COX enzimini inhibe etmesi sonucu proinflamatuar ve gastroprotektif etkili prostaglandinleri inhibe etmesi nedeniyledir (62,63). Klinik sonuçlar artriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesi indometazinin tolerabilitesinden daha iyidir ve diklofenakın tolerabilitesine benzerdir. Postoperatif ağrısı olan hastalarda, Parenteral yoldan alınan lornoksikam, parenteral opioidlere göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (64).

NSAİİ'lere bağlı ödem, elektrolit bozuklukları, akut-kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Ancak asıl risk altında olan kişiler renal fonksiyonu bozuk olan hastalardır. Bu nefrotoksik etki NSAİİ'lerin renal prostoglandin sentezini önlemelerinden kaynaklanmaktadır. Lornoksikamın kısa etki süreli olması nedeniyle renal fonksiyonlar en az düzeyde etkilenir ve doz aralıklarında böbrek fonksiyonları kendini yenileme fırsatı bulabilmektedir. Hatta hafif orta derece renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dahi nefrotoksisitenin görülmediği bildirilmiştir (65).

NSAİİ'lerin bir diğer yan etkileri de hemostazis mekanizması üzerinedir. Tromboksan A2 ve prostaglandin endoperoksidazları etkileyip trombosit

agregasyonunu baskılayarak hemostaz ve koagülasyonu bozarlar. Ancak çalışmalar lornoksikam 8 mg/gün'ün hemostaz ve koagulasyonu bozmadığını göstermiştir (65).

İlaç Etkileşimleri: Lornoksikam, ranitidin ve antiasitlerle belirgin bir etkileşim göstermezken; simetidin, varfarin, sülfanilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla etkileşimi diğer NSAİ ilaçlar gibidir. Lornoksikamın hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemediği, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmediği görülmüştür. Nifedipin, dietilstilbesterol, klotrimazol, mikanazol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (56,66).

Renal fonksiyon bozukluğu olan ve varfarin, oral sülfanilüre, loop veya tiyazid diüretiği veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülan veya antiagreganlarla birlikte kullanımda kanama zamanını uzatabilirler.

Kontrendikasyonları: Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı allerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer veya ağır kalp yetmezliği olan hastalarda, hipovolemik veya dehidrate olan hastalarda, bilinen veya şüpheli intrakranial kanaması olan hastalarda kontrendikedir. Kooagulasyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (56,66).

Doz ve Kullanım Şekli: Artralji, lumbalji ve ankilozan spondilit tedavisi için günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır. Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg, 8 mg veya 16 mg tek doz, veya tekrarlayan dozlarda kullanılır. Günlük doz 16 mg'ı aşmamalıdır. Bazan 16mg/gün'lük dozun yetersiz olması halinde sadece bir gün için 24 mg/gün dozunda kullanılabilir. Oral, iv, im formları mevcuttur (56,60).

Opioidler:

Opioidler, yüzyıllardır anksiyeteyi gidermek ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. "Opioid", "narkotik analjezik", "narkotik anestetik" terimleri, spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Bu ilaçların çoğu, yalnızca intravenöz analjezik olarak değil, intravenöz anestetik olarak da kullanılır. Opioidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar.

Doğal opioidler:

1. Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain

2. Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

Yarı sentetik opioidler:

1.Eroin, Dihidromorfon / morfinon

2.Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opioidler:

1. Morfinan türevleri (levorfanol)

2. Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)

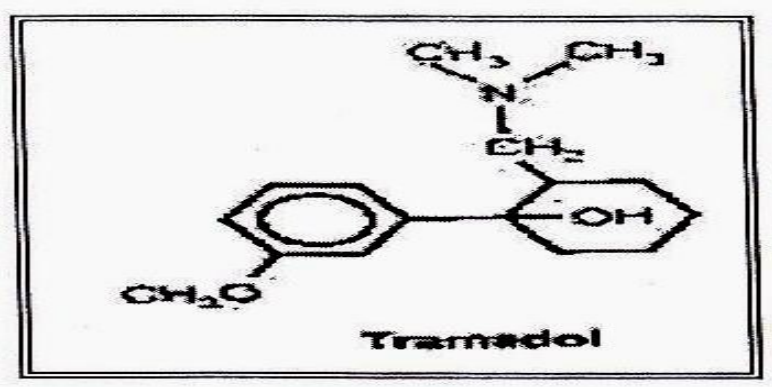
3. Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)

4. Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Opioidlerin etki mekanizması; yapıları, etki yerleri ve endojen SSS (santral sinir sistemi) peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opioid reseptörleri, SSS' deki birçok bölgede bulunur. En yüksek konsantrasyonda bulundukları yerler; ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır. İlaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar, reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik – antagonistik opioidler adı verilir. Parsiyel antagonist olarak nalorfin, nalbufin gibi ajanlar bilinmektedir. Morfin, bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder ve etkisi, reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür (10, 11).

TRAMADOL

Tramadol HCI, yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmokolojik açılımı: 1-(m–metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür (Şekil:10).



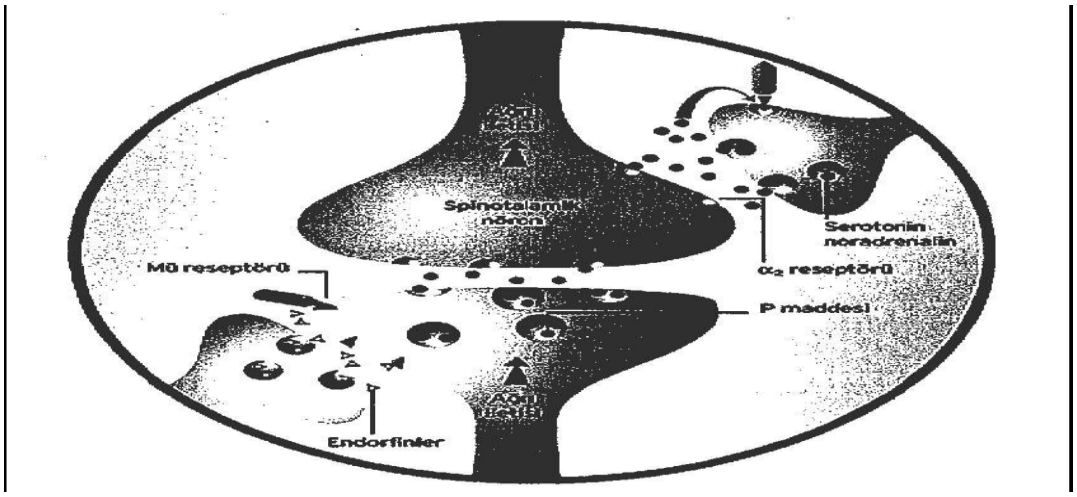
Şekil 12: Tramadolün kimyasal yapısı (67) Şitilci A.T. , Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi, 2008 www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

Farmakodinamiği: Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup μ reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre 6000 kez daha azdır (68). Metaboliti olan 0-desmetilin ise tramadole göre analjezik etkisi 2-4 kat daha fazla olup μ reseptörüne afinitesi de ise yine tramadole göre 4-200 kat daha fazladır (69). Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1-μ(mü) reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engeller.

2- Suprasipinal sinapslarda seratonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Tramadol mü, kappa, delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlansa da en fazla etkinliğini mü reseptörleri üzerinden göstermektedir(70). Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajlar sağlanmıştır (71). Naloksan ile tramadolün analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik, tramadolün morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile desteklenmektedir. Tramadol antitussif etkiye sahiptir. Morfin gibi solunum sistemini depresse etmez. Gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri daha azdır (71).



Şekil 13: Tramadolün etki mekanizması(67) Şitilci A.T. , Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi, 2008 www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

Farmakokinetiği: Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (%80). İki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Tramadol ve metaboliti metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6.3±1.4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16±0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, iv, im yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (7, 71,72).

Terapötik Etkinlik: Yapılan çalışmalarda tramadol orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etki göstermiştir. Ayrıca orta dereceli postoperatif ağrıda iv 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur (72). Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, hasta kontrollü analjezi cihazı ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilmektedir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında im, üreteral taş veya diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokard infarktüsü ve anstabil anjina ağrısı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır (69). Kronik ağrı tedavisinde ise kanser ağrıları olan visseral ağrıda, kemik ağrısında ve nöral ağrıda kullanılmaktadır. Kanser ağrısı dışında sırt ağrısı, eklem rahatsızlıklarında, nöropatik ağrıda, primer fibrozis ve osteitis deformansta kullanılabilmektedir (69).

Tolerabilite ve Yan Etkileri: Tramadolün oral ya da parenteral kullanımında en sık görülen yan etki; bulantı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme, kusma ve ağız kuruluğudur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır ve bu yan etkilerin en çok hızlı enjeksiyon sonrası görüldüğü bildirilmiştir (69). Tramadol yüksek doz kullanımında morfine göre yine daha az oranda solunum depresyonu yapmaktadır. Bu etkiler önerilen doz aralığında görülmemektedir. Endtidal karbondioksit basıncını veya tidal volümü etkilemez (73).

Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür. Fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları yüksek doz tramadol kullanan hastalarda bildirilmiştir (71). Dozaşımı ile ilgili en yaygın semptomlar letarji, bulantı, taşikardi, ajitasyon, nöbetler, koma, hipertansiyon ve solunum depresyonudur. Tramadol doz aşımı ile kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların % 50'sinde

sedasyon ve apne düzelmiştir (71). SSS'de ise en sık baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk hissi ve baş ağrısına neden olmaktadır. Yüksek oral veya iv doz sonrasında nöbet gelişebilmektedir. Ancak bu etki daha çok epilepsi, kafa travması, metabolik bozukluğu, alkol-ilaç bağımlılığı, SSS enfeksiyonu olan kişilerde tramadol kullanımında gözlenir. Kodein allerjisi olan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir (69).

İlaç Etkileşimi: Tramadol ile TCA, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (71). Kontrendikasyonları: İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, alkol, analjezikler, hipnotikler ve diğer psikotrop ilaçlar veya opioidler ile akut zehirlenmelerde, MAO inhibitörleri kullananlarda, opioid bağımlılığında, kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta, solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarda, intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (74).

Dozu ve Kullanım Şekli: Tramadolün, iv, im, oral, yavaş salınımlı tablet, damla ve rektal formları mevcuttur. Günde 4 defa 50-100 mg alınması yeterli olup yaşlılarda günlük maksimum doz 300 mg'dır. Yan etkileri açısından iv uygulamada yavaş enjeksiyonu önerilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg/kg dozunda kullanılabilmektedir (71,72).

8. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Ağrılı bir hasta ve analjezik uygulamaya uygun düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde ağrılı uyaran, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte, ortaya çıkan analjezik etki, yan etkiye göre talebini tekrarlamakta ya da ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşıp bu durumun idame edilmesine dayanır (75).HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranasal ya da transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nin intramüsküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (75). HKA ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Yine intravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. HKA, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi

sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilmektedir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır (75). İ.V HKA'de ; Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır.



Şekil 14: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (75) Yücel A, Erdine S, Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel TıpKitabevleri, 2002:144-51.

İV HKA'de temel değişkenler ;Yükleme dozu: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde (ASBÜ) titre edilir, MEAK tesbit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereksinilen miktarıdır.

Bolus doz: Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur. Kilitli kalma süresi: Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman dilimidir. Opioidlerde genelde 5-12 dakikadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir. İnfüzyon: Toplam opioid ihtiyacının %50 sinden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır) (75).

HKA endikasyonları:

Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek bilişsel düzeye sahip olması önemlidir (75).

HKA kontrendikasyonları:

- Hastanın kabul etmemesi

-Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler.

-Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar.

-Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)

-Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu

-Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı

-Şiddetli kronik obstriktif akciğer hastalığı

- Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir (75).

9. MULTİMODAL ANALJEZİ (DENGELİ ANALJEZİ)

Farklı mekanizmalı iki yöntemin kullanımı ile etkin analjezi ve azalmış yan etki sağlanır. Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara sahip birden fazla ilacın birlikte kullanımı ile aditif ve sinerjik etki yaratarak, her grup ilaçtan daha düşük dozlara gereksinim duyulması ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlanmasıdır. (76) Analjezik etkinliği artırmak, opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkileri azaltmak için, sezaryen operasyonlarında da multimodal analjezi önerilmektedir.(77) Bu amaçla özellikle opioid ile nonopioidlerin birlikte kullanımı oldukça yaygındır.(78,79) Postoperatif analjezi amacı ile hasta kontrollu analjezide kullanılan opioidlerin en korkulan yan etkisi solunum depresyonudur. Kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması, intestinal motiliteyi daha az etkilemesi ve postoperatif analjezide oldukça etkin olması nedeni ile hasta kontrollü analjezide tramadol yaygın olarak kullanılmaktadır.(67,80,81)

Yeni ağrı yönetiminde, nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir (82). Bu yaklaşımda, yüksek

dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimalize edilirken her bir ajanın analjezik etkinliğinden maksimal yararlanım sözkonusudur. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) periferik inflamasyonu, lokal anestezikler aferent sinir aktivitesini, opioidler ise santral ağrıyı module ederler. Postoperatif ağrı tedavisinde farmakolojik ajanlardan opioidler ve lokal anestezikler ana rolü üstlenirler.(82)

Genellikle NSAİİ'lar multimodal rejimlerde preemptif başlanıp postoperatif dönemde de sürdürülmektedir. NSAİİ'lar opioidlerle kombine uygulandığında iyi bir analjezi sağlar ve opioid koruyucu etkiye sahiptirler. Bu durumda opioidlere bağlı yan etkiler de (sedasyon, bulantı ve kusma, ileus, üriner retansiyon) azalır. Bir nonselektif NSAİİ olan ketorolak'ın epidural fentanil kullanımını % 40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu olgularda hareket sırasında ağrı daha az rapor edilmiş ve barsak fonksiyonlarında daha kısa sürede iyileşme saptanmıştır (83).

Daha iyi analjezik etki, opioid yan etkilerinin azaltılması, opioidlerin, NSAII'ların, lokal anesteziklerin beraber kullanımı ile ağrının modülasyonu sağlanarak yapılabilmektedir. Ağrı skorlarında azalma, opioid tüketiminde azalma, postoperatif bulantı-kusmada azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, kompleks rejyonel ağrı sendromu gelişiminde azalma gösterilmiştir (84,85). Akut ağrıyı azaltmayı amaçlayan multimodal analjezi stratejileri sadece hastalar için subjektif bir konfor sağlamaz, aynı zamanda kronik ağrıda sağlık bakım masraflarında azalma da dahil olmak üzere daha iyi postoperatif bakım sağlar (84,86,87).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde total abdominal histerektomi planlanan ASA I-II 105 olgu fakülte etik kurul ve hastaların onayı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Koagülasyon bozukluğu, GİS hastalığı, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, süt veren anneler çalışmaya alınmamıştır.

Olgular randomizasyon tablosuna göre deksketoprofen (grup 1), lornoksikam (grup 2), izotonik (grup 3) grupları olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ameliyat öncesi sistolik ve diastolik kan basınçları (SKB ve DKB), kalp atım hızları, vizüel ağrı skorları (VAS) (0-10 cm arasında: 0 cm: Hiç ağrının olmaması; 10 cm: Dayanılamayacak şiddette ağrının olması), sözel ağrı skorları (SAS) (0: Hiç ağrı yok; 1: Hafif; 2: Orta şiddette; 3: Şiddetli; 4: Dayanılmaz ağrı), sedasyon skorları (SS) (0: Sakin, koopere-oryante; 1: Uyuyor, glabella hafif vurmakla veya sesli komutla kolaylıkla koopere; 2: Uyuyor, glabellaya vurmakla veya yüksek sesli komutla zorlukla koopere) kaydedilmiştir. Genel anestezi altında operasyona alınan hastalara anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rokuronyum, 1mcg/kg fentanil ile yapıldıktan sonra, anestezi idamesinde %50 O_2-%50 N_2O ile %1,5 -2,5 sevofluran kullanıldı.

Ameliyat bitimine bir saat kala tüm hastalara 1000 mg parasetamol 15 dakikada intravenöz olarak infüzyon ile uygulandı. Cilt sütürlerine geçildiğinde 1. Gruba (n=35) 50 mg deksketoprofen, 2. Gruba (n=35) 8 mg lornoksikam, 3. Gruba (n=35) ise plasebo amaçlı izotonik NaCl 2 ml intravenöz olarak uygulanmıştır. Ameliyat sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızları, vizüel ağrı skorları, sözel ağrı skorları, sedasyon skorları 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48. Saatlerde kaydedildi.

Post anestezik bakım ünitesine alınan hastalara VAS 4 ve üzeri ise veya SAS 2 ve üzeri ise 1 mg/kg tramadol iv yavaş infüzyon olarak uygulandı. Hastaların postoperatif analjezik gereksinimini karşılamak amacıyla hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) 100 ml % 0,9 izotonik NaCl içerisine 1000 mg tramadol eklenerek, 8.3 mg/ml tramadol olacak şekilde hazırlandı ve 1 ml / 5 dakika kilitli kalma süresi ayarlandı. Hastalara ve yakınlarına HKA makinesinin kullanımı öğretildi. 24 saatlik tramadol kullanımı kaydedilerek, bulantı-kusma şikayeti olan hastalara 10 mg metoklopramid iv yapıldı. VAS 4 veya SAS 2 ve üzeri ise hastalara 0,5 mg/ kg

tramadol iv bolus ek analjezik olarak uygulandı. Bulantı, kusma, baş dönmesi, konstipasyon, mide ağrısı gibi yan etkiler ile preoperatif ve postoperatif BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, PT, APTT, İNR değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Yaş, kilo, SAS, VAS, SASH, VASH, SS, SKB, DKB, Nabız, Tramadol kullanımı ile ilgili grupların karşılaştırılması 'oneway anova' yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Postoperatif VAS skorlarının zaman içinde gruplarda gösterdiği değişimin incelenmesi için tekrarlayan ölçümlerde 'post hoc test' uygulanmış; ileri analiz için 'Tukey HSD' testi kullanılmıştır. Ek tedavi kullanımı, bulantı, kusma, baş dönmesi, konstipasyon, enjeksiyon ağrısı, mide ağrısı gibi yan etkiler 'kikare testi' kullanılarak değerlendirilmiştir. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Olguların yaş ve kilo ortalamaları açısından gruplar benzer olup, demografik özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

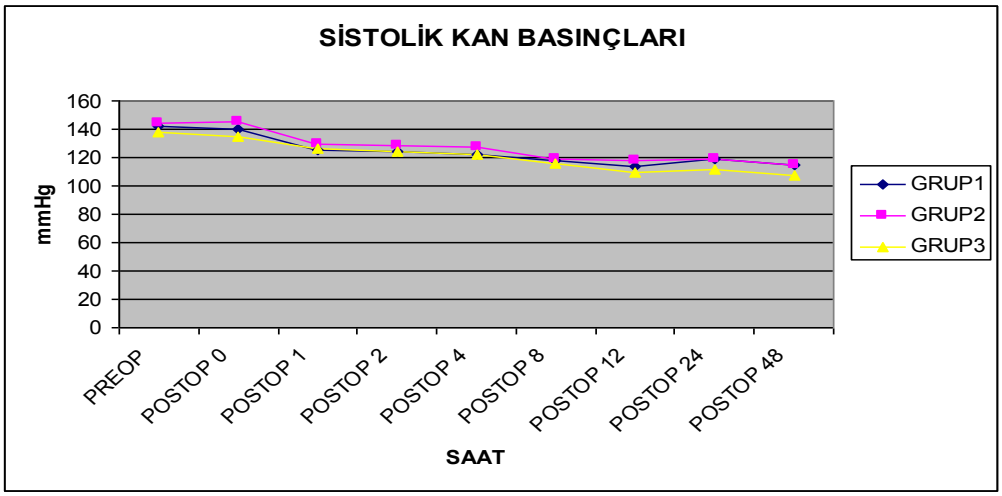
	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
Yaş	49,7±9,4	51,3±10,3	48,0±6,7	0,3
Kilo	75,0±12,9	75,4±16,1	74,5±12,4	1,0

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri (ortalama±standart sapma)

Operasyon öncesi ölçülen giriş sistolik ve diastolik kan basınçları sırasıyla Grup 1 için 141,8±21,9 ve 87,7±10,3 mmHg; Grup 2 için 144,4±16,7 ve 86,4±9,7 mmHg; Grup 3 için 138,1±25,5 ve 85,7±14,1 mmHg olarak bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (tablo 2-3). Postoperatif 0. Saat ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları sırasıyla Grup 1'de 139,9±17,3 ve 85,9±11,0 mmHg; Grup 2'de 145,3±19,5 ve 85,4±14,6 mmHg; Grup 3'te 135,1±24,8 ve 82,1±13,8 mmHg olarak ölçülmüştür. Bu değerler giriş değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (grafik 1-2). Postoperatif 1. Saatten itibaren SKB ve DKB tüm gruplarda hafif bir düşüş göstermiştir; Grup 1'de 124,8±20,1 ve73,9±10,1 mmHg; Grup 2'de 129,8±16,8 ve 73,7±9,7 mmHg; Grup 3'te 125,9±27,8 ve 72,9±10,8 mmHg yakın değerlerde devam etmiştir. Postoperatif 1-2-4-8-12-24-48. Saatlerdeki SKB ve DKB değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır(p>0.05) (grafik 1-2).

Tablo 2: Grupların sistolik kan basıncı(SKB) değişiklikleri(ortalama±standart sapma) (p>0.05) anlamlı fark saptanmadı

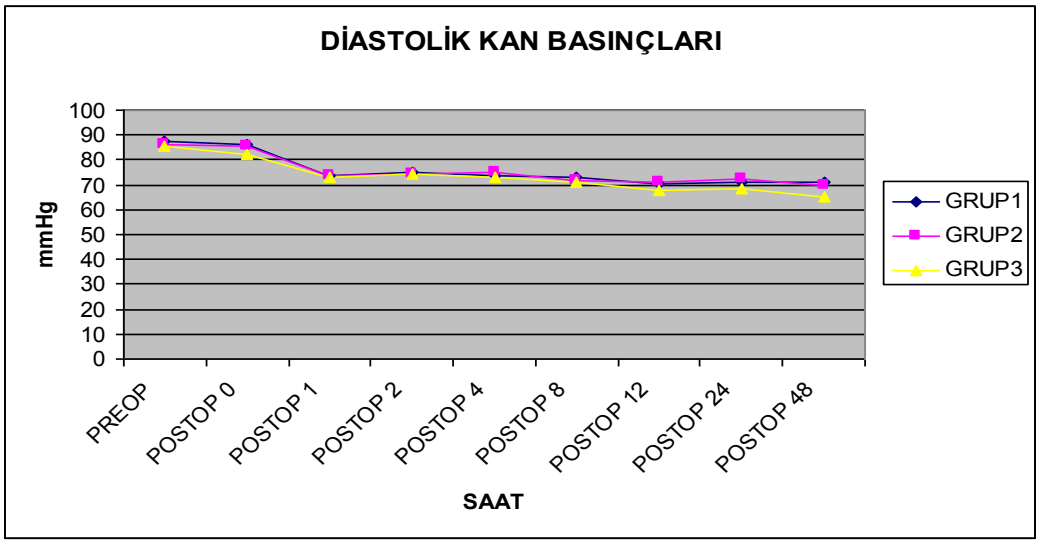
SKB	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
PREOP	141,8±21,9	144,4±16,7	138,1±25,5	0,5
POSTOP 0	139,9±17,3	145,3±19,5	135,1±24,8	0,1
POSTOP 1	124,8±20,1	129,8±16,8	125,9±27,8	0,6
POSTOP 2	124,7±17,7	128,8±17,7	124,6±21,7	0,6
POSTOP 4	122,4±16,9	127,6±17,0	122,0±21,2	0,4
POSTOP 8	118,3±14,3	119,3±12,0	116,0000±18,5	0,6
POSTOP 12	114,2±12,7	117,4±14,6	110,0±15,0	0,1
POSTOP 24	118,4±14,3	118,9±13,7	111,6±15,8	0,1
POSTOP 48	114,9±17,2	114,4±13,1	106,9±14,9	0,1



Grafik 1: Grupların SKB değişiklikleri

Tablo 3: Grupların diastolik kan basıncı(DKB) değişiklikleri(ortalama±standart sapma) (p>0.05) anlamlı fark saptanmadı .

DKB	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
PREOP	87,7±10,3	86,4±9,7	85,7±14,1	0,8
POSTOP 0	85,9±11,0	85,4±14,6	82,1±13,8	0,4
POSTOP 1	73,9±10,1	73,7±9,7	72,9±10,8	0,9
POSTOP 2	74,7±10,2	74,2±11,5	74,6±11,2	1,0
POSTOP 4	73,7±9,9	75,1±9,0	72,9±11,1	0,7
POSTOP 8	72,9±8,2	71,8±6,7	71,1±10,0	0,7
POSTOP 12	70,6±10,3	71,3±8,7	67,7±11,1	0,3
POSTOP 24	71,0±7,1	72,6±9,5	68,7±9,3	0,2
POSTOP 48	71,0±9,5	70,0±9,4	64,9±9,2	0,02

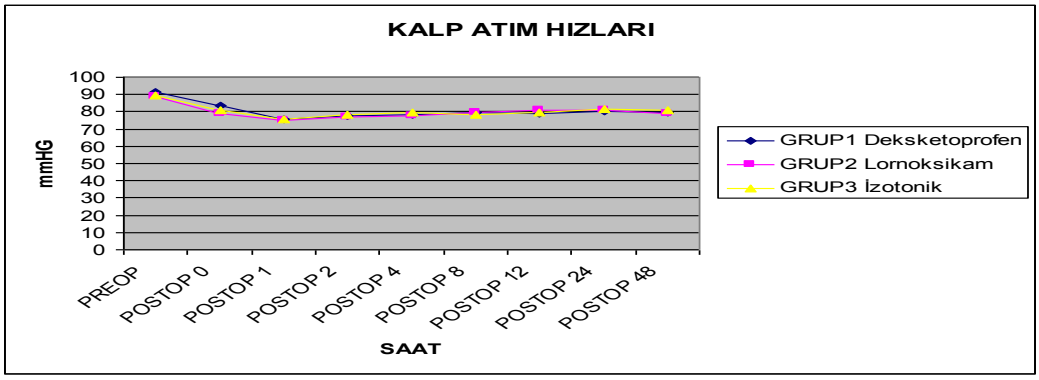


Grafik 2: Grupların diastolik kan basıncı(DKB) değişiklikleri

Gruplar arasında kalp atım hızları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05)(tablo 4). Preoperatif kalp atım hızları her üç grupta yüksek iken postoperatif dönemde azalmış ve benzer düzeylerde devam etmiştir (grafik 3).

Tablo 4: Grupların kalp atım hızı değişiklikleri(ortalama±standart sapma) (p>0.05) anlamlı fark saptanmadı.

Kalp Atım Hızı	GRUP1 Deksketoprofen	GRUP2 Lornoksikam	GRUP3 İzotonik	P
PREOP	91,3±14,2	89,0±13,3	89,5±14,1	0,8
POSTOP 0	83,4±12,7	79,1±15,2	81,0±12,7	0,4
POSTOP 1	75,9±10,1	75,3±11,5	75,4±10,1	1,0
POSTOP 2	77,4±11,1	76,7±11,2	78,2±10,2	0,8
POSTOP 4	78,3±9,1	77,4±11,7	79,8±12,5	0,7
POSTOP 8	79,5±7,1	79,5±8,2	78,4±8,7	0,8
POSTOP 12	79,0±8,6	80,8±9,2	79,9±7,9	0,7
POSTOP 24	80,4±6,3	81,1±9,9	81,6±8,4	0,8
POSTOP 48	79,7±8,1	79,2±8,6	80,8±7,8	0,7



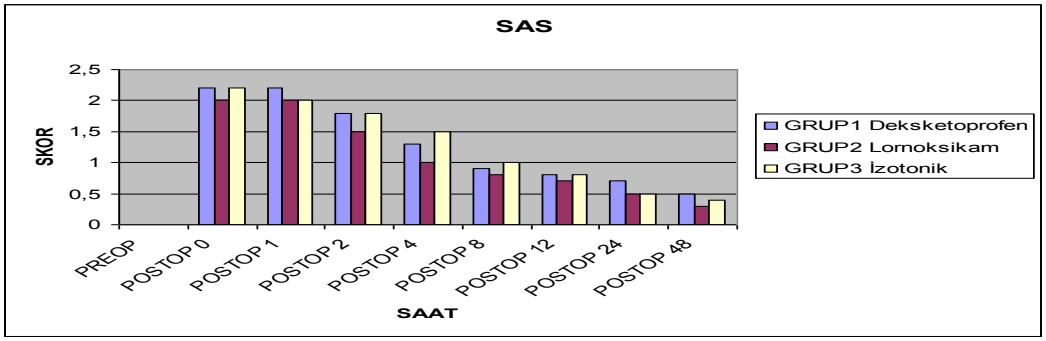
Grafik 3: Grupların kalp atım hızı değişiklikleri

Grupların SAS değerleri postoperatif 0. Saatte en yüksek olup tedavi ile 48. Saate kadar kademeli olarak düşmüştür.(Tablo 5) Postoperatif 0. Saatte Grup 1'de 2,2±1,7; Grup 2'de 2,0±1,0; Grup 3'te 2,2±1,0 (P=0,8) iken 48. Saatte Grup 1'de 0,5±0,7; Grup 2'de 0,3±0,6; Grup 3'te 0,4±0,5 (P=0,4) olmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0.05).(Grafik 4)

Tablo 5: Grupların SAS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

SAS	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
PREOP	0,0±0,2	0,0±0,0	0,0±0,2	0,6
POSTOP 0	2,2±1,7	2,0±1,0	2,2±1,0	0,8
POSTOP 1	2,2±1,5	2,0±0,5	2,0±0,7	0,7
POSTOP 2	1,8±1,3	1,5±0,6	1,8±0,8	0,3
POSTOP 4	1,3±1,0	1,0±0,7	1,5±0,7	0,1
POSTOP 8	0,9±0,8	0,8±0,5	1,0±0,7	0,3
POSTOP 12	0,8±0,7	0,7±0,6	0,8±0,7	0,7
POSTOP 24	0,7±0,8	0,5±0,6	0,5±0,6	0,3
POSTOP 48	0,5±0,7	0,3±0,6	0,4±0,5	0,4

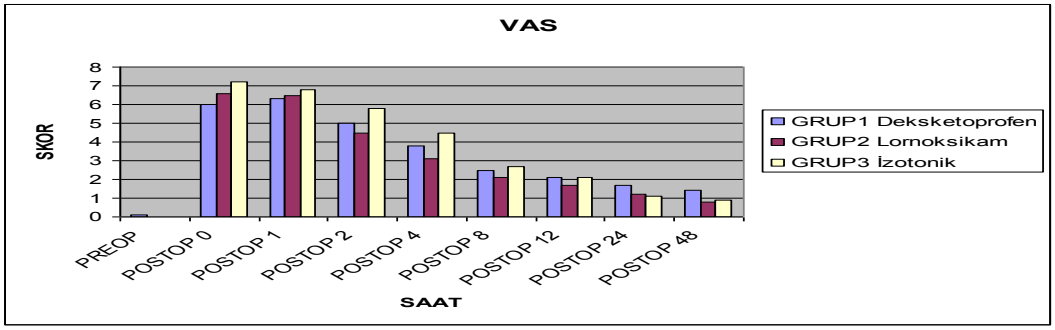
Grafik 4: Grupların SAS Değişiklikleri



Grupların VAS değerleri postoperatif 0. Saatte en yüksek olup tedavi ile 48. Saate kadar kademeli olarak düşmüştür.(Tablo 6) Postoperatif 0. Saatte Grup 1'de 6,0±3,6; Grup 2'de 6,6±3,3; Grup 3'te 7,2±3,4 (P=0,4) iken 48. Saatte Grup 1'de 1,4±2,3; Grup 2'de 0,8±1,5; Grup 3'te 0,9±1,3 (P=0,3) olmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0.05).(Grafik 5)

Tablo 6: Grupların VAS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

VAS	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
PREOP	0,1±0,3	0,0±0,0	0,0±0,2	0,6
POSTOP 0	6,0±3,6	6,6±3,3	7,2±3,4	0,4
POSTOP 1	6,3±2,7	6,5±2,1	6,8±2,5	0,7
POSTOP 2	5,0±2,7	4,5±1,6	5,8±2,4	0,1
POSTOP 4	3,8±2,6	3,1±2,0	4,5±2,3	0,1
POSTOP 8	2,5±2,4	2,1±1,5	2,7±1,7	0,3
POSTOP 12	2,1±2,2	1,7±1,5	2,1±1,9	0,6
POSTOP 24	1,7±2,2	1,2±1,3	1,1±1,4	0,3
POSTOP 48	1,4±2,3	0,8±1,5	0,9±1,3	0,3

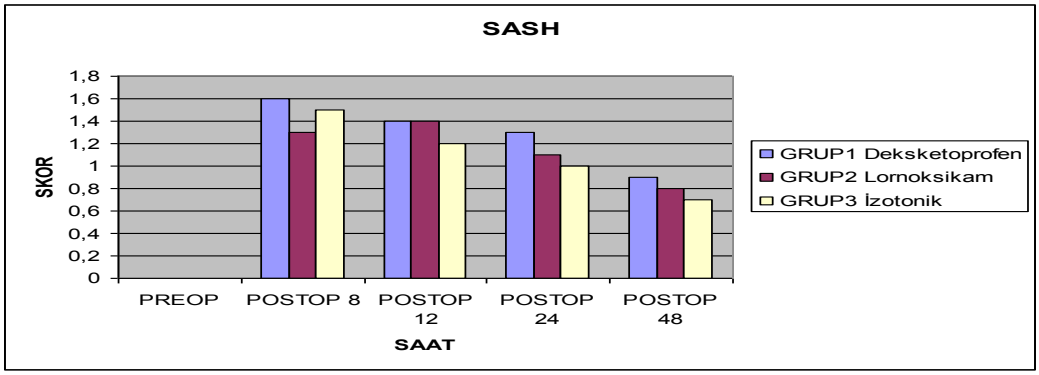


Grafik 5: Grupların VAS Değişiklikleri

Grupların SASH değerleri hastalar ilk ayağa kalktıklarında, ilk hareket etmeye başladıklarında yüksek iken tedavi ile 48. saate kadar kademeli olarak düşmüştür.(Tablo 7) Postoperatif 8. Saatte Grup 1'de 1,6±0,8; Grup 2'de 1,3±0,7; Grup 3'te 1,5±0,7 (P=0,2) iken 48. Saatte Grup 1'de 0,9±0,8; Grup 2'de 0,8±0,6; Grup 3'te 0,7±0,6 (P=0,5) olmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Grafik 6).

Tablo 7: Grupların SASH değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

SASH	GRUP1 Deksketoprofen	GRUP2 Lornoksikam	GRUP3 İzotonik	P
PREOP	0,0±0,2	0,0±0,0	0,0±0,2	0,6
POSTOP 8	1,6±0,8	1,3±0,7	1,5±0,7	0,2
POSTOP 12	1,4±0,6	1,4±0,6	1,2±0,5	0,2
POSTOP 24	1,3±0,7	1,1±0,7	1,0±0,5	0,2
POSTOP 48	0,9±0,8	0,8±0,6	0,7±0,6	0,5



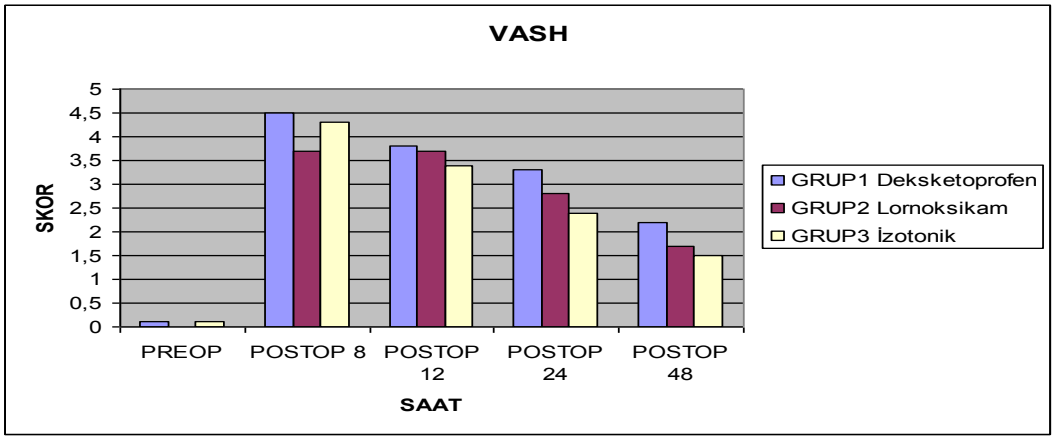
Grafik 6: Grupların SASH Değişiklikleri

Grupların VASH değerleri hastalar ilk ayağa kalktıklarında,ilk hareket etmeye başladıklarında yüksek iken tedavi ile 48. Saate kadar kademeli olarak düşmüştür.(Tablo 8) Postoperatif 8. Saatte Grup 1'de 4,5±2,4; Grup 2'de 3,7±1,8; Grup 3'te 4,3±2,3 (P=0,5) iken 48. Saatte Grup 1'de 2,2±2,1; Grup 2'de 1,7±1,4; Grup 3'te 1,5±1,3 (P=0,3) olmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Grafik 7).

Tablo 8: Grupların VASH değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

VASH	GRUP1 Deksketoprofen	GRUP2 Lornoksikam	GRUP3 İzotonik	P
PREOP	0,1±0,3	0,0±0,0	0,1±0,3	0,6
POSTOP 8	4,5±2,4	3,7±1,8	4,3±2,3	0,5
POSTOP 12	3,8±1,9	3,7±1,7	3,4±1,7	0,6
POSTOP 24	3,3±2,0	2,8±1,7	2,4±1,4	0,1
POSTOP 48	2,2±2,1	1,7±1,4	1,5±1,3	0,3

Anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

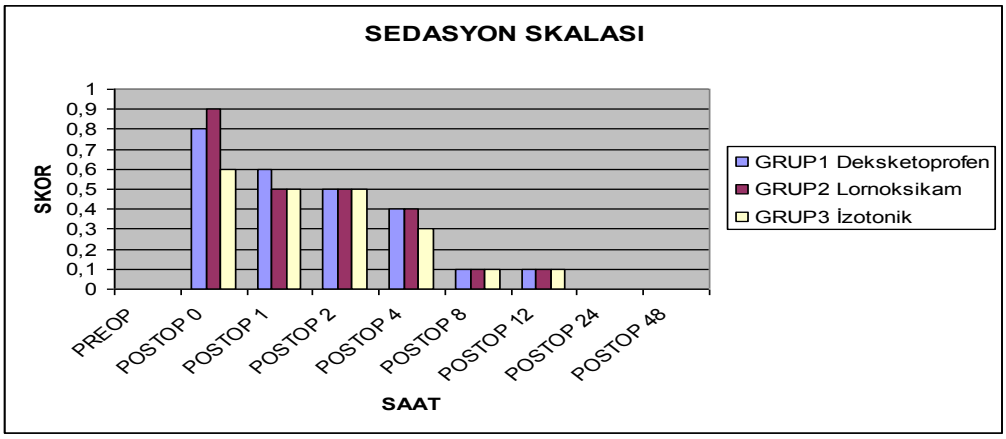


Grafik 7: Grupların VASH Değişiklikleri

Grupların sedasyon dereceleri benzer bulunmuştur.(Tablo 9) Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Grafik 8).

Tablo 9: Grupların SS değişiklikleri(ortalama±standart sapma)

SS	GRUP1 Deksketoprofen	GRUP2 Lornoksikam	GRUP3 İzotonik	P
PREOP	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	
POSTOP 0	0,8±0,7	0,9±0,7	0,6±0,6	0,2
POSTOP 1	0,6±0,7	0,5±0,6	0,5±0,5	0,5
POSTOP 2	0,5±0,5	0,5±0,5	0,5±0,6	0,7
POSTOP 4	0,4±0,5	0,4±0,5	0,3±0,5	0,7
POSTOP 8	0,1±0,4	0,1±0,3	0,1±0,3	0,8
POSTOP 12	0,1±0,4	0,1±0,3	0,1±0,4	0,9
POSTOP 24	0,0±0,2	0,0±0,2	0,0±0,2	0,8
POSTOP 48	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	



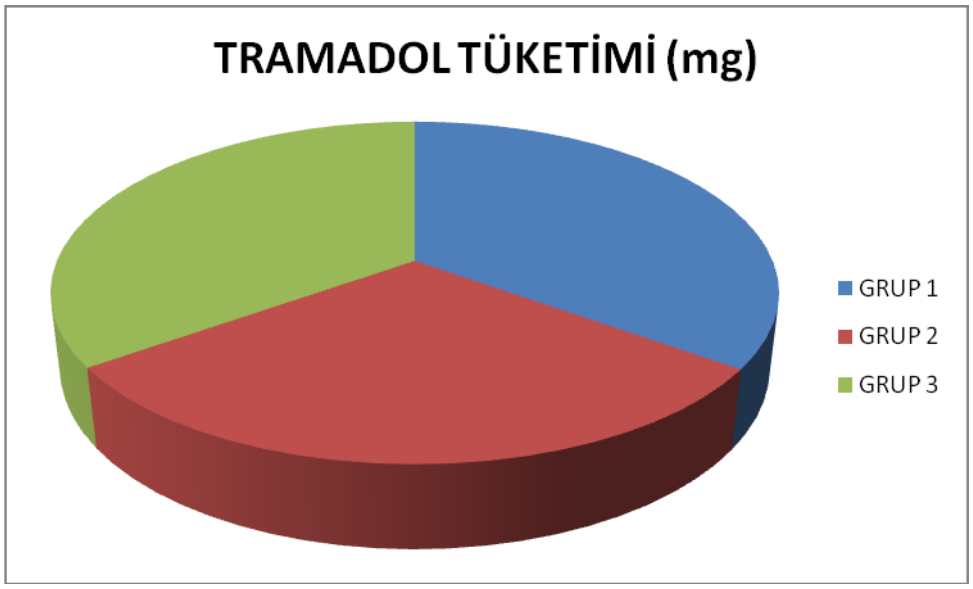
Grafik 8: Grupların Sedasyon Değişiklikleri

Grupların postoperatif dönemde kullandıkları toplam tramadol miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 10). Grup 1'de 507,4±231,8 mg; Grup 2'de 439,0±209,4 mg; Grup 3'te 505,3±163,8 mg; P=0,3 idi. Ancak Grup 2 (Lornoksikam)'de ilaç kullanımı diğer gruplara göre daha düşük bulundu (Grafik 9).

Tablo10: Grupların Tramadol Tüketimi (ortalama±standart sapma)

	TRAMADOL TÜKETİMİ (mg)	P
GRUP 1	507,4±231,8	0,3
GRUP 2	439,0±209,4	0,3
GRUP 3	505,3±163,8	0,3

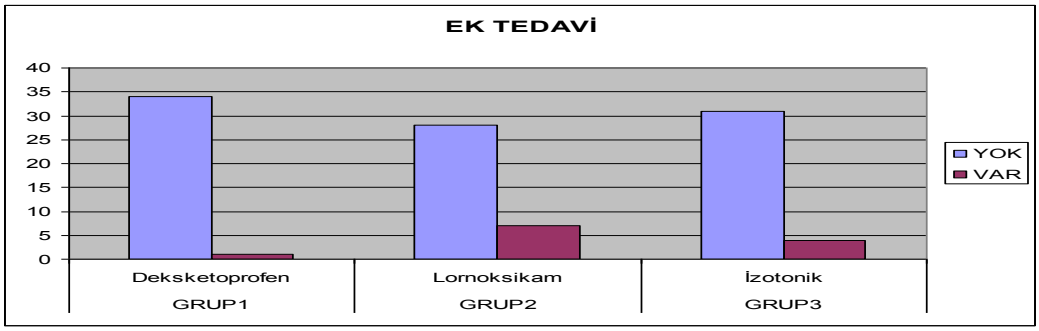
Grafik 9: Grupların Tramadol Tüketimi



Grupların postoperatif operasyondan ilk çıktıkları andaki tramadol ek tedavi ihtiyacı çok az olmuştur(Tablo 12) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p>0.05) (Grafik 11)

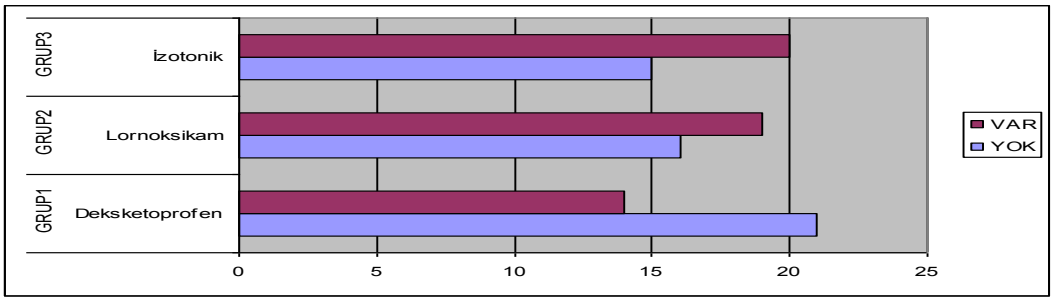
Tablo 11: Grupların Ek Tedavi İhtiyacı

EK TEDAVİ	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	P
YOK	34	28	31	0,1
VAR	1 (% 2,9)	7 (% 20,0)	4 (% 11,4)	

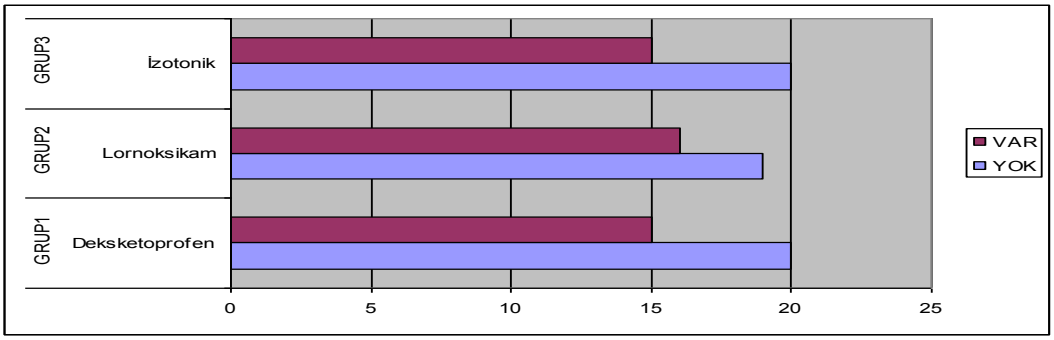


Grafik 10: Grupların Ek Tedavi İhtiyacı

Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı benzer bulunmuştur. Bulantı Grup 1'de %40; Grup 2'de %54,3; Grup 3'te %57,1 görülmüştür (Tablo 13). Kusma Grup 1'de %42,9; Grup 2'de %45,7; Grup 3'te %42,9 görülmüştür. Bu kadar yüksek oranlar hem cerrahinin büyüklüğüne hem de ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Baş dönmesi, kaşıntı, konstipasyon gibi diğer yan etkiler daha az görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 11: Gruplarda Bulantı Görülme Sıklığı



Grafik 12: Gruplarda Kusma Görülme Sıklığı

Tablo 12: Gruplarda Yan Etki Görülme Oranları

Yan Etki Görülme Oranları	GRUP1 (n=35) Deksketoprofen	GRUP2 (n=35) Lornoksikam	GRUP3 (n= 35) İzotonik	p
Bulantı	14 (%40,0)	19 (%54,3)	20 (%57,1)	0,3
Kusma	15 (% 42,9)	16 (%45,7)	15 (%42,9)	1,0
Baş Dönmesi	11 (% 31,4)	8 (% 22,9)	5 (% 14,3)	0,2
Enjeksiyon Ağrısı	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	0
Mide Ağrısı	1 (% 2,9)	0 (% 0)	0 (% 0)	0,4
Konstipasyon	2 (% 5,7)	5 (% 14,3)	2 (% 5,7)	0,3
Kaşıntı	0 (% 0)	1 (% 2,9)	0 (% 0)	0,4

($p>0.05$) anlamlı fark saptanmadı.

Preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Tablo 13: Grupların Laboratuvar değişiklikleri

Laboratuvar Değerleri	GRUP1 Deksketoprofen	GRUP2 Lornoksikam	GRUP3 İzotonik
Preop Ure	10,9±2,9	11,6±3,3	11,8±3,9
Postop Ure	7,1±2,2	8,5±2,4	9,2±7,1
Preop Kreatinin	0,7±02	0,7±02	0,7±02
Postop Kreatinin	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,4
Preop SGOT	26,8±13,3	23,8±7,0	23,0±6,5
Postop SGOT	26,2±10,3	25,7±11,9	25,2±7,0
Preop SGPT	22,8±9,5	22,5±10,8	21,3±10,4
Postop SGPT	18,9±8,4	17,6±6,0	17,8±7,0
Preop PT	12,4±1,3	12,4±1,1	12,3±1,0
Postop PT	13,2±1,5	13,5±1,0	13,4±1,1
Preop İNR	1,0±0,2	1,0±0,1	1,0±0,1
Postop İNR	1,0±0,2	1,1±0,1	1,0±0,1
Preop APTT	25,3±3,7	26,0±3,4	26,0±3,2
Postop APTT	27,4±9,2	26,8±3,0	26,6±2,4

($p>0.05$) anlamlı fark saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisinden mevcut memnuniyetsizlik kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Major abdominal, ortopedik ve torasik girişimlerden sonra, farklı analjeziklerin birlikte kullanılmaları ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve uygulanan daha düşük analjezik dozu ve de yan etki profilindeki farklılıklar nedeniyle, yan etkilerinin azaltılmasını amaçlayan dengeli analjezi yöntemi önerilmektedir. Bu amaçla Kehlet ve Dahl (88), üst batın ameliyatlarında HKA ile opioid ve NSAİİ kullanmışlar ve plasebo grubuna göre bu dengeli analjezi yönteminin morfin kullanımını % 20-35 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Dengeli analjezi teorisinde, sıklıkla morfin ile parasetamol gibi opioid ve non opioid analjezik kombinasyonu sonucu ağrı giderilmesi ve opioid azaltıcı etki değerlendirilerek test edilmiştir. Parasetamolün kombinasyon çalışmalarında, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir (89,90,91).

Binhas M. ve ark'nın (92) elektif redüksiyon mamoplastisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında; cerrahi bitiminde 1 saat önce uygulanan 2 gr. Propasetamol uygulamasının, erken postoperatif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi analjezi sağladığını ve morfin kullanımını azalttığını saptamışlardır. Hernandez-Palazon ve ark.'nın (93) spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine iv parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinlik ve yan etki insidansının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, parasetamolün morfin kullanımını azaltıcı etkisi % 46 olarak bulunmuştur. Toygar ve ark'nın (94) lomber disk hernisi operasyonu geçiren hastalarda HKA yöntemiyle morfin ve i.v parasetomol kullanılarak yaptıkları çalışmada; I. Gruba anestezi indüksiyonundan 15 dk. Önce, II. Gruba peroperatif i.v parasetamol ve III. Gruba serum fizyolojik uygulanmış, morfin tüketimi açısından değerlendirildiğinde 24 saat sonunda grup I ve II arasında anlamlı fark saptayamamışlardır. Ancak iv parasetamol kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre morfin tüketiminin anlamlı olarak azalmış olduğunu bulmuşlardır.

Postoperatif ağrının tedavisinde geleneksel olarak opioid analjezikler kullanılmaktadır. Ancak opioidlerin sedasyon, solunum depresyonu ve bulantı-kusma gibi istenmeyen yan etkileri nedeniyle ve son yıllarda gelişen teknolojiye bağlı olarak daha etkili sentetik NSAİ ilaçların bulunması ile ağrı tedavisinde NSAİ ilaçlar önem

kazanmaya başlamıştır. Bu grup ilaçlar arasında yeni NSAİ ilaçlardan olan lornoksikamın ve deksketoprofenin postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kıyaslandığında en iyi sonuç veren NSAİ ilaçlardan olduğu belirtilmektedir (61, 59, 95,96,97,98).

Ağrı kontrolünde etkinliği artırmaya yönelik çalışmalar ancak son 20 yıl içerisinde ideal opioidi aramayı bir kenara bırakıp optimal uygulama yöntemini bulmaya yönelmiştir. Geçmişi tarihsel çağlara dayanan ağrı tedavisinin hekim tarafından belirlenmesi ve uygulamanın hasta tarafından, kendisi gereksindiğinde gerçekleştirilmesi prensibi ile küçük i.v opioid dozları ile geleneksel yöntem ile elde edildiğinden daha düşük dozda daha etkin ağrı kontrolü sağlanmaktadır. HKA yöntemiyle ağrı düzeyine göre analjezik ilaç dozu titre edilebilmekte ve birçok merkezde güvenle kullanılmaktadır (99,100).

Biz de çalışmamızda eski bilgilerin ışığında yüksek derecede postoperatif ağrıya neden olan total abdominal histerektomilerde dengeli analjezi yöntemini uyguladık. Operasyonun bitimine bir saat kala 1 gr parasetamolü iv uygulayıp cilt sütürlerine geçildiği dönemde 1.Gruba deksketoprofen 50 mg, 2.Gruba lornoksikam 8 mg, 3.Gruba kontrol amaçlı serum fizyolojik 2 ml iv uygulayıp hastaların postoperatif tramadol gereksinimini azaltmayı ve NSAİİ'lardan hangisinin daha etkin olabileceğini araştırmayı ve postoperatif yan etki görülme olasılığını azaltmanın yanında, tramadolü HKA yöntemiyle uygulayıp ilacın dozunu hastanın ihtiyacına göre titre ederek gereksiz veya yetersiz analjezik kullanımını önlemeyi ve yan etki görülme olasılığını azaltmayı amaçladık.

Staunstrup ve ark.'nın (60) 76 hastada ön çapraz bağın artroskopik rekonstrüksiyonundan sonra tek doz lornoksikam 16 mg veya postoperatif dönemde tramadol 3x100 mg kullandıkları çalışmada; Lornoksikam grubunda %58 oranında ek analjezik gereksinimi olurken, tramadol grubunda ise %77 oranında olmuş. Staunstrup ve ark.'nın çalışmasında analjezi dozunun çok uzun olması lornoksikam dozunun daha yüksek olmasına ve cerrahinin tipine de bağlı olabilir.

Lornoksikam veya tramadolün preemptif etkinliklerinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır (60, 92, 101,102, 103). Trampitsch ve ark.'ları (101), jinekolojik operasyon yapılacak 66 hastada plasebo ve lornoksikam karşılaştırarak Grup I'e preoperatif, Grup II'ye operasyon bitiminden önce 24 saatte 24 mg/gün lornoksikamı 3 eşit doza bölerek vermişler ve Grup III'e operasyon öncesi ve sonrasında plasebo uygulamışlardır. Kontrol grubuna göre Grup I ve Grup II'de

anlamlı derecede azalmış ağrı değerleri tespit etmişler ve preemptif lornoksikam verilen grupta opioid ihtiyacını diğer gruplara göre anlamlı derecede az olduğunu saptamışlardır.

Özyılmaz ve ark. (102), mikrocerrahi yöntemiyle lomber diskektomi uygulanan 60 hastanın dahil edildiği çalışmalarında preoperatif verilen lornoksikam 8 mg'ı (preemptif grup), cilt kapatılırken verilen lornoksikam 8 mg (preventif grup) ve cilt kapatılırken plasebo uygulanan gruplarla karşılaştırmışlar ve preemptif verilen lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiğini ve postoperatif dönemde opioid tüketiminde azalmaya yol açtığını gözlemişlerdir. Thiengtong ve ark. (104), mikrocerrahi ile lomber diskektomi ve laminektomi geçiren 56 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, insizyon kapatma aşamasında 16 mg lornoksikam veya plasebo uygulamışlar ve postoperatif ilk 2 saat ağrıyı VRS ile takip etmişlerdir. Lornoksikam grubu ile plasebo grubu arasında ilk analjezik ihtiyaç zamanı arasında fark olmadığı gibi lornoksikam 16 mg'ın yetersiz analjezi sağladığını belirtmişlerdir.

Yeni bir NSAİİ olan deksketoprofenin de opioidlerle ve diğer NSAİİ'ler ile etkinlik, yan etki, güvenilirlik bakımından karşılaştırmalı çalışmaları yapılmıştır (95,96,99,100,105,106). Puig ve ark.'ları (95), jinekolojik abdominal cerrahi geçiren 340 hastaya postoperatif analjezi için im deksketoprofen 25 mg (74 kişi), deksketoprofen 50 mg (71 kişi), diklofenak 75 mg (68 kişi), plasebo (71 kişi) uygulamışlar ve postoperatif VAS, PİD, etkinlik, morfin ihtiyacı, uyku kalitesi ve sedasyon skorlarını karşılaştırmışlardır. Tüm aktif gruplar plasebodan daha iyi analjezi sağlamışlardır. Deksketoprofenin ağrı skorları diklofenaktan daha iyi bulunmuştur. Ancak morfin ihtiyacı deksketoprofen 50 mg ve diklofenak 75 mg alan gruplarda deksketoprofen 25 mg ve plaseboya göre daha az olmuştur. 201 hastada hafif ve orta derecede yan etkiler görülmüştür. Yan etki oluşturması bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Peat ve ark.'ları (96), genel anestezi altında ortopedik diz veya kalça cerrahisi geçiren 215 hastaya uyanmalarına 30 dakika kala ve postoperatif 6 saat sonra iv deksketoprofen 50 mg (73 kişi), tramadol 100 mg (73 kişi), plasebo (69 kişi) uygulamışlar ve postoperatif VAS, SS, saatlik morfin kullanımı ve HKA'ya ilk gereksinim zamanlarını karşılaştırmışlardır. Deksketoprofen ve tramadol gruplarının morfin gereksinimleri ve ağrı skorları benzer ve plaseboya göre daha iyi bulunmuştur. Zippel ve ark.'ları (105), genel anestezi altında ortopedik cerrahi geçiren 252 hastaya günde 3 kez iv infüzyon ile deksketoprofen 50 mg(125 kişi) ve

ketoprofen 100 mg (127 kişi) 2 gün uygulamışlar ve postoperatif ağrı skorlarını karşılaştırmışlardır. İki tedavi arasında VAS bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Hanna ve ark.'ları (107), GAA'da ortopedik cerrahi geçiren 172 hastaya: im deksketoprofen 50 mg (59 kişi); ketoprofen 100 mg (58 kişi) ve plasebo (55 kişi) uygulamışlar ve postoperatif VAS, SS, saatlik morfin kullanımı ve HKA'ya ilk gereksinim zamanlarını karşılaştırmışlardır. Deksketoprofen ve ketoprofen gruplarının morfin gereksinimleri plaseboya göre azalmış ve ağrı skorları tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Morfin kullanımları deksketoprofen grubunda 39,1 mg; ketoprofen grubunda 41,3 mg; plasebo grubunda 64,8 mg bulunmuştur. Schreiber ve ark.'ları (98) ve Zapata ve ark.'ları (97), artroskopi geçiren hastalara po deksketoprofen 50 mg ve tramadol 50 mg uygulayıp postoperatif VAS'lerini ve ek tedavi gereksinimlerini karşılaştırmışlardır. İki grup arasında VAS'ler ve ek tedavi gereksinimleri benzer bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

İoham ve ark.'ları (106), LAA'da kalça artroskopisi yapılan 30 hastaya perioperatif po günde 3 kez 3 gün deksketoprofen ve plasebo uygulayıp postoperatif morfin gereksinimlerini, ilk analjeziye ihtiyaç duyma zamanlarını ve yan etkileri karşılaştırmışlardır. Deksketoprofen grubunda (0,85 mg) plaseboya (6 mg) göre daha düşük doz morfin gereksinimi olduğu görülmüştür. Deksketoprofene bağlı her hangi bir yan etki görülmemiştir. Yan etkiler opioid kullanımına bağlanmıştır. Latarjet ve ark'ları (99), GAA'da kalça replasman cerrahisi geçiren 200 hastaya postoperatif analjezi amacıyla po günde 3 doz, 3 gün deksketoprofen 25 mg (N=100) ve paracetamol 500 mg+kodein 22,5 mg (N=100) uygulamışlar ve postoperatif HKA'da morfin ihtiyaçlarını, VAS'lerini ve yan etkileri karşılaştırmışlardır. Her iki grubun morfin gereksinimi, VAS'leri ve yan etki görülme oranları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Tuncer ve ark'ları (100), GAA'da TAH geçirecek 25 hastaya preoperatif 1 saat önce, postoperatif 8 ve 16. Saatlerde po deksketoprofen diğer gruba (25 kişi) ise plasebo vermişler ve bu iki grubun postoperatif HKA ile tramadol gereksinimlerini, ağrı skorlarını ve yan etki görülme oranlarını karşılaştırmışlardır. Deksketoprofen grubunda tramadol kullanımının, ağrı skorlarının plaseboya göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yan etki görülmesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tuncer ve ark'ları (108),

GAA'da TAH geçirecek 50 hastadan 25 hastaya preoperatif 1 saat önce, postoperatif 8 ve 16. Saatlerde iv deksketoprofen 50 mg diğer 25 hastaya ise plasebo vermişler ve bu iki grubun postoperatif HKA ile morfin gereksinimlerini, ağrı skorlarını ve yan etki görülme oranlarını karşılaştırmışlardır. Daha önce yapılan çalışmada deksketoprofen uygulanması, major cerrahi sonrası opioid ihtiyacını yaklaşık %40 azaltmıştır (100). Bu çalışmadaki veri temel alınarak, opioid kullanımında gruplar arasında %40 farklılık olacağı tahmin edilerek yapılan analiz sonucunda deksketoprofen grubunda morfin kullanımının, ağrı skorlarının plaseboya göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yan etki görülmesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Wordliczek ve ark.'ları (103), hemikolektomi yapılacak 90 hastaya indüksiyonda 100 mg tramadol veya periton kapatma aşamasında 100 mg tramadol veya postoperatif dönemde 100 mg tramadol uyguladıkları çalışmanın sonucunda; postoperatif tramadol verilen grupta total tramadol tüketimini diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) fazla saptamışlardır.

Çalışmamızda NSAİİ'leri cilt sütürlerine geçildiğinde uygulayarak postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmayı amaçladık. Ancak her üç grupta sonuçları benzer bulduk. Grupların postoperatif dönemde kullandıkları toplam tramadol miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10). Grup 1 (deksketoprofen)'de 507,4±231,8 mg; Grup 2 (Lornoksikam)'de 439,0±209,4 mg; Grup 3(serum fizyolojik)'te 505,3±163,8 mg; P=0,3 idi. Ancak Grup 2(Lornoksikam)'de ilaç kullanımı diğer gruplara göre daha düşük bulundu.

Çalışmamızda ilaçların analjezik etkinliğini değerlendirirken olguların VAS ve SAS değerlerini karşılaştırdığımızda; deksketoprofen alan hastaların postoperatif 0., 1. ve 2. saatlerde ağrı skorlarının lornoksikam grubuna ve plasebo grubuna göre benzer ölçüldüğünü, diğer zamanlardaki ölçümlerin de benzer olduğunu saptadık.

Postoperatif dönemde, ilaçların hemodinami üzerine etkisi değerlendirildi ve ağrı duyan hastalarda güvenilir bir gösterge olabileceği düşünülerek hastaların SKB (Sistolik kan basıncı), DKB (Diyastolik kan basıncı) ve KAH (Kalp atım hızı) ile ilgili ölçümler kaydedildi. Hastalarımızın hiçbirinde SKB, DKB ve KAH'da klinik olarak belirgin artış veya azalmalar görülmemiş, hastalarımızın hemodinamileri her üç grupta stabil seyretmiştir. Gruplar arasında hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tramadol kullanılarak yapılan çalışmaların bazıları, hemodinamik sorunların tramadolün yüksek dozda ve hızlı

verilmesiyle gelişebileceğini belirtmişlerdir (101). Çalışmamızda her üç hasta grubumuzda da hemodinaminin stabil seyretmesini; seçilen hastaların ASA I-II olmasına, ilaçlarımızın peroperatif kullanılmasına, yüksek dozda kullanılmaması ve yavaş verilmesine, hastalarda analjezi takibinin VAS≥3 olmasına izin vermeyecek sıklıkta yapılmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Opioidlerin sedasyon yapıcı etkileri nedeniyle, anestezik ajanların sedatif hipnotik etkilerine additif etki gösterdikleri, ya da tam tersi, tramadolün anestezik ajanların bu etkilerini antagonize ettiklerine dair görüşler öne sürülmüştür. Tramadolün midazolam, tiyopental, etomidat gibi hipnotiklerle kullanımı bifazik yanıt göstermekte, EEG fenomeni ve uyanıklığa sebep olduğu bilinmektedir (Tramadolün hem zayıf μ reseptör antagonisti hem de serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek retiküler aktivasyon merkezini (RAS) uyarabileceği ve uyanıklığa yol açabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır) (109).

Coetzee ve ark.'ları (109), abdominal cerrahi uygulanan 40 hastada insizyonu kapatma aşamasında 3 mg/kg tramadol veya 0. 2 mg/kg morfin kullanmışlardır. Her iki grubun da uyanma süreleri benzer bulunmuştur. Her iki grupta da P delesyon testinde hiçbir hasta başarı gösteremezken 30. Dakikada tramadol grubunda 5 hasta, morfin grubunda 4 hasta testi geçebilmiştir. Tramadolün EEG aktivasyonunda peroperatif dönemde uyanıklığa yakın olmadığı, ancak EEG amplitüdünde azalma, frekansında artma olduğu gözlenmiştir. Coetze ve ark.'ı tramadolün volatil anesteziklerin hipnotik etkilerini potansiyelize etmediği gibi, antagonize etmediğini de öne sürmüşlerdir. Çalışmalarında, tramadol grubunda psikomotor iyileşmenin morfin grubuna göre daha hızlı olduğu sonucunu almışlardır. Stamer ve Maier (110), jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 180 hastada iv PCA tekniğiyle morfin veya tramadol uyguladıkları çalışmalarında; uyuyan hastaların morfin kullananlarda daha fazla görüldüğünü, tramadol grubunda günlük maksimum 1000 mg kullanmasına rağmen böyle bir komplikasyon görülmediğini belirtmişlerdir. Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunumu depresse edici etkileri gelmektedir. Stamer ve Maier (110), jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 180 hastaya iv PCA tekniğiyle morfin veya tramadol kullanmışlar, morfin grubunda 2 hastada solunum depresyonu (SPO2 <80) saptamışlardır. Tramadol grubunda böyle bir komplikasyon gözlemediklerini belirtmişleridir. Stamer ve Maier'in sonuçları ve lornoksikam veya tramadolün kullandığı birçok çalışmanın

sonuçları (60, 103), lornoksikam veya tramadole bağlı solunum depresyonu olmadığı yönündedir.

Biz de çalışmamızda HKA' da tramadolü tercih ederek solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkileri en aza indirmeyi amaçladık ve hiçbir hastamızda ağır uyku, yoğun sedasyon, solunum depresyonu görülmemiştir. Sedasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Opioid kullanımına bağlı sıklıkla GİS'e ait yan etkiler özellikle de bulantı ve kusma görülebilmektedir Bulantı-kusma insidansı NSAİ ilaçlarda opioidlere göre biraz daha az olmaktadır. Ancak postoperatif dönemde görülen bulantı- kusmanın anestezik gazların artık etkisi ve cerrahi prosedürlerle ilişkili olduğu da bilinen bir gerçektir (109,110).

Coetzee ve ark.'nın (109) abdominal cerrahide tramadol veya morfinin preemptif kullanımın karşılaştırılmasında, Stamer ve Maier'in (110) jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası iv PCA tekniği ile morfin veya tramadol kullandıkları çalışmalarında morfin ve tramadolün bulantı-kusma insidanslarını benzer saptamışlardır. Straunstrup ve ark.'nın (60), ön çapraz bağın artoskopik rekonstrüksiyonu yapılan 76 hastada tramadol ve lornoksikamı karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda, bulantı-kusma insidansı lornoksikam grubundan daha az bulmuşlardır.

Elia ve ark.'nın(111)yaptığı bir meta-analizde multimodal analjezide tek doz NSAİİ'nin yeterli etki sağlamadığı, bu nedenle multipl doz NSAİİ'nin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Biz hastalarımıza perioperatif tek doz iv NSAİİ uyguladık ve plasebo grubuyla karşılaştırdık ve tek doz NSAİİ uygulamasının plasebo grubuyla kıyaslandığında majör cerrahide yetersiz kaldığını gördük. Multimodal analjezik uygulamasının preop, periop ve postop tekrarlar halinde yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Akut ve kronik ağrıda deksketoprofen kullanılan çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde, deksketoprofene bağlı gastrointestinal kanama, miyokard infarktüsü veya ölüm gibi ciddi yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir(55,112). Biz de çalışmamızda ciddi yan etkilerle karşılaşmadık ama hastaların % 30'unda bulantı, kusma, konstipasyon görülmüştür. Majör jinekolojik cerrahide HKA yaygın olarak kullanılmaktadır ve tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Aynı zamanda jinekolojik ve obstetrik cerrahide bulantı ve kusma görülme insidansı yüksektir.(113,114,115)

Çalışmamızda postoperatif dönemde her üç grupta da bulantı-kusma en sık görülen yan etkiler olmuştur. Her üç çalışma grubu arasında bulantı-kusma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır; deksketoprofen grubunda 35 hastada bulantı görülme oranı 14/35 iken lornoksikam grubundaki 35 hastada bu oran 19/35 oranında ve serum fizyolojik grubunda 35 hastada 20/35 oranında olmuştur. Deksketoprofen grubunda 35 hastada kusma görülme oranı 15/35 iken lornoksikam grubundaki 35 hastada bu oran 16/35 oranında ve serum fizyolojik grubunda 35 hastada 15/35 oranında olmuştur. Hastalarda bulantı-kusmanın daha çok postoperatif ilk saatlerde olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda her üç grupta gözlenen bulantı kusmanın opioid uygulamanın yanı sıra jinekolojik operasyonlarda postoperatif bulantı kusma insidansının daha fazla görülmesine bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Parasetamolün yapılan meta-analizlerde opioide bağlı yan etki insidansını etkilemediği gözlenmiştir. Bunun nedeninin opioid ilişkili yan etkilerinin çoğunun cerrahi strese bağlı nöral refleksler tarafından ya da anestezinin postoperatif devam eden etkisinden dolayı olduğu kanaatindeyiz.

NSAİ ilaç kullanımıyla karşılaşabileceğimiz en önemli komplikasyonlardan birisi de kanamadır. Peptik ulcus ve kanama riski olabilecek hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamızda peroperatif ve postoperatif dönemde hiçbir hastamızda kanama artışına ait bulguya rastlanmamıştır. Postoperatif VAS değerlendirmesi yapılırken, ağrısız, hafif sedatize hastaların bile ilk saatlerde daha yüksek bir VAS değeri söylediklerini tespit ettik. Ağrı subjektif bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Mümkün olduğunca hastayla yalnız başına iken görüşmek daha faydalı olacaktır. Hasta yakınlarının yanında iken hastalar bizi yanlış yönlendirebilmektedir. Bazı hastalar ise ortaya çıkabilecek yan etkilerin bilincinde olup korkarak daha az HKA kullanmışlardır. Bu nedenle VAS değerlendirmesinin bilişsel açıdan bazı hastalarımıza uygun olmadığı kanaatindeyiz.

6.SONUÇ

Total abdominal histerektomi gibi majör cerrahilerde postoperatif ağrı şiddeti çok yüksek olmaktadır. Geçmiş çalışmalarda yapılanlar göz önüne alınarak multimodal analjezi yöntemi kullanılıp hastaların postoperatif ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlarla karşılaşması azaltılabilmektedir. Postoperatif ağrı ile karşılaşılmadan önce yani ağrı hafızası oluşmadan önce ağrının preventif yöntemle durdurulması mümkün olabilecektir. Biz hastalarımıza perioperatif tek doz iki farklı çeşit iv NSAİİ uyguladık ve plasebo grubuyla karşılaştırdık ve tek doz NSAİİ uygulamasının plasebo grubuyla kıyaslandığında majör cerrahide yetersiz kaldığını gördük. Multimodal analjezik uygulamasının preop, periop ve postop tekrarlar halinde yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda 8 mg lornoksikamın 50 mg deksketoprofene göre tramadol ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalttığını gördük. NSAİİ'leri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif çoklu ve daha yüksek dozlarda uygulayarak hastaların postoperatif opioid ihtiyacını azaltabiliriz. Daha kaliteli analjezi ve daha düşük ağrı skorları elde edebiliriz. Yeni NSAİİ'ler ile yeterli doz çalışmaları, minimum yan etki ve maksimum güven aralığına dikkat edilerek yapılırsa daha iyi bir postoperatif analjezi sağlanabilecektir. Multimodal analjezide tek doz NSAİİ'nin yeterli etki sağlamadığı, bu nedenle multipl doz NSAİİ'nin kullanılması gerektiği kanatindeyiz. Bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1.Wilcox,L.S.,Konin,L.M.,Pokras,R.,Strauss,L.T.,Xia,Peterson,H.B.:Hysterec tomy in the United States,1988-1990.Obstet Gynecol,1994;83:549-555

2. Graves, E.J. :National hospital discharge survey: anual summery ,1990: vital and health statistics ,series 13 ,no 112.Hyattsville,Maryland :National Center for Health Statistics,1992

3. Erdine S.,Yücel A.: Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. Anestezi Dergisi 1993;39:1(2)

4. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tromadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg. Virginia , USA,1988.

5. Pasero C., Portenoy R.K., McCaffery M. Opioid analgesics.Pain : Clinical Manual, 2nd ed. St Louis: Mosby: 161-299,1999.

6. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization

7. Erdine S. (ed). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2007: 3-48.

8. Morgan G.E. Mikhail M.S. Ağrı tedavisi. In: Lüleci N. (çeviri editörü). Klinik anesteziyoloji. İstanbul, Nobel kitabevi; 2008: 359-412.

9. Erdine S: Ağrı Ağrı Mekanizmaları. Ağrı: İstanbul Nobel Kitabevi; 2002:20-29.

10. Ronald Melzack (Kanada) and Patrick D. Wall (İngiltere), Pain Mechanisms: Anew Theory," (Science: 150, 171- 179, 1965)

11. Kayhan Z. Ağrı Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004:922-954.

12. Moskovitz Goodman RR: Autoradiographic distrubition of mu1 and mu,and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptör deficient) mice brain 1985. Res. Vol 360 p108 – 129.

13. Bowsher D. Role of reticular formation in responses to noxious stimulation. Pain 1976; 2: 361 -78.

14. Woolf,C.J.:The central termination of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rut lumbal spinal cord .Journal of comperative neurology 1987,261:105-119.

15. Collins V.J. :Principles of Anesthesiology, Volum 1, 3..th Ed.,Lea and Febiger, Pennsylvannia ,70-728,1993.

16. Colman, R.W.:Surface-mediated defense reactions.The plasma contact activation system.J.Clin.invest.,1994;73,1249.

17. Murase K.,Ryu P.P.,Rondic M.;Substance P :Augments a persistant slow inward calcium sensitive current in voltage clamped spinal dorsal horn neurones of the rat.Brain Research 1996;265:369-376.

18. Hunt S.P.,Pini A.,Evon G.:İnduction of Clas-like protein spinal cord neurones following sensory stimulation.Nature 1997,328:632-634.

19. Nowak L.M.,MacDonald R.L.,Substance P.:Ionic basis for depolarizing responses of ouse spinal cord neurons in cell culture.Journal of Neuroscience 1992;2:1119-1128.

20. Cuthbertson D.P.:The metabolic response to injury and it is nutritional implications. Respospect and prospect. J. Par. Ent. Nutr.

21.Woolf C.J.:Excitatory aminoacids increase glycagon phosphorylase activity in the rat spinal cord.Neuroscience letters.1997;73:209-21.

22. Kelly DJ Ahmad M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anesth 2001; 48 (10): 1000- 1010.

23. Tigerstedt 1, Janhune L, Tammisto T,: Efficacy of diclofenac in a single prophlactic dose in post operative pain.Annais of Clinical Research 1987;19: 18-22.

24. Kulich W, Klein G. İnfluence of the non-steroidal anti-inflammatory drug lornoxicam i.v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorfin and β-endorfin (in German). Aktuel Rheumatol 1992: 17: 128-32.

25. Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR. Clinical Measurement of Pain,

Postoperative Pain Menagement ,New York,Churchill Livingstone Inc,1993:119- 30.

26. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve Ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, İzmir, Yeğül, Yapım Matbaacılık, 1993: 19-27.

27. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom 1995; 7:11-21.

28. Colguhoun AD, Feil d: Failure of rectal Diclofenac to augment opioid analgesia after cholecystectomy. Anaesthesia 1989; 44: 57-60.

29. Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with pacebo in the management of pain after total hip replacement. Br. J. Anaest. 1989; 163: 354-356.)

30. Çizmeci P, Babacan A. Analjezikler ve Analjezik Kullanım İlkeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji veReanimasyon Anabilim Dalı, AlgolojiBilim Dalı, Ankara

31.Z.Özçelik, Prim A, Uyar M. Postoperatif Analjezide Güncel Konular, anestezi.med.ege.edu.tr./sem/2009 /2 /25_poagk.ppt.

32. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji, 10.Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002:960-92.

33. Yüzbaşıoğlu Bektaş Y, Total abdominal histerektomi olgularında preemptif lornoksikam ve rofekoksibin çift kör yolla postoperatif morfin tüketimine etkisinin karşılaştırılması, 2005, www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

34**.** Cingi İ, Erol K, Özdemir M, Farmakoloji ders notları, 2.Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi,1996:262,73

35. Eroğlu L, Erdine S, Periferik analjezikler, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 490-92.

36. Carlsson KH, Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyron), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. British Journal of Anesthesia 1988; 32: 313-26.

37. Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. Drugs 2003; 63: 1-4.

38. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Mayıs 2006 (http:// www.tard.org.tr)

39. Ward B, Chir J Alexander-Williams M, Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics September Acute Pain 1999: Volume 2; 3

40. Cingi İ, Erol K, Özdemir M, Farmakoloji ders notları, 2.Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi,1996:262,73

41. Insel PA. Analgesic-antipiretic and antiinflamatory agents and drugs employd in the treatment of gout. In: Goodman and Gilmaneds. The pharmalogical basis of therapeutics, London, McGraw H.9th edition, 1996;617-57.

42. Blantz RC. Acetaminophen: acut and chronic effects on renal function. American Journal Kidney Disease 1996;28 (Suppl. I):53-6.

43. Page J, Henry D. Cornsumption of NSAID's and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med. 2000;160:777-84.

44. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesic. American Journal Therapeut 2000; 7(2):63-74.

45. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. American Journal Therapeut 2000; 7(2):143-47.

46. Lange MP, Irene JG, Payen-Champenois C, Ansgar SL. IV acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but beter local safety that its prodrug, paracetamol, for postoperative pain after third molar surgery. Anesth. Analg 2005;101:90-6.

47. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. European Journal of Clinical Pharmacology 1998;53: 321-24.

48. Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. Clin Drug Invest. 1997;14(6): 474-81.)

49. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2004: 42(1);50—57.

50. Juhl G.I., E. Norholt S.E., Tonnesen E., Hiesse-Provost O., Jensen T.S. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery Eur J Pain 2006: 10; 371–377

51. Sılvanto, M; Munsterhjelm, E; Savolaınen, S; Tıaınen, P; Nıemı, T.; Ylıkorkala, O.; Scheının, H.; Olkkola, K. T. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2007: 51(9);1147-1154

52. M. Sener et aL Comparison of Preemptive Analgesic Effects of a Single Dose ofNonopioid Analgesics for Pain Management After Ambulatory Surgery: A Prospective, Randomized, Single-Blind Study in Turkish Patients Curr Thera Res 2005: Vol 66, Number 6,

53. Remy C., Marret E., Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy Curr Opin in Anaesth, 2006: 19;562–565)

54.A. Menarini Pharma U.K. S.R.L. : menarini@mediinformation.co.uk.

55. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001;40(4):245-62.

56. Balfour JA, Fitton A, Barradel LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. Drugs 1996; 51 (4): 639-657.

57. Pruss TP, Stroussnig H, Radhofer-Welte et al. Overview of the pharmacologycal properties, pharmacokinetics and animal safety assesment of lornoxicam. Postgrad Med J 1990; 66 Suppl.4: S 18-21.

58. Van Der A. HE: A comperative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative painfollowing spinal surgery in patients with radicular synrome. Pharmacotherapeutica 1984; 4: 43-47.

59. Rosenow DE, Frans van Krieken. İntravenous Administration of Lornoxicam, a New NSAİ and Pethidine for postoperative pain. Clin. Drug. İnvest 1996: 11 (1); 11-19.

60. Henrik Straunstrup, Janne Ovesen. Efficacy and Tolerability of Lornoxicam versus Tramadol in Postoperative Pain. Journal of clinical Pharmacology, 1999; 39: 1-8.

61. Nohrholt SE, Sindet-Pederson S, Bugge C. Et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. J. Clin Pharmacol 1995; 35: 606-14.

62. Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwingh E: Pain relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. J. Clin. Phar. 1983; 1232: 37-43.

63. Ivey KJ. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug. İnduced gastric damage. Actions of therapeutic agents. Am J Med 1989; 86: 449-58.

64. Dianne RA, Campbelı RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B: Supression of postoperative pain hy preoperative administration of ibuprofen in

comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. J. Clin Pharmacol. 1983; 232: 37-43.

65. Warrington SJ, Levis Y. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. Postgrad Med J 1990; 66: Suppl. 4: S 35-40.

66. Owen H, Giavın RJ, Show NA. Ibuprofen in the mangement of post operative pain. British Journal Anaest. 1985; 61: 702-706.

67. Şitilci A.T. , Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi, 2008 www.istanbulsaglik.gov.tr / w/ tez/ anestezi

68. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. Drugs 1994; 47 (Suppl 1): 3-7.

69. Levis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54: 643-657.

70. Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflamatory drug. Indroprofen in post-episiotomic pain. Journal of İnternational medical Research. 1975; 3: 16-20.

71. Kayaalp Oğuz S. : Tıbbi Farmakoloji. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2. Baskı. 2007; S: 810.

72. Lee CR, Mc Tavish 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: 315-340.

73. M.D. Vickers and D. Paravicini. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiology. 1995; 12: 265-271.

74. Nightingale SL. İmportant new safety information for tramadol hydrochloride. JAMA 1996; 275: 1224.

75. Yücel A, Erdine S, Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel TıpKitabevleri, 2002:144-51.

76. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77(5):1048-56.

77. Elhakim M, Nafie M. I.v. tenoxicam for analgesia during caesarean section. Br J Anaesth 1995;74(6):643-6.

78. El-Tahan MR, Warda OM, Yasseen AM, Attallah MM, Matter MK. A randomized study of the effects of preoperative ketorolac on general anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth 2007;16(3):214-20.

79. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. Anesth Analg 2003;97(2):526-33.

80. Keskinbora K, Aydınlı I. An atypical opioid analgesic: tramadol. Agrı 2006;18(1):5-19.

81. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently conratif tribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992;260(1):275-85.

82. Sinatra RS. : Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. Journal of Pain and Symptom Management 2002; 24: No. 1S

83. Grass JA. : Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. Anesthesiology. 1993; 78: 642-8.

84. Reuben SS, J Bone Joint Surg Am 2007,89;1343

85. Kehlet H, Anesth 2005,102.1093 Acute pain 2004,2005

86. Reuben SS Anesth 2004;101,1215

87. Reuben SS Curr Pain Headache 2007;11;5

88. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesthsia Analgesia 1993; 77: 1048-56

89. Ferrante FM, VadeBonceur ,TR Analgesic in Development, Postoperative Pain Menagement, New York , Churchill Livingstone Inc., 1993; 641.

90. Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR, Clinical Measurement of Pain, Postoperative Pain Menagement, New York ,Churchill Livingstone Inc, 1993:119-30.

91. Türkoğlu M, Ağrının Tanımlanması ve Ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, İzmir Yeğül Yapım matbaacılık, ,1993: 19-27.

92. Binhas M, Decailliot F, Delclaux S. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumptation after elective reduction mammoplasty under remifentanil-based anesthesia: a randomized control trial. BMC Anesthesiology 2004; 4: 6.

93. Hernandez-Palazon J, Tortosa Jose A, Juan F. Martinez-Lage, and Domingo Perez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. Anaesthesia Analgesia 2001;92: 1473-76.

94. Toygar P, Gümüş H. İntravenöz Yolla Uygulanan Parasetamol'ün Lomber Disk Hernisi Operasyonu Geçirecek Hastalarda Preemptif Etkisi (uzmanlık tezi).Ankara 2007.

95. Puig et al. Multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of dexketoprofen trometamol (25 mg and 50 mg bid) versus diclofenac (75 mg bid) by the intramuscular route in the treatment of postoperative pain. Clinical trial report 2000

96. Peat S. Double blind, randomised, aralel group study of the safety, efficacy and influence on morphine usage of intravenous dexketoprofen trometamol (50 mg) in comparison to intravenous tramadol ((100 mg) or placebo in the relief of pain following orthopaedic surgery. Clinica trial report 2000

97. Zapata et al. Dexketoprofen vs tramadol: randomized double-blind trial in patients with postoperative pain. British J Clin Pharmacol 2000: 223 (abs 870).

98. Schreiber M. Comparison of efficacy and tolerability of oral administration of 25 mg dexketoprofen (trometamol) vs 50 mg tramadol in patients with post-operative pain. Clinical trial report 1998

99. Latarjet J. A comparative study on safety and efficacy of dexketoprofen trometamol versus paracetamol codeine (Dafalgan Codeine) in the treatment of moderate to severe pain in the post-operative follow-up of hip-replacement surgery. Clinical trial report 1998

100. Tuncer et al. Postoperatif ağrida deksketoprofen kullanimi. Agri 2006 18:3

101. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M et al. Preemptive randomized double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. Schmerz. 2003 Jan; 17 (1) :4-10.

102. Özyılmaz M.A. ,Ölmez G.: Lomber disk cerrahisinde preemptif lornoksikam'ın analjezik etkinliği. Anestezi Dergisi 2005; 13 (4): 258-262.

103. Wordliczec J, Banach M, Garlicki J et al. Influence of pre-or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. Pol. J. Pharmacol. , 2002; 54: 693-697.

104. Thienthong S., Jirarattanaphochai K.,: Treatment of pain after Spinal Surgery in the Recovery Room by Single Dose Lornoxicam: A Randomized, Double-blind, Placebo-contralled Trial. J Med Assoc Thai Vol. 87 No. 6 2004 (JUN) 650-655.

105. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery. Clin Drug Invest 2006 26: 517-528.

106. Ioham et al. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. Br J Anaesth 2002; 88: 520 526.

107. Hanna et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphinesparing effect of intramuscular dexketoprofen with ketoprofen or placebo after majo orthopaedic surgery. Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 126-133.

108. Tuncer S. , Reisli R. , Keçecioğlu M. ,Erol A. , The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy, Ağrı 2010;22(3):98-102

109. Coetzee, Loggerenberg: tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effect after abdominal histerectomy. British J. Anaesthesia 1998;81: 737-741.

110. Stamer UM, Maier C. et al. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo-and active drug-controlled study. Eur. J Anaest.1997; 14 (6): 646-654.

111. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 2005;103(6):1296-304.

112. Moore RA, Barden J. Systemic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC Clinical Pharmacology 2008;31: 1-11.

113. Kılıçaslan A, Tuncer S, Sezaryan cerrahisinde intravenöz parasetamolün postoperatif analjezi ve tramadol tüketimine etkisi, Ağrı 2010;22(1); 7-12

114. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol Suppl 1992;6:25-31.

115. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992;69(7 Suppl 1):20S-23S.