



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

**HASTA KONTROLLÜ TRAMADOL KULLANAN
HASTALARDA İNTRAVENÖZ DEKSKETOPROFEN
LORNOKSİKAM VE DİKLOFENAK SODYUM'UN
ANALJEZİ VE TRAMADOL TÜKETİMİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Refika KILIÇKAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ**

ADANA-2011



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

**HASTA KONTROLLÜ TRAMADOL KULLANAN
HASTALARDA İNTRAVENÖZ DEKSKETOPROFEN
LORNOKSİKAM VE DİKLOFENAK SODYUM’UN
ANALJEZİ VE TRAMADOL TÜKETİMİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Refika KILIÇKAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından
TF2010LTP36 numaralı proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, asistanlık eğitim sürecindeki emekleri, sabrı, ilgisi ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği sonsuz destek için değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, deneyimlerini benimle paylaşan ve yardımcı olan, eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Tayfun Güler'e, Prof. Dr. Hayri Özbek'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Doç. Dr. Yasemin Güneş'e, Doç. Dr. Murat Gündüz'e, hasta ne durumda olursa olsun bir insan olduğunu öğrettikleri, bilginin gücünü gösterdikleri, daha etkin olarak mesleğimizi yapmamız için verdikleri emeklerden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca Cerrahi Bilimlerde görevli öğretim üyeleri hocalarıma, yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Mediha Türktan'a ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

İyi ve kötü zamanları paylaştığım, çalışmayı onlarla daha çok sevdiğim, birlikte geçirdiğimiz güzel zamanlar ve yardımları için tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, destek ve arkadaşlıkları için ameliyathane anestezi teknisyeni arkadaşlarıma, Algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalları'nda görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma tez çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim. İstatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr. İlker ÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Canım kızım Şebnem'e ona zaman ayıramadığım zamanlarda beni anlamaya çalıştığı ve varlığı bana mutluluk verdiği için teşekkür ederim. Benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet'e, varlık sebebim sevgili anne babama bana sağladıkları imkanlar ve destekleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	VIII
ABSTRACT - KEYWORDS.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	3
2.2.1. Akut Ağrı	4
2.2.1.1. Yüzeysel Ağrı.....	4
2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı.....	4
2.2.1.3. Visseral Ağrı	4
2.2.2. Kronik Ağrı.....	5
2.3. Postoperatif Ağrı.....	5
2.3.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi.....	6
2.3.1.1. Psikolojik Yanıt	6
2.3.1.2. Solunum Sistemi	6
2.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem	6
2.3.1.4. Gastrointestinal ve Genitoüriner Sistem	7
2.3.1.5. Hematolojik Etkileri	7
2.3.1.6. Genel Stres Yanıt	7
2.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi	7
2.4.1. Hasta Kontrollü Analjezi	8
2.4.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar	9
2.4.2. İntermittant İntramüsküler Enjeksiyon	10
2.4.3. İntravenöz Analjezik Uygulaması	10
2.4.4. Subkütan Uygulama.....	10
2.4.5. Oral Uygulama.....	10
2.4.6. Rektal Uygulama	11
2.4.7. Dil Altı Uygulama	11
2.4.8. Oral Transmukozal Uygulama.....	11
2.4.9. İntranazal Uygulama.....	11
2.4.10. Transdermal Uygulama.....	11
2.4.11. Epidural Uygulama	12
2.4.12. Spinal Analjezi.....	12
2.4.13. Periferik Sinir Bloğu	12
2.4.14. Yara İnfiltrasyonu	12
2.4.15. Kaudal Blok	12
2.4.16. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu	13
2.4.17. Kriyoanaljezi.....	13
2.4.18. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Psikolojik Yöntemler	13
2.5. Opiyoidler	13

2.5.1. Opiyoid Reseptörleri	14
2.5.2. Opiyoidlerin Sınıflandırılması	15
2.5.3. Opiyoidlerin Etkileri	16
2.5.3.1. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	16
2.5.3.2. Solunuma Etkileri	16
2.5.3.3. Bilinç Düzeyindeki Değişiklikler	16
2.5.3.4. Antitussif Etki	17
2.5.3.5. Pupiller Etki	17
2.5.3.6. Bulantı ve Kusma.....	17
2.5.3.7. Tolerans -Fiziksel Bağımlılık-Alışkanlık	17
2.5.3.8. Gastrointestinal Sisteme Etkileri	18
2.5.3.9. Kardiyovasküler Etkileri.....	18
2.6. Tramadol.....	18
2.6.1. Tramadolün Farmakodinamik Özellikleri	19
2.6.2. Yan Etkiler	20
2.6.3. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri	20
2.6.4. Postoperatif Tramadol Kullanımı	20
2.7. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	21
2.7.1. Sınıflama.....	21
2.8. Deksketoprofen Trometamol	22
2.8.1. Farmakodinamik Özellikler	22
2.8.2. Farmakokinetik Özellikler	23
2.8.3. Endikasyonları	24
2.8.4. Kontrendikasyonları.....	24
2.8.5. Yan Etkiler	24
2.9. Lornoksikam (Klortenoksikam).....	25
2.9.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	25
2.9.2. Etki Mekanizması	26
2.9.3. Farmakokinetiği	26
2.9.4. Terapötik Potansiyel	27
2.9.5. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri	27
2.9.6. Kontrendikasyonları.....	28
2.9.7. Doz ve Kullanım Şekli.....	28
2.10. Diklofenak Sodyum	28
2.10.1. Yan Etkileri	29
2.10.2. İlaç Etkileşimleri.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Hasta Seçimi	31
3.2. Preoperatif Dönem.....	31
3.3. Monitorizasyon	31
3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması	31
3.5. Anestezi Uygulaması	32
3.6. Postoperatif Ağrı Tedavisi	32
3.7. Parametrelerin Kaydı	33
3.7.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	33
3.7.2. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi.....	33
3.7.3. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi	34
3.8. İstatistiksel Analiz ve Verilerin Sunumu	34

4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler.....	35
4.2. Postoperatif Hemodinamik Değişiklikler	35
4.2.1. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri	35
4.2.2. Postoperatif Diyastolik Arter Basıncı Değerleri.....	35
4.2.3. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri	36
4.3. Postoperatif Sözel Ağrı Skala Değerleri.....	36
4.4. Postoperatif Hasta Konforu	37
4.5. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri	38
4.6. Postoperatif Total Tramadol Tüketimi	38
4.7. Postoperatif Bolus Doz Sayıları.....	39
4.8. Ek Analjezik (Meperidin) İhtiyacı	40
4.9. Postoperatif Bulantı Kusma Sayıları.....	40
4.10. Diğer yan etkiler	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Postoperatif analjezide kullanılan yöntemler	8
Tablo 2. Opiyoid reseptörleri ve klinik etkileri	14
Tablo 3. Opiyoidlerin intrinsek aktiviteleri ve sentetik orijinlerine göre sınıflandırılması	15
Tablo 4. Opiyoidlerin eş analjezik dozları	16
Tablo 5. Sedasyon skoru	34
Tablo 6. Olguların demografik verileri	35
Tablo 7. Postoperatif sistolik arter basıncı değerleri	35
Tablo 8. Postoperatif diyastolik arter basıncı değerleri	36
Tablo 9. Postoperatif kalp atım hızı değerleri	36
Tablo 10. Postoperatif sözel ağrı skala (SAS) değerleri	37
Tablo 11. Postoperatif hasta konforu	38
Tablo 12. Postoperatif sedasyon skoru değerleri	38
Tablo 13. Postoperatif total tramadol tüketimi	39
Tablo 14. Postoperatif bolus doz sayıları	40
Tablo 15. Gruplarda ek analjezik(Meperidin) ihtiyacının zamana göre dağılımı	40
Tablo 16. Gruplardaki diğer yan etkiler	42

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Morfinin kimyasal yapısı	13
Şekil 2. Postoperatif sözel ağrı skalası.....	37
Şekil 3. Postoperatif total tramadol tüketimi	39
Şekil 4. Gruplarda postoperatif bulantı sayıları	41
Şekil 5. Gruplarda postoperatif kusma sayıları	41

KISALTMA LİSTESİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
COX	: Siklooksigenaz
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ETCO₂	: End Tidal Karbondioksit
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	: İnternational Association of Science Parks
INOS	: İndüklenmiş Nitrik Oksit Sentetaz
İV	: İntravenöz
İM	: İntramüsküler
KAH	: Kalp Atım Hızı
NIKB	: Noninvaziv Kan Basıncı
NSAİİ	: Non Steroidal Anti-İnflamatuar İlaç
sa	: Saat
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SAS	: Sözel Ağrı Skalası
SPSS	: Statistic Package for Social Sciense
VRS	: Verbal Rating Scala

ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER

Hasta Kontrollü Tramadol Kullanan Hastalarda İntravenöz Deksketoprofen, Lornoksikam ve Diklofenak Sodyum'un Analjezi ve Tramadol Tüketimine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Prospektif, randomize, çift kör, kontrollü çalışmamız postoperatif hasta kontrollü tramadol kullanan hastalarda anestezinin sonlanmasıdan 30 dakika önce başlayan ve 24 saat boyunca aralıklı bolus olarak devam eden deksketoprofen, lornoksikam ve diklofenak sodyum'un analjezi ve tramadol tüketimine etkilerinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: İlaç Araştırmaları Etik Kurulu ve hastaların yazılı onayı alınarak elektif laparotomi uygulanan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele seçimle dört eşit gruba ayrıldı. Anestezi bitiminden otuz dakika önce birinci gruba (Grup I) 50 mg intravenöz deksketoprofen, ikinci gruba (GrupII) 8 mg intravenöz lornoksikam, üçüncü gruba (Grup III) 75 mg intravenöz diklofenak sodyum ve dördüncü gruba (Grup IV) ise 2 ml % 0,9 serum fizyolojik uygulandı. Periton kapatılması sırasında tüm hastalara postoperatif ağrının tedavisi için 1 mg/kg dozda tramadol yükleme dozu verildi. Tramadol'ü 0,2 mg/kg bolus olarak verebilen hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazını hastaların kullanmasına izin verildi. HKA başlamasından sonra, hasta konforu, sedasyon, ağrı skorları, toplam tramadol tüketimleri, ek meperidin gereksinimi ve yan etkiler 1. dk'da ve 1., 2., 6., 12., 24. saatlerde kaydedildi.

Bulgular: Grup III'de 1.dk'dan itibaren, Grup I ve II'de ise 30. dakikadan itibaren 24. saate kadar tüm çalışma periyodlarında sözel ağrı skorlarının Grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Grup III'te 1. saatten, Grup I ve II de ise 6. saatten sonraki tüm çalışma periyodlarında ortalama tramadol tüketimi Grup IV'e göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi($p<0,009$). Ek meperidine gereksinim duyan hasta sayısının postoperatif 30. dakikadan sonraki tüm çalışma periyodlarında, Grup IV'te diğer gruplara göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,01$). Gruplar arasında bulantı ve kusma sıklığının Grup I, II ve III'de grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede daha az olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Tedavi grupları arasında diklofenak sodyum diğer gruplara göre en az tramadol tüketimi ve en düşük ağrı skorları sağladı.

Anahtar sözcükler: Postoperatif ağrı, deksketoprofen, lornoksikam, diklofenak sodyum, tramadol.

ABSTRACT - KEYWORDS

Comparison of The Effects of Intravenous Dexketoprofen, Lornoksicam and Diclofenac Sodium on Analgesic Effect and Tramadol Consumption In Patients Receiving Patient Controlled Tramadol

Aim: This prospective, randomized, double blinded, controlled study was designed to compare the effects of dexketoprofen, lornoksicam and diclofenac sodium, starting 30 minutes before the end of anaesthesia and continuing for 24 hour as an intermittent bolus, on postoperative analgesic effect and tramadol consumption in patients receiving postoperative patient controlled tramadol

Material and Method: Following approval of drug research ethical committee and patient written consent, 80 patients undergoing elective laparotomy were recruited. Patients were randomly allocated into four groups. Thirty minutes before the end of anaesthesia; the first group (Group I) received 50 mg of dexketoprofen, the second group (Group II) received 8 mg of lornoksicam, the third group (Group III) received 75 mg of diclofenac sodium and the fourth group (Group IV) the control group and received 2 cc of 0.9 % saline intravenously. At the closure of peritoneum, all patients were given a loading dose of tramadol (1 mg/kg) for the management of postoperative analgesia. Patients were allowed to use a patient-controlled analgesia (PCA) device giving a bolus dose of tramadol 0.2 mg/kg. Discomfort, sedation, pain scores, cumulative tramadol consumption, supplement meperidine requirement and side effects were recorded at the first minute and at 1,2, 6, 12 and 24 hours after start of PCA.

Results: Pain scores were significantly lower in group III at each study period than in group IV, whereas it was significantly lower in group I and II at only after postoperative 30 min than in group IV ($p<0.01$). Tramadol consumption was significantly lower in group III at each study period after the first postoperative hour than in group IV ($p<0.009$). It was also significantly lower in group I and II at each study period after the sixth postoperative hour than in group IV ($p<0.001$). The number of patients requiring supplement meperidine were found significantly higher in group IV at each study period after postoperative 30 min than in the other groups ($p<0.01$). The incidence of nausea and vomiting was found significantly lower in group I, II and III than in group IV ($p<0.05$).

Conclusion: Among the treatment groups, diclophenac sodium provided lowest tramadol consumption and lower pain scores compared to the other treatment drugs.

Key words: Postoperative pain, dexketoprofen, lornoksicam, diclofenac sodium, tramadol

1. GİRİŞ

Çalışmalar ameliyat sonrasında hastaların % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir. Ağrı tedavisi ve fizyopatolojisi konusundaki bilgilerimizin artmasına, yeni ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin bulunmasına karşın halen birçok hastada postoperatif ağrı tedavisi yetersiz kalmaktadır.¹

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı hastanın ızdırap duymasının yanında hastanede daha uzun süre kalmasına neden olacak komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu, özellikle majör torasik ve abdominal cerrahi geçiren hastalarda daha sıktır. Azalan solunum hareketleri, öksürememe ve atelektazi bu hasta grubunda postoperatif pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir.²

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli yeri vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir.³

Majör cerrahi sonrasında gelişen ağrının tedavisinde farklı özelliklere sahip çok sayıda ilaç, çeşitli yöntemler ile kullanılmaktadır. Günümüzde en sık tercih edilen analjezi yöntemlerinden biri Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) yöntemidir.^{4,5}

HKA; hastanın analjezik ilacı, kendi kendine ve ihtiyacına göre kullanarak ağrısını kontrol edebilmesine imkân tanıyan bir analjezi yöntemidir. HKA kullanımı ile postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azalttığı bildirilmiştir.^{6,7} HKA'de kullanılacak ideal analjezik ajanın; güçlü bir analjezi sağlaması, etkisinin hızlı başlaması ve bulantı-kusma, konstipasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkilere neden olmaması arzu edilir.⁶

HKA'de opioidler sık olarak kullanılır ancak bulantı-kusma, konstipasyon ve solunum depresyonu gibi önemli yan etkileri vardır.^{6,8} Solunum depresyonuna neden olmayan tramadol ise bu anlamda avantajlı gibi görünen sentetik bir opioid analjeziktir.⁹ Tramadol, noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını azaltıp serotonin salınımını artırarak analjezi sağlar. Ancak mü-opioid reseptörlerde de zayıf agonistik etki ile analjeziye katkıda bulunur.¹⁰ Tüm bu avantajlarına karşın tramadol zayıf-orta etkili bir ajandır. Major abdominal cerrahi gibi ameliyat sonrasında analjezi için güçlü analjeziklerin gerektiği girişimlerde yetersiz olabilir. Bu anlamda postoperatif

analjeziye hem katkıda bulunmak hem de kullanılacak opiyoid ajanın doz ve yan etkilerini azaltmak için non steroid anti-enflamatuar ilaçların multimodal kullanımı gündeme gelmiştir.¹¹ Farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile additif ya da sinerjistik bir etki elde edilebilir ve yan etkilere neden olmayacak küçük dozlarla yeterli analjezi elde edilebilir.^{11,12}

Çalışmamızda major abdominal cerrahi (laparotomi) uygulanan ve postoperatif ağrı kontrolü için HKA yöntemi ile tramadol kullanan hastalarda iv deksketoprofen, diklofenak sodyum ve lornoksikamın analjezi ve tramadol tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Latince, intikam, işkence, ceza anlamına gelen ağrı terimi ‘poena’ dan köken alır.

IASP 1979 yılında ağrıyı ‘varolan veya olası doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla açıklanabilen hoş olmayan duysal ve emosyonel bir deneyim’ şeklinde tanımlamıştır.¹³

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur.¹⁴

Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olayların bütününe “nosisepsiyon” adı verilmektedir.

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlem den geçmesi gereklidir.

a. Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Başka bir ifade ile bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir.

b. Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyon; transdüksiyon gerçekleştikten sonra uyarının, Aδ ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna ulaştırılmasıdır.¹⁵

c. Modülasyon; transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Başlıca omurilik seviyesinde oluşan bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır.

d. Persepsiyon; transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyon birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır. Ağrının emosyonel ve fiziksel olarak algılanması olarak tanımlanabilir.¹⁵

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı subjektif bir olgu olup farklı şekillerde sınıflanmaktadır.¹⁶

2.2.1. Akut Ağrı

En sık posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı olarak izlenir. Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.¹⁶ Hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılar akut ağrı nedeni olabilir. Ağrı, şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur.

2.2.1.1.Yüzeyel Ağrı

Cilt, cilt altı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.¹⁷

2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

2.2.1.3. Visseral Ağrı

İç organların veya onları örten oluşumların (parietal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört alt tipi tanımlanır:

- Lokalize visseral ağrı
- Lokalize parietal ağrı
- Yansıyan visseral ağrı
- Yansıyan parietal ağrı

Çoğunlukla sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte.

Parietal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya parietal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansmasıyla ilgilidir.^{18,19}

2.2.2. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.¹⁸

2.3. Postoperatif Ağrı

Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısız önem kazanır.

Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reperatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır.^{19,20}

Enflamasyon (eksüdatif faz) yaraya bağlı ilk 1 ila 5. günler arasında oluşur. Postoperatif ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. Enflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olarak küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile birlikte kesilen damar ağzından primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Kan subendotelyal kollajenle bir araya gelince hageman faktörü aktive olur, trombositler granül depolarını boşaltarak degranüle olurlar, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler.²⁰ Trombositler ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, PAF, adenosin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeler açığa çıkarırlar. Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati, kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalma korkusu, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar.^{21,22}

2.3.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi

2.3.1.1. Psikolojik Yanıt

Zararlı uyaranlara duyarlılıkta büyük bireysel farklılıklar vardır. Oluşan postoperatif ağrı kişinin davranışında içine kapanma ve kişiler arası ilişkiden kaçınma gibi bir dizi değişikliğe neden olabilir. Akut ağrı hastalarda depresyon, anksiyete, ölüm korkusu, normal aktivitelere dönüş isteğinde eksiklik, ve bazı nadir durumlarda psikotik reaksiyonlar gibi istenmeyen psikolojik sekel riskini artırır.

2.3.1.2. Solunum Sistemi

Ameliyat bölgesi ve çevresinden gelen zararlı uyaranlara bağlı istemsiz spinal refleks yanıtları, doku zedelenmesinin en yakın bölgelerinde olduğu kadar hasar yerinin alt ve üst bölgesindeki kas gruplarında da refleks kas spazmına yol açabilir. Göğüs ve karın bölgesindeki cerrahi girişimler sonrası ağrı, bu durumlarla ilgili solunum bozukluğunun en önemli ve en yaygın sebebidir. Ağrı aynı zamanda toraks ve abdominal bölgedeki kas hareketlerinin istemli azalmasına sebep olur. Böyle bir yanıt tidal hacme ek olarak vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyonda azalmaya sebep olur. Bu durum akciğerin ventilasyon perfüzyon oranını bozarak, hipoksemiye yol açan bölgesel akciğer kollapsına (atelektazi) neden olabilir. Bu sorun yaşlı hastalarda, sigara içenlerde ve solunumsal hastalığı olanlarda daha sık yaşanır. Hastaların ağrı ve kas spazmı nedeniyle öksürememesi ve sekresyonlarını temizleyememesi lobar veya lobüler kollaps oluşumuna katkıda bulunur. Bu durumu takiben pnömoniye sebep olan enfeksiyonun da tabloya eklenmesiyle tedavi zorlaşır.^{22,23}

2.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem

Postoperatif ağrıya bağlı oluşan aşırı sempatik aktivasyon, kalp hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisindeki artıştan sorumludur. Sonuç olarak kalbin iş yükünde ve myokardın oksijen tüketiminde artış olur. Taşikardi nedeniyle diyastolik dolum zamanı azaldığından miyokarda gelen oksijen miktarında da azalma olur. Bu sebeple postoperatif dönemde miyokardiyal iskemi ve enfarktüs riski artmaktadır.

2.3.1.4. Gastrointestinal ve Genitoüriner Sistem

Artmış sempatik aktivite intestinal sekresyonları ve sfinkter tonusunu arttırırken intestinal motiliteyi azaltır. Bu durum gastrik staza ve hatta paralitik ileusa sebep olabilir. Artmış sempatik aktivite aynı zamanda idrar retansiyonuna neden olabilen üriner sfinkter aktivitesinin artmasına da sebep olabilir.

2.3.1.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lokositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açar. Retikuloendotelial sistemde depresyon gözlenir. Buda hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.²²

2.3.1.6. Genel Stres Yanıt

Cerrahi uyarı, katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenosin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) salgılanmasının artması ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salınışının ve etkisinin azalması sonucunda katabolik bir durum yaratır.

Cerrahiye stres yanıt endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkmasıyla karakterizedir ve ilerleyen dönemde negatif azot dengesi geliştirebilir. Hasta açısından sonuçlar intestinal staz, bulantı, kusma, vücudun su ve elektrolit tutuşundaki değişiklikler, koagülasyon, fibrinoliz ve kan akımındaki değişimler, kardiyovasküler ve solunum sistemindeki talebin artması şeklinde sıralanabilir.^{17,22,23}

2.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif analjezide, klinik faktörler (cerrahi girişimin yeri, operasyon süresi, intraoperatif kullanılan ilaçlar), hastaya ait faktörler ve ekibe ait faktörler göz önünde bulundurularak hasta için en uygun analjezi yöntemi tercih edilmelidir.

Opiyoidler, postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur.

Parasetamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve metamizol hafif veya orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opiyoidler gibi diğer

analjeziklerle birlikte iv, oral, im, rektal, intraartiküler veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle, yaygın şekilde kullanılan nonopioid analjeziklerdir.²⁴

Postoperatif anestezide kullanılan yöntemler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Postoperatif analjezide kullanılan yöntemler²⁰

Opioid-Nonopioid Analjezik Uygulaması - Hasta kontrollü analjezi (HKA) - İntramüsküler enjeksiyon - İntravenöz (intermitan bolus, sürekli infüzyon) - Subkütan (intermitan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon) - Oral (tablet, karışım) - Rektal - Sublingual - Oral, transmukozal - İntranazal - Transdermal (normal “patch”, iyontoforez “patch”) - Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon) Rejyonel Analjezi Uygulamaları - Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin) - Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin) - Periferik sinir bloğu - Yara infiltrasyonu - Kaudal blok Nonfarmakolojik Yöntemler - Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) - Kriyoanaljezi - Akupunktur Psikolojik Yöntemler
--

2.4.1. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta Kontrollü Analjezi, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla önceden programlanan dozda ilacın verilmesini sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklindedir.

HKA’nin avantajları; analjezik ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulması, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması, hastanın fiziksel aktivitesine daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramüsküler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir.²⁵

2.4.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar

HKA kullanımında öncelikle cihazların iyi tanınması ve kullanılacak pompalardaki tanımların iyi anlaşılması gerekir. HKA uygulamalarında en sık kullanılan tanımlar.^{25,26}

- Yükleme Dozu (Loading Dose)
- Bolus Doz (Demand Dose)
- Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)
- Limitler
- Bazal İnfüzyon (Maintenance Dose)

a) Yükleme Dozu (Loading Dose)

“Yükleme dozu,” sistem çalışmaya başladığında hastaların ağrısını azaltmak amacıyla analjezik ilacın serum seviyesini analjezik etkinlik oluşturacak düzeye çıkarmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.²⁵ Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan önce idame dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir.²⁶

b) Bolus Dozu (Demand Dose)

HKA dozu ya da idame doz olarak bilinen bolus doz, hastanın kendisine belirli aralıklar ile verebildiği ilaç dozu olarak tarif edilir. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli şekilde idame ettirebilmesidir.

Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici analjezi sağlanamıyorsa bolus dozu % 25-50 oranında arttırılabilir.

c) Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)

Hastanın devam eden isteklerine HKA cihazının cevap vermediği dönem olarak tarif edilir. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir. Doz aşımı riski engellenir.

d) Limitler

HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için kullanılırlar. Bir veya dört saatlik doz limitine ulaşıldığında devreye girerler. Bu limitler değiştirilebilir. Ama önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir.

e) Bazal İnfüzyon (Maintenance Dose)

HKA'nin sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyonda analjeziğin plato düzeyine ulaşması uzun zaman almaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır.²⁴

2.4.2. İntermittant İntramüsküler Enjeksiyon

Postoperatif analjezinin en sık uygulanan yöntemidir. Özel bir donanım gerekmediğinden ucuz ve basit bir yöntemdir. Ancak, bu yaklaşım ile her zaman yeterli analjezi sağlanamayabilir.²⁴

2.4.3. İntravenöz Analjezik Uygulaması

Hızlı bir analjezi sağlamak için opiyoid analjeziklerin küçük boluslar tarzında intravenöz verilmesi sık yapılan bir uygulamadır. Temel yararı analjezinin hızlı gerçekleşmesidir.²⁴

2.4.4. Subkütan Uygulama

En sık kullanılan opiyoid morfindir. Büyük hacimler ile lokal ağrı ortaya çıkabilir. Klavikulanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri altına yerleştirilen ve üzeri şeffaf bant ile kapatılan ince plastik bir kanül kullanılır. Bu yöntem daha çok kanser ağrılarında ve zaman zaman da postoperatif ağrılarda kullanılır.²⁴

2.4.5. Oral Uygulama

Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince bağırsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde bu uygulama kullanılmaz. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral opiyoidlerin biyoyararlanımı düşüktür.²⁴

2.4.6. Rektal Uygulama

Genellikle ağrı çeken ve kas içi uygulamaları sevmeyen çocuklarda kullanılır. İlacın emilimi midenin geç boşalmasından, bulantı ve kusmadan etkilenmez. Morfin ve diklofenak, ibuprofen, naproksen gibi NSAİ ilaçlar postoperatif analjezi sağlamak amacıyla başarılı şekilde kullanılmaktadırlar.²⁴

2.4.7. Dil Altı Uygulama

Buprenorfin, güçlü bir sentetik agonist-antagonist opiyoid olup yüksek reseptör afinitesine ve düşük plazma yoğunluklarında uzun süreli etki sağlayan yavaş bir ilaç reseptör kompleksi dissosiasyon sabitine sahiptir. Kazara yutulduğunda yüksek ilk geçiş metabolizması ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle zehirlenme görülmez. En önemli dezavantajı yüksek oranda sedasyon, bulantı, solunum depresyonu yapması ve bu yan etkilerin naloksan ile geri dönmemesidir.²⁴

2.4.8. Oral Transmukozal Uygulama

Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil çocuklarda premedikasyon için uygundur. Yüksek dozlarda solunum depresyonu, şiddetli kaşıntı, bulantı ve kusma görülür.²⁴

2.4.9. İntranazal Uygulama

İntranazal uygulama, intramuskuler uygulamaya oranla daha az travmatik, rektal uygulamaya oranla daha estetik ve çocuklar tarafından olumlu karşılanır. Butorfanol, fentanil ve sufentanil, orta veya şiddetli ağrıyı tedavi etmek için intranazal olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda premedikasyon için de kullanılmaktadır. Son yıllarda midazolam, ketamin ve nitrogliserin gibi ilaçlar da intranazal kullanılmaktadır.²⁴

2.4.10. Transdermal Uygulama

800 dalton moleküler ağırlığın altındaki su ve yağda eriyen birçok madde ciltten geçebilir. Transdermal verici sistemlerin çoğu cilde yapıştırılan bir filminden belirli bir oranda ilacın geçmesine dayanır. Fentanil sitrat transdermal yoldan kullanılan tek

ajandır. Cilde uyumlu olması, düşük moleküler ağırlığının olması ve yağda eriyebilirliğinin fazla olması transdermal yol için fentanili uygun kılmaktadır.²⁴

2.4.11. Epidural Uygulama

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan tüm teknikler arasında kateter ile epidural blok uygulaması üstün bir yöntemdir. Lokal anestezikler, opioidler veya her iki ilaç kombine olarak kullanılarak mükemmel postoperatif analjezi sağlanır.²⁴

2.4.12. Spinal Analjezi

Kan ve kan beyin bariyerini geçmeden küçük dozlarda opioidleri subaraknoid veya epidural boşluğa uygulayarak derin ve uzun süreli analjezi sağlanabilmektedir. Tek başlarına veya lokal anesteziklerle kombine olarak kullanılmaktadır.²⁴

2.4.13. Periferik Sinir Bloğu

Bupivakain gibi uzun etkili bir lokal anestezik ile brakial pleksus, siyatik veya femoral sinirler gibi periferik bir sinirin bloğu yaklaşık 12 saat süren bir analjezi sağlar. Fıtık ameliyatlarından sonra ilioinguinal ve iliohipogastrik bloklar, üst batin ve torasik ameliyatlardan sonra interkostal blok gibi uygulamalar da basit ve etkilidir. Kateterler brakial pleksusa, femoral sinire, interkostal aralığa yerleştirilebilir.²⁴

2.4.14. Yara İnfiltrasyonu

Lokal anesteziklerin bir sabit kateter ile rektus kası altına verilerek laparotomi sonrası ağrıyı giderdiği yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir. Uzun etkili lokal anesteziklerin cerrahi yara çevresine infiltrasyonu ve bunu takiben yaraya bir polietilen kateter yerleştirilmesi ile etkin analjezi sağlandığı gösterilmiştir. En çok tercih edilen anestezik bupivakaindir. Epinefrin içeren lokal anestezikler, yara iyileşmesini geciktirecekleri yönündeki teorik bilgiler nedeniyle tercih edilmezler.²⁴

2.4.15. Kaudal Blok

Kaudal anestezi, göbek altındaki cerrahi girişimlerde bölgesel anestezi de ve çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan tekniklerden biridir. Basit, güvenli ve etkili bir blok yöntemidir.²⁵

2.4.16. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) noninvaziv, toksik olmayan, sürekli ve uygulanması kolay bir yöntemdir.²⁴

2.4.17. Kriyoanaljezi

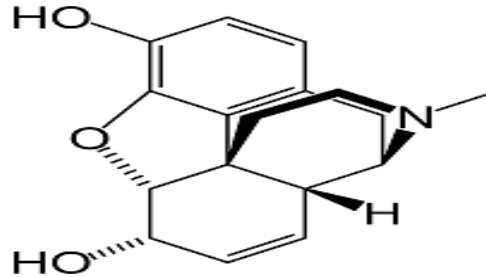
Sıvı nitrojen ile -60°C'ye soğutulmuş bir kriyoprob, periferik sinire temas ettirilir. Kriyo lezyon civarındaki sinir dokusunu korurken ikinci derecede akson hasarı meydana getirir. Bu sayede sinir dokusu sekel kalmadan iyileşir ve işlevi geri gelir. Ana endikasyonu torakotomi sonrası ağrının tedavisidir. Analjezi haftalar, aylar sürebilir.²⁴

2.4.18. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Psikolojik Yöntemler

Operasyon öncesinde hastaya postoperatif ağrı, opioid kullanımı ve hastanede kalış süresi hakkında bilgi vermenin yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir.²⁴ Kas gevşemesi beraberinde hipnotik teknikler uygulanması da ağrı ve endişeyi azaltabilir. Akut ağrı tedavisinde hipnoz da etkili bir yöntem olabilir.²⁴

2.5. Opioidler

Opioidler papaver somniferum'dan elde edilen ve basta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Morfinin kimyasal yapısı Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Morfinin kimyasal yapısı (- 3,6-dihidroksi-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-7-en)

Opioidlerin beş halkadan oluşan bu iskelet yapıya bağlı olan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile farmakolojik özellikleri değişir. Yarı sentetik

opiyoidlerin oluşturulmasında bu özellikten yararlanılmıştır. Sentetik opiyoidler ise kaynaşmış olan halkaların sayısının giderek azalması sonucu elde edilirler.^{27,28}

2.5.1. Opiyoid Reseptörleri

Opiyoid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkilerin oluşumunda rol oynar.

Bunlar; **mü (μ)**, **kappa (K)**, **sigma(σ)** ve **delta (δ)** reseptörleridir. Opiyoidler, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (Tablo 2).^{26,27}

Tablo 2. Opiyoidreseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi Respiratuar depresyon Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kappa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon Dinorfin	Morfin Nalbufin Butorfanol
Delta	Analjezi Respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lo-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, delirium, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halusinasyonlar Respiratuar stimulasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres yanıt	Beta endorfin

Eksojen verilen opiyoidler, endojen opiyoidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar.^{26,29}

Yüksek konsantrasyonda opiyoidlerle reseptörlerin devamlı blokajı tolerans gelişmesine neden olur. Bu aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için giderek artan konsantrasyonda opiyoid kullanımına yol açar. Eğer belirli bir opiyoidle karşı tolerans gelişirse, diğer opiyoidlere karşı da çapraz tolerans olabilir.^{26,30}

Birçok endojen, yarı sentetik ve sentetik opiyoid mü reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlere bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. Mü reseptörlerinin özellikle beyinde periakvaduktal gri maddede, nukleus rafe magnusta ve medial talamusta, ayrıca spinal kordda lokalize oldukları bilinmektedir.³¹ Analjezi oluşumunda görev alan diğer opiyoid reseptörlerinden delta ve kappa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar. Mü reseptörleri iki alt gruba ayrılırlar. Mü1 reseptörlerinin

aktivasyonu analjezik etkiden, Mü2 reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin baskılanmasından sorumludur.^{27,31}

2.5.2. Opiyoidlerin Sınıflandırılması

Opiyoid uygulamasından sonra ortaya çıkan biyolojik yanıtın şiddeti, kullanılan opiyoidin intrinsek aktivitesi olarak açıklanır. Morfin gibi, bir reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opiyoidlere agonist denir. Nalokson gibi ajanlar düşük düzeyde veya sıfır intrinsek aktiviteye sahiptir. Agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize eder. Bu tip ilaçlara antagonistler denir. Bir kısım opiyoidler ise belirli bir reseptör tipinde yüksek dozlarda bile submaksimal cevap oluşturur ve parsiyel agonist olarak sınıflandırılır.²⁷

Opiyoidler bir reseptörde agonist diğerinde antagonist etki oluşturabilir. Bu tip opiyoidlere agonist-antagonist veya mikst agonist-antagonistler denir.

Opiyoidlerin intrinsek aktiviteleri ve sentetik orijinlerine göre sınıflanması Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. Opiyoidlerin intrinsek aktiviteleri ve sentetik orijinlerine göre sınıflanması

Agonistler	AgonistAntagonistler	Antagonistler
Fenantrenalkaloidleri -Morfin -Kodein -Tebain Semisentetik opiyoidler -Diasetil morfin (Eroin) -Hidrokodeon -Hidromorfon -Oksimorfon Sentetik opiyoidler -Morfinan türevleri Levorfanol -Fenilpiperidin deriveleri -Meperidin -Fentanil -Alfentanil -Sufentanil -Remifentanil	Yarı sentetik opiyoidler -Buprenorfin -Nalbufin Sentetik opiyoidler -Benzomorfon deriveleri -Pentazosin -Morfinan türevleri -Butorfanol -Dezosin	Nalokson Naltreksen

Fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar açısından opiyoidin dozunda ve veriliş yolunda uygun düzeltme yapılırca tüm opiyoidler eşit analjezik etki sağlayabilir. Buna ‘eş analjezik doz’ denmektedir (Tablo 4).^{26,27}

Tablo 4. Opiyoidlerin eş analjezik dozları

Opiyoid	Veriliş yolu	Eş analjezik doz (mg)
Morfin	Parenteral	10
	Oral	30
Kodein	Parenteral	130
	Oral	200
Oksikodin	Parenteral	15
	Oral	30
Hidromorfon	Parenteral	1.5
	Oral	7.5
Meperidin	Parenteral	75
	Oral	300

2.5.3. Opiyoidlerin Etkileri

2.5.3.1. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Opiyoidler santral sinir sistemini eksite ya da deprese edebilirler. Santral sinir sisteminin depresyonu klinik olarak analjezi, solunum ritminde değişiklik, şuur düzeyinde değişiklik ve EEG değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar. Uyarıcı etkiler ise miyozis, bulantı ve kusmadır.³²

2.5.3.2. Solunuma Etkileri

Tüm Mü agonistleri ve parsiyel agonist olan buprenorfin, beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit düzeyindeki artmaya olan cevabında doza bağlı bir azalmaya sebep olur. Opiyoid agonistleri ponsu deprese eder. İki inspiryum arası süreyi azaltır, ekspiryumunu geciktirir ve periyodik solunum oluşturur. Mü reseptör agonistlerinin etkisiyle solunum merkezinin PCO₂ düzeyine cevabının azalması sonucu kanda PCO₂ miktarı artar, CO₂ cevap eğrisi sağa kayar. Klinikte opiyoidlere bağlı solunum depresyonu, solunum frekansında azalma şeklinde ortaya çıkar. Bu durum, tidal volüm artışıyla kompanse edilir. Mü agonist veya parsiyel agonistlerin yüksek dozları apneye neden olur.^{24,30,31} Opiyoidler (fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonla önlenebilen göğüs duvarı rijiditesine sebep olabilir.³⁰

2.5.3.3. Bilinç Düzeyindeki Değişiklikler

Ağrı hastaları opiyoidlerin etkisi ile sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlamaktadır. Bu ruh halinde ve çevreyi algılamada oluşan değişikliklerin limbik sistem tarafından yönetildiği düşünülmektedir.³⁰

2.5.3.4. Antitussif Etki

Bütün opiyoidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar. Bu etkileri ile solunum depresyonu yapıcı etkileri arasında bağlantı yoktur.

2.5.3.5. Pupiller Etki

Birçok mü ve kappa agonisti opiyoid miyozise neden olur. Bu etki, okulomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozlarda “pinpoint” pupillalar oluşabilir. Miyozis, atropin ile antagonize edilebilir.^{27,30}

2.5.3.6. Bulantı ve Kusma

Kemoreseptör trigger zonun uyarılması ile ortaya çıkar. Bu etki, opiyoidlerin dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki gösterdiklerini düşündürmektedir. Ayrıca gastrointestinal boşalmayı yavaşlatarak bulantı ve kusmaya da neden olur.²⁷

2.5.3.7. Tolerans -Fiziksel Bağımlılık-Alışkanlık

Önemli miktarlarda opiyoidin devamlı kullanımı, opiyoidin etki gücünün ilerleyici olarak azalmasına ve aynı düzeyde analjezi sağlayabilmek için daha fazla ilaca gereksinim oluşmasına neden olur. Bu fenomene “tolerans” denir. Eğer bir opioide karşı tolerans mevcutsa, diğer opiyoidlere karşı da inkomplet çapraz tolerans görülür.

Fiziksel bağımlılık, opiyoid kullanımı kesildiğinde ortaya çıkan ve yoksunluk sendromu ile karakterize olan fizyolojik bir durumdur. Yoksunluğun başlangıç belirtileri; esneme, göz yaşarması, taşikardi, terleme ve burun akıntısıdır. Bunları abdominal kramplar, bulantı ve kusma izler. Yetmiş iki saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır.²⁷

Alışkanlık; psişik, ancak bazen fizyolojik de olabilen bir durumdur. Kişi, ilacın oluşturduğu psişik etkileri tekrar denemek veya yoksunluğundan dolayı hissettiği huzursuzluğu yok etmek için ilacı devamlı veya periyodik olarak kullanmak zorunluluğu hisseder. Alışkanlığın oluşumunda ilacın kullanımı tek başına majör faktör değildir. Hastanın kişiliği, sosyal çevresi, maddi koşullar gibi faktörler de etkili olmaktadır.²⁷

2.5.3.8. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Opiyoidler, bağırsak hareketlerini azaltır, midede ise motilite azalmasına ve antral tonus artışına neden olur. Opiyoidler, pilor, anal sfinkter ve ilioçekal valvde sfinkterik tonusu arttırır. Buna, bağırsaklarda ilerleyici aktivitenin azalması ve geçiş süresinin uzaması eşlik eder. Böylece intestinal içerikten daha fazla su absorbsiyonu olur. İçeriğin vizkozitesi artar ve kabızlık gelişir. Mü agonistleri safra yolları basıncında belirgin artışa neden olur.^{26,27}

2.5.3.9. Kardiyovasküler Etkileri

Opiyoidler, kronotropik, inotropik ve periferik vasküler değişiklikler yapar. Medulladaki vagal çekirdeğin uyarılması ile doza bağlı bradikardi oluşturur.²⁷ Bu atropin ile bloke edilebilir. Meperidin, atropine yapısal benzerlik gösterdiği için taşikardi oluşturabilir. Meperidin hariç diğer opiyoidler, klinik kullanım dozlarında miyokard kontraktilitesini baskılamaz. Morfin, hem vasküler düz kaslara doğrudan etki ederek hem de histamin salınımına neden olarak arteriyoller ve venüler dilatasyona neden olur. Meperidin ve kodein histamin salınımı yaparken, fentanil ve sufentanilde bu etki yoktur.^{26,27}

2.6. Tramadol

Tramadol HCL, yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir aneljeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Molekül formülü C₁₆H₂₅O₂N HCL'dir.

Analjezik potensi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup akut ve kronik ağrıda kullanılabilen santral etkili bir ilaçtır. Opiyoid reseptörlerine bağlanır ve opiyoid antagonisti olan nalokson ile analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebilir. Terapötik dozları opiyoidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin reuptake'ini inhibe etmekte ve analjezi sağlamaktadır. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü

reseptörlerine afinitesi morfin ve kodeinden daha düşük olup aktif metabolitlerinin afinitesi tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki güçlü ve hızlıdır.^{33,34,35,36}

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık % 80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içerisinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylece ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadol'ün yarı ömrü uzun olup genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir ($5,16 \pm 0,81$ saat). Parenteral uygulama günde 3 veya 4 doz şekilde uygulanır. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opiyoid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ajanların düşük dozda kullanımıyla bile ortaya çıkan yan etki insidansı tramadolde daha düşüktür. Özellikle, solunum depresyonu, kabızlık ve sedasyon riski çok daha düşüktür.³⁴

2.6.1. Tramadolün Farmakodinamik Özellikleri

a. Opiyoid etkileri: Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve k reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece % 30'u nalokson tarafından antagonize edilmektedir.

b. Monoaminerjik etkileri: Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir. Analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda azaltılabilir. Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır.

c. Respiratuar etkiler: Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuar-ekspiratuar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı ile GIS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz.^{37,38}

d. Kalp - damar sistemi üzerine etkileri: Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropur.³⁸

2.6.2. Yan Etkiler

Genelde, tramadol klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (% 6,1), baş dönmesi (% 4,6), sersemlik (% 2,4), halsizlik (% 2,3), terleme (% 1,9), kusma (% 1,7) ve ağız kuruluğu (% 1,6)'dur. Yan etkilerin sıklığı% 15 olarak bildirilmiştir. Özellikle morfin gibi opiyoidlere oranla terapötik dozlarda klinik olarak solunum depresyonuna neden olmaz. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <% 1 olduğu bildirilmiştir.^{36,37} Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0,7-1,5 suistimal vakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar; letarji (% 30), bulantı (% 14), taşikardi (% 13), ajitasyon (% 10), konvülziyon (% 8), koma (% 5), hipertansiyon (% 5) ve solunum depresyonu (% 2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksiste gözlenmemiş olup nalokson ile tedavisinde hastaların % 50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir.

2.6.3. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Tramadol ile trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir.^{33,34,36,38}

2.6.4. Postoperatif Tramadol Kullanımı

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadolün postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır.⁴⁵ Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır.

Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir: Faz 1; yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir, Faz 2; sonraki 12-24 saattir; ve Faz 3; postoperatif ilk günü takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir.

Tramadol'ün diğer opiyoidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması gibi üstünlükleri de vardır.^{38,39,40}

2.7. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Analjezik etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. NSAİİ'lerin ortak özelliği, dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını sağlayan siklooksijenaz (siklooksijenaz 1 ve siklooksijenaz 2) enzimlerini inhibe etmeleridir.^{42,43}

Hiperaleji yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri bu reaksiyon sonucu araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinlerdir. Opiyoid olmayan analjezikler hiperalejik komponenti baskı altına alarak analjezik etki gösterirler.^{41,43} 1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tip olduğu düşünülmüştür. Moleküler biyoloji tekniklerinin bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla siklooksijenazın yapısal (siklooksijenaz-1) ve indüklenebilir (siklooksijenaz-2) tip olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Siklooksijenaz-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflamatuvar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yol açar. Fizyolojik stimuluslar trombositlerde, damar endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreasın langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde siklooksijenaz-1 aracılığıyla oluşan ve koruyucu işlevler yapan çeşitli siklooksijenaz ürünleri oluşumuna yol açmaktadır. NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin siklooksijenaz-2 inhibisyonuna, zararlı etkilerinin siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması siklooksijenaz-2 selektif inhibitörü ilaçların üretilmesine sebep olmuştur.^{42,44,45} Siklooksijenaz-2 inhibitörü ilaçlar ile mukoza hasarına bağlı gastrointestinal yan etkiler daha az görülmektedir.⁴¹

2.7.1. Sınıflama

NSAİİ'lar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar:

- **Salisilatlar:** Aspirin ve sodyum salisilat
- **Para-aminofenol türevleri:** asetaminofen ve fenasetin (bu grubun diğerlerinden farklı olarak antiinflamatuvar etkileri yoktur).
- **Pirazolon türevleri:** aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon
- **Profenler:** ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, deksketoprofen
- **Fenilasetik asid türevleri:** diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak

- **İndolasetik asid türevleri:** indometazin, tolmetin, ketorolak trometamol, sulindak
- **Fenamik asid türevleri:** mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat
- **Oksikamlar:** piroksikam, tenoksikam, prokuazon, metotrimoprazin, azapropazon, lornoksikam
- **Siklooksijenaz-2 inhibitörleri:** meloksikam, nimesulid, etodolak, selekoksib, rofekoksib

Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda olduğu gibi beyin ve omurilikte de bulunur. Omurilikte prostaglandin düzeyinin artması, periferden gelen duyu sinir uçlarındaki sinapslarda nöromediyatörlerin salıverilmesini artırır ve uyarıyı potansiyelize eder. Ayrıca prostoglandinler inisi inhibitör noradrenerjik yollardan noradrenalin salınmasını inhibe ederek de uyarıyı potansiyelize eder. NSAİİ'lerin analjezik etkilerini kısmen, santral sinir sisteminde ağrıyla ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltarak yaptığı düşünülmektedir.

NSAİİ'lar teorik olarak opiyoidlerden daha düşük güce sahip olmalarına rağmen, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu postoperatif ağrıda opiyoidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opiyoidlerin etkinliğini arttırabilirler.^{46,47,50} Opiyoidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve sedasyon yapmazlar, etkilerine tolerans gelişmez ancak dezavantajları analjezik etkilerinin tavan dozu olmasıdır.^{41,48}

2.8. Deksketoprofen Trometamol

2.8.1. Farmakodinamik Özellikler

Deksketoprofen trometamol; propiyonik asit türevi (molekül formülü S-(+)-2-(3-benzoilfenil)), non-steroidal antiinflatuvar ilaç grubundan analjezik antiinflatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Rasemik ketoprofen saf S(+)- ketoprofen (deksetoprofen) vermek üzere saflaştırılmıştır. Aktif ilacın çözünürlüğünü arttırmak ve akut ağrıda kullanıldığında görülen farmakokinetik görüntüsünü iyileştirmek için deksetoprofen trometamin tuzu geliştirilmiştir.^{50,51}

Deksketoprofen trometamol prostaglandin sentezini in vitro şartlarda inhibe etme potansiyeli az dozda bile çok yüksek ajanlardan biridir. Bu etkisini (S)-(+)- enantiomeri (deksetoprofen)'nin (R)-(-)-enantiomerinden yoksun olmasından kaynaklanmaktadır.⁵¹

Orta ile şiddetli ağrıların giderilmesinde oral, iv ve im olarak kullanılan deksetoprofen trometamolün analjezik etkinliği, kas-iskelet sistemi ağrılarında ve renal kolikte olduğu kadar cerrahi ağrı modellerinde de incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda analjezik etki hızlı başlamış ve 10-45 dakika içinde en yüksek seviyesine erişmiştir. 50 mg deksetoprofen alımından sonraki analjezik etki süresi genellikle 8 saattir. Deksetoprofen trometamolün analjezik etkinliği iki mekanizma ile izah edilmektedir. Birincisi doğrudan lezyon yerinde (travma, enflamasyon, vb.) oluşturduğu periferik mekanizma diğeri ise doğrudan merkezi sinir sistemi üzerinden santral mekanizma ile sağlamasıdır.^{52,53}

Periferik olarak, deksetoprofen trometamol, lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe ederek etkide bulunur. Buna karşılık merkezi olarak, COX aktivitesini inhibe ederek merkezi sensitizasyon etkisini azaltır, dolayısıyla ağrı yapıcı uyarının üst sinir merkezlerine iletimini bloke eder.^{52,56}

Günümüzde ağrı kesici ve antienflamatuar doz olarak verilen 25 ila 100 mg'lık ketoprofen 12,5 ila 50 mg deksetopropene denk gelmektedir. Bununla birlikte bazı klinik çalışmalarda daha az dozlarda da deksetoprofen trometamolün etkili olduğu savunulmaktadır.⁵³

Platelet agregasyonu üzerinde inhibitor etkisi olduğu da unutulmamalıdır.^{54,55}

Oral formu ülkemizde uzun süredir kullanılmakta olan dekskeoprofenin, parenteral formu ülkemizde yeni kullanıma girmiştir.⁵⁹ Parenteral kullanımın, oral kullanımına göre daha hızlı etki göstermesi avantaj sağlamaktadır.⁶⁰

2.8.2. Farmakokinetik Özellikler

Deksetoprofen trometamol oral olarak alındıktan sonra hızla absorbe edilir maksimum plazma konsantrasyonuna 15-45 dakika sonra ulaşır. Deksetoprofen trometamolün im yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna 20 dakikada erişilmektedir.

Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (% 99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 l/kg'dan düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişmektedir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu, glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. Tek ve tekrarlanan dozlarda sağlıklı yaşlı bireylerde ilacın vücutta kalış süresi genç gönüllülere göre anlamlı olarak daha fazladır (% 55'e kadar). Deksketoprofen hızla emilir ve kısa bir süre içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık % 50'si ilk 12 saat içerisinde modifiye olmadan idrarla atılır.⁵⁷ Ketopeofene göre daha lipofilik olması etkisinin daha hızlı başlamasını sağlamaktadır. Gastrointestinal yan etkileri daha azdır.⁵⁸

2.8.3. Endikasyonları

Deksketoprofen trometamol'ün analjezik etkinliği oldukça yüksektir. İV formu postoperatif ağrı, renal kolik ve bel ağrısı gibi orta ve ağır şiddetteki akut ağrıların semptomatik tedavisinde başarıyla kullanılır.

2.8.4. Kontrendikasyonları

Deksketopropene, diğer NSAİİ'lara veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılığı olanlar, asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçların astım, bronkospazm, akut rinit krizlerine yol açtığı veya nazal polipler, ürtiker veya anjiyonörotik ödeme neden olduğu hastalar, aktif veya şüpheli gastrointestinal ülseri olan veya gastrointestinal ülser veya kronik dispepsi hikayesi olan hastalar.

Aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olanlar, kron hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar, bronşiyal astım geçmişi olanlar, şiddetli, kontrol edilemeyen kalp yetmezliği olanlar, orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatinin klerensi < 50 ml /dak), şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, hemorajik diyatez veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olanlar, gebelik ve laktasyon dönemlerindeki hastalar için kontrendikedir.⁵⁹

2.8.5. Yan Etkiler

En sık yan etkileri; bulantı, kusma ve enjeksiyon yerinde ağrıdır (% 1-10). İstenmeyen etkiler, diğer NSAİİ'lerle da ortaya çıkabilir. Belirgin olarak sistemik lupus eritematöz veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda oluşabilen aseptik menenjit

ve hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik veya hemolitik anemi ve ender olarak agranülositoz ve medullar hiperplazi)

Tek doz yapılan çalışmalarda, deksketoprofen trometamolun 50 mg'a kadar dozlarında veya 50 mg ketoprofende baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve lokal kanama insidansında benzer sonuçlar olduğu görülmüştür.^{60,61}

Bununla birlikte 50 mg ve üzeri dozlarda bu sayılan yan etkilerin insidansında artış söz konusu olmaktadır. Bunu destekler nitelikte Jackson ve ark⁶²,ın yaptıkları çalışmada deksketoprofen grubundaki bir hastada ilaç aldıktan 4 saat sonra başlayan ve 30 dakika süren yoğun bir kanamayla karşılaştığı ve bunun cerrahi müdahaleye bağlı olduğu düşünülse bile, deksketoprofenin platelet agregasyonunu azalttığıının unutulmaması gerektiği rapor edilmiştir.

İV infüzyon: Ampul içeriği normal NaCl, glikoz veya ringer laktat solüsyonu ile 30 ila 100 ml'lik hacim oluşturacak şekilde seyreltilmelidir, 10 ile 30 dakika arası bir sürede yavaş bir şekilde damar içine infüzyon ile verilmelidir. Solüsyon daima direkt güneş ışığından korunmalıdır.

İV bolus: Gerekli ise, enjektabl çözelti içeren ampul içeriği 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş İV bolus ile verilebilir.

2.9. Lornoksikam (Klortenoksikam)

Lornoksikam, NSAİ'lerden oksikam grubunun bir üyesidir. Farmakolojik açılımı: 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2-H-thieno(2,3e)-1,2-tiazine-3-karboksamid-1,1-dioksid'dir. Piroksikam ile ilişkili yeni oksikam derivesi olup, kimyasal yapısında tek bir klor atomunun eksikliğiyle, tenoksikama benzer.^{63,64}

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni ilacı lornoksikam'ın oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı; eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3-5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir.⁶³

2.9.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Lornoksikam; pH'ı 7,4, oktanol-fosfat tampon çözeltide partisyon katsayısı 1,8, pKa'sı: 4,7 olan bir maddedir. Lornoksikam; fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağlı dokularda yüksek dağılımı

yoktur.⁶⁴ Analjezik, antiinflamatuvar, antipretik etkiye sahip, sarı renkli kristalize bir maddedir.⁶⁵

2.9.2. Etki Mekanizması

Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini, araşidonik asit yolu üzerinden geçici olarak baskılamak yoluyla, inflamasyon mediyatörleri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe eder. Lornoksikam in vitro testlerde, tüm COX izoenzimlerini, NSAİ'lerin içinde kullanılabilen en potent ajan olduğunu göstererek inhibe etmiştir. Lornoksikam'ın ayrıca; indüklenmiş nitrik oksit sentetaz'ı (INOS) da inhibe ettiği gösterilmiştir. COX ve INOS üzerinde inhibe edici özelliğinin yanı sıra analjezik etkisiyle ilgili olabilecek proinflamatuvar sitokin oluşumunu engellediği görülmüştür.⁶⁶

2.9.3. Farmakokinetiği

Lornoksikam oral yolla alındıktan sonra hızla ve tamamen emilir (ortalama 0,33-0,75 saat içinde). Emilimi ve plazma düzeyleri, uygulanan dozla orantılıdır ve çoğul dozlardan sonra hızla kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.⁶⁷ Lornoksikam, düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albüminine) yüksek oranda bağlanır (% 99). Sinovial sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder. Lornoksikam dozdan bağımsız olarak 4 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Plazmadaki bu kısa eliminasyon yarı ömrü, mide mukozasının korunması ve böbrek kanakımının sürdürülmesi için gereken prostaglandinlerin toparlanmasına izin verebilir. Tamamen metabolize olur ve başlıca inaktif metaboliti 5-hidroksi-lornoksikamdır. Tamamen metabolitleri şeklinde, yaklaşık olarak üçte biri idrarla ve üçte ikisi feçesle atılmaktadır.^{67,68}

Sinoviyal sıvı da dahil olmak üzere perivasküler interstisyel alanlara kolayca diffüze olur. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini dengeli biçimde geçici olarak inhibe etmek yoluyla, inflamasyon mediyatörleri olan prostaglandinlerin sentezini durdurarak etkisini periferik nosisepsiyon üzerinden gösterir.⁶⁸

2.9.4. Terapötik Potansiyel

Akut ağrı: İntravenöz yoldan verilen lornoksikam (8 mg), petidin (50mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol 50 mg kadar etkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezide morfin ile birlikte etkin birilaştır.⁶⁹

Kronik Ağrı: Lornoksikamın etkinliğinin günde iki kez 4 mg'dan günde iki kez 8 mg kadar değişen dozda oral yoldan verilmesiyle osteoartrit; diklofenakla, romatoid artrit; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spondilit; indometasin ile bel ağrısında; diklofenak veya naproksen'e benzer olduğu tespit edilmiştir.^{70,71}

2.9.5. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİİ karakterindedir ve gastrointestinal yan etkiler (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler NSAİİ'lerin COX ezimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hem de gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.⁷⁰

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160 mg'a kadar olan lornoksikamın ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır.⁷¹ Parenteral yoldan alınan lornoksikam postoperatif ağrısı olan hastalarda, Parenteral opiyoid analjeziklerden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir.⁷¹

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez. Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİİ'lerle aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir.

Nifedipin, dietilstilbestrol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler.^{73,74} Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretik veya digoksin kullanan hastalarda

dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

2.9.6. Kontrendikasyonları

Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİİ'lara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.⁷⁵

2.9.7. Doz ve Kullanım Şekli

Klinik deneylerde kullanılan en yaygın lornoksikam dozları, artritik koşullar, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için, günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır (oral). Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg, 8 mg veya 16mg tek ve tekrar dozlarıdır. Oral veya intravenöz yoldan kullanılır.^{75,76}

2.10. Diklofenak Sodyum

Fenilasetik asit türevi bir NSAİİ'dir. Kimyasal yapısı; 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] etanoik asit şeklindedir. Moleküler ağırlığı 296.148 g/mol, moleküler formülü $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ 'dir.

Antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostoglandin sentezini baskılayarak gösterir. Romatoid artrite karşı aspirin ve indometazin kadar ve osteoartrite karşı da indometazin kadar etkili bulunmuştur. Mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'a göre daha zayıftır. Mide barsak kanalından çabuk ve tam olarak emilir. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle absorbe olan dozun ancak % 50 kadarı sistemik dolaşıma katılır. Maksimum plazma düzeyine 1,5 – 2 saatte erişir.

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99'un üzerindedir. Diklofenak, aspirin ile birlikte verilirse plazma düzeyi belirgin şekilde azalır. Karaciğerde metabolize olur. Esas olarak hidroksillenme ve konjugasyon yoluyla inaktive edilir. Metabolitleri ise daha sonra glukuronid ve sülfat bileşikleri halinde idrar (% 65) veya safra (% 35) ile

atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Günde iki kez 50 mg olarak tekrarlanan oral dozları ile plazmada birikmediği saptanmıştır.⁸⁷

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazma konsantrasyonları sinovyal sıvıdan daha yüksek iken diklofenak eklem içine difüze olur.

Genç ve yaşlı hastalar arasında ve böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiğinde farklılık saptanmamıştır. Diklofenak; aspirin veya diğer NSAİİ'lar; astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar görülmüş hastalara verilmemelidir. Bu gibi hastalarda nadiren ağır, fatal olabilecek anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

GİS Etkileri: Dispepsi gibi genellikle tedavinin başlangıcında gelişen üst gastrointestinal sisteme ait basit sorunlar sık olarak görülebilir. Uzun süre NSAİİ kullanan hastalarda daha önce herhangi bir gastrointestinal semptom olmasa da ülserasyon ve kanama gelişebileceği dikkate alınmalıdır.

Renal Etkileri: NSAİİ'nın uzun süre kullanılması ile renal toksisite oluşma riski nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar ile diüretik kullanan ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hepatik Etkileri: Diklofenak tedavisi esnasında diğer NSAİİ'la olduğu gibi karaciğer enzimlerinin bir veya birkaçında yükselmeler görülebilir. Transaminazlardaki yükselmeler tedavinin kesilmesi ile geriye döner.^{79,80}

Pıhtılaşmaya Etkileri: Diklofenak sodyum, trombositlerin agregasyon zamanını uzatır, ancak kanama zamanını, pıhtılaşma zamanını, plazma fibrinojenini veya faktör V ve VII, IX'yi etkilemez.

Sıvı Retansiyonu ve Ödem: Diklofenak kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülebilir. Kardiyak dekompanseasyon öyküsü hipertansiyon veya sıvı retansiyonunun diğer predispozan koşullarının söz konusu olduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır.^{77,78}

2.10.1. Yan Etkileri

En sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Gastrointestinal semptomları, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler izler. Diklofenak sodyum tedavisinin ilk iki ayında SGPT (ALT) veya SGOT (AST) düzeylerinde anlamlı yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 3 katını aşan)

bildirilmiştir.⁷⁸ Diklofenak sodyum ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak görülen diğer yan etkiler şunlardır: Karın ağrısı, abdominal kramplar, şişkinlik, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, kanama, perforasyon, melena, ağızda kuruluk, aftöz stomatit, iştah değişiklikleri, tat bozuklukları, uykusuzluk, iritabilite, bulanık görme, diplopi, kulak çınlaması, kaşıntı, deri döküntüleri, sıvı retansiyonu, anafilaksi.

2.10.2. İlaç Etkileşimleri

Diklofenak ile aspirin birlikte verildiğinde aspirinin kan konsantrasyonu düşmektedir. Yapılan çalışmalarda diklofenak sodyumun varfarin tipi antikoagülanlarla etkileşimi gösterilmemiştir. Digoksin ve metotreksatın serum düzeyleri, siklosporinin ise nefrotoksitesisi artabilir. Diklofenak, lityumun renal klerensini azaltır ve plazma düzeylerini yükseltir. Diklofenak normal kişilerde glukoz metabolizmasını etkilemez ve oral hipoglisemik ajanların etkilerini değiştirmez. Ancak nadiren hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir.

Diklofenak ve diğer NSAİİ'lar diüretiklerin aktivitesini inhibe edebilirler. Potasyum tutucu diüretiklerle eşzamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışa neden olabilir. Azatiyoprin, altın, klorokin, D-penisilamin, prednizolon, doksisisiklinveya digoksin, diklofenak sodyumun kan konsantrasyonunu belirgin olarak etkilememiştir. Romatoid artritli hastalarda diklofenak sodyum, altın bileşikleri ve kortikosteroidlerle birlikte güvenle kullanılabilir.^{77,80}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü tez çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Klinik ilaç araştırmaları etik kurulu ve hastaların sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra elektif laparotomi operasyonu uygulanacak ASA I - II grubu, yaşları 18-70 arasında değişen 80 hasta çalışmaya alındı. Önemli hepatik, renal, kardiyovasküler ve endokrin bozukluğu olan hastalar, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazını kullanma zorluğu olanlar, opiyoid alerjisi olanlar ve kronik opiyoid kullanan hastalar çalışmaya kabul edilmedi.

3.2. Preoperatif Dönem

Tüm hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi. Hastalara ağrı (Verbal rating skala (VRS) = sözel ağrı skalası (SAS), sedasyon, hasta konfor skorlaması, bulantı - kusma, postoperatif dönemde kullanılacak infüzyon pompalarının kullanımı ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi. Hastalar operasyondan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına alındı. 18 Gauge intraket ile damar yolu açılarak % 0,9 serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Olgulara premedikasyon uygulanmadı.

3.3. Monitorizasyon

Ameliyat odasına alınan hastalar noninvaziv kan basıncı (NIKB) elektrokardiyogram (EKG), endtidal karbondioksit (ETCO₂) ve puls oksimetre (SpO₂) ile monitorize edildiler. Monitorizasyonu takiben sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve kalp atım hızı (KAH) bazal değerleri kaydedildi.

3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar rasgele seçimle 4 gruba ayrıldı. Randomizasyonda hasta seçimi ardışık (1. hasta grup I'e, 2. hasta grup II'ye, 3. hasta

grup III'e, 4. hasta grup IV'e, 5. hasta grup I'e...) olarak yapıldı. Operasyonun sonlanmasından yaklaşık 30 dakika önce Grup I hastalarına deksketoprofen trometamol iv, 50 mg, Grup II hastalarına, lornoksikam iv, 8 mg, Grup III hastalarına diklofenak sodyum iv, 75 mg ve Grup IV hastalarına iv, 2 ml % 0,9 sodyum klorür (serum fizyolojik) uygulanmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Postoperatif ilk 24 saatte analjezik tedavinin sürdürülmesi için Grup I hastalarına Deksketoprofen trometamol (50 mg, iv, 3x1); Grup II hastalarına lornoksikam (8 mg, iv, 3x1); Grup III hastalarına diklofenak sodyum (75 mg, IV, 3x1); Grup IV hastalarına % 0,09sodyum klorür (2 ml, iv, 3x1) uygulandı.

3.5. Anestezi Uygulaması

Anestezi induksiyonu için tiyopental sodyum (4-5 mg/kg IV) ve kas gevşekliği için vekuronyum bromür (0,1 mg/kg iv) kullanıldı. Anestezi idamesi ise % 1-2 konsantrasyonda sevofluran, % 35 O₂+% 65 N₂O karışımı içerisinde 6 L/dk akım ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrasında end-tidal karbondioksit (ETCO₂) 30- 35 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü ventilasyon uygulandı (Drager Fabius GS).

Cilt kapatılmasına başlandığında sevofluran ve azot protoksit kapatıldı. Kas gevşekliği, atropin (0,015 mg/kg) ve birlikte uygulanan iv prostigmin (0,05 mg/kg) ile geriye dönderildi. Yeterli spontan solunumu olan ve basit emirlere uyan hastalar ekstübe edildiler. Hastalar uyanık ve spontan solunumları yeterli bir şekilde postoperatif derlenme ünitesine alınarak 60 dakika süreyle izlendiler.

3.6. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Tüm olgularda periton kapatılırken 1 mg/kg tramadol yükleme dozu iv uygulandı. Ek olarak operasyonun sonlanmasından yaklaşık 30 dakika önce Grup I hastalarına Deksketoprofen trometamol 50 mg(iv), Grup II hastalarına lornoksikam 8 mg(iv), Grup III hastalarına diklofenak sodyum 75 mg (iv), Grup IV hastalarına % 0,09 sodyum klorür 2 ml (iv) olarak uygulandı. HKA protokolü için 100 cc % 0,9 sodyum klorür içine 400 mg tramadol ilave edilerek bir karışım hazırlandı. Bu karışımdan hastaların ihtiyaç duymaları halinde 0,2 mg/kg bolus ve 12 dk kilitli kalma süresi olacak şekilde hasta kontrollü tramadol karışımından kullanmalarına izin verildi. Postoperatif ilk 24 saatte analjezik tedavinin sürdürülmesi için Grup I hastalarına Deksketoprofen

trometamol (50 mg, iv, 3x1); Grup II hastalarına lornoksikam (8 mg, iv, 3x1); Grup III hastalarına diklofenak sodyum (75 mg, iv, 3x1); Grup IV hastalarına % 0,9 sodyum klorür (2 ml, iv, 3x1) tekrarlandı.

Hasta kontrollü analjezi uygulamasına karşın ağrıdan şikâyet eden (SAS>4) ve ek analjezik isteyen hastalara 0,5 mg/kg meperidin intravenöz olarak uygulandı.

3.7. Parametrelerin Kaydı

Hastalarda hemodinamik değişkenler (KAH, SAB, DAB), postoperatif ağrı ve sedasyon düzeyleri, hasta konforu, toplam kullanılan tramadol ve meperidin miktarı ve bulantı-kusma, baş ağrısı, dermatid, hipotansiyon ve konvülziyon gibi çalışma ajanlarına bağlı yan etkiler postoperatif 1., 15., 30. dakika ve 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde izlenerek kaydedildi.

3.7.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı verbal rating skalası (VRS) = sözel ağrı skalası (SAS) ile değerlendirildi. Verbal rating skala, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. VRS sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır.⁹¹ Buna göre 0 değeri “ağrı yok” olarak değerlendirilirken 10 “hayal edilebilen” ya da “olabilecek en kötü ağrı” derecesi olarak sınıflandırılır. Buna göre hastalarda ağrı derecesini bu skalayı kullanarak sözel olarak iletmesi istenir.

3.7.2. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi

Hasta konfor skalası sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır. Buna göre 0 değeri “hasta rahat” olarak değerlendirilirken, 10 derecesi “hasta son derece rahatsız” olarak sınıflandırılır. Hastadan konfor derecesini bu skalayı kullanarak sözel olarak iletmesi istenir. VRS ile hastanın belirlediği rakam ağrı şiddeti hakkında fikir verir ancak hasta konforu hakkında (hastanın ağrı dolayısıyla kendini nasıl hissettiği) net bilgiler vermediği için VRS hasta konforunun değerlendirilmesinde çok kullanılan bir değerlendirme yöntemi değildir.⁹¹

3.7.3. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hastaların sedasyon düzeyi 5 puanlı sedasyon skoru ile değerlendirildi. Buna göre sedasyon düzeyleri Tablo 5’de gösterildiği gibi derecelendirildi.

Tablo 5. Sedasyon skoru

1. Uyanık
2. Hafif sedasyon
3. Uykuya meyilli
4. Uyuyor, fakat uyandırılabilir
5. Derin uyku, uyandırılmıyor

3.8. İstatistiksel Analiz ve Verilerin Sunumu

Çalışmada yer alacak hasta sayılarını belirlemek için power analiz uygulandı. Literatürde tramadol tüketiminde % 30 azalma klinik olarak önemli kabul edilmiştir. % 90 güç ile ve 0,05 önem derecesi göz önüne alındığında her bir grup için gereken hasta sayısının 20 olduğu tespit edilmiştir. Böylece çalışmamızdaki primer amaç 24 saatteki tramadol tüketimi olmuştur.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak gösterildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Postoperatif takiplerde ölçümlerin seyirlerinin gruplar arasında değişip değişmediğini incelemeye Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Ölçümlerin gruplar arasında zaman dilimleri içinde noktasal olarak karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda istatistiksel farklılığın bulunduğu durumlarda ikili alt grup karşılaştırmalarında post hoc testi (Bonferroni) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi, olguların tümü çalışmayı tamamladı. Olguların demografik verileri (yaş, ağırlık, cinsiyet) Tablo 6’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 6. Olguların demografik verileri (Ort ± SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yaş (yıl)	55,2±12,6	54,6±17,1	51,9±11,7	48,5±12,7
Kilo (kg)	73,6±9,0	73,8±13,7	65,5±11,6	67,8±15,5
Cinsiyet (E/K)	10/10	12/8	12/8	13/7

4.2. Postoperatif Hemodinamik Değişiklikler

4.2.1. Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri

Tüm gruplarda, 1. dakikadan 24. saate kadar geçen dönemde SAB değerlerinde bir azalma görülmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların zaman içindeki SAB’ı değerleri benzerdir (Tablo 7).

Tablo 7. Postoperatif sistolik arter basıncı değerleri (ort.± SS; mmHg)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1. dk	132,6±24,9	141,3±24,3	144,3±17,2	132,9±17,1	P=0.196
15. dk	138,0±26,3	142,4±20,7	141,0±15,4	136,8±15,8	P=0.797
30. dk	136,8±25,0	142,6±18,9	144,5±17,6	132,8±18,1	P=0.231
1. sa	139,0±27,5	138,9±17,6	141,3±17,7	134,0±15,5	P=0.709
2. sa	124,4±22,8	133,4±22,0	124,4±19,0	125,2±14,5	P=0.407
6. sa	121,0±20,7	129,0±18,9	125,5±21,4	118,75±17,5	P=0.365
12. sa	120,5±17,6	123,9±17,6	120,2±17,3	117,3±13,7	P=0.667
24. sa	118,0±12,9	121,2±12,0	117,1±15,5	115,9±13,0	P=0.631

4.2.2. Postoperatif Diyastolik Arter Basıncı Değerleri

Tüm gruplarda, 1. dakikadan 24. saate kadar geçen dönemde DAB değerleri SAB değerleri gibi azalırken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların zaman içindeki DAB’ı değerleri benzerdir (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif diyastolik arter basıncı değerleri (ort.± SS; mmHg)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1. dk	78,0±10,1	80,5±11,9	83,7±12,5	75,5±13,7	0,183
15. dk	73,8±12,1	77,1±10,9	80,9±12,4	74,3±11,5	0,240
30. dk	78,6±12,1	77,8±10,9	80,8±13,0	74,3±12,0	0,275
1. sa	73,7±13,7	75,2±12,8	78,7±11,3	73,1 ± 8,4	0,451
2.sa	75,8±9,8	76,4±10,8	75,9±9,7	77,1±9,9	0,975
6.sa	74,3±10,5	75,9±8,6	76,4± 9,3	74,4±9,3	0,761
12.sa	74,7±9,4	73,7±8,9	74,5±9,0	74,8±8,1	0,976
24.sa	74,0±8,3	75,2±6,2	73,3±7,0	72,4±8,7	0,693

4.2.3. Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri

Çalışma periyodlarında elde edilen kalp atım hızı ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların zaman içindeki KAH'ı değerleri benzerdir (Tablo 9).

Tablo 9. Postoperatif kalp atım hızı değerleri (ort.±SS; atım/dk)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1.dk	83,7±23,0	78,4±19,1	82,2±22,7	75,6±15,8	0.840
15. dk	74,6±15,8	76,1±17,9	75,0±16,2	75,7±14,6	0.590
30. dk	74,2±14,7	79,2±19,3	74,6±15,5	76,8±14,6	0.993
1. sa	73,1±12,8	79,9±18,7	74,8±13,7	78,4±15,5	0.757
2. sa	82,2±14,1	78,1±17,6	80,2±12,8	78,0±12,0	0,492
6. sa	82,0±13,7	81,0±15,7	82,2±10,4	77,2±11,1	0,590
12.sa	86,3±14,3	81,7±19,3	82,4±13,0	79,2±11,1	0,520
24. sa	86,2±12,8	81,8±16,1	81,3±9,7	79,9±9,6	0,433

4.3. Postoperatif Sözel Ağrı Skala Değerleri

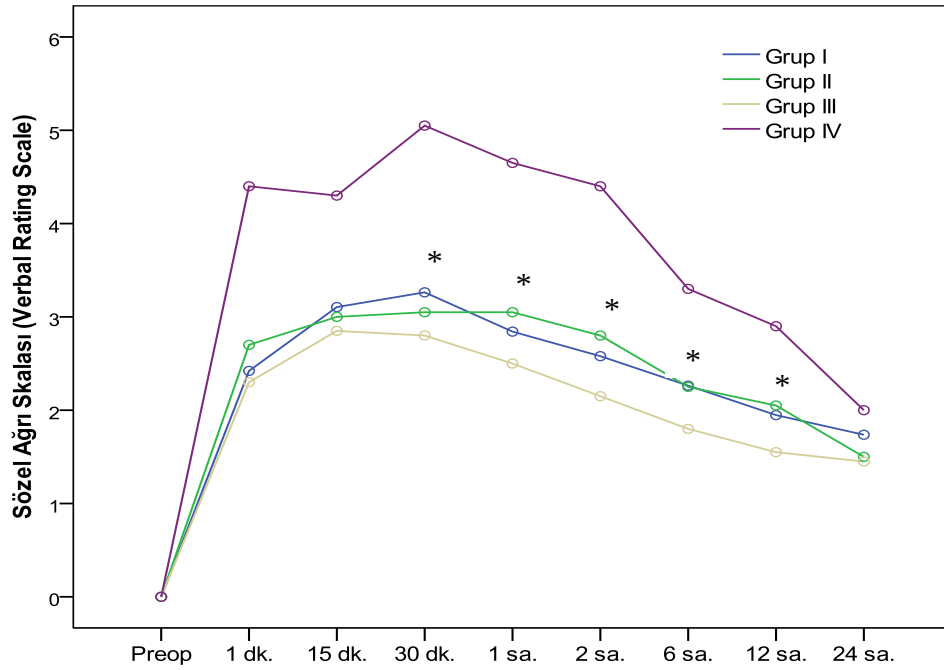
Sözel ağrı skorları karşılaştırıldığında tedavi grupları olan Grup I ve II'de Grup IV'e göre 30. dakikadan itibaren 24. saate kadar tüm çalışma periyodlarında sözel ağrı skorları istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Diklofenak sodyum'un kullanıldığı Grup III'de ise 1.dk'dan itibaren 24. saate kadar tüm çalışma periyodlarında sözel ağrı skorlarının Grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi. Tedavi grupları olan Grup I, II ve III arasında sözel ağrı skorları açısından istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo 10) (Şekil 2).

Tablo 10. Postoperatif sözel ağrı skala (SAS) değerleri (Ort±ss), median(min-max)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1. dk	2,4±1,4 3(0-5)	2,7±2,2 4(0-6)	2,3±2,1* 2(0-6)	4,4±3,1 5(0-9)	0,046
15. dk	3,1±1,3 2(2-5)	3,0±1,8 3,5(0-6)	2,8±1,8 * 2(0-6)	4,3±2,4 5(0-9)	0,064
30. dk	3,2±1,4* 4(0-5)	3,0±1,7 * 4(0-6)	2,8±1,6* 3(0-6)	5,0±1,3 5(2-8)	0,000
1.sa	2,8±1,1* 3(0-4)	3,0±1,6 * 3,5(0-6)	2,5±1,6 * 4(0-6)	4,6±1,2 5(0-8)	0,000
2. sa	2,5±1,4* 2(0-5)	2,8±1,3* 3(0-5)	2,5±1,4 * 2(0-5)	3,8±1,3 5(2-7)	0,000
6. sa	2,2±1,8 * 2(0-7)	2,2±1,2* 2(0-4)	1,8±0,9* 2(0-4)	3,3±1,4 3(0-6)	0,010
12. sa	1,9±1,6* 2(0-7)	2,0±1,1* 2(0-4)	1,5±1,0* 2(0-4)	2,9±1,6* 3(0-6)	0,029
24. sa	1,7±2,2 1(0-10)	1,5±1,1 1(0-4)	1,4±1,0 1,5(0-4)	2,0±1,4 2(0-5)	0,515

0: Ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı

* p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında



0: Ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı.

* p<0.05 grup IV ile karşılaştırıldığında

Şekil 2. Postoperatif sözel ağrı skala

4.4. Postoperatif Hasta Konforu

Postoperatif hasta konforu gruplar arasında karşılaştırıldığında; 1. saatten itibaren (2., 6., 12. ve 24. saatlerde) hasta konforunun Grup IV'de diğer üç gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Grup III ile karşılaştırıldığında Grup I ve II’de hasta konforunun 2. saatten itibaren istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Postoperatif hasta konforu (ort±ss)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1 dk.	2,7±1,8	2,7±1,9	2,7±1,9	4,5±2,7	0,290
15 dk.	2,9±1,4	3,2±1,6	3,0±1,8	4,1±2,2	0,961
30 dk.	3,1±1,2	3,1±1,3	3,0±1,6	4,5±1,4	0,966
1 sa.	2,3±0,8	2,8±1,3	2,8±1,6	4,3±1,6	0,180
2 sa.	2,6±1,3*α	2,7±1,2*α	2,1±1,6*	4,1±1,9	0,011
6 sa.	2,4±1,6*α	2,5±1,1*α	1,9±1,6*	3,5±2,3	0,013
12 sa.	2,3±1,4*α	2,1±1,1*α	1,8±1,6*	3,1±2,2	0,000
24 sa.	2,4±1,9*α	1,8±1,2*α	1,4±1,1*	2,9±2,3	0,000

* p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında

α p<0,05 grup III ile karşılaştırıldığında

4.5. Postoperatif Sedasyon Skoru Değerleri

Postoperatif sedasyon skorları gruplar arası karşılaştırıldığında postoperatif tüm çalışma periyodlarında gruplar arasında herhangi istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Postoperatif sedasyon skoru değerleri (ort±ss)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1 dk.	2,4±1,0	2,3±0,7	1,9±0,6	2,3±0,7	0,159
15 dk.	1,9±0,7	1,7±0,7	1,5±0,6	1,9±0,6	0,533
30 dk.	1,6±0,5	1,6±0,8	1,3±0,4	1,5±0,6	0,619
1 sa.	1,5±0,6	1,5±0,8	1,2±0,4	1,4±0,5	0,640
2 sa.	1,4±0,5	1,5±0,7	1,2±0,4	1,2±0,4	0,107
6 sa.	1,6±0,6	1,3±0,6	1,2±0,4	1,5±0,6	0,449
12 sa.	1,6±0,6	1,3±0,4	1,3±0,4	1,4±0,7	0,228
24 sa.	1,4±0,5	1,1±0,3	1,2±0,4	1,2±0,4	0,158

4.6. Postoperatif Total Tramadol Tüketimi

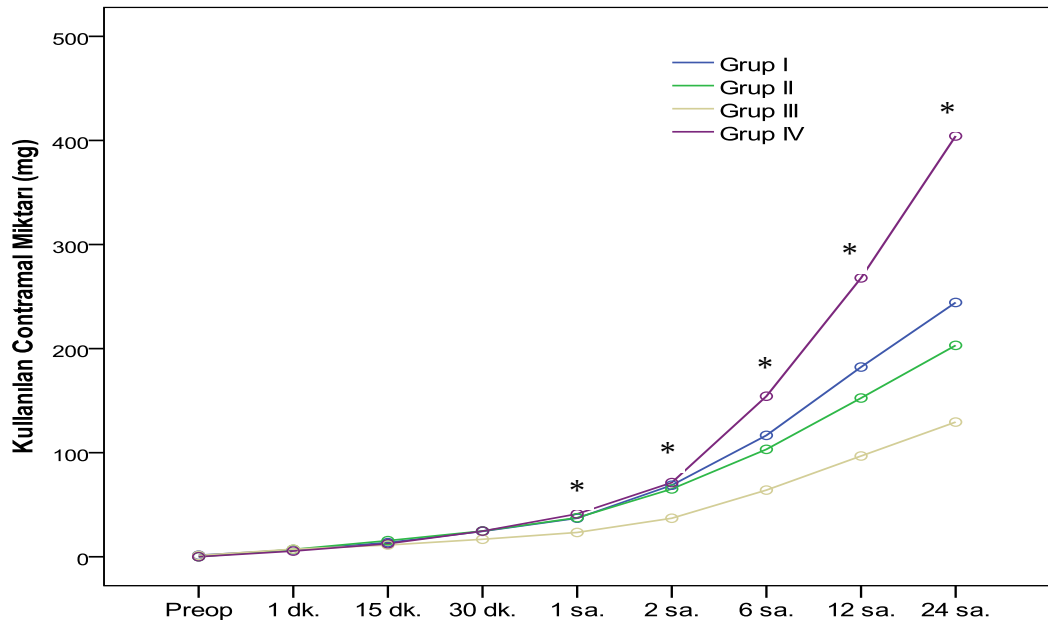
Postoperatif tramadol tüketim miktarları karşılaştırıldığında; 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde ortalama tramadol tüketimi Grup III’de Grup I, II ve IV’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grup I ve II ile karşılaştırıldığında Grup IV’de tramadol tüketiminin 6. saatten sonra istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi (p<0,001). Grup I ile II arasında ortalama tramadol tüketimi açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 13), (Şekil 3).

Tablo 13. Postoperatif total tramadol tüketimi (mg±ss)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1 dk.	6,6±7,3	7,1±7,6	7,3±6,9	5,4±6,3	0,796
15.dk	13,6±7,2	15,5±13,0	11,2±7,3	12,5±6,8	0,246
30.dk	24,2±12,4	24,7±18,1	16,8±11,5	24,6±8,5	0,097
1 sa	37,0±19,5 *	37,5±22,7 *	23,3±14,0	41,1±13,9 *	0,009
2 sa	68,7±39,9 *	65,1±45,8 *	37,0±20,0	71,2±41,3 *	0,003
6 sa	116,6±74,4* α	103,2±55,0 * α	64,0±39,9	154,2±75,8 *	0,001
12 sa	182,2±135* α	152,5±86,3* α	96,8±60,8	267,9±103,2 *	0,001
24 sa	244,3±133,6* α	203,1±109,9* α	129,4±79,9	404,2±129,1 *	0,001

* p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında

α p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında



* P<0.05 grup I, II ve IV ile karşılaştırıldığında

Şekil 3. Postoperatif total tramadol tüketimi

4.7. Postoperatif Bolus Doz Sayıları

Postoperatif bolus doz sayıları karşılaştırıldığında; 1.saat sonrasındaki tüm ölçüm periyodlarında (2, 6, 12 ve 24. saatlerde) ortalama tramadol bolus doz sayıları Grup III'de Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grup I ve II ile karşılaştırıldığında; Grup IV'de ortalama tramadol bolus doz sayılarının 6. saatten sonra istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi (p<0,001), (Tablo 14).

Tablo 14. Postoperatif bolus doz sayıları (ort±ss)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1 dk.	0,4±0,5	0,5±0,5	0,5±0,5	0,4±0,5	0,796
15 dk.	0,9±0,5	1,0±0,7	0,9±0,5	0,9±0,5	0,246
30 dk.	1,7±0,8	1,6±1,1	1,3±0,8	1,8±0,4	0,097
1 sa.	2,5±1,2	2,5±1,3	1,8±1,0*	3,1±0,8	0,009
2 sa.	4,7±3,0	4,0±2,0	3,0±1,6*	5,0±2,0	0,003
6 sa.	7,8±5,0*	6,7±3,2*	5,1±3,4*	11,4±4,8	0,000
12 sa.	11,7±7,9*	10,3±5,0*	7,7±4,9*	20,0±6,3	0,000
24 sa.	17,0±9,1*	13,7±6,6*	10,1±6,3*	30,1±8,2	0,000

* p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında

4.8. Ek Analjezik (Meperidin) İhtiyacı

Gruplar arasında postoperatif ek analjezi ihtiyacı karşılaştırıldığında; I. ve II grupta 4'er hastada ortalama 25 mg, III. Grupta 2 hastada ortalama 37 mg ve IV. grupta 13 hastada ortalama 57,7 mg ek analjezik ihtiyacı olmuştur. 30.dk.'ya kadar ek analjezik ihtiyacı gruplar arasında benzer iken 30.dk., 1., 2., 6. ve 12.saatlerdeki ölçümlerinde Grup IV'de Grup I, II ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla hastada ek analjezik ihtiyacı bulunmuştur. Yirmi dördüncü saatte ise tüm gruplarda analjezi ihtiyacının benzer olduğu belirlendi (Tablo 15).

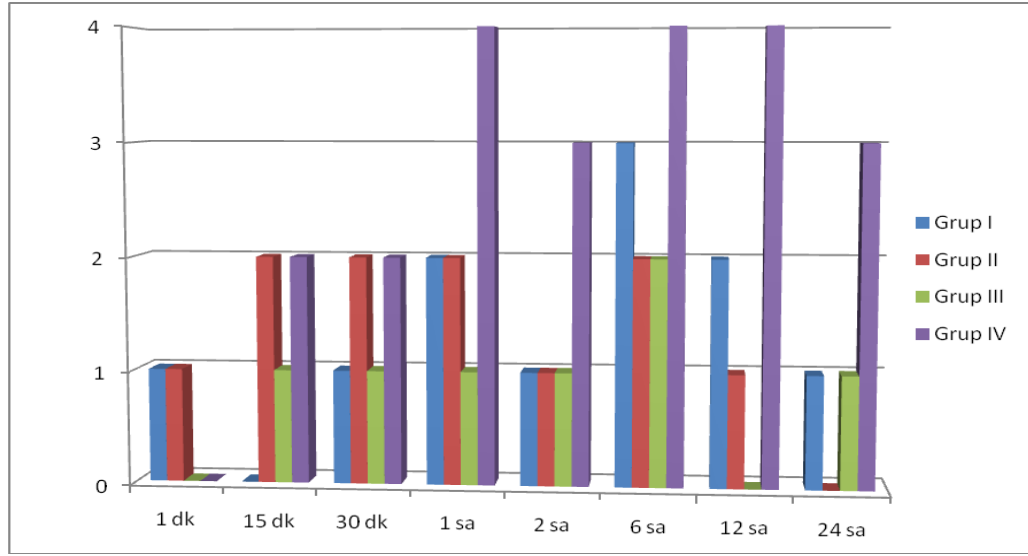
Tablo 15. Gruplarda ek analjezik (Meperidin) ihtiyacının zamana göre dağılımı (%)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri
1 dk.	0(% 0)	1(% 5)	0(% 0)	1(% 5)	0,572
15 dk.	2(% 2)	0(% 0)	1(% 5)	3(% 15)	0,304
30 dk.	1(% 5) *	1(% 5) *	1(% 5) *	6(% 30)	0,027
1 sa.	0(% 0) *	2(% 10) *	1(% 5) *	6(% 30)	0,000
2 sa.	0(% 0) *	0(% 0) *	0(% 0) *	5(% 25)	0,000
6 sa.	1(% 5) *	0(% 0) *	0(% 0) *	4(% 20)	0,017
12 sa.	0(% 0) *	0(% 0) *	0(% 0) *	4(% 20)	0,006
24 sa.	0(%)*	0(% 0) *	0(% 0) *	1(% 5)	0,394

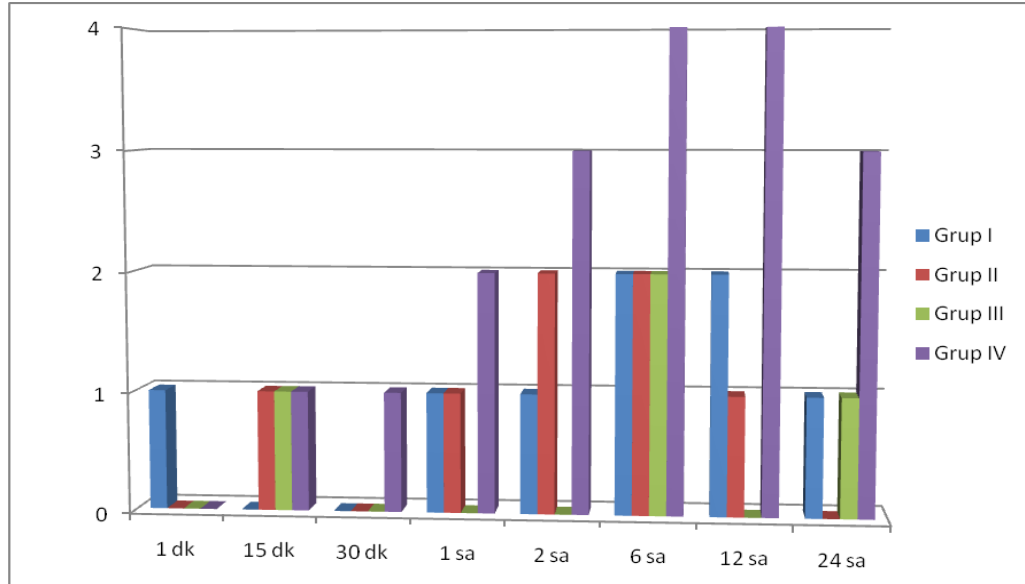
* p<0,05 grup IV ile karşılaştırıldığında

4.9. Postoperatif Bulantı Kusma Sayıları

Çalışmamızda Grup I de 5 hastada, Grup II'de 4 hastada, Grup III'de 3 hastada ve Grup IV'de 11 hastada bulantı tespit edildi. Çalışmamızda Grup I'de 3 hastada, Grup II'de 3 hastada, Grup III'de 2 hastada ve Grup IV'de 7 hastada kusma tespit edildi. Bu hastalarda emezis iv. 10 mg metoklopramid ile tedavi edildi. Gruplar arasında bulantı ve kusma sıklığının Grup I, II ve III'de grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede daha az olduğu belirlendi (p<0,05) (Şekil 4, 5).



Şekil 4. Gruplarda postoperatif bulantı sayıları



Şekil 5. Gruplarda postoperatif kusma sayıları

4.10. Diğer yan etkiler

Ağız kuruluğu, baş ağrısı, konvülziyon ve dermatit gibi diğer yan etkiler açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplardaki diğ er yan etkiler

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Ağız kuruluğu	3(% 15)	1(% 5)	1(% 5)	0(% 0)
Baş�ağrısı	3(% 15)	1(% 59)	0(% 5)	2(% 10)
Konvülziyon	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)
Dermatid	1(% 5)	0(% 0)	0(% 0)	1(% 5)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda major abdominal cerrahi (laparotomi) uygulanan ve postoperatif ağrı kontrolü için HKA yöntemi ile tramadol kullanan hastalarda iv deksketoprofen, diklofenak sodyum ve lornoksikamın analjezi ve tramadol tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Sonuçta bu üç çalışma ajanının postoperatif dönemde tramadol tüketimini kontrol grubuna göre önemli derecede düşürdüğü ancak tramadol tüketimi ve ek analjezik ihtiyacının diklofenak sodyum ile en az olduğu belirlendi.

Ağrı patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine karşın cerrahi uygulanan birçok hasta postoperatif dönemde ağrı nedeniyle hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir.

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, solunum hareketlerinde azalmaya, öksürememe, atelettazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Ağrı kontrolünün yetersizliği kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisinin yanı sıra gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımın yavaşlamasına ve sonunda tromboembolik komplikasyon riskinde artışlara neden olabilir. Ek olarak tüm major cerrahi girişimler hastada ölüm korkusuna ve anksiyeteye neden olur. Bu da ağrı şiddetinin artmasına ve ameliyat sonrasında daha fazla analjezik gereksinimine neden olur.⁸⁰ Dolayısıyla postoperatif ağrının yetersiz tedavisi sekonder komplikasyonlara neden olarak iyileşme süresini ve dolayısıyla hastanede kalış süresinde uzamaya, maliyetlerde artışa, hasta memnuniyetinde azalmaya, morbidite ve mortalitenin artmasına yol açabilir.^{81,82} Özellikle opiyoidlerin bulantı ve kusma, solunum depresyonu gibi yan etkileri hakkındaki endişeler, ağrı kesicilerin yetersiz dozlarda uygulanmasına neden olmakta ve bu da hastaların ağrı tedavilerinin yarım kalmasına ve ağrı yakınmalarına yol açmaktadır.⁸³ Bu anlamda çalışmamızda etkin bir postoperatif analjezi sağlamak için tüm hastalarımızda intravenöz hasta kontrollü tramadol uygulandı. Özellikle tramadol'e bağlı ortaya çıkan bulantı-kusma, konstipasyon gibi yan etkileri azaltmak ve tramadolün oluşturduğu analjeziyi potansiyelize etmek için iv deksketoprofen, lornoksikam ve diklofenak sodyum ağrı tedavisine ilave edildi. Çalışma ajanlarının ilave edilmesine karşın yine de ağrıdan şikayet eden ve ek analjezik isteyen hastalara 0.5 mg/kg meperidin intravenöz olarak uygulandı ve sözel ağrı skalasının 4'ün altında olmasına gayret gösterildi. Bu anlamda çalışmamıza kabul edilen hastalar ağrı

düzeylerine göre hasta kontrollü tramadol ve gerektiğinde iv. bolus dozlarda meperidin ilavesi ile kabul edilebilir ağrı düzeyleri elde etmişlerdir. Çalışmamızda sözel ağrı skorlarının tedavi grupları olan grup I, II ve III’de daha düşük bulunmasına karşın tüm gruplarda ortalama 4’ün altında olarak tespit edilmesi etkin bir postoperatif analjezi sağlandığının göstergesi olarak kabul edildi.

Ağrı tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan yöntemler; Görsel ağrı skalası (VAS), sözel ağrı skalası (VRS), hasta konforu, postoperatif tüketilen analjezik miktarı ve ek analjezik gereksinimi gibi parametrelerdir.³³

Postoperatif ağrı tedavisinde günümüzde sık olarak kullandığımız hasta kontrollü analjezi yöntemi hasta konforu ve analjezisini sağlayan etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Hastanın analjezik gereksinimini kendisinin belirleyebildiği bu yöntemde hem etkin bir analjezi sağlanabilmekte hem de analjeziklerin yüksek dozda kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkiler azaltılabilmektedir.^{83,85} Hasta kontrollü analjezi uygulamaları için opiyoid ve nonopiyoid ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla tramadol, mü reseptörlerde agonist olarak ve santral sinir sisteminde 5HT₃ ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki eden ve sık tercih edilen opiyoid/nonopiyoid bir analjeziktir.⁸³ Analjezik potansi morfinin yaklaşık 1/10’u kadardır. Casali ve ark postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan morfin ve tramadol’un analjezik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki ajanın etkinliğini benzer olarak bulmuş ve gruplar arasında bir fark olmadığını göstermişlerdir.⁸⁶ Stamer ve ark batın cerrahisi geçiren 180 olguda postoperatif analjezi için hasta kontrollü tramadol ile morfin’in etkinliğini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmalarında tramadol kullanan hastaların % 66,7’sinde, morfin kullanan hastaların % 75’inde ve plasebo grubunun % 18’inde etkin bir analjezi elde edilebildiğini bildirmişlerdir.⁸⁷ Silvasti ve ark.’da benzer olarak mikrovasküler meme rekonstrüksiyonu uygulanan hastalarda postoperatif analjezi için iv hasta kontrollü tramadol ile morfin’i karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki ajan ile elde edilen VAS değerlerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir.⁸⁸

Morfin ve tramadol ile benzer VAS değerleri bildiren çalışmalara karşın postoperatif analjezide hasta kontrollü tramadol ile morfin’i karşılaştıran ve morfin ile daha etkin analjezi elde edildiğini bildiren çok sayıda çalışma da mevcuttur. Pang ve ark.⁸⁹ genel anestezi altında elektif kalça veya diz artroplastisi uygulanan hastalarda

postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü tramadol ile morfin'i karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta ağrı skorlarının kabul edilir düzeylerde olduğunu ancak morfin ile memnun olan hasta sayısının daha fazla olduğunu bildirilmişlerdir. Ünlüenç ve ark.,⁹⁰ abdominal histerektomi uygulanan hastalarda, hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulanan tramadol'ün, petidin ve morfin ile elde edilen analjezi düzeyine benzer ağrı skorları sağladığını, buna karşılık tramadol grubunda ek analjezik gereksiniminin diğer iki gruptan fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Major cerrahi sonrası ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılan tramadol'ün etkin bir analjezi sağlayabilmesinde seçilen doz kadar kilitli kalma süreleri de önemlidir. Tramadol'ün HKA yöntemi ile etkin analjezi sağlayan kilitli kalma sürelerinin 5-15 dk arasında olduğu bildirilmiştir.^{89,90} Ünlüenç ve ark.,⁹⁰ 1 mg/kg iv bolus tramadol yükleme dozundan sonra, 10 dk kilitli kalma süresi ile hastaların 0,2 mg/kg bolus dozları kullanabilmelerine izin verecek bir protokol kullanmışlardır. Bu protokol ile etkin ve yeterli bir analjezi elde etmişlerdir. Çalışmamızda benzer olarak tüm olgulara periton kapatılırken iv 1 mg/kg tramadol yükleme dozu uygulandı. Ek olarak hastaların ihtiyaç duymaları halinde 0,2 mg/kg bolus ve 12 dk kilitli kalma süresi olacak şekilde hasta kontrollü tramadol kullanmalarına izin verildi ve hastalarımızda etkin bir postoperatif analjezi elde edildi. NSAİ ajanların ilave edilerek analjezi ihtiyaç süresini uzatabileceği düşüncesinden dolayı çalışmamızda kilitli kalma süresi 12 dk olarak belirlendi.

Additif ve sinerjik etki elde etmek için farklı mekanizmalara sahip ilaç ve tekniklerin birlikte kullanımı multimodal analjezi olarak isimlendirilmektedir. Bu anlamda birçok farklı ilaç kombinasyonları ile additif ve sinerjik bir analjezi elde edilirken her bir ajanın analjezi oluşturmak için gereken dozu ve dolayısıyla yan etkileri azalır. Bu amaçla özellikle major cerrahilerde opioidler ile NSAİİ'lar birlikte kullanılmakta analjezik etkinlik artarken opioid tüketimi azalmakta ve dolayısıyla opioidlere bağlı yan etkiler de azalmaktadır.

Çalışmamızda hasta kontrollü tramadol ile üç farklı nonsteroid antienflamatuvar analjezik ajanı birlikte kullanarak tramadol tüketiminin ve dolayısıyla bulantı-kusma oranlarının azaltılması amaçlandı. Major abdominal cerrahide bulantı-kusma oranının % 20-70 arasında olduğu bildirilmiştir.⁹¹ Bu anlamda tramadol gibi emetik potansiyeli olan ajanların kullanımı ile bulantı-kusma sıklığının daha da artacağı göz önüne alınırsa bu

hastalarda kullanılacak tramadol dozunu nonsteroid antienflamatuar ajanlar ile azaltmak akıllı bir seçenek gibi görünmektedir. Non steroid antienflamatuar ilaçlar opiyoidlerden farklı olarak postoperatif ağrı tedavisi için kullanıldığında bazı avantajlara sahiptir. Bağımlılık riski taşımazlar ve parasetamolden farklı olarak postoperatif dönemde antienflamatuar özellikleri nedeniyle lokal enflamasyonu, ödemi ve buna bağlı ağrıyı giderirler.⁹² Çalışmamızda bu amaçla hasta kontrollü tramadol'e deksketoprofen trometamol, lornoksikam ve diklofenak sodyum gibi güçlü nonsteroid antienflamatuar analjezik ajanlar ilave edildi. Bu üç ajanın etkilerini karşılaştırdığımız çalışmamızda postoperatif bulantı kusma oranlarının NSAİ ajan uygulanan tedavi gruplarında salin uygulanan gruba göre önemli derecede düşük olduğu tesbit edildi ($p>0,05$).

Tuncer ve ark.⁹⁶ abdominal histerektomi sonrası ağrı tedavisinde deksketoprofen ile plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında deksketoprofen grubunda ağrı skorlarını plasebo grubuna göre önemli derecede düşük bulmuşlardır. Ortopedik cerrahi sonrasında im 50 mg deksketoprofen ile 100 mg ketoprofenin etkinliği karşılaştıran bir çalışmada ise postoperatif opiyoid tüketimi ve ağrı skorlarının deksketoprofen grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁹³ Çalışmamızda tramadol tüketimi deksketoprofen grubunda kontrol grubuna göre düşük ancak diklofenak grubuna göre 1. saatten itibaren istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Yazar ve ark.⁹⁴ lomber disk cerrahisi sonrası ağrı tedavisi için hasta kontrollü tramadol (25 mg bolus, 15 dk kilitli kalma protokolü ile) planlanan hastalardan Grup K'ya operasyon bitiminden 30 dk önce ve postoperatif 12. saatte iv 2 ml % 0,9 NaCl, Grup D'ye ise aynı sürelerde iv 50 mg deksketoprofen vermişlerdir. Çalışmalarında VAS değerlerini ve ortalama tramadol tüketimlerini (Grup D'de $117,50 \pm 48,31$ mg, Grup K'da $311,67 \pm 59,35$ mg) tüm çalışma periyotlarında Grup D'de Grup K ya oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada gruplar yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde Grup D de 5 hastada (% 16,6) bulantı, 1 hastada (% 3,3) kusma görülürken Grup K'de 11 hastada (% 36,6) bulantı, 6 hastada (% 20) kusma, 1 hastada (% 3,3) baş ağrısı bildirilmiştir. Sonuç olarak; diskektomi sonrası ağrılarda deksketoprofenin etkili bir analjezik olduğu, tramadol tüketimini ve opiyoidlere bağlı yan etkileri azalttığı ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle opiyoidlere ilave olarak veya tek başına güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmışlardır. Yücel ve ark.⁹⁵ kulak, burun boğaz cerrahisi sonrasında ağrı tedavisi için

50 mg iv deksketoprofen trametamol, 1 gr iv parasetamol ve 1 gr metamizol'ün etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında ağrı skorlarının en düşük deksketoprofen grubunda olduğunu petidin gereksiniminin parasetamol ve metamizol grubuna göre önemli derecede daha düşük ancak sedasyon skorlarının ve yan etkilerin gruplar arasında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Tuncer ve ark.,⁹⁶ postoperatif ağrıda hasta kontrollü tramadol kullanan olgularda deksketoprofenin etkinliğini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde Grup I'e oral plasebo, Grup II'ye 25 mg deksketoprofen uygulamışlardır. Sonuçta deksketoprofen grubunda ağrı skorlarını ve tramadol tüketimini istatistiksel olarak diğer gruplara göre önemli derecede düşük olarak belirlemişlerdir.

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak deksketoprofen hasta kontrollü tramadol ile birlikte kullanıldı ve deksketoprofen uygulanan grupta plasebo grubuna göre ağrı skorları ve tramadol tüketiminin daha düşük olduğu (24. saatteki ortalama tramadol dozu plasebo grubunda 404,2 deksketoprofen grubunda 244,3 mg) ve deksketoprofenin tramadol tüketimini yaklaşık % 39,6 oranında azalttığı belirlendi. Ek analjezi gereksinimleri açısından incelediğimizde; plasebo grubunda 13 hastada ek analjeziye ihtiyaç duyulurken deksketoprofen grubunda sadece 4 hastada ek analjeziye ihtiyaç duyulmuştur.

NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayan en önemli etken yan etkileridir. NSAİİ'lar trombosit agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler. Akut ve kronik ağrıda deksketoprofenin etki ve yan etkilerini değerlendiren bir meta-analizde, deksketopropene bağlı gastrointestinal kanama, miyokard infarktüsü veya ölüm gibi ciddi yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir.^{93,97} Zippel ve Wagenitz, iv deksketoprofenin im ketopropene göre daha iyi tolere edildiğini ve ciddi gastrointestinal yan etkilerin deksketoprofen ile daha az izlendiğini bildirmişlerdir.⁹⁸ Ortopedik cerrahi uygulanan ve postoperatif analjezi amacı ile iv 150 mg/gün deksketoprofen verilen bir çalışmada çoğu olguda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmasına karşın hemorajik olayların gözlenmediği rapor edilmiştir.⁹⁸ Çalışmamızda cerrahi sırasında ve sonrasında deksketopropene bağlı hematolojik veya kardiyak yan etki gözlenmemiştir. Bunun çalışmamızda kullandığımız dozlar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yücel ve ark. deksketoprofen trametamol'ün (günde 3 kez) analjezik etkinliğini ve yan etkilerini

(bulantı, kusma, dispepsi, dermatid, başağrısı) iv parasetamol (günde 4 kez) ve metamizol (günde 3 kez) ile karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında anlamlı fark tesbit edememişlerdir. Deksketoprofenin parenteral uygulamada önerilen günlük dozu (6-8 saatte bir 50 mg) toplam 150 mg'dır.⁹⁹ Çalışmamızda benzer olarak deksketoprofen diğer NSAİ ajanlar gibi postoperatif dönemde 8 saat ara ile yani günde 3 kez iv 50 mg olarak uygulanmıştır.

NSAİ ajanları opiyoidler ile karşılaştıran ve farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁰ İntravenöz yoldan uygulanan 8 mg lornoksikamın 50 mg petidin (meperidin) kadar etkili olduğu plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁰⁰ İlias ve ark.,¹⁰¹ total abdominal histerektomi geçiren 78 hastada postoperatif ağrı tedavisi için 4 ve 8 mg lornoksikamı 50 mg tramadol ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında 8 mg lornoksikamın 50 mg tramadol kadar etkili bir analjezi sağladığını ancak daha az yan etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın NSAİ ajanları opiyoidlerle birlikte kullanarak etkinliğini araştıran daha fazla sayıda çalışma mevcuttur.¹⁰² Özçakır ve ark.,¹⁰² alt abdominal cerrahide postoperatif analjezi için iv hasta kontrollü tramadol, tramadol-metamizol ve tramadol-lornoksikam kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında yalnızca tramadol grubu ile karşılaştırıldığında; tramadol tüketiminin, tramadol-metamizol grubunda % 37,8 ve tramadol-lornoksikam grubunda ise % 35,6 oranında daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kombine tedaviler ile daha etkin analjezi sağlanırken tramadol tüketimindeki azalmaya bağlı olarak daha az bulantı ve kusmaya rastlandığı ve dolayısıyla antiemetik ihtiyacının da önemli derecede azaldığı tesbit edilmiştir. Karaman ve ark.,¹⁰³ major abdominal cerrahi uygulanan hastalarda lornoksikamın preempitif analjezik etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında preempitif olarak uygulanan lornoksikamın anestezi kalitesini arttırdığını ve tramadol tüketimini azalttığını tesbit etmişlerdir. Hernik Staunstrup ve ark.¹⁰⁴ anterior cruciat ligamanın artroskopik rekonstrüksiyonu sonrası postoperatif analjezi için tek doz 16 mg lornoksikam ile 100 mg tramadol'ü karşılaştırdıkları çalışmalarında lornoksikam alan hastalarda ağrı skorlarını tramadol uygulanan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Sapolya ve ark.,¹⁰⁵ total abdominal histerektomi sonrası ağrı kontrolü için hasta kontrollü tramadol kullanan hastalarda lornoksikamın etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Lornoksikam ilavesinin plaseboya göre ağrı skorlarını

ve tramadol tüketimini azalttığı, buna bağlı olarak bulantı sıklığının ve antiemetik kullanımının azaldığını ve sonuçta hastanede kalış süresinin kısaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda lornoksikam grubunda deksketoprofen grubunda olduğu gibi ağrı skorlarının salin grubuna göre 30. dk'dan itibaren istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu ve tramadol tüketimini istatistiksel olarak önemli derecede azalttığı belirlendi. 24. saatin sonunda ortalama kullanılan tramadol miktarı plasebo grubunda 404,2 mg iken, lornoksikam grubunda 203,1 mg olarak tespit edildi. Yani lornoksikam ilavesi ile hasta kontrollü tramadol tüketimi plasebo grubuna göre yaklaşık % 49,7 oranında azaldı. Ek analjezik gereken hasta sayıları açısından incelendiğinde; meperidin'e ihtiyaç duyan hasta sayısı lornoksikam grubunda 4 iken plasebo grubunda bu sayı 13 olarak belirlendi.

Silvanto ark.¹⁰⁶ diz artroplastisi sonrasında ağrı tedavisi için diklofenak sodyum ile ketoprofenin etkinliğini ve opiyoid (oksikodon) tüketimine etkisini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmalarında diklofenak kullanılan grupta 1-3. günler arasında ve ketoprofen grubunda ise 2. günden itibaren ağrı skorlarının plasebo grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Sonuçta 1. Günde (13-24. saat) deksketoprofen ile belirgin bir opiyoid-yayılım (sparing) etki gözlenirken ikinci günden sonra (25-60.saat) diklofenak ile plaseboya göre daha etkin bir analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Aksine, Fredman ve ark.¹⁰⁷ ise major ortopedik cerrahi uygulanan geriatric hastalarda indüksiyonda 0,7 mg/kg iv bolus uygulamasını takiben cerrahi bitimine kadar 0,15 mg/kg/saat sürekli diklofenak infüzyonu uygulanan hastalar ile eşit volümde salin uygulanan grubu karşılaştırmışlardır. Postoperatif analjezi için hasta kontrollü morfin kullanılan hastalarda bolus istek sayısı ve verilen toplam morfin miktarı kaydedildi. Çalışmalarında her iki grupta ağrı skorları, talep edilen bolus dozlar, morfin tüketimi ve ek analjezik (fentanil) ihtiyacının iki grupta benzer olduğu ve diklofenak sodyumun opiyoid-yayılım (sparing) etki göstermediğini rapor etmişlerdir.

Şener ve ark.,¹⁰⁸ septoplasti sonrası postoperatif ağrı kontrolü için lornoksikamı, diklofenak, ketoprofen ve dipiron ile karşılaştırdıkları çalışmalarında intramusküler uygulanan 8 mg lornoksikamın VAS değerlerinin ve ek analjezik (petidin) ihtiyacının intramusküler uygulanan 75 mg diklofenak, 100 mg ketoprofen ve 1 gr dipiron kadar etkin olduğunu ancak bu dört ilaç grubunun plaseboya göre daha etkin olduklarını bildirmişlerdir. Benzer olarak Hynes ve ark.,¹⁰⁹ total kalça artroplastisi sonrası

postoperatif ağrı tedavisi için iv parasetamol ile im diklofenak sodyum'u karşılaştırdıkları çalışmalarında iv parasetamol'un im diklofenak kadar etkin bir analjezi sağladığı ancak her iki grubun plaseboya göre analjezi etkinliğinin anlamlı derecede daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Dağlar ve arkadaşları benzer olarak kardiyak cerrahi sonrası lornoksikam ve diklofenak'ın analjezik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki ilacın benzer VAS skorlarına sahip olduğunu tespit etmişlerdir.¹¹⁰

Hussain ve ark.,¹¹¹ histerektomi sonrası ağrı tedavisi için hasta kontrollü tramadol kullanan hastalarda diklofenak sodyumun plasebo ile etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında diklofenak+hasta kontrollü tramadol kombinasyonunun plasebo+hasta kontrollü tramadol'e göre tramadol tüketimini önemli derecede etkilemediğini bildirmişlerdir. Buna karşın Dhawan ve ark.,¹¹² ise koroner baypas sonrası ağrı tedavisinde diklofenak sodyumun plaseboya karşı etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında ağrı skorlarının ve tramadol tüketiminin diklofenak grubunda önemli derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Dhawan ve ark.,¹¹² çalışmalarına benzer olarak diklofenak grubunda VAS skorları benzer olarak tespit edilirken analjezik tüketimi kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu tespit edildi. Yirmi dördüncü saatte ortalama tramadol tüketimi plasebo grubunda 404,2 iken diklofenak grubunda 129,4 mg olarak belirlendi. Diğer bir ifade ile tramadol kullanımını diklofenak % 68 oranında azaltmış olup aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Ek analjezi gereksinimlerini karşılaştırdığımızda; salin grubunda 13 hastada ek analjezi gerekirken diklofenak grubunda yalnızca 2 hastada ek analjezik gereksinimi olmuştur.

Yapılan çalışmalar tramadol'un güçlü opioidlere göre daha az sedatif ve respiratuar depresyona ancak daha sık bulantı ve kusmaya yol açtığını bildirmektedir.^{75,113} Tarradel ve ark.,¹¹³ meperidin ile tramadol'un analjezi ve solunum sistemi üzerine olan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında meperidinin solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkilere tramadol'e göre daha fazla yol açtığını belirtmişlerdir. Benzer olarak Tarkkila ve ark.,¹¹⁴ tramadol ile oksikodonu karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmalarında oksikodon ile solunum depresyonu sıklığının tramadol ve plasebo gruplarına göre önemli derecede fazla olduğu bildirilmiştir. Pang ve ark.¹¹⁵ genel anestezi altında elektif kalça veya diz artroplastisi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü tramadol ile morfini

karşılaştırdıkları çalışmalarında VAS skorlarını benzer olarak bulurken sedasyon sıklığını morfin grubunda daha fazla buna karşın bulantı ve kusma sıklığını tramadol grubunda daha sık gözlemlemişlerdir. Tramadol ile görülen bulantı kusma sıklığı, kullanılan doza, profilaktik antiemetik kullanımı ile değişkenlik gösterirken profilaktik olarak kullanılan bazı antiemetikler tramadol'un etkinliğini ve doz ihtiyacını değiştirebilir.^{115,116} Vickers ve ark.¹¹⁶ 100 mg iv. bolus tramadol sonrasında gereksinim oldukça uygulanan 50 mg'lık ek dozların oldukça yüksek oranda bulantı, ağız kuruluğu ve kusmaya neden olduğu belirtilmiştir. Stamer ve ark.,⁸⁷ profilakside kullandıkları droperidol ve metoklopramidin tramadol ile görülen bulantı-kusma oranlarının düşmesine neden olduğunu bildirmişlerdir. De Witteve ark.,¹¹⁷ ise ondansetron kullanımı ile tramadol ihtiyacının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında bulantı ve kusma sıklığının Grup I, II ve III'de grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede daha az olduğu belirlendi. NSAİ ajan kullanılan gruplarda düşük bulantı kusma oranlarının hasta kontrollü tramadol dozundaki azalmaya sekonder olarak gelişmiş olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Major abdominal cerrahi sonrasında postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü analjezi yöntemi ile tramadol uyguladığımız hastalarda, postoperatif analjezik etkinliği arttırmak ve tramadol tüketimini azaltmak amacıyla kullandığımız deksketoprofen, lornoksikam ve diklofenak sodyum'un

- Postoperatif dönemde tramadol tüketimini ve ek analjezik ihtiyacını kontrol grubuna göre önemli derecede düşürdüğü,

- Ortalama tramadol tüketimini en fazla azaltması ve en az ek analjeziye ihtiyaç duyulması nedeniyle özellikle postoperatif analjezi için hasta kontrollü tramadol kullanılacak hastalarda diklofenak sodyum'un deksketoprofen veya lornoksikam'a tercih edilebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Erdine S.** Post operatif analjezi. *Ağrı sendromları ve tedavisi*. 2. Baskı, İstanbul. **2003**;33-43.
2. **Erdine S.** Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2. Baskı, **2002**;105-143.
3. **Bonica J.J.** The management of pain. *Lea and Febiger*. Philadelphia, **1990**;461-4.
4. **White PF.** Use of patient-control led analgesia for management of acute pain. *JAMA*,**1988**;259:243-47
5. **Leihman KA.** New Developments in patient-controlled postoperative analgesia. *Ann Med*.**1995**;27:271-82
6. **Yücel Ayşen.** Hasta kontrollü analjezi. İstanbul: MER Yayıncılık. 2. Baskı, **1997**;5-111.
7. **Svedman P, Ingvar M, Gordh T.** “Anxiebo”, placebo, and postoperative pain. *BMC Anesthesiology***2005**;5. URL: 1471-2253/5/9
8. **Sweneeney C, Bruera E. Opioids.** Ağrı tedavisi el kitabı. *İn: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.)* London: Churchill Livingstone. **2006**;377-397.
9. **Tuncer S, Bariskaner H, Aydemir T, Yosunkaya A, Otelcioğlu S.** Intraoperatif ve erkenpostoperatif analjezide tramadol hidroklorid kullanımı. *Ağrı***1999**;1:14-18.
10. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, SHank RP, Codd EE, Vaught JL.** Opioid and nonopioid analgesia. *Anesth Analg***2003**;95:169-174.
11. **Cashman JN.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus postoperative pain. *Journal of the Royal Society of Medicine* **1993**;86:464-467.
12. **McCrory CR, Lindahl SGE.** Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg***2002**;95:169-176.
13. **Power I.** Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth***2005**;95:43-51.
14. **Özcengiz D, Özbek H.** Ağrı. *Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti*,**1998**;448-449.
15. **Ertekin C.** Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. In Ağrı ve Tedavisi, Yegul İ.(ed), Yapım Matbaacılık, İzmir, **1993**;1-17.

16. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993**;485-518
17. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. In:Wall P.D.,Melzack R. *Textbook of Pain.* 3th Ed, NewYork: Livingstone Inc.**1994**;357-385
18. **Morgan GE, Mikhail MS.** Clinical Anesthesiology. 3th Ed, London: Appleton and Lange Publishing, **1998**;344-350.
19. **Wall PD, Melzac R.** Acute and Postoperative Pain. 3th Ed.,London: Churchill Livingstone Inc., **1994**;361-385.
20. **Kurt N.** *Akut ve kronik yara bakımı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 3. Baskı, **2003**;17-20.
21. **Yavru A.** *Abdominal cerrahide postoperatif ağrı kontrolü.* Özyalçın NS (Editor).Akut Ağrı'da. Ankara: Güneş Kitabevleri; **2005**;259-63
22. **Aldemir T.***Akut ağrı fizyopatolojisi.* In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2000**;111-120.
23. **Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J.** The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology***2003**;42:40-52
24. **Erdine S.***Ağrı.* İstanbul: Nobel matbaacılık, 2. Baskı, **2002**;118-135.
25. **Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartving P.** Patient controlled analgesic therapy, Part IV: Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet* **1982**;7:226-79.
26. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi.* 1. Baskı. MER matbaacılık & Yayıncılık. İstanbul **1997**;64-76.
27. **Kayaalp O.***Tıbbi Farmakoloji.* 8. Baskı. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara. **1998**;986-991.
28. **Way WL and Way EL.** Narcotic analgesics and antagonists. *Basic and Clinical Pharmacology.*Ed:Katzung BG, Lange, Los Altos, **1982**;309.
29. **Snyder SH, Childers SR.** Opiate receptors and peptides. *Annu Rev Neurosci***1979**;2:35 .
30. **Marino PL.** Intravenous Opioids. In: *the ICU Book* 2. ed. Williams&Wilkins, Pennsylvania, USA **1997**;2(8):124-127.
31. **Simon EJ, Hiller JM.** The opiate receptors. *Annu Rev Pharmacol toxicol***1987**;18:371.

32. **Keskin A.** Operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı*.**2004**;16(2):42-43.
33. **Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.:** Tramadol an alternative spinal analgesic. *2nd International Symposium Regional anaesthesia*. Williamsburg. Virginia, USA, **1988**.
34. **Kayaalp Oğuz, S.** *Tıbbi Farmakoloji*. 2. Baskı, Ankara, **1990**;1,2,3,1918-1919.
35. **Lee, Mc Tavish.** Tramadol: a review. *Drugs* **1993**;46(2):313-340.
36. **Collins J V.** Principles of Anesthesiology. *Third Edition, Lea & Febiger*. Pennsylvania. **1993**;88-105.
37. **Kenny GNC.** Trometamol; a new non opiyoid analgesic. *Br. J. Anaest.* **1990**;65:44.5-447.
38. **Özyalçın, Yücel, Erdine.** Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anestezi reanimasyon Mec.* **1993**;52:207-213.
39. **Scott, Perry.** Tramadol A review of its use in perioperative pain; *Drugs*, **2000** Jul; 60 (1); 139-176.
40. **Coetzee, Loggerenberg.** Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. *British J. Anesthesia*, **1998**;81:510-514.
41. **Kayaalp O.** Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. **2002**;p:916-994.
42. **Simmons DL, Botting RM, Timothy HLA.** Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev***2004**;56:387-437.
43. **Brune K, Zeilhofer HU.** Antipiretik analjezikler. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. **2006**;341-377.
44. **Pertusi RM.** Selective Cyclooxygenase inhibition in pain management. *JAOA* **2004**;104:19-24.
45. **Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis PT, Pattas M, Kremastinou F, Katergiannakis V, Manouras A, Georgiou L.** Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol***2007**;24:154-158.
46. **Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H.** Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth***2002**;88:199-214.
47. **Kehlet H, Holte K.** Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* **2001**; 87: 62-72.
48. **Eroğlu L.** *Periferik analjezikler*. In: Erdine S, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. **2000**;485-494.

49. **Hayball PJ** Chirality and nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Drugs*. **1996**;52(Suppl. 5),47-58.
50. **Evans A.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications and special reference to S(+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol*. **1996**;36,7-15.
51. **Carganico G, Mauleon D, Garcia ML** A novel arylpropionic derivative, its method of preparation and its application as an analgesic. Patent, **1994**;W09411332
52. **Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I.** Clinical pharmacokinetics of Dexketoprofen, *Clin Pharmacokinet*. **2001**;40(4), 245–262.
53. **Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G.** Preclinical and clinical development of dexketoprofen, *Drugs*, **1996**;52(Suppl. 5),24-46.
54. **Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD.** Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry, *Br J Anaesth*, **2004**;92;675-680.
55. **Bagan JV, Lopez JS, Valencia E.** Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrrone in postoperative dental pain, *J Clin Pharmacol*, **1998**;38(Suppl. 12),
56. **Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G.** Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* **1996**;52 Suppl 5:24-46.
57. **Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I.** Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* **2001**;40(4):245-62.
58. **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: A multicentre, double-blind, randomised, parallel- group clinical trial. *Clin Drug Investig* **2006**;26(9):517-28.
59. **Tuncer S, Tavlan A, Köstekci H, Reisli R, Otelcioğlu Ş.** Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* **2006**;18:30-5.
60. **Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, et al.** Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **2006**;28:7-12.
61. **Bagan JV, Lopez JS, Valencia E.** Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrrone in postoperative dental pain,. *J Clin Pharmacol*, **1998**;38(Suppl. 12).
62. **Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD.** Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, **2004**;92,675

63. **Cooper S, Hersh E, Smith B.** Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate, *Advances in therapy* **1996**;13:67-77.
64. **Radhofer S, Rabasseda X.** Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs of Today, Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam.*,**2000**;36(1):55-76.
65. **Skjoldt NM, Davies NM.** Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. *Clin Pharmacokinet* **1998**;34:421-428.
66. **Balcı C, Karabekir HS, Sıvacı RG, Toprak D, Ela Y, Pancaroğlu M.** Lomber disk cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif analjezide lornoksikam ve tramadolün hasta kontrollü analjezi yöntemi ile etkinliklerinin karşılaştırması. *TARDD* **2006**;34:228-235.
67. **Turner P, Johnston A.** Lornoxicam. *Postgrad Med J* **1990**;66:28-9.
68. **Hitzenberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D.** Pharmacokinetics of lornoxicam in man. *Postgrad Med J*,**1990**;66:22-6.
69. **Serpell MG, Thomson MF.** Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br.J.Anaest.***1989**;163:354-356 63.
70. **Serpell MG, Thomson MF.** Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br.J.Anaest.***1989**;163:354-356 63.
71. **Sunshine A, Roure L, Colon A, Olson NZ, Gonzales L, Siegel C, Laske.** Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment post operative pain. *American Journal of Medicine.***1988**;184:16 22.
72. **Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwich E.** Pain Relief following herniotomy; a doubleblind randomized comparison to placebo, acetaminophen plus codein. *J.Clin.Pharm.***1983**;1232:37-43.
73. **Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B.** Supression of post operative pain hy pre operative administration of iboprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine. *J.Clin.Pharmacol.***1983**;232:37-43.
74. **Jonsonn T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Öensen T, Jensen NH.** Post operative pain treated with piroxicam and buprenorphine, each drug alone or in a combination. *Pain (Suppl.5)* **1990**;41:71.
75. **Cooper S., Hersh E.,Smith B. Lornoxicam.** Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate, *Advances in therapy*, **1996**;13:67-77.
76. **Futaki N,Takashi S,Kitagava T.** Anti inflammatory,analgesic, antipiretic and cyclooksigenase inhibitory effect of a NSAİ agent,lornoxicam. *Jpn pharmacol Ther* **1997**;25.
77. **Kayaalp O.** Tıbbi Farmakoloji,10.Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, **2002**:960-92.

78. **Ogilvy AJ, Smith G, Nimmo WS.** Postoperative Pain. In: Anaesthesia, II. Edi, Oxford, Blackwell Sci Pub, 1994:1570-98.
79. **Bailey PL, Stanley TH.** Narcotic Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, III. Edi. New York, Churchill Livingstone Inc., 1989:281-345
80. **Erdine S.** Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2. Baskı, 2002;118-135.
81. **D'Amours RH, et al.** Postoperative pain management. JOST 1996;24(4):227-36.
82. **Pavlin DJ, et al.** Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;95:627-34.
83. **Charlton JE.** Treatment of Postoperative Pain. *Pain* 2002;351-55.
84. **Kucukemre F, Kunt N, Kaygusuz K, Kiliccioglu F, Gurelik B, Cetin A.** Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22: 378-85.
85. **Tuncer S, Bariskaner H, Aydemir T, Yosunkaya A, Otelcioğlu S.** Intraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol, hidroklorid kullanımı. *Ağrı* 1999;1:14-18.
86. **Casali R, Lepri A, Cantini Q, Landi S, Novelli GP.** Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. *Minerva Anesthesiol*, 2000;66:147-52.
87. **Stamer UM, Majer C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA.** Tramadol in the management of postoperative pain: a double blind placebo-and active drug-controlled study. *J Anaesthesiol*, 1997;14:646-654.
88. **Silvasti M, Startling N, Pitkanen M, Rosenberg PH.** Comparison of intravenous patient controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvaskuler breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;17:448-55.
89. **Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH.** Comparison of patient-controlled analgesia (HKA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth*, 1999;46:1030-1035.
90. **Unlugenc H, Vardar MA, Tetiker S.** A Comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth and Analg*, 2008;106:309-312.
91. **Unlugenc H, Tetiker S, Isik G.** Addition of remifentanil to patient-controlled tramadol for postoperative analgesia: a double-blind, controlled, randomized trial after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;5:1-8.
92. **Martens M.** Postoperative pain. *Clin Drug Invest* 2000;47-50.

93. **Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G.** Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88(4):520-6.
94. **Yazar A, İnan N, Ceyhan E.** Lomber disk cerrahisinde intravenöz deksketoprofenin postoperatif analjezik etkinliği. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi* 2009;12.
95. **Karaman Y, Çukurova İ, Demirhan E, Altunbaş S.** Dexketoprofen, parasetamol ve metamizolün analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Med* 2010;6(2):47-52
96. **Sema Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli H, Otelcioğlu Ş.** Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı*, 2006;18:3.
97. **Moore RA, Barden J.** Systemic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology*, 2008;31:1-11.
98. **Zippel H, Wagenitz A.** Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen, trametamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006;26(9):517-28.
99. **McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al.** Clinical comparison of dexketoprofen, trametamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):46-54.
100. **Serpell MG, Thomson MF.** Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *R. J. Anaest.* 1989;163:354.
101. **Ilias W, Jansen M.** Pain control after hysterectomy: An observer - blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract.* 1996;197-202.
102. **Özçakır SK, Kemal, Fiahin F, Apan A.** Postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılan tramadol, tramadol-metamizol ve tramadol lornoksikamın karşılaştırılması. *Ağrı*, 2007;19:4
103. **Karaman Y, Kebapçı E, Gurkan A.** The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: A randomised controlled study. *Journal of surgery* doi:10.1016/j.ijsu.2008.03.001
104. **Staunstrup H, Ovensen J, Larsen UT.** Efficacy and tolerability of lornoxicam in postoperative pain. *J. Clin Pharmacol*, August 1999;834-41.
105. **Sapolya O, Karamanoglu B, Memis D.** Analgesic effects of lornoxicam after total abdominal hysterectomy. *J Opioid Manag.* 2007;May-Jun;3(3):155-9.

106. **Silvanto M, Lappi M, Rosenberg PH.** Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3days after knee arthroplasty *Anaesthesiol Scand* **2002**;46:322-328.
107. **Fredman B, Zohar E, Tarabykin A.** Shapiro Continuous Intravenous Diclofenac Does Not Induce Opioid-Sparing or Improve Analgesia in Geriatric Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery *Journal of Clinical Anesthesia*, **2000**;12:531-536.
108. **Şener M, Yilmazer C, İsmail İ, Bozdoğan N, Özer C, Dönmez A, Arslan G.** Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyrrone, *J Clin Anesth.* **2008** Mar;20(2):103-8.
109. **Hynes D, McCarroll M. And Hiesse-Provost O.** Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* **2006**;50(3):374-81.
110. **Dağlar B, Kocoğlu H, Celkan MA, Göksu S, Kazaz H, Kayıran C.** Comparison of the effects of lornoxicam versus diclofenac in pain management after cardiac surgery: a single-blind, randomized, activecontrolled study. *Curr Ther Res*, **2005**;66:107-16.
111. **Hussain AM, Khan FA, Sheikh L.** Effect of diclofenac suppository on tramadol consumption in posthysterectomy pain. *J Coll Physicians Surg Pak.* **2008**;Sep;18(9):533-7.
112. **Dhawan N, Das S, Kiran U, Chauhan S, Bisoi AK, Makhija N.** Effect of rectal diclofenac in reducing postoperative pain and rescue analgesia requirement after cardiac surgery. *Pain Pract.* **2009** Sep-Oct;9(5):385-93.
113. **Tarradel R, Pol O, Farre M.** Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* **1996**;18(3): 211-8.
114. **Tarkkilla PL.** Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Eur J Anaesthesiol.* **1998**;15(1): 64-68-104.
115. **Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH.** Comparison of patient-controlled analgesia(HKA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth*, **1999**;46:1030-1035.
116. **Vickers MD, Paravicini D.** Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* **1995**;12:265-71.
117. **De Witte JL, Schoenmackers B, Sesler DI, Deloof T.** The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth. Analg.* **2001**;92:1319-1321.

ÖZGEÇMİŞ

Ad : Refika
Soyad : Kılıçkaya
Doğum Yeri : Pozantı/ADANA
Doğum Tarihi : 07.08.1977
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon
Yabancı Dil: : İngilizce
E-Posta Adresi : refikakilickaya@windowlive.com
Eğitim : 1995-2001: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.
Akademik Ünvanları : 31-06-2001 Tıp Doktoru
17-01-2007 Araştırma Görevlisi
İş Tecrübesi : 2001-2001 Bitlis Bölükyazı Sağlık Ocağı
2001-2002 Niğde Ulukışla Sağlık Ocağı
2002-2003 Niğde Çamardı Sağlık Merkezi
2003-2007 Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar