

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı**

**LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE
POSTOPERATİF ANALJEZİ İÇİN
İV. LORNOKSİKAM VE İV. PARASETAMOLÜN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç.Dr.Gönül ÖLMEZ

HAZIRLAYAN

Dr.Öznur ULUDAĞ

DİYARBAKIR-2007

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinin uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen; bilgi, birikim deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Dr. Dr. Gönül ÖLMEZ' e, Yrd. Doç. Dr. Sedat KAYA' ya ve Yrd. Doç. Dr. Haki KARAMAN' a minnet ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, yanlarında çalışma fırsatı bulmaktan gurur duyduğum, kliniğimizden ayrılan değerli hocalarım Doç. Dr. Sevil TURHANOĞLU' na, Doç. Dr. Alper KARARMAZ' a ve Yrd. Doç. Dr. M. ÖZYILMAZ' a çok teşekkür ederim.

Beni en iyi şekilde yetiştirmek için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan başta annem ve babam olmak üzere tüm aile fertlerine, hoşgörü ve anlayışını esirgemediği sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Op. Dr. Abuzer ULUDAĞ' a ve kızım Sena' ya sevgilerimi sunarım.

Yoğun ve stresli çalışma ortamında yardım ve desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin verilerinin toplanmasında gösterdikleri ve çaba için ağırlıklı kliniği hemşirelerine, anestezi, reanimasyon ve ameliyathane ünitelerinde çalışan tüm hemşire, teknisyen ve personele ayrı ayrı teşekkür ederim.

DIYARBAKIR - 2007

Dr. Öznur ULUDAĞ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOD	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	64
7. ÖZET	65
8. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

HKA: Hasta kontrollü Analjezi

NSAİ: Nonsteroid anti inflamatuvar

İ.V. :İntravenöz

İ.M. İntramuskuler

SC: Subkutan

IASP: Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

SG: Substansia gelatinoza

STT: Spinotalamik yol

SRT: Spinoretiküler yol

SMT: Spinomezensefalik yol

NA: Noradrenalin

PG: Prostaglandin

BK: Bradikinin

TENS: Transkütan elektriksel sinir stimulasyonu

BOS: Beyin omurilik sıvısı

5 - HT: 5 Hidroksitriptamin

COX: Siklooksijenaz enzimi

MSS: Merkezi sinir sistemi, SSS: Santral sinir sistemi

VAS: Vizüel analog skala

SAS: Sözel ağrı skoru

MAC: Minumum alveoler konsantrasyon

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

Dk: Dakika, St: Saat

GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif dönemde hastanın iyi bir konumda olabilmesi; fiziksel ve emosyonel olarak operasyona iyi hazırlanması, anestezi ve cerrahinin güvenilir olması, fiziksel ve emosyonel travmanın minimal olması ve hastanın mümkün olduğunca kısa süre içerisinde iyileşerek normal hayata geri dönebilecek şartlarda bulunması ile mümkündür.

Postoperatif dönemde hastanın, cerrahin ve anesteziistin istek ve gereksinimleri birbirinden çok farklıdır. Hasta bu dönemde kendisini rahat, ağrısız ve konforlu hissetmek, ameliyatla ve postoperatif dönemle ilgili yeterli bilgilendirilmek ve hangi fiziksel konumda olduğunu bilmek ister. Cerrah, preoperatif dönemde hastanın zamanında hazır olmasını istediği gibi, postoperatif istekleri de daha çok zamanla ilgilidir. Hastanın kısa sürede mobilize edilebilmesi dışında, yapılan ameliyatın doğru endikasyon olduğunun kesinleşmesini ister. Anesteziist için en önemli problem hastanın erken postoperatif dönemde en iyi fizik ve mental pozisyonda olmasıdır. Tüm bu isteklerin gerçekleşebilmesi iyi bir preoperatif hazırlık ve postoperatif analjezi ile sağlanır(1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı tipidir.

Postoperatif ağrı tedavisinin amaçları; hastanın ağrısını en aza indirmek, ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, ağrıya bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve tedavide ekonomi sağlamaktır (2).

Son yirmi yılda postoperatif ağrının kontrolü için gerek yeni yöntemler, gerekse yeni ilaçlar bulunmasına rağmen, tedavide yetersizlik hâlâ devam etmektedir (3). Postoperatif ağrı kontrolünde uygulanan yöntemlerden birisi olan Hasta kontrollü analjezi (HKA), 1980'lerin ortalarında bilgisayar teknolojisindeki hızlı gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide kullanılmaya başlanmıştır (1,2). HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrının kontrol edilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (2). Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının stres yanıtının engellenmesinde önemli bir

faktör olduğunun ileri sürölmesi, 'preemptif analjezi' kavram›n› gündeme getirmiştir (4).

Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) küçük ve büyük ameliyatl›n ard›ndan, gerek opioid analjezinin idamesi olarak gerekse opioid analjezisiyle birlikte, akut ağrısı olan hastalarda etkili analjezi sağlar (5,6). NSAİ ilaçlar›n opioid analjeziklerine kıyasla en büyük avantaj›, seçilen hastalarda kısa süreli postoperatif analjezi için kullanıldığında nispeten iyi tolere edilmeleridir (7).

Lornoksikam (Xefo 8 mg flakon Abdi İbrahim) , NSAİ ilaçlar›n oksikam grubunun bir üyesidir. Güçlü analjezik ve antiinflamatuvar etkiler gösteren, organizmada sistemler üzerine minimal yan etkileri olan, kısa yar›lanma ömrü nedeniyle postoperatif dönemde akut kullan›m için uygun olan bir ilaçtır (8).

Perfalgan (Parasetamol 1 gr infüzyon solüsyonu 10 mg/ml Bristol-Myers Sguibb), yeni, ikinci kuşak bir intravenöz parasetamoldür. Postoperatif ağrının temel tedavisinde tek başına veya kombine olarak kullanılabilir (9).

Tramadol (Contramal ampul 100 mg Abdi İbrahim), rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır. Hem opioid hem de adrenerjik etkisinin olduğu bilinmektedir. Ağrının akut ve kronik dönemlerinde orta ve ileri derecedeki ağrı şikâyetlerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır(10).

Biz çalışmamızda; preoperatif ve postoperatif İ.V. Lornoksikam ve parasetamol uygulamasının lomber disk cerrahisinde İ.V. HKA'den uygulanan tramadol tüketimine etkisini, postoperatif ağrı düzeyini, genel hasta memnuniyetini ve yan etkilerini karşılaştırmayı planladık.

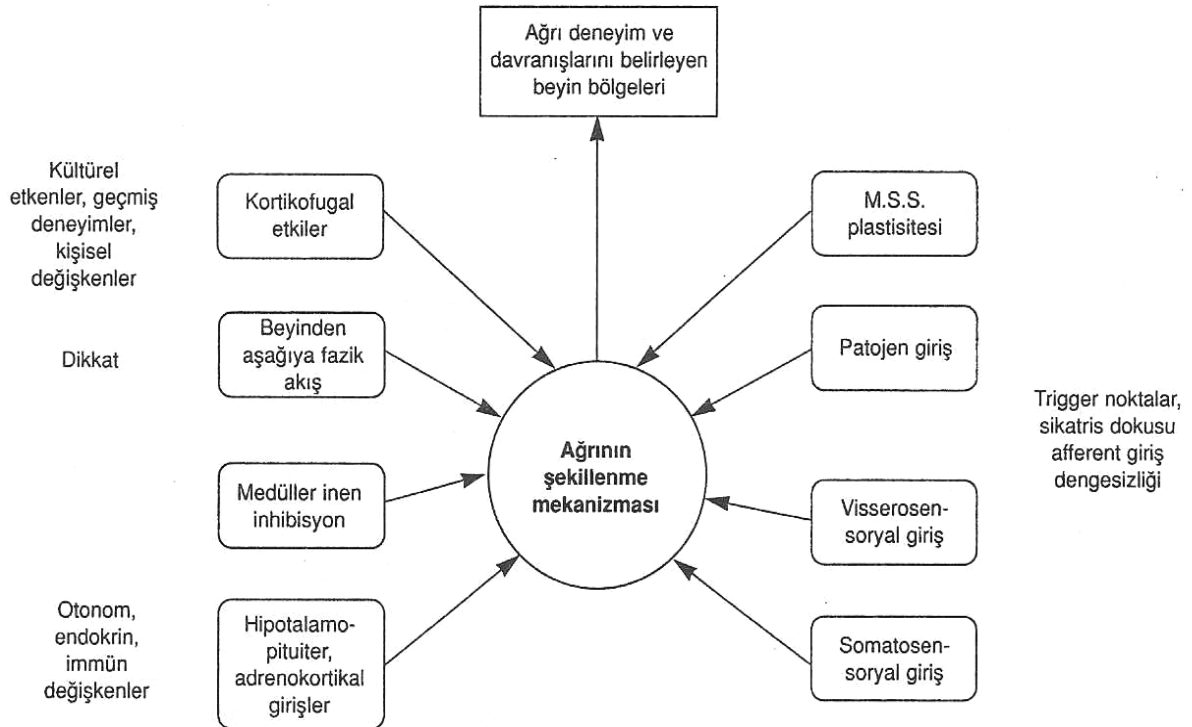
GENEL BİLGİLER

Ağrı, latince "poena" (ceza, intikam) sözcüğünden gelir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre ağrı, bir duyu ve hoşla gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel dir(11).

Ağrının temel öğeleri nosisepsiyon-ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlar olarak sıralanabilir(12).

Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyoloji de birbirinin yerine kullanılmakla birlikte, birbirleriyle ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır. Nosisepsiyon; vücudun bir bölgesinde doku yıkımı olduğu zaman, bunun özelleşmiş sinir uçları (nosiseptör) ile alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilerek bu zararlı tehdit durumunun algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır (13)(şekil 1).



Şekil 1: Nöromatrikste ağrı mekanizmaları

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

1-Transdüksiyon: Sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2-Transmisyon: İlgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.

İletimin bu aşaması üç komponent içerir:

a- primer sensoriyal afferent nöronların oluşan elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi,

b- Uyarının spinal korddan asendan iletim sistemi ile beyin sapı ve talamusa ulaştırılması,

c- Talamokortikal projeksiyon.

3-Modülasyon: Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

4-Persepsiyon: Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır ki bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır.

Bu aşamalardan transdüksiyon; periferde, transmisyon; periferde, spinal kordda, talamokortikal dağılımda, modülasyon; spinal kordda ve persepsiyon; supraspinal sistemlerde gerçekleşir (14,15) .

Nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımını dört grupta incelemek mümkündür;

1-Nosiseptörler ve çevresi

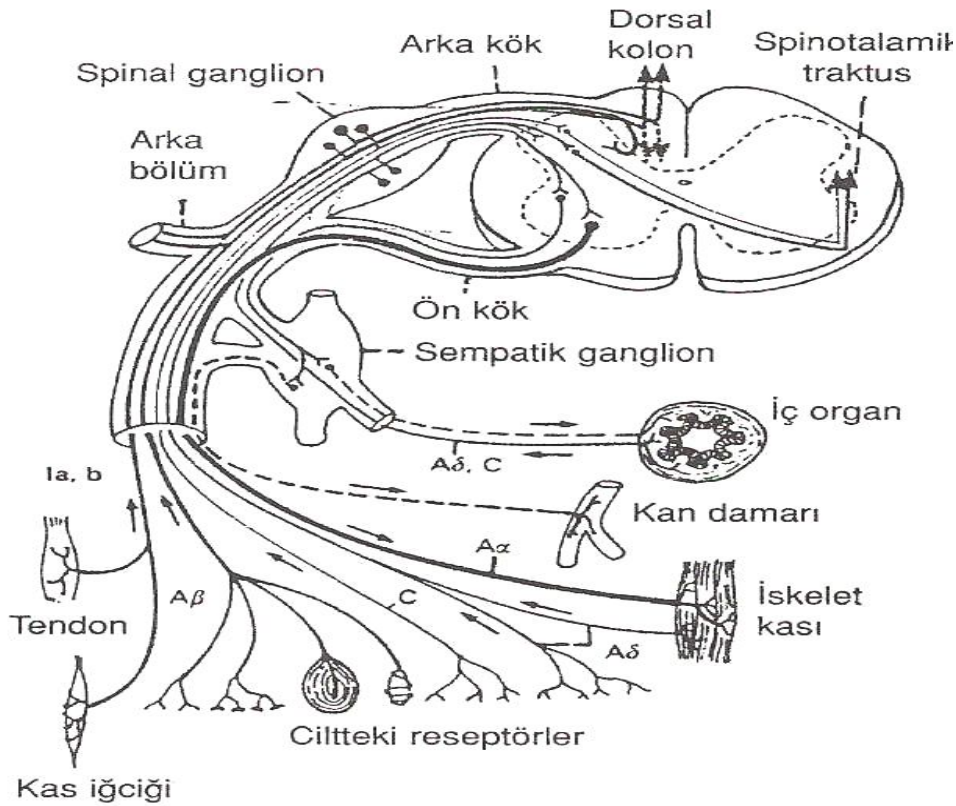
2-Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi

3-Nosiseptif impulsların afferentleri (anterolateral afferent traktus, retiküler cevher ve talamus)

4-Ağrılı uyarıları değiştiren, inhibe eden supraspinal ve spinal antinosiseptif sistemler (13) .

Nosiseptörler ve çevresi

Nosiseptörler, primer afferent sinir uçlarında, doku hasarı ile oluşan stimuluslara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir. Nosiseptörler cilt, subkutenöz yapılar, periost, eklemler, kaslar ve visseral dokularda bulunurlar. Nosiseptörler kimyasal, mekanik ve termal uyarı ile aktive olur. Nosiseptörlerin aktivasyonu stimulusun şiddeti veya sürmekte olan stimulusun frekansı ile orantılıdır.



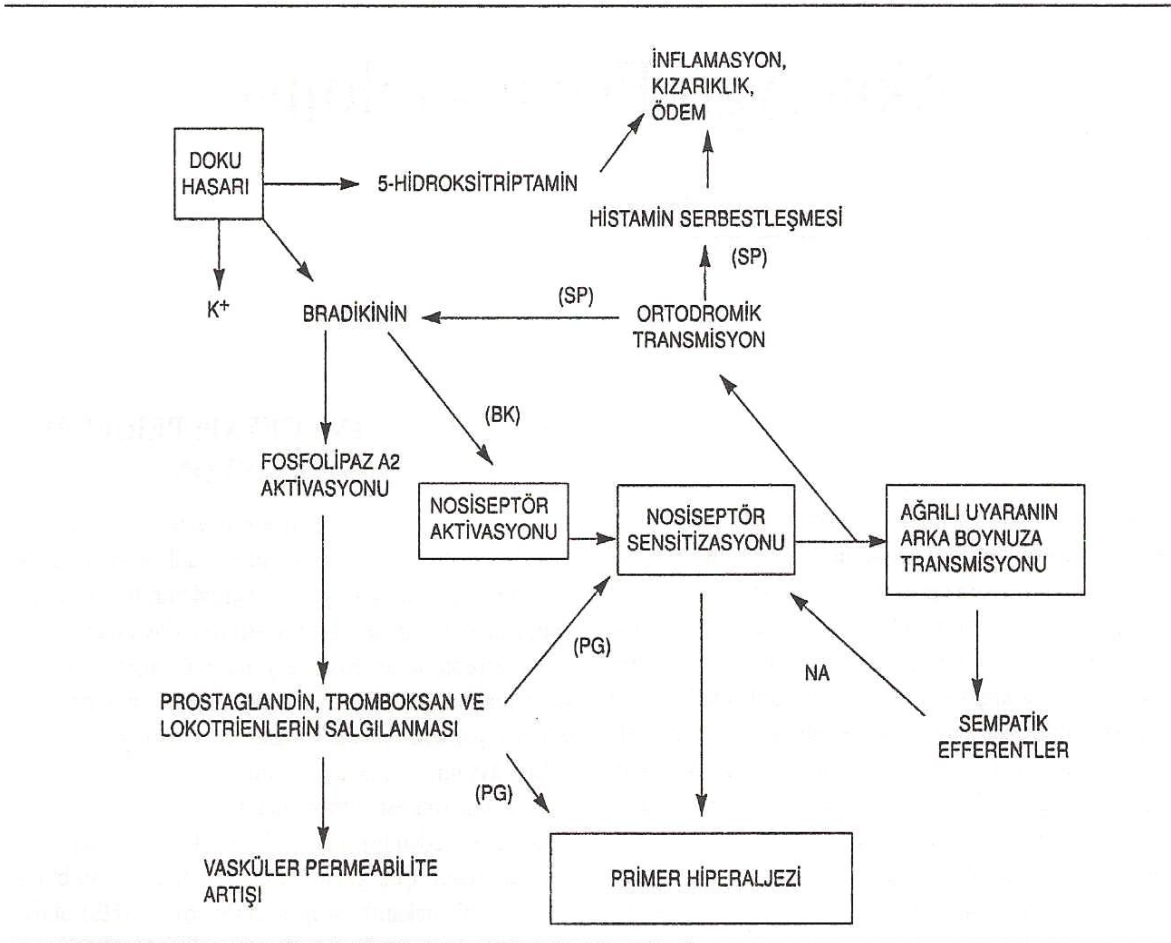
Şekil 2: Spinal sinir ve lifleri

Periferik sinirler A (alt grupları alfa, beta, gama, delta), B, C olarak sınıflanmıştır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Nosiseptörler A-delta ve C liflerinin uçlarıdır ve nosiseptif bilgiyi spinal korda taşırlar (şekil 2). A- delta liflerinin uçları genellikle uyarıcılar tipe göre termal veya mekanik nosiseptör adı alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşur. Bu nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller 5 – 30 m/sn hızla iletilir. Miyelinsiz C-liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptörler adı alırlar, mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarımlarla aktive olurlar. C-lifleri 0,5 – 2 m/sn iletim hızı ile küt, yaygın bir ağrı ve

hiperestezi meydana getirirler. A-delta liflerinin oluşturduğu ağrı kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C-liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (15,16).

Ağrı, spesifik bir olgu olmasına ve belirli reseptörler aracılığıyla algılanmasına karşın, bu ilişki uyarı ve algılanma düzeyinde kalmamakta ve birçok çevresel etken için içine girmektedir (şekil 3).

Doku hasarına organizmanın cevabı Lewis tarafından tarif edilen ve üçlü cevap olarak adlandırılan birtakım nörohumoral reaksiyonlar şeklindedir. Bu klasik cevap kan akımının artması (kızarıklık), doku ödemi (şişlik), nosiseptörlerin sensitizasyonundan (hiperaljezi) oluşur.



Şekil 3: Doku hasarı sonucu primer hiperaljezi oluşturan humoral faktörler

Nosiseptör ve çevresindeki düz kaslar, kapillerler, afferent sempatik sinir uçları, mekanik uyarılar dışında ' endojen algojenik maddeler ' olarak adlandırılan biyokimyasal maddelerle de uyarılırlar. Bu maddeler şunlardır ;

1- Dokudan salgılanan maddeler: Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araşidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostoglandinler.

2- Plazmadan salgılanan maddeler: Kininler

3- Sinir uçlarından salgılanan maddeler: P maddesi (11,13).

Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi

Sensoryal sinirleri içinde bulunduran arka boynuzlar, ön boynuzdan daha dar ve daha uzundur. A-delta ve C lifleri omuriliğe girince ikiye ayrılır. Birkaç segment hareket ederek omurilik dış yüzünden ayrılan ince tabaka olan Lissauer tabakasının bir kısmını oluşturur (17,18). Daha sonra bunların akson kollateralleri dorsal boynuz içine girer.

Ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Spinal kord arka boynuzu laminar bir yapıya sahiptir. Bu yapı Rexed tarafından 10 adet lamina ile tanımlanmıştır. Buna göre; lamina 1' den 6' ya dorsal boynuz, lamina 7' den 9' a ventral boynuz oluşur. Lamina 10 ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina 1 kısmını oluşturan ve marjinal zon adını alan bölüm ile lamina 2' yi oluşturan ve iç ve dış olarak iki kısma ayrılan substansia jelatinozanın önemli rolü vardır. Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri marjinal zon ve substansia jelatinozda yer alan nöronlarla sinaps yapar. Dorsal boynuzun diğer kısımlarından olan lamina 3 ve 5' i ise nükleus proprius oluşturur. Bu tabaka spinal kordda medulla dorsal boynuz olarak adlandırılır (17,18). Dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 grupta incelenir:

1. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri)
2. Eksitator ara nöronlar
3. İnhibitör ara nöronlar

Eksitator nöronlar ağırlı uyarıları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar. Projeksiyon nöronları da oluşan sinyal ve impulsları

anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. İnhibitör nöronlar geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar (16).

Projeksiyon nöronlarını da başlıca iki grupta incelemek olasıdır; lamina 1’ de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C-lifleri ile eksite olan projeksiyon nöronları ‘nosiseptif’ spesifiktir. Lamina 1 ve 4’de ikinci grup projeksiyon nöronu bulunur. Bunlar hem nosiseptörden, hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden eksitasyon alırlar ve bu nöronlara bu sebeple ‘Wide Dynamic Range = WDR’ nöronlar adı verilir. Dorsal boynuzda ağrılı sinyalleri geçirmede 2 nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir. Glutamat, A-delta terminal uçlarından, ayrıca motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir. Glutamat, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa eksitan etkisi; ‘Ligand-gated’ Na^+ / K^+ iyonları açması ile uzun süreli depolarizasyon etkisi ise N-Metil D - Aspartat (NMDA) reseptörünü kullanması ile olur. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C-liflerinin eksitasyonu ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, Nörokinin-A, kolesistokinin ve Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP) sayılabilir (11,16).

Ağrı yönünden spinal kordun en önemli özelliği; vücudun ağrıyı kendi kendine kontrol etme savaşımında rol almasıdır. Bu konuda en önemli gelişme, Melzack ve Wall tarafından 1965 yılında ortaya atılan ve 1988 yılında geliştirilen ‘Kapı Kontrol Teorisi’ dir. Bu teoriye göre; periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu aktivasyon; inhibitör ara nöronu inhibe ve projeksiyon nöronunu eksite ederek, ağrılı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda; geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronlar aktive ederek projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır (11,16).

Myelinli ve myelinsiz lifler arasındaki etkileşim, spinal kordda substansia gelatinosa (SG) oluşmaktadır. Hem myelinli hem myelinsiz primer afferentler ağrı transmisyon nöronları üzerinde eksitatör etki gösterirler.

Böylece presinaptik olarak ağrı, transmisyon hücrelerine iletiyi engellerler. Myelinli lifler SG nöronların eksite ederek transmisyon hücrelerine girişi azaltarak ağrıyı inhibe etmektedirler. Myelinsiz lifler SG nöronlarını inhibe ettiğinde, T hücreleri devreye girmekte ve ağrı üst merkezlere iletilmektedir (11,16).

Nosiseptif çkç sistemler

Ağrılı uyaran spinal kordan üst merkezlere nosiseptif çkç sistemler ile iletilir. Başlıca üç yol mevcuttur.

1. Spinotalamik yol
2. Spinoretiküler yol
3. Spinomezensefalik yol

Spinotalamik (STT) Yol: Lamina 1, 5, 7 ve 8 nöronlarından köken alır. Medyal ve lateral olarak iki bölüme ayrılır. Medyal STT, ağrıya karşı genel uyanıklık ve otonomik yanıtlar ile ilişkilidir. Lateral STT, nosiseptif uyarının lokalizasyonu ve karakterinin algılanması ile ilişkilidir(16.17.18).

Spinoretiküler (SRT) Yol: Nöronlarını lamina 1, 5, 7 'den alır. Ağrı algılanmasının affektif (motivasyonel) yönü ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (16.17.18).

Spinomezensefalik (SMT) Yol: Lamina 1 ve 5 'deki nöronlar mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu bağlantı nosisepsiyon bakımından çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. SMT 'nin de ağrı algılanmasının affektif (motivasyonel) yönü ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (16.17.18).

Antinosiseptif inisi sistemler

Kapı kontrol teorisinden sonra sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar başlıca 3 gruba ayrılır:

1. Mezensefalik periakvaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar: Dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronlar› üzerine presinaptik ve postsinaptik inhibisyon oluştururlar.

2. Bulbus ve ponsa lateral yerleşimli, noradrenalini nörotransmitter olarak kullanan çekirdekler: Dorsal funikulus yoluyla dorsal boynuz nosiseptif nöronlar›na projekte olurlar. Kısmen diensefalik endorfin nöronlar› ile ilişkilerinin etkisiyle inhibitör etkinlik gösterirler.

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizma: Özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol alırlar. Dinorfin taşıyan nöronlarda bu bölgede yoğundur. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C- lifleri hem de A-delta liflerinden gelen kollaterallerle uyar›lırlar ve hem postsinaptik hem de presinaptik inhibisyona yol açarlar. Projeksiyon nöronlar› üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon enkefalinler ve GABA ile daha uzun süreli inhibisyon ise endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır (12.13.16).

AĞRI VE NOSİSEPSİYONDA ZAMANSAL SINIFLAMA VE DORSAL BOYNUZDAKİ KONTROL MEKANİZMALARI

1. Hızlı kap› kontrolü
2. Yavaş duyarlılık kontrolü
3. Uzamış bağlantı kontrolü

Bu mekanizmalardan ilk ikisi akut doku zedelenmesi yani akut ağrı ile ilgilidir.

1. Kap› kontrolü

Periferden gelen doku zedelenmesine karşı gelişen çok hızlı ve çok kısa süreli bir etki mekanizmasıdır. Afferent liflerden gelen nosiseptif olan ve

olmayan impulsların çok kısa süreli olarak dorsal boynuzda entegrasyonunu ve kontrolünü sağlar (şekil 4).

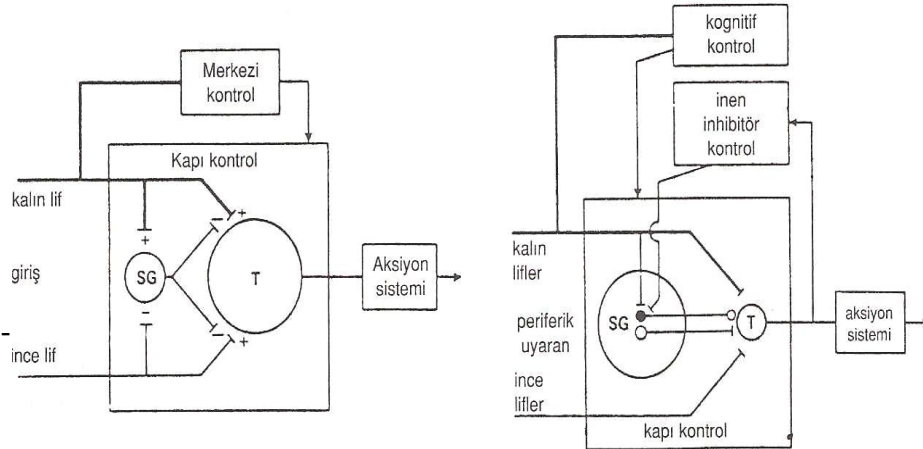
2. Duyarlılık kontrolü

Akut doku zedelenmesinden sonra dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürenin önemli bir özelliği de, zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağırlı olmayan uyarılara da dorsal boynuz nosiseptif hücrelerin yanıt vermesidir. Bu fenomen klinik olarak sekonder hiperaljezi olarak ifade edilir (11,16,20).

3. Bağlantı kontrolü

Eğer periferik sinirler veya dorsal kökler kesilirse, kesi yerinden dorsal boynuza doğru birtakım yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları kollabe olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin eksitabilite artışı olur. Projeksiyon nöronlarında eksitabilite artışı ve metabolik değişimlerin oluşmasında taşıkininler ve bunların postsinaptik reseptörlerinin önemli rol aldığı öne sürülmektedir (13).

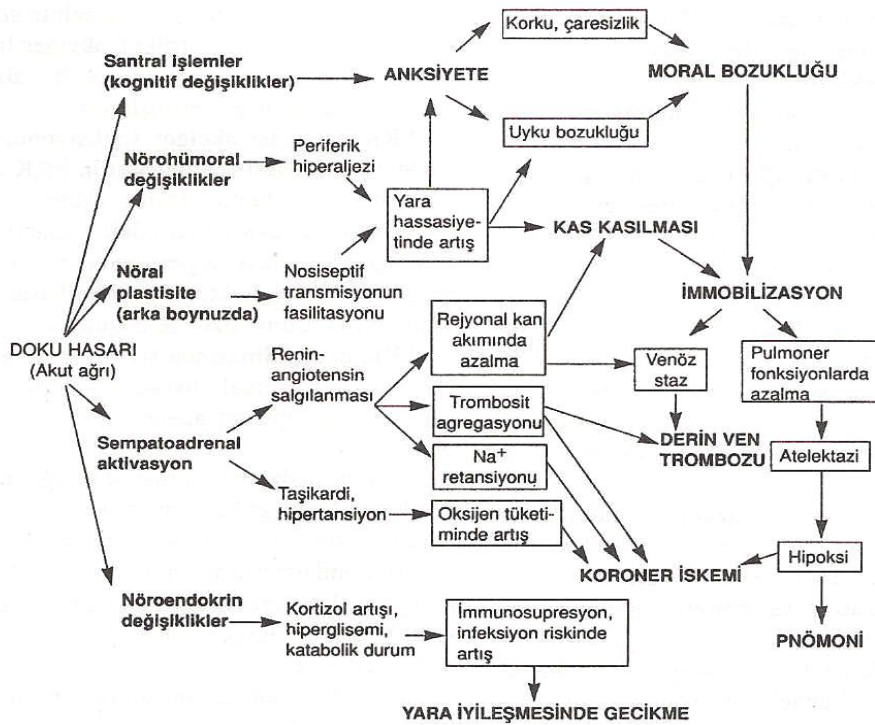
Şekil 4: Kapı-kontrol teorisi



POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Derecesi ve hastada neden olduğu rahatsızlık, hastadan hastaya büyük değişiklik göstermektedir (1). Ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, preemptif analjezi, kullanılan anestezi ajanı, hasta psikolojisi ve çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır daha sonra giderek azalır. Bu dönemde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Dolayısıyla, her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (22,23) .

Ağrı, sempatik nöronları uyarak kalp hızı, kardiyak iş ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artmaya neden olur. Miyokard iskemisi veya enfarktüs riski artabilir. Ağrıya neden olabileceği korkusu ile hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması, venöz staz ve trombosit agregasyonu, derin ven trombozuna eğilimi artırır. Segmental refleksler, parolitik ileusa yol açarak bulantı, kusma, abdominal distansiyona yol açar. Ağrı, üretra ve mesane hipomotilitesine yol açarak idrar yapmayı güçleştirebilir. Bu etkilerde hastanın hastanede kalış süresini uzatır (şekil 5).



Şekil 5: Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik olayların hedef organdaki etkileri

Postoperatif ağrı; solunum, dolaşım, gastrointestinal sistem ve böbrek fonksiyonların olumsuz etkiler. Postoperatif analjezinin yetersiz olması, cerrahi girişimlere karşı korku ve anksiyetenin gelişmesine neden olur.

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, derlenmesini kolaylaştırmak, ağrıya verilen otonomik ve somatik refleksleri engellemek, hastanın rahat nefes almasını ve hareket etmesini sağlamaktır. Ağrının kontrolüyle hastanede kalış süresi azaltılıp, iyileşme süresi kısaltılabilir (3,23).

Postoperatif Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç, doğru tedaviye ulaşmaktır. Bu değerlendirme esnasında hastanın kendisine özgü subjektif bir his değerlendirilmektedir. Bu nedenle ağrı değerlendirilmesi, bu hissi yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılmalıdır (16).

İdeal bir ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir:

- 1.Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı,
- 2.Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı,
- 3.Hastanın ağrısı hem dinlenme hemde hareket halinde değerlendirilmeli,
- 4.Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu uygulayan hekim tarafından muayene edilmelidir.
- 5.Ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (25).

Postoperatif ağrıda en kolay değerlendirme yolu hastaya ağrısının olup olmadığını sormaktır. Ağrı ölçümleri 'Doğrudan Ölçüm' ve 'Dolaylı Ölçüm' şeklinde yapılabilir. Doğrudan ölçümler, ağrının nedenini ortaya koymaya yöneliktir. Dolaylı ölçümler ise ağrının yaşam kalitesine etkisini ölçerler.

Subjektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri:

A-Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

1. Sözel tarif skalalar›
2. Sayısal değerlendirme skalaları
3. Görsel analog skala
4. Analog renkli devaml› skala
5. Yüz ifadesi skalas›

B-Multipl Ölçütlü Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

1. McGill ağrı anketi
2. Dartmount ağrı anketi
3. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı
4. Ağrı algılama profili
5. Karşıt yöntem karşılaştırılması

C-Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

1. Davranışsal ölçümler
2. Fizyolojik ölçümler
3. Nörofarmakolojik yöntemler
4. Biyokimyasal ölçümler
5. Elektroensefalografik değerlendirme

Postoperatif Analjezi Yöntemleri

Postoperatif ağrı, aşağıdaki metotların bir veya daha fazlasıyla tamamen veya kısmi olarak tedavi edilebilir (3,12, 24) (şekil 6).

1-Farmakolojik Tedavi

a-Rejyonel anestezi teknikleri

- Sinir veya pleksus bloklar›
- Kontinu segmental epidural analjezi
- İntraplevral analjezi

b-Sistemik analjezikler

Nonopioid analjezikler

- NSAİİ (oral, rektal, İ.M., İ.V., intraartiküler)
- Parasetamol (oral, İ.V., rektal)
- Metamizol (oral, rektal, İ.M., İ.V.)

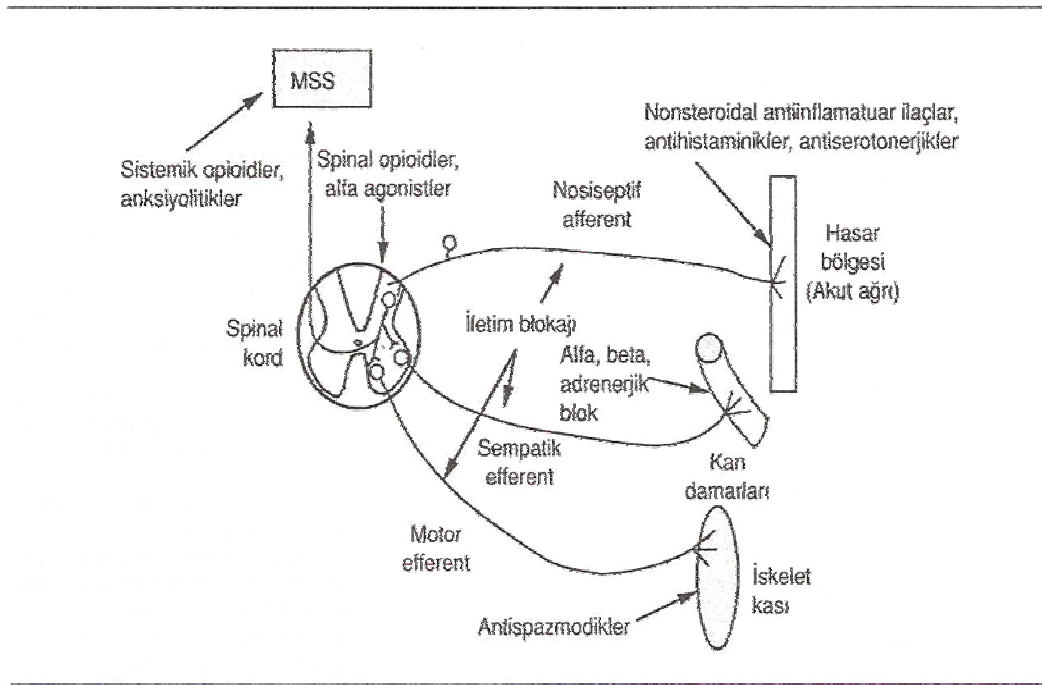
Opioid (narkotik) analjezikler

- Sistemik opioidler (oral, İ.M., SC, İ.V., transdermal, sublingual)
- İntraspinal opioidler (subarachnoid, epidural)

2-Non-Farmakolojik Tedavi

- a- Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- b- Akupunktur
- c- Kriyoanaljezi

3- Psikolojik yöntemler (preoperatif psikolojik destek, hipnoz)



Şekil 6: Akut ağrının tedavisinde uygulanan çeşitli yöntemler ve etki yerleri

POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR

OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler, akut ağrısı olan hastalarda tedavi amacı ile en sık kullanılan ajanlardır. Opium, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir (26). Ağrı kontrolünde önemli yeri olan opioidler, opioid reseptörlerine bağlanarak ve endojen peptidler üzerinden etkili olurlar (tablo 1).

Tablo–1. Opioidlerin intrinsek aktiviteleri ve orijinlerine göre sınıflandırılması

Agonistler	Agonist- Antagonistler	Antagonistler
Fenantren alkaloidleri • Morfin • Kodein • Tebain	Semisentetik opioidler • Buprenorfin • Nalbufin Sentetik opioidler • Benzomorfon deriveleri Pentazosin • Morfinan deriveleri Butorfanol Dezosin	• Naloksan • Naltrekson
Semisentetik opioidler • Diasetilmorfin (Eroin) • Hidrokodon • Hidromorfon • Oksimorfon • Oksikodon		
Sentetik Opioidler • Morfinan deriveleri Levorpanol • Fenilpiperidin deriveleri Meperidin Fentanil Sufentanil Alfentanil Remifentanil • Propioanilidin deriveleri Metadon Proksifen		

Morfin dışında kullanılan opioidlerin hepsinin iyonize olmayan şekilleri lipofiliktir. Morfin ise hidrofiliktir ve biyolojik membranlardan geçişi yavaştır (28).

Bir opioid ne kadar lipofilikse etkisi o kadar çabuk başlar ve kısa sürer. Lipofilik özelliği az olan opioidler doku ve reseptör tarafından az tutulur, böylece BOS içinde serbest kalarak kolayca yükselir ve solunum depresyonu yapma olasılığı artar. Etkileri, yapı aktivite ilişkisi, spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır (23,29).

Opioid reseptörleri; beyin, medulla spinalis ve vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler opioidlerin analjezi dışındaki etkilerinden de sorumludur. Opioid reseptörleri mü, kappa, delta,sigma olarak 4 grupta incelenir (23,26)(tablo 2).

Tablo- 2. Opioid reseptörleri ve etkileri

Mü (μ)	Mü 1	Supraspinal analjezi, spinal analjezi, öfori
	Mü 2	Solunum depresyonu, konstipasyon
Kappa	Spinal analjezi, sedasyon, miyozis	
Delta	Spinal analjezi, disfori, idrar retansiyonu	
Sigma	Disfori, halusinasyon, solunum uyarılması	

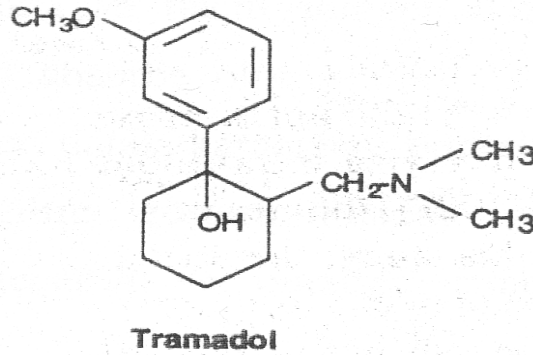
Opioidler ağrılı uyaranların neden olduğu endokrin ve somatik yanıtlar her zaman yeteri kadar baskılayamamaktadır. Bu olumsuz etkisi; yanıtları kontrol edecek ilaçların kombinasyonu ile ortadan kaldırılabilir. Çoğu hızlı etkilidir ama maksimum etkiye ulaşma süreleri birbirinden farklıdır (29).

Sirkülasyona girmesini takiben tüm opioidler dolaşımı iyi olan dokulara dağılırlar. Bu dokulardan ilki beyindir. Daha sonra sırasıyla daha az perfüze olan dokulara dağılırlar. Bu ajanlar yağda eriyebilirlikleri ile orantılı olarak yağ dokusu gibi çok az kanlanan dokularda da dağılırlar.

Metabolizmalarındaki esas organ karaciğerdir. Metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Selektif μ opioid reseptör agonist etkili remifentanil nonspesifik esterazlarla diğer opioidlerden farklı bir farmatokinetiğe sahiptir (30).

Opioidlerin genel sistemik yan etkileri (bulantı, kusma, mide boşalmasında gecikme, histamin salınması, idrar retansiyonu) yanında en önemli sakıncaları; solunum depresyonu, bağımlılık ve tolerans gelişimidir (31). İ.V. İ.M. oral, rektal, intranazal, sublingual, dermal, intraplevral, intratekal ve epidural olarak kullanılabilir.

TRAMADOL HCL



Tramadol HCL hastane ve hastane dışı ortamlarda kullanılabilen, uzun ve kısa etkili kullanım sahası olan faydalı bir analjezik ajandır. Farmakolojik açılımı: 1 - (m - metoksifenil) 2 - (dimetilaminometil) - sikloheksan - 1 - ol 'dür. Tramadol HCL analjezik etkisini santral aktivite ile gösterir. Analjezik etkisi morfin ile kodein arasındadır. Bu ilaç, aminosikloheksanol derivativesidir. Tramadolün santral etkisinin opioid reseptörleri etkilemesinden ziyade ağrının monoaminerjik modülasyonuna katkıda bulunan nöronları etkilemesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Analjezik etkisinin opioid olan μ reseptör antagonisti naloksan tarafından zayıf şekilde inhibe edilmesine karşılık, $\alpha 2$ adrenerjik reseptör blokeri yohimbin tarafından tama yakın derecede bloke edilmesi bu görüşü destekler.

Tramadol yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik olarak etki gücü morfinden 10 kat daha düşüktür. İnsanda öforojenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Belirgin bir miyozis yapmaz. Antitussif etkinlik de gösterir ve bu etkinliği

analjezik dozunun altındaki dozlarda meydana gelir. Merkezi etkili, sentetik bir analjezik olan tramadol nöronal monoamin reuptake inhibisyonu yaparak ve zayıf şekilde μ - reseptörlerine bağlanarak sinerjik bir analjezik etki gösterir. Ayn› sinerji yan etkiler aç›s›ndan izlenmez. Tramadolün kalp hız›, kan bas›nc› ve solunum üzerinde çok az etkisi vardır ve kötü kullan›m potansiyeli çok düşüktür (46). En sık görülen yan etkisi sedasyondur (% 5–6) ve bu etki naloxan ile antagonize edilemez. Solunumu deprese etmez. Kardiyovasküler sistemde değişiklik yapmaz (47).

Temel metaboliti olan desmetiltramadol, zayıf opioid ve monoaminerjik ilişkili antinosiseptif mekanizma ile sinerjik etki göstererek ağrının akut ve kronik dönemlerinde orta ve ileri derecedeki ağrı şikâyetlerini azaltırlar. Yoğun şiddetli ağrılarda morfiden daha az fakat benzer, diğer opioid ajanlardan daha fazla analjezik etki gösterirler. Tramadol nonsteroid antienflamatuar ilaçlar›n yoksunluk etkilerini giderir.

Farmakoloji: Tramadol, morfin ile yapısal benzerlik göstermesine rağmen μ -opioid reseptörlerine zayıf afinite gösterir ve tipik bir opioid değildir. Solunum depresyonu yapıcı etkisi, kötüye kullanımı ve psikolojik bağımlılık yapıcı etkisi çok düşüktür. Tramadol rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır ve hem opioid hem de adrenerjik etkisinin olduğu bilinmektedir (10). İki enantiomeri vardır. (+) Enantiomeri esas olarak opioid reseptörlerinin orta derecede aktivasyonu ve 5-hidroksitriptaminin (5-HT) sinapslardan geri al›m›n›n inhibisyonu yolu ile etki gösterir. (-) Enantiomer noradrenalin modulasyonu ile ilişkilidir.

Etki mekanizması: İnvitro çalışmalarda tramadol μ -opioid reseptörlere zayıf afinite gösterirken delta ve kappa reseptörlere olan etkisi daha da azdır. Tramadolün tek aktif metaboliti olan O-desmetiltramadol, μ -opioid reseptörlere karşı tramadolden daha fazla afinite gösterir.

Tramadol, serotonin geri al›m›n› presinaptik aralıkta inhibe ederek etki gösterir. (+) Enantiomerler serotonin geri al›m›n› (-) enantiomerlerden daha fazla etkiler ve artan bir serotonin sal›n›m› sağlarlar. Bunun aksine (-) enantiomerler, (+) enantiomerlere kıyasla daha fazla noradrenalin re-uptake inhibisyonu yaparlar.

Tramadolün absorpsiyonu % 95 – 100 ‘dür. Biyoyararlan›m› % 70 dolay›ndadır (morfinin emilimi % 15, biyoyararlan›m› % 65). Multiple dozlarda

tramadolün biyoyararlanımı % 100 ' e ulaşmakta ve ilacın süregen dozu 36 saat sürmektedir. İlacın tamamı yukarı ince barsaklardan absorbe olur.

Tramadol özellikle akciğer, dalak, karaciğer, böbrek ve beyin olmak üzere tüm vücut boyunca geniş bir dağılım gösterir. Plazma proteinlerine % 20 dolayında bağlanma gösterir. Plasentayı geçebilir. Emziren annelerde % 0,1 dolayında anne sütüne karışır.

Metabolizmas›: Tramadol, karaciğerde sitokrom P - 450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Sportin oksijenaz enzimi O -desmetilasyon ile mono - o - desmetiltramadol oluşumundan sorumludur. Mono - o - desmetiltramadol, tramadolün aktif metaboliti olup, μ 1-opioid reseptörlere daha fazla afinite gösterir.

Atılım›: Tramadolün yaklaşık % 90 oran›ndaki k›sm› böbreklerden metabolize edilerek atılır. Böbreklerden atılan bu k›sm›n % 30 ' u hiç değişmeden atılır. % 1 ' den az bir kısmı safra kesesi yolu ile atılır. Sirozlu hastalarda hepatik klirens azalmasına bağlı olarak tramadol metabolizması azalır ve eliminasyon yar› ömrü 2 – 2,5 kat artar. Serum tramadol seviyesi artar. Renal klirensi 80 ml /dk ' ın altında olan hastalarda tramadol ve metabolitinin atılım› azalır. Dializin plazma tramadol konsantrasyonunda belirgin bir etkisi yoktur.

Klinik kullan›m›: Tramadolun oral, parantral ve suppozituar formlar› mevcuttur. Oral olarak kapsül, damla ve serbest sal›n›m yapan tablet formlar› mevcuttur. Kapsül formlar› veriliminden 20 – 40 dk, serbest sal›n›m yapan tablet formlar› ise oral kullan›mdan 60 dk sonra etki gösterirler. Tramadolun her ml'si 100 mg' a tekabül edecek şekilde ayarlanmış damla formları vardır. Bu damla formlarının kronik ağrı şikâyeti olan hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Tramadolun oral formlarının 7 günlük kullanımlarının sonuçlarının mükemmel olduğu ve yan etkilerinin çok az olduğu görülmüştür. Tramadol oral olarak günlük 400 mg ' ı aşmamak kaydıyla 3 veya 4 kez verilebilir.

Tramadolun 15, 30, 50 mg ' lık dozlar› çocuklarda, 100 mg ' lık formu ise yetişkinlerde suppozituar olarak kullanılmaktadır. Biyoyararlan›m› % 80 civar›ndadır. Maksimum serum konsantrasyonuna 2 – 3 saatte ulaşır.

Tramadolun parantral formu, 100 mg içeren 2 ml ' lik ampuller şeklindedir. Parantral olarak günde 4 – 6 kez İ.V. veya İ.M. kullanılabilir. İ.V. formlar› 2 – 3 dk da yavaş verilir. Bu form subkutan olarak da kullanılabilir.

Tramadolun epidural kullanımı nörotoksik etkisinin olmaması ve spinal kord kan akımını azaltmamasından dolayı güvenlidir. Tramadolun epidural enjeksiyonunda, paranteral kullanımdaki doz verilir.

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

HKA; hekim tarafından programlanan protokol çerçevesi içinde kalmak koşulu ile hastanın da tedavi ekibi içinde yer alarak ağrısını kontrol edebilmesidir (23,48).

HKA'de kullanılan terimler:

Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

Bolus doz (Demand dose) : Analjezinin idamesinde hastanın talebiyle verilen, hekimin ayarladığı ilaç miktarıdır.

Bazal infüzyon: Cihaz tarafından bir saatte sürekli olarak infüze edilen ilaç miktarıdır.

Kilitli kalma süresi (Lockout time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir.

Limitler: HKA cihazlarındaki emniyeti sağlamak için ayarlanmış ilaç dozlarıdır (32, 49,50).

HKA uygulama seçenekleri Tablo-3'te görülmektedir (32).

Tablo- 3. HKA uygulama seçenekleri

Bolus
İnfüzyon
Bolus+ Sürekli infüzyon
Bolus+ Aralıklı infüzyon

HKA uygulama alanları Tablo-4'te görülmektedir.

Tablo- 4. HKA uygulama alanları

Akut ağrı: Postoperatif ağrı, posttravmatik ağrı, yanık ağrısı, doğum ağrısı
--

Kronik ağrı: Kanser ağrıları

Yoğun bakım hastaları: Analjezi, sedasyon

HKA’de sıklıkla kullanılan opioidlere bağlı yan etkiler Tablo 5’te görülmektedir (19).

Tablo- 5. HKA’de sıklıkla kullanılan opioidlere bağlı yan etkiler

Solunum depresyonu
Bulantı- kusma
Sedasyon
Kaşıntı
Üriner retansiyon
Konstipasyon
Hipotansiyon
Konfüzyon
Kas rijiditesi

HKA’nin kontrendikasyonlar› Tablo-6’da görülmektedir.

Tablo- 6. HKA’nin kontrendikasyonlar›

Alerji hikâyesi
İlaç bağımlılığı hikâyesi
Mental ya da fiziki nedenlerle cihaz› kullanamayacak hastalar
Psikiyatrik hastalar
Deneyimsiz sağlık personeli
Hasta›n reddetmesi

HKA uygulamaları sırasında kullanılan ajana bağlı yan etkiler ve sisteme ait teknik komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle özellikle hasta›n ilk 24 saatde yak›n takibi gerekmektedir.

HKA uygulamalar›nda sisteme ait sorunlar 3 grupta toplanmaktadır.
Tablo–7 (19)

Tablo- 7. HKA uygulamalarında sisteme ait sorunlar

1. Programlama hataları

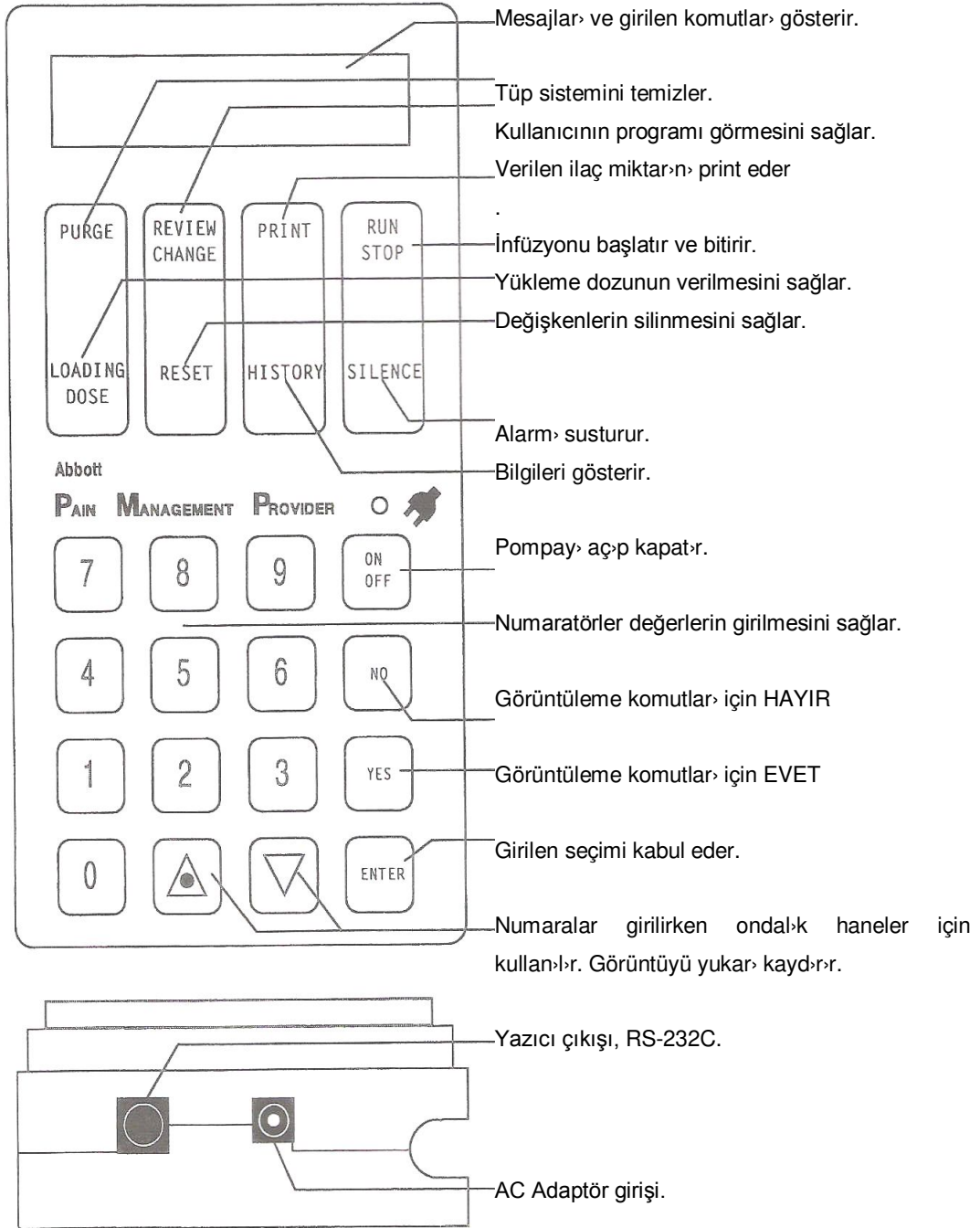
- a. Bolus dozun çok yüksek ya da düşük ayarlanması
- b. Kilitli kalma süresinin çok uzun ya da kısa olması
- c. İlaç konsantrasyonunu yanlış ayarlama
- d. Bazal infüzyonun eklenmesi sırasında hatalar
- e. Klempli setlerde set klempinin az ya da çok açılması
- f. Şırınga ya da kartuşlu cihazlarda yerleştirme hataları
- g. Pompa kilidinin yanlış ayarlanması
- h. Alarmlara karşı kayıtsız kalınması

2. Hastaya ait hatalar

- a. Uygulamanın iyi anlaşılmaması
- b. Pompanın iyi anlaşılmaması
- c. Cihazın kötü kullanılması

3. Mekanik sorunlar

- a. Bolusun verilememesi
- b. Rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması
- c. Tek yönlü valvde hata
- d. Alarm sisteminde bozukluk
- e. Aletin kendiliğinden kilitlenmesi
- f. İ.V. kanülün tıkanması, sette kink ya da ayrılma oluşması



Şekil 7: HKA cihazın ön panel görüntüsü

PREEMPTİF ANALJEZİ

Ağrılı uyarının periferik dokudan başlayıp spinal kord üzerinden beyine taşınması, bu işleme özgü yolların kullanıldığı karmaşık bir sistemdir ve eksitator ve inhibitör sistemlerin dengesi ile ilişkilidir.

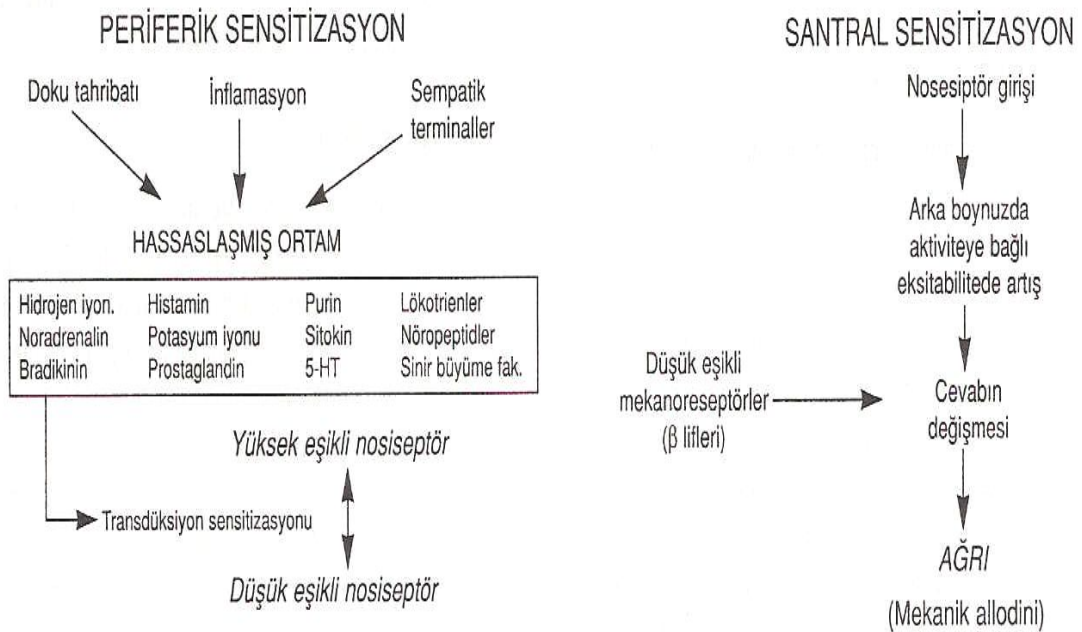
Periferik doku hasarı, sinir sisteminin uyarıya yanıtının iki alanda değişikliğe uğratabilir:

1-Periferik Sensitizasyon: Doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddeler nosiseptörleri duyarlılaştırarak, ağrı eşiğinde düşüşe ve bu sinyallerin iletiminde artışa yol açar.

2-Santral Sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir.

Bu iki süreç, postoperatif dönemde görülen hipersensitiviteden sorumlu tutulmaktadır (33) (şekil 8).

Ağrı oluşmadan önce analjezi uygulanarak sensitizasyonun önlenmesinin, ağrı oluştuğundan sonra analjezi uygulanmasına göre daha iyi ağrı kontrolü sağlama preemptif analjezi kavramının temel dayanağıdır (34,35).



Şekil 8: Periferik ve santral sensitizasyon

Nosiseptif uyarı SSS'e ulaşmadan periferde veya medulla spinalis düzeyinde önlenirse, akut ağrının önlenmesinin mümkün olacağı veya azalacağı ileri sürülmektedir (34.36.37.38.39).

Preemptif analjezinin yararı; sadece cerrahi sırasında hastayı ağrıdan ve ağrının getireceği olumsuzluklardan korumak değil, aynı zamanda periferden gelen sinyallerin artışına yol açan ve postoperatif dönemde de ağrının uzun süre devam etmesine neden olan santral değişikliklerin gelişmesini önlemektir (40,41). Santral sensitizasyon hem inflamasyon ve doku hasarı ile hem de ince afferent liflerin elektriksel uyarı ile veya noksiyöz bir uyarıya cevap olarak nosiseptörlerin aktivasyonu ile meydana gelmektedir (4.34.40.42).

Ağrı duyusunu taşıyan A-delta ve C-liflerinin uyarılması sadece cerrahi işlem sırasında olmaz. Postoperatif dönemde yara bölgesinde oluşan inflamasyon ve hiperaljezi sonucu da bu lifler uyarılır. Bu durum santral sensitizasyonun gelişimine yol açar (43) Bu yüzden tedavi yalnızca preoperatif ve intraoperatif dönemde yapılsa, analjezi yetersiz olur. Preemptif tedavide nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, lokal anestezikler ve opioidler tek başlarına veya kombinasyon şeklinde, sürekli veya aralıklı olarak medulla spinalis seviyesinde veya periferik sinirler boyunca uygulanabilirler (36).

Sistemik opioidler hem presinaptik bölgede nörotransmitter salınımını azaltır, hemde postsinaptik alanda dorsal boynuz nöronların membranlarını hiperpolarize ederler. Sonuç olarak, bu ilaçların dorsal boynuz nöronlarında primer afferentlerin oluşturduğu depolarizasyonu önleyerek santral sensitizasyonun gelişimini engelledikleri düşünülmektedir (36,37).

PREEMPTİF ANALJEZİ MODELLERİ

Preemptif analjezi metodları sistemik nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sistemik opioidleri ve lokal veya bölgesel lokal anestezik uygulamaları, epidural opioid analjezisi veya bunların kombinasyonları içermektedir. NSAİ ilaçlar ile yapılan premedikasyon çalışmalarının analjezik etkileri ve preemptif etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (44,45).

NSAİ ilaçların arakidonik asitten eikosanoidlerin üretimini inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir, böylece periferik sensitizasyon ve nosiseptör aktivitesi azalmaktadır. NSAİ ilaçlar santral sensitizasyonu başlatan

ve sürdüren mekanizmalarla medulla spinalisi direkt olarak etkileyebilmektedirler.

Preemptif analjezi uygulamalarında riskleri azaltan, istenen derecede analjezi sağlayan 3 yöntem mevcuttur:

1- Dengeli analjezi sağlamak için lokal anestezikler, opioidler ve NSAİ ilaçlarla farklı yollardan, farklı analjezi rejimlerinin uygulanması,

2-İlaçlar arasındaki pozitif sinerjistik etkileşimden yararlanılacak kombinasyonların kullanılması,

3-Uygun preoperatif ve intraoperatif analjezi yöntemleri kullanılarak santral sensitizasyonun önlenmesidir (34).

NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLARIN ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

NSAİ ilaçlar analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve antitrombositler etkilere sahiptir. Başlıca kullanım alanları ağrıyı ve inflamasyonu azaltmak, ağrının sistemler üzerine oluşturacağı yan etkileri en aza indirmektir. NSAİ ilaçların bilinen en önemli etki mekanizması siklooksijenaz enzimini inhibe ederek sentezini geriye dönüşümlü olarak baskılamaktır ve etkileri doza bağlıdır. Diğer bir etki mekanizması da arachidonic asit metabolizmasında yer alan lipooksijenaz enzim baskılanması ile lökotrien sentezinin baskılanmasıdır (52).

Opioidlerin aksine, NSAİ ilaçlar solunum depresyonu, bağımlılık, sedasyon, barsak motilitesinin azalması veya belirgin hemodinamik etkilere sebep olmaz ve bu durum hiç şüphesiz bu ilaçların popülerliğinin artmasına yardımcı olmuştur. Bu profil, NSAİ ilaçların, karaciğer bozukluğu, hacim depresyonu, postoperatif barsak tıkanması (ileus), solunum yetmezliği (astmatikler hariç) ve önceden opioid bağımlılığı olan hastalar gibi risk altındaki belirli hasta gruplarında opioidlere tercih edilebilecekleri anlamına gelir (6,51).

NSAİ ilaçlar, kalp-solunum depresyonunu, sedasyonu veya azalmış bağırsak motilitesini indüklemeyen ve ilk postoperatif dönemde opioid analjezikleriyle birlikte kullanıldığında opioid tüketimini azaltıcı etkiye sahiptir. Dolayısıyla, anesteziden çıkma hızını ve kalitesini iyileştirebilirler.

NSAİ ilaçlar asidik ve non-asidik olarak iki gruba ayrılırlar. Asidik NSAİ ilaçlar hem anti-inflamatuar hem de analjezik etki gösterirken, non-asidik olanlar sadece analjezik etki göstermektedirler (53). Tüm asidik anti-inflamatuar analjezikler yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve benzer asidite etkinliğine sahiptir; pKa değerleri 3,5 – 5,5 arasındadır. Karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve inflamasyonlu doku, gastrointestinal sistemin üst kısmı ve böbrek duktusları gibi asidik ekstraselüler ortamlarda özellikle yüksek orandadır. Buna karşın, nötral pKa değerlerine ve düşük proteine bağlanma oranına sahip olan parasetamol ve fenazon tüm dokulara eşit miktarda dağılmaktadır (54).

NSAİ ilaçlar esasen siklooksijenaz enziminin (COX) inhibisyonu aracılığıyla etki ederler; dolayısıyla proenflamasyon prostanoitlerinin oluşumunu önlerler.

Siklooksijenaz enziminin iki izoformu vardır: siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2).

COX-1: Birçok dokuda yaygın biçimde üretilir. Gastrik mukoza bütünlüğünü sağlar, renal fonksiyon ve trombosit fonksiyonuna etkilidir.

COX-2: Beyin ve böbrekte üretilir ancak enflamasyon bölgesinde de oluşur.

Konvansiyonel NSAİ ilaçlar, non-selektif olarak her iki COX izoformunu inhibe eder.

NSAİ ilaçlarla ilişkili olan advers etkiler, başlıca prostoglandinlerin baskılandırılmasına dayandırabilir ve tüm ajanlarda ortakdır. En ciddi olanlar, gastrointestinal kanama ve perforasyondur ve bunlar koruyucu prostoglandinlerin inhibisyonundan sonuçlanmaktadır. Uzun yarı ömürlü NSAİ ilaçların, kısa yarı ömürlülere göre ($t_{1/2} \leq 4$ saat), ciddi advers reaksiyon insidansı daha yüksektir.

ASİDİK NSAİİ

A.Düşük potansiyel/Hızlı

Eliminasyon

Salisilâtlar

- Aspirin
- Salisilik Asit

Arilpropionik Asit

- İbuprofen

B.Yüksek potansiyel / Hızlı

Eliminasyon

Arilpropionik Asit

- Flurbiprofen
- Ketoprofen

Arilasetik Asit

- Diklofenak
- İndometazin

Oksikamlar

- Lornoksikam

C.Orta derecede potansiyel / Orta

Derecede eliminasyon

Salisilâtlar

- Diflunisal

Arilpropionik Asit

- Naproksen

Arilasetik Asit

- 6 MNA

D.Yüksek potansiyel / Hızlı

Eliminasyon

Oksikamlar

- Meloksikam
- Piroksikam
- Tenoksikam

NONASİDİK NSAİİ

Anilin Türevleri

- Parasetamol

Fenazon Türevleri

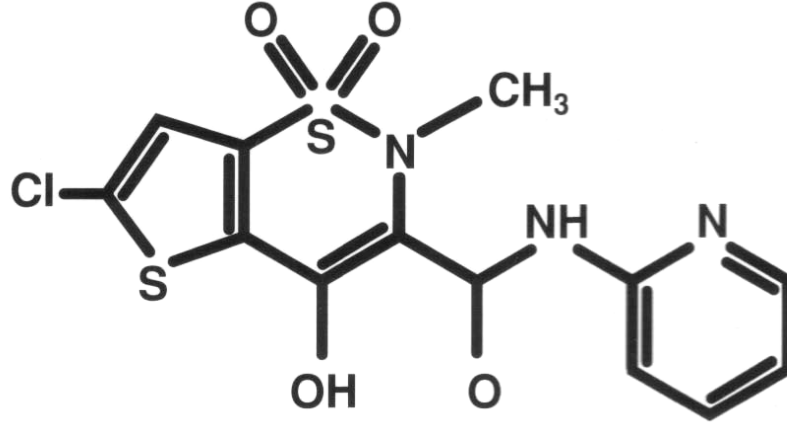
- Fenazon
- Propifenazon
- Metamizol-Na
- 4-metilaminofenazon
- 4-aminofenazon

Seçici COX inhibitörleri

- Selekoksib
- Rofekoksib

LORNOKSİKAM

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç lornoksikam'ın (Xefo), oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur. Kimyasal yapısı şekilde gösterilmektedir.



Diğer oksikamların aksine lornoksikamın nisbeten kısa yarılanma ömrü (3 – 5 saat, piroksikam ve tenoksikam için yaklaşık 60 saat) nedeni ile mide ve bağırsaklar için koruyucu etkisi olan siklooksijenaz -1 seviyelerinde sürekli bir azalmaya neden olmamaktadır. Bu sayede diğer oksikamlara nazaran mide bağırsak sisteminde tolere edilebilirliği artmakta ve diğer oksikamlarda tipik olarak ortaya çıkan birikim tehlikesinden yoksun bulunmaktadır. Analjezik etkisi NSAİ ilaçların karakteristiği olan prostoglandinler üzerine olan etkisi yanında, endojen dinorfin ve beta endorfin düzeylerinde yükselme yapması ile de ilgilidir.

Lornoksikam (klortenoksikam) her iki siklooksijenaz izoenzimi inhibisyonu aracılığıyla prostoglandin sentezini inhibe eder, fakat 5-lipooksijenazı inhibe etmez. Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5' hidroksi-lornoksikam metabolitine yüksek oranda metabolize olur. Gastrointestinal toksisite profilinin daha iyi olması sebebi muhtemelen, lornoksikamın yarı ömrünün diğer oksikamlarla karşılaştırıldığında daha kısa olmasıdır.

Lornoksikam, diğer oksikam grubu NSAİ ilaçlar gibi plazma proteinlerine %99'un üzerinde bağlanır. Lornoksikam'ın farmakokinetik özelliklerinin ileri yaş veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle önemli

ölçüde değişmeyeceği düşünülmektedir. Lornoksikamın ilaç etkileşimleri, diğer NSAİ ilaçlarla görülenlere benzerdir. Birçok açıdan, lornoksikamın farmakokinetik özellikleri tenoksikam, piroksikam ve meloksikam gibi diğer oksikamların farmakokinetik özelliklerine benzerdir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranı, açık dağılım hacminin düşük olmasına sebep olma, yüksek oral biyoyararlanım ve ilacın neredeyse tamamen metabolize olmuş bir şekilde dışarı atılması bu bileşik sınıfının ortak özellikleridir.

En büyük farklılığın, diğer ilaçlara kıyasla, lornoksikamın terminal yarı ömrünün daha kısa olmasına uygun olarak, kararlı duruma çabuk ulaşılır ve çoklu doz kullanımı ardından farmakokinetik profilde klinik açıdan ilgili değişiklikler gözlenmez.

Klinik deneylerden elde edilen veriler, lornoksikamın romotoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve postoperatif dental ağrı dahil orta ve şiddetli ağrının yönetiminde daha iyi tolere edilen bir alternatif olma veya opioid analjezikleriyle birlikte kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (8).

PERFALGAN

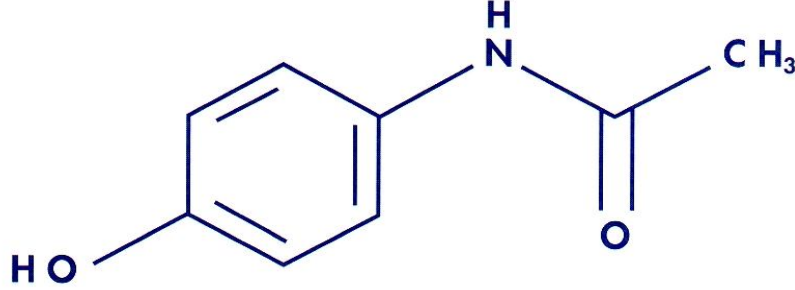
Perfalgan, erişkinlerde cerrahi sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde ve 33 kilonun üzerindeki adölesanlarda ağrı ve ateşin kısa süreli tedavisinde intravenöz yolla kullanımı endike olan, yeni, kullanıma hazır, çözünür bir parasetamol formülasyonudur (100 ml ' de 1 gr).

Perfalgan postoperatif ağrının temel tedavisinde tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Kombinasyon çalışmaları, perfalganın opioid azaltıcı etkisi olduğunu ve hastanın toplam opioid gereksinimini % 24 – 46 oranında azalttığını ve bunun da analjezik tedavide toplam hasta memnuniyetinin artmasını sağladığı gösterilmiştir (55.56.57).

Perfalganın etken maddesi parasetamol olup kimyasal adı N - (4 - hidroksifenil) asetamiddir. Moleküler formülü C₈H₉NO₂ dir. Solüsyonun osmolaritesi 290 mOsm/l, pH ' 5,5 dir. Parasetamol ile solüsyon içinde ürün kullanımı ömrü sırasında ortaya çıkan temel problem hızlı hidrolizidir. Bu durum, özellikle 4 - aminofenol üretimine neden olmakta, bu da hemen ardından solüsyonun renginin bozulmasına neden olan diğer yıkım ürünlerine okside olmaktadır.

Oksijenin solüsyondan uzaklaştırılması için argon ve nitrojen asal gazları doldurulma sırasında kullanılmıştır.

Kimyasal yapısı:



Primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmakla beraber, parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (60) .

Parasetamolün en büyük avantajı belli dozların üzerine çıkmadığında (1 g. 10 kg / gün) istenmeyen etkiler pek görülmez. Gastrik erezyon ve kanamaya neden olmaz, trombosit fonksiyonlarını değiştirmez, antikoagülanların etkinliğini arttırmaz, ürik asit atılımını etkilemez ve NSAİ ilaçlar ile çapraz duyarlılık göstermez. Fakat düşük dozlarda bile karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. Parasetamol toksik nükleofilik benzokinonlara metabolize olmakta ve DNA ile karaciğer ve böbrek parankimindeki yapısal proteinlere bağlanmaktadır. Sonuçta reaktif ara ürünler oluşmakta ve fatal karaciğer nekrozu gelişmektedir (61). Doz aşımı erken fark edilirse N-asetil sistein veya glutathion ile düzeltilebilir. Parasetamol ciddi karaciğer bozukluklarında verilmemelidir.

İ.V. Parasetamol, santral nosiseptif etki uyandırır. İ.V. Parasetamolün analjezik etkinliği MSS 'ne ulaşan aktif ilacın oranına ve miktarına bağlıdır. Kısa intravenöz infüzyon sonrası, pik plazma konsantrasyonu oral dozlardan çok daha yüksektir, bu da daha fazla ilacın kan - beyin bariyerini geçmesine olanak verir. Oral parasetamol ile karşılaştırıldığında İ.V. form daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına ve daha uzun bir etki süresine sahiptir.

Parasetamol santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bulantı, kusma, sedasyon ve solunum depresyonu oluşturmaz. Kullanıma hazır form olduğu için İ.V. yolla verilirken kontaminasyon riski düşüktür.

Parasetamolün bir enjektabl ön ilacı olan propasetamol (Pro-Dafalgan, Pro-Efferalgan) birçok Avrupa ülkesinde ilk enjektabl parasetamol formülasyonu olarak kullanılmaktadır. Perfalgan (parasetamol) yeni ikinci kuşak bir intravenöz parasetamoldür. Pro-Dafalgan ' dan farklı olarak, Perfalgan kullanıma hazırdır. Perfalgan 1 gram, propasetamol 2 grama biyoeşdeğerdir (83).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma elektif mikroşirurjik lomber diskektomi planlanan, yaşları 18 – 65 arasında, kiloları 50 - 120 kg arası, ASA I - II grubu 63 olguda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi izni alınarak 12.05.2006 - 07.12.2006 tarihleri arasında, prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi. Olgular bilgisayar destekli randomizasyon planı ile 21 ' er kişilik 3 gruba ayrıldı. Kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan, alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü, mide ve duodenum ülseri olan hastalar, hamile veya emziren kadınlar, opioid ve non-steroid antiinflatuar ilaçlara alerjisi olup, karşılıklı iletişim kurulamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalar ile operasyondan önce görüşülerek, hasta kontrollü analjezi cihazı (Abbott Pain Management Provider) ve ağrılarını değerlendirmede kullanacakları 'Vizüel Analog Scala' (VAS) ve 'sözel ağrı skoru' (SAS) hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Olguların hiçbirine farmakolojik premedikasyon uygulanmadı.

Çalışma çift kör olarak gerçekleştirildi. Çalışma ilaçları 100 cc lik plastik torba içine hazırlandı. Hangi grup ilacın verildiğini bilmeyen ekip tarafından hastaya uygulandı ve veriler kaydedildi. Ayrıca olgular da kendilerine hangi grup ilacın uygulanacağından habersizdi.

Grup-1 (n=21, parasetamol grubu) 'deki olgulara ameliyat masasına alındıktan hemen sonra İ.V. infüzyon 1 gr parasetamol (Perfalgan 1 gr) uygulandı. Operasyonu takiben ilk dozun yapılışından 8 ve 16 saat sonra toplam 3 doz parasetamol uygulandı. Operasyon sonunda HKA cihazı 24 saat süre ile İ.V. yoldan takıldı.

Grup-2 (n=21, NSAİİ grubu) 'deki olgulara ameliyat masasına alındıktan hemen sonra İ.V. 8 mg lornoksikam (Xefo 8 mg flk.) uygulandı. Operasyonu takiben ilk dozun yapılışından 8 ve 16 saat sonra toplam 3 doz lornoksikam uygulandı. Operasyon sonunda HKA cihazı 24 saat süre ile İ.V. yoldan takıldı.

Grup-3 (n=21, kontrol grubu) 'deki olgulara operasyon öncesi veya operasyon sırasında herhangi bir analjezik - antiinflatuar ilaç uygulanmadı.

Plasebo izotonik verildi. Operasyon sonunda HKA cihazı 24 saat süre ile İ.V. yoldan takıldı.

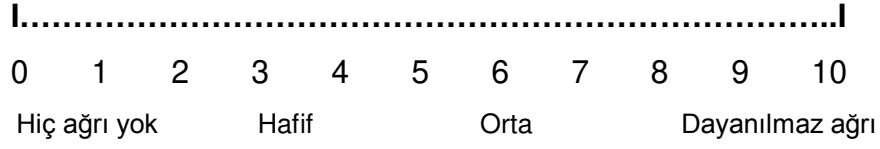
Ameliyat odasına alınan olgulara 20 G kanül ile periferik damar yolu açılıp 5 – 10 ml/kg % 9 izotonik solüsyonu şeklinde idame infüzyonu başlandı. EKG, periferik O₂ satürasyonu, end-tidal CO₂ basıncı, non-invaziv yöntemle kan basıncının izlenmesine olanak sağlayan monitörizasyon (Petaş KMA 275) uygulandı. Anestezi indüksiyonu için TMS maxi 2200 cihazı kullanıldı. Pre-oksijenizasyonu takiben 1 µg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için 0,15 mg/kg vekuronyum bromür kullanıldı. Anestezi idamesi %50 O₂ - %50 hava ve %2 MAC Sevofluranla sağlandı. Kas gevşemesi idamesi için gerektiğinde 0,05 mg/kg vekuronyum bromür kullanıldı. Ameliyat bitiminde rezidüel blok sonlandırılması için 0,015 mg/kg atropin ve 0,06 mg/kg neostigmin uygulandı. Operasyon bitiminde olgular bir saat süreyle derlenme odasında gözlemlendi. Olguların postoperatif analjezi gereksinimleri tramadol HCL ile sağlandı. Bu amaçla, bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saatlik limiti 200 mg olarak programlanmış HKA cihazı (Abbott Pain Management Provider) derlenme odasına alınan hastaya hemen İ.V. yoldan takıldı.

Her üç grupta analjezi düzeyi görsel ağrı skoru (VAS) (0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı) ve sözel ağrı skoru (SAS) ile değerlendirildi. Bulantı ve kusma olan hastalara antiemetik olarak 10 mg metoklopramid İ.V. uygulandı. Ek analjezik ihtiyacı olduğunda 1 gr metamizol sodyum uygulandı.

Postoperatif dönemde 0, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki ‘ VAS skorları ‘ ve ‘ sözlü ağrı skorları ‘ ile ‘ tramadol tüketimleri ‘ derlenme odasında değerlendirildi. 2. , 3., 4., 5., 6., 8., 12., 24., saat ‘ VAS skorları ‘ , ‘sözlü ağrı skorları‘ ve ‘tramadol tüketimleri’ hastanın kliniğinde değerlendirildi.

Ağrı skalası 24 saat boyunca Vizüel Analog Skala (VAS) ve Sözel Ağrı Skoru (SAS) ile değerlendirildi (tablo 7,tablo 8).

Tablo- 7 Vizüel Analog Skala (VAS)



Tablo- 8 Sözel Ağrı Skoru (SAS)

0: Ağrı yok 1: Hafif ağrı 2: Orta ağrı 3: Şiddetli ağrı 4: Dayanılmaz

Olgular ameliyattan sonra 24 saat süreyle izlenip 0, 15, 30, 45, 60. dakikalarda, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24. saatlerde VAS ve SAS skorları, tramadol tüketim miktarları, operasyon sonrası ilk analjezik talep zamanı, ek analjezik talebi, yan etkileri, HKA istek (demand), bolus (delivery) değerleri ve 24 saat sonunda toplam tramadol tüketimleri ile 24. saat genel hasta memnuniyeti kaydedildi. Yan etki olarak hipotansiyon var, yok olarak sınıflandırıldı. Bulantı; 0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta derecede bulantı, 3: şiddetli bulantı olarak değerlendirildi. Kusma; 0: kusma yok, 1: hafif kusma, 2: orta derecede kusma, 3: şiddetli kusma olarak sınıflandırıldı. Epigastrik ağrı; 0: ağrı yok, 1: hafif ağrı, 2: orta ağrı, 3: şiddetli ağrı olarak derecelendirildi. Hastada belirlenen yan etkiler dışında istenmeyen durumlar diğer başlığı altında kaydedildi. İşlemin genel seyri ile ilgili hasta memnuniyeti dört puanlı skala ile 1: mükemmel, 2: iyi, 3: orta, 4: zayıf olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 12,0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Repeted Measures Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tesbitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Farklılık için p değeri 0,05 ' in altı anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 63 hasta üç gruba eşit olarak dağıtıldı. Her grup yaş, cins, vücut ağırlığı, ameliyat süreleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında ağırlık ve ameliyat süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Gruplar bilgisayar destekli randomizasyon planı ile homojen olmayan bir şekilde ayrıldıkları için yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Yaş için $p = 0,042$, cinsiyet için $p = 0,025$ olarak tesbit edildi (tablo 9).

Tablo- 9 Demografik Veriler (Ort $\pm$ SD)

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=21)
Cins (K/E)	6 / 15	14 / 7	7 / 14
Yaş (yıl)	42,0 $\pm$ 7,4	48,0 $\pm$ 12,4	40,5 $\pm$ 9,2
Ağırlık (kg)	75,5 $\pm$ 11,5	75,9 $\pm$ 11,8	78,2 $\pm$ 9,2
Ameliyat Süresi	114,8 $\pm$ 21,6	118,1 $\pm$ 22,1	105,2 $\pm$ 28,0

ASA Sınıflamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p = 0,128$; $\chi^2 = 4,11$) (tablo 10).

Tablo–10 ASA Sınıflaması

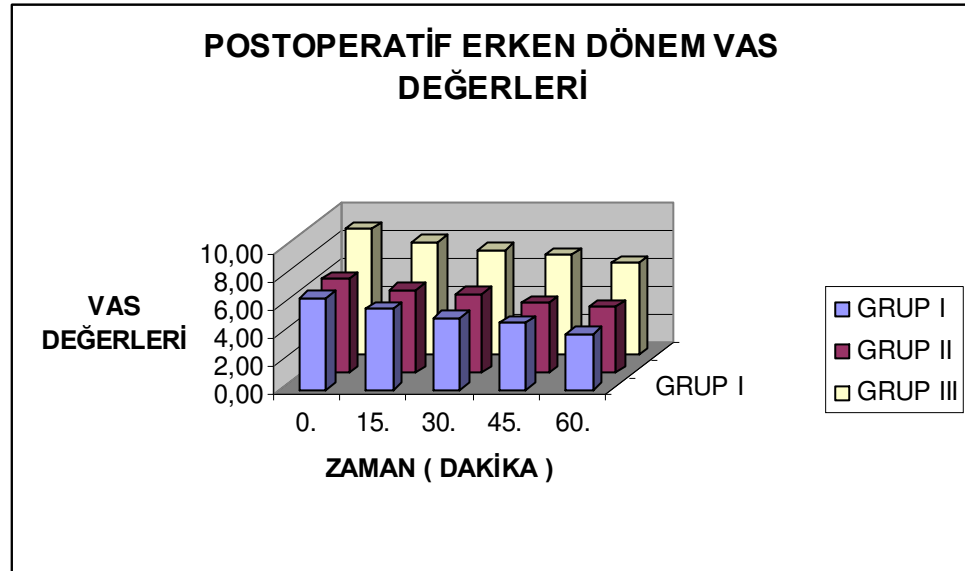
ASA	Grup I	Grup II	Grup III	Total
1	15	9	14	38
2	6	12	7	25
Total	21	21	21	63

Postoperatif ağrının en yoğun olarak yaşandığı ilk 60 dakikadaki VAS değerleri için ölçüm zamanı grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (

$p < 0,001$). Gruplar arası karşılaştırmalarda bütün ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Grup I ve Grup III farkı tüm zamanlarda anlamlı idi ($p < 0,001$). Grup II ve Grup III farkı tüm zamanlarda anlamlı idi ($p < 0,001$). Grup I ve Grup II arasında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (tablo 11, grafik 1).

Tablo- 11 Erken Dönem VAS Değerleri (Ort $\pm$ SD)

GRUP	VAS 0	VAS 15	VAS 30	VAS 45	VAS 60
Grup I	6,52 $\pm$ 1,7	5,76 $\pm$ 1,6	5,10 $\pm$ 1,5	4,71 $\pm$ 1,3	3,95 $\pm$ 1,4
Grup II	6,62 $\pm$ 1,9	5,86 $\pm$ 1,5	5,57 $\pm$ 1,5	4,95 $\pm$ 1,4	4,67 $\pm$ 1,5
Grup III	8,95 $\pm$ 0,6	8,05 $\pm$ 0,4	7,43 $\pm$ 0,5	7,10 $\pm$ 0,7	6,52 $\pm$ 0,6



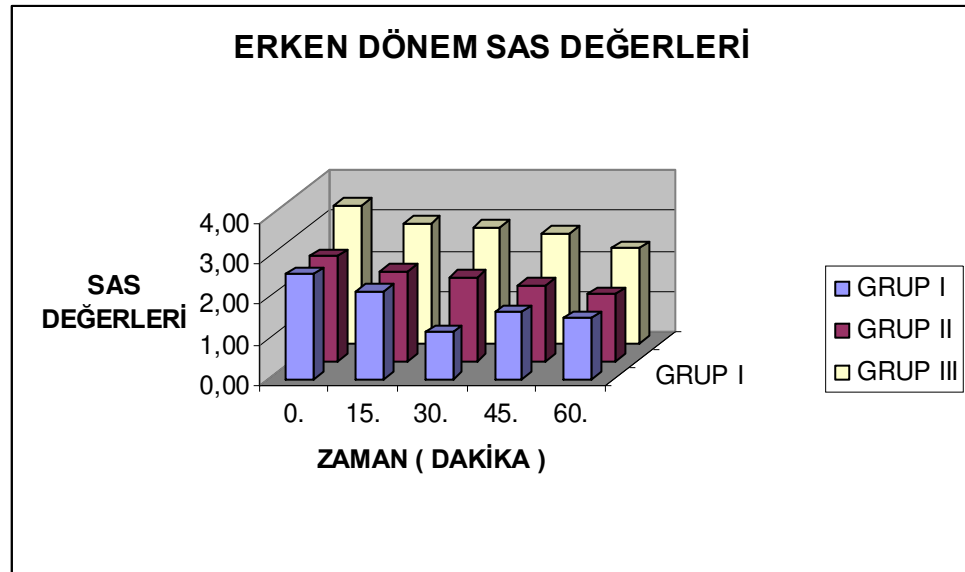
Grafik 1: Erken Dönem VAS Değerlerinin Dağılımı

Postoperatif ilk 60 dakikadaki SAS değerleri için gruplar arasında tüm ölçüm zamanlarında önemli farklılık bulundu ($p < 0,001$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında tüm zamanlarda anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Grup II ile Grup III arasında tüm zamanlarda anlamlı

farklılık vardı ($p < 0,001$). Grup I ile Grup II arasında tüm zamanlarda anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (tablo 12, grafik 2)

Tablo- 12 Erken Dönem SAS Değerleri (Ort $\pm$ SD)

GRUP	SAS 0	SAS 15	SAS 30	SAS 45	SAS 60
Grup I	2,62 $\pm$ 0,5	2,19 $\pm$ 0,6	1,81 $\pm$ 0,6	1,67 $\pm$ 0,5	1,52 $\pm$ 0,5
Grup II	2,62 $\pm$ 2,4	2,24 $\pm$ 0,7	2,10 $\pm$ 0,7	1,90 $\pm$ 0,7	1,67 $\pm$ 0,6
Grup III	3,43 $\pm$ 0,5	3,00 $\pm$ 0,3	2,90 $\pm$ 0,3	2,76 $\pm$ 0,4	2,38 $\pm$ 0,5



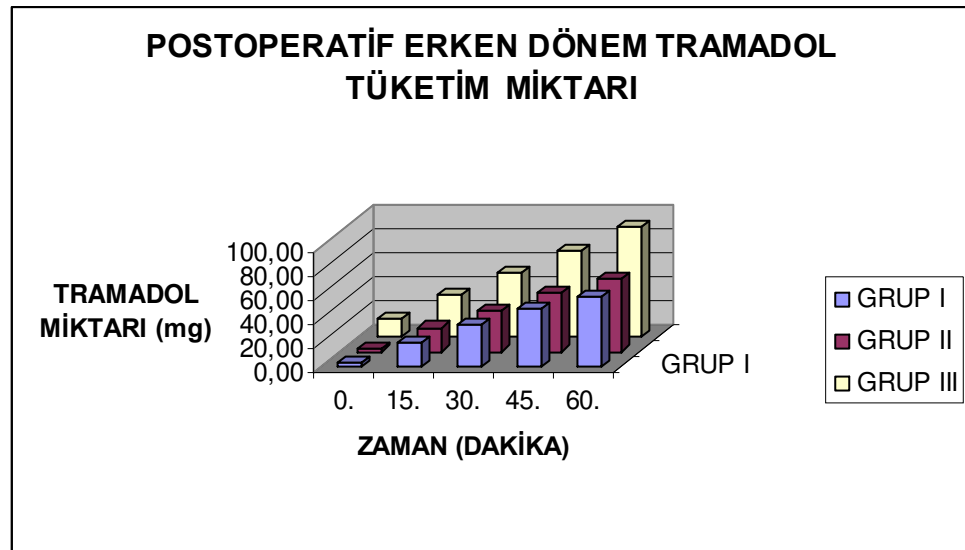
Grafik 2: Erken Dönem SAS Değerleri Dağılımı

Postoperatif erken dönem olan ilk 60 dakikadaki tramadol tüketimi için ölçüm saatleri kendi içinde önemli farklı idi ($p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p < 0,001$). Gruplar arasında önemli farklılık vardı ($p < 0,001$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p

< 0,001). Grup II ile Grup III arasında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Grup I ile Grup II arasında tüm zamanlarda istatistiksel farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (tablo 13, grafik 3)

Tablo- 13 Postoperatif Erken Dönem Tramadol Tüketim Miktarı [(mg) (Ort ± SD)]

GRUP	TRM 0	TRM 15	TRM 30	TRM 45	TRM 60
Grup I	3,81±7,4	20,0±8,9	35,7±12,0	48,5±16,2	58,0±22,4
Grup II	2,71±5,9	20±8,9	35,7±12,0	48,5±16,2	58,1±22,4
Grup III	15,24±8	34,7±8,7	53,3±11,9	71,9±16,0	91,4±13,8

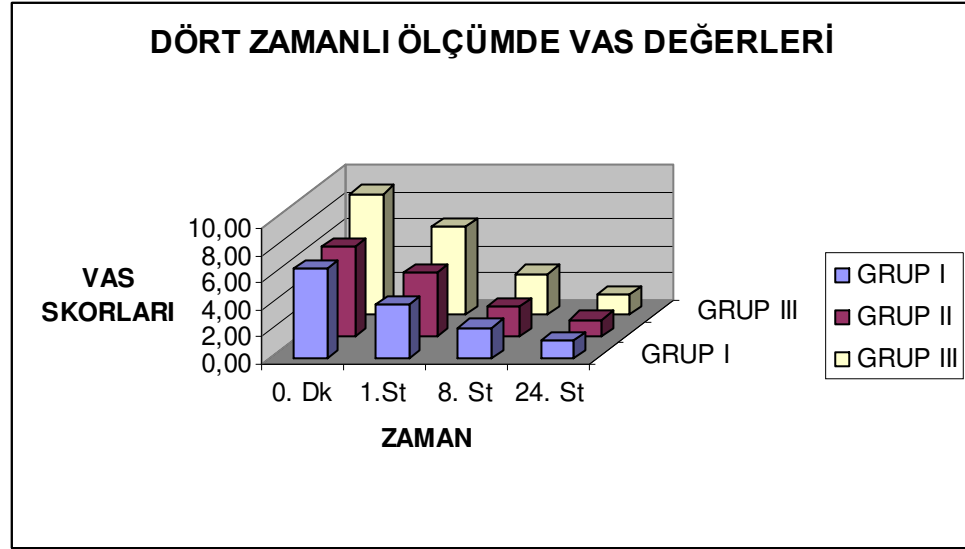


Grafik 3: Erken Dönem Tramadol Tüketiminin Dağılımı

0. dakika, 1. ,8. , 24. saat VAS, SAS skorları ve tramadol tüketim miktarları grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

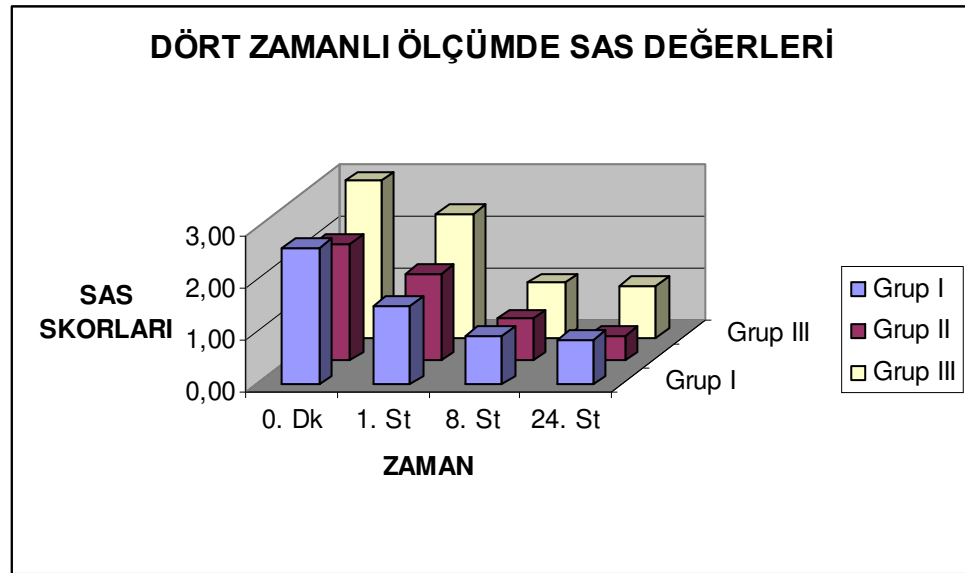
VAS değeri için ölçüm saatleri kendi içinde anlamlı derecede farklı idi ($F = 430,8$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşiminde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmakta idi ($F = 7,6$; $p < 0,001$). Gruplar arasında önemli farklılık bulunmakta idi ($F = 17,5$; $p < 0,001$). Grup I ile Grup III karşılaştırıldığında tüm zamanlarda Grup III ' de VAS değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Grup I ile Grup II arasında tüm zamanlarda farklılık bulunmamakta idi ($p > 0,05$). Grup II ile Grup III arasında

tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Grup III ' de VAS değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$) (grafik 4)



Grafik 4: 0.dakika, 1. , 8. ve 24. saatlerdeki VAS değerleri

0. dakika, 1. , 8. ve 24. saatlerdeki SAS değerleri için ölçüm saatleri grup içinde anlamlı farklı idi ($F = 267,3$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($F = 4,45$; $p < 0,001$). Gruplar aras> ikili farklılıklara baktığımızda Grup I ve Grup III ile Grup II ve Grup III aras>nda tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Grup I ve Grup II aras>nda tüm zamanlarda anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (grafik 5).

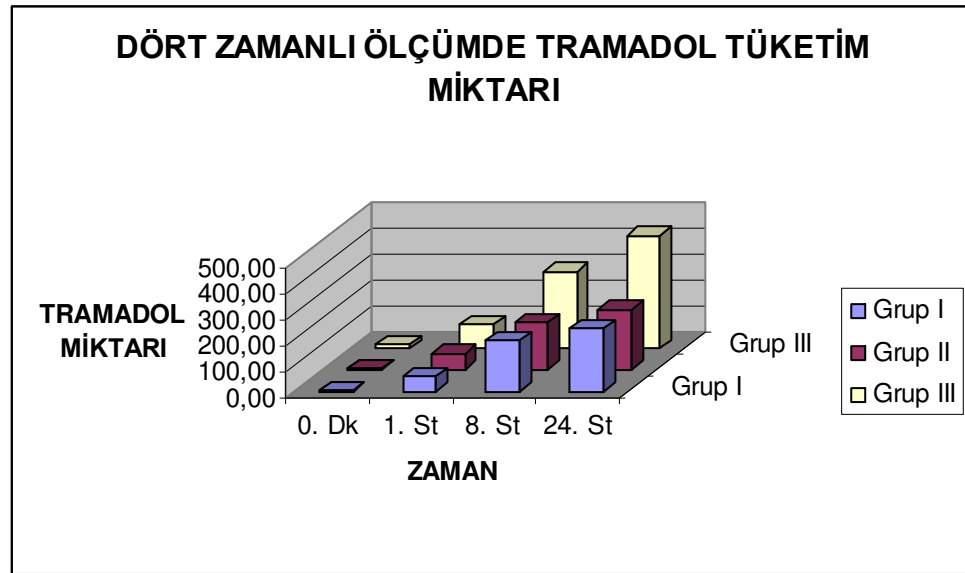


Grafik 5: 0. dk, 1. ,8. ve 24. saatlerdeki SAS değerleri

0. dk, 1. ,8. ve 24. saatlerdeki tramadol tüketim miktarı grup içinde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır ($F = 541,6$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi anlamlı farklı çıkmıştır ($F = 23,1$; $p < 0,001$). Gruplar arasında önemli farklılık vardır ($F = 38,1$; $p < 0,001$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II arasında tüm zamanlarda fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) Grup I ile Grup III karşılaştırıldığında tüm zamanlarda istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup II ile Grup III arasında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$) (tablo14, grafik 6).

Tablo-14: Dört zamanlı ölçümde tramadol tüketim miktarları [(mg) (Ort $\pm$ SD)]

GRUP	0. Dakika	1. Saat	8. Saat	24. Saat
GRUP I	3,81 $\pm$ 7,4	58,1 $\pm$ 22,4	195,7 $\pm$ 66,5	240,0 $\pm$ 101,1
GRUP II	2,71 $\pm$ 5,9	60,9 $\pm$ 21,4	181,9 $\pm$ 56,8	231,4 $\pm$ 97,8
GRUP III	15,24 $\pm$ 7,9	91,4 $\pm$ 13,8	293,3 $\pm$ 68,7	432,3 $\pm$ 46,2

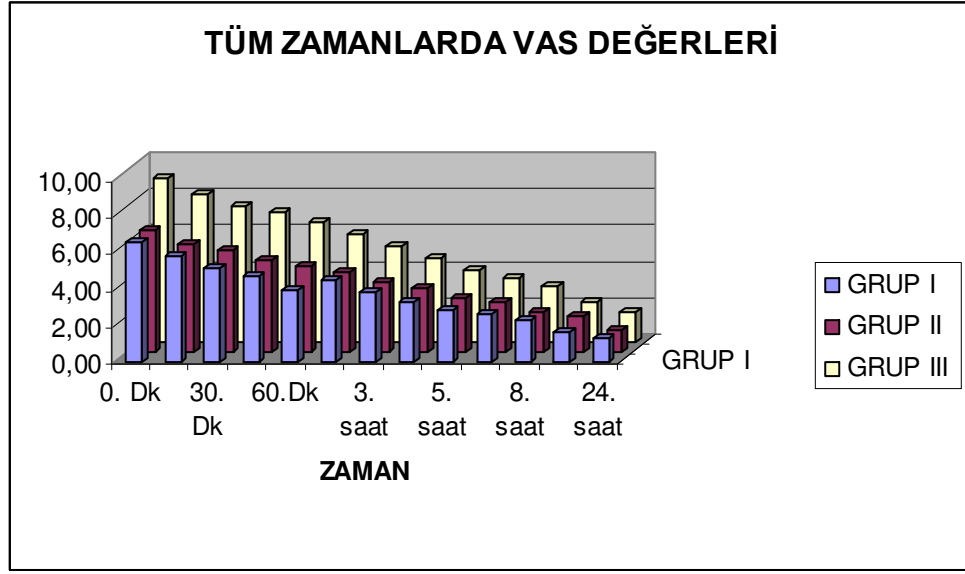


Grafik 6: 0. dk, 1. ,8. ve 24. saatlerdeki tramadol tüketim miktarının dağılımı

0. ,15. ,30. ,45. ,60. dakikalar, 2. , 3. ,4. ,5. ,6. ,8. ,12. ve 24. saatlerde VAS değerlerine bakıldığında ölçüm saatleri kendi içinde önemli farklılık göstermektedir ($F = 267,2$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F = 5,08$; $p < 0,001$). Gruplar arasında önemli farklılık bulunmaktadır ($F = 16,5$; $p < 0,001$). Grup I ve Grup II arasındaki fark tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup I ile Grup III arasında ve Grup II ile Grup III arasındaki fark tüm zamanlarda ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 15, grafik 7).

Tablo- 15: Tüm Zamanlardaki VAS Değerleri (Ort±SD)

ZAMAN	GRUP I	GRUP II	GRUP III
0. Dakika	6,52±1,7	6,62±1,9	8,95±0,6
15. Dakika	5,76±1,6	5,86±1,5	8,05±0,4
30. Dakika	5,10±1,5	5,57±1,5	7,43±0,5
45. Dakika	4,71±1,3	4,95±1,4	7,10±0,7
60. Dakika	3,95±1,4	4,67±1,5	6,52±0,6
2. Saat	4,48±1,8	4,38±1,3	5,90±0,5
3. Saat	3,86±1,7	3,81±1,3	5,24±0,6
4. Saat	3,24±1,4	3,43±1,5	4,52±0,6
5. Saat	2,81±1,3	2,95±1,5	3,90±0,8
6. Saat	2,57±1,2	2,71±1,5	3,48±0,8
8. Saat	2,24±0,8	2,19±1,6	3,05±0,8
12. Saat	1,67±0,8	1,90±1,4	2,19±0,7
24. Saat	1,29±0,7	1,24±1,3	1,57±0,9

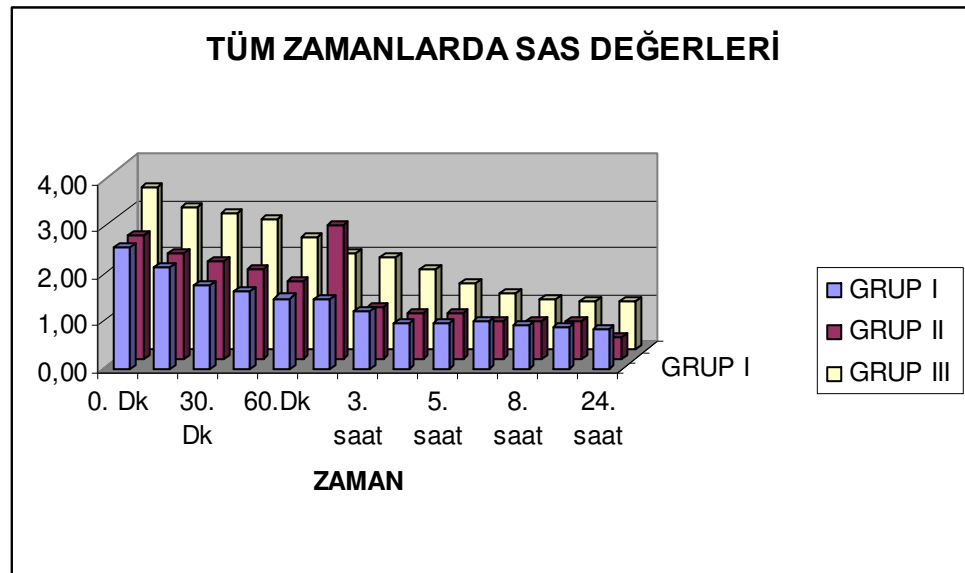


Grafik 7: Tüm zamanlardaki VAS değerlerinin dağılımı

0. ,15. ,30. ,45. ,60. dakikalarda, 2. , 3. , 4. , 5. , 6. , 7. , 8. ,12. ve 24. saatlerde ölçülen SAS değerleri için elde edilen veriler grup içinde anlamlı farklılık göstermektedir ($F = 37,8$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi anlamlılık taşımaktadır ($F = 2,31$; $p < 0,001$). Gruplar arası SAS skoru farkı istatistiksel olarak tüm ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık göstermektedir ($F = 16,9$; $P < 0,001$). Grup I ile Grup II farkı tüm zamanlarda anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup I ile Grup III arasındaki fark tüm zamanlarda anlamlıdır ($p < 0,001$). Grup II ile Grup III farkı tüm zamanlarda anlamlıdır ($P < 0,001$)(tablo 16, grafik 8).

Tablo- 16: Tüm zamanlarda SAS değerleri (Ort ± SD)

ZAMAN	GRUP I	GRUP II	GRUP III
0. Dakika	2,62±0,5	2,62±0,9	3,43±0,5
15. Dakika	2,19±0,6	2,24±0,7	3,00±0,3
30. Dakika	1,18±0,6	2,10±0,7	2,90±0,3
45. Dakika	1,67±0,5	1,90±0,7	2,76±0,4
60. Dakika	1,52±0,5	1,67±0,6	2,38±0,5
2. Saat	1,48±0,7	2,86±4,8	2,05±0,3
3. Saat	1,24±0,5	1,10±0,4	1,95±0,2
4. Saat	1,00±0,3	1,00±0,4	1,71±0,4
5. Saat	1,00±0,3	1,00±0,5	1,38±0,4
6. Saat	1,05±0,5	0,81±0,4	1,19±0,4
8. Saat	0,95±0,2	0,81±0,4	1,05±0,2
12. Saat	0,90±0,3	0,81±0,5	1,00±0,0
24. Saat	0,86±0,3	0,48±0,5	1,00±0,0



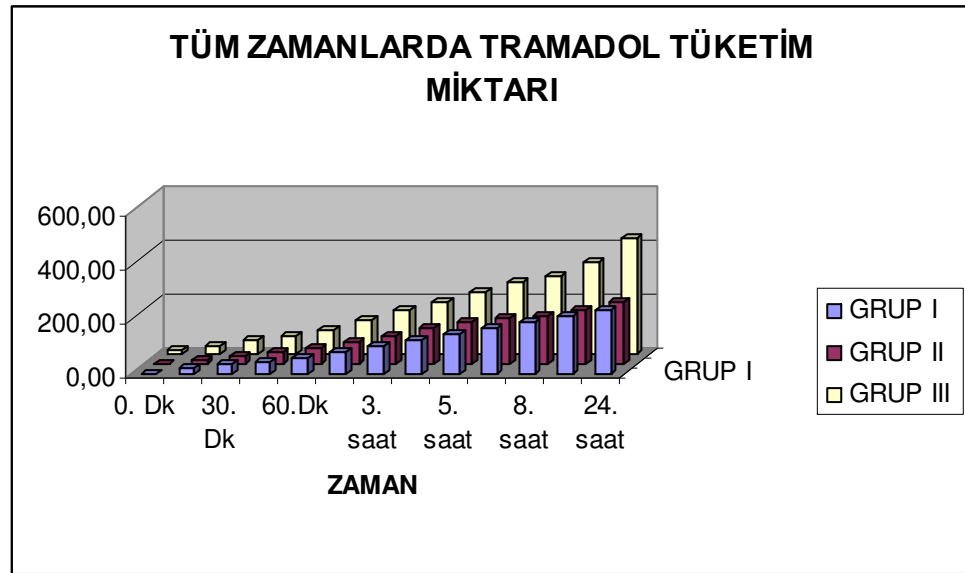
Grafik 8: Tüm zamanlarda SAS değerlerinin dağılımı

0. , 15. , 30. , 45. , 60. dakikalarda, 2. , 3. , 4. , 5. , 6. , 8. , 12. ve 24. saatlerdeki tramadol tüketim miktarlar› grup içinde istatistiksel olarak anlamlı

farklı idi ($F = 149,9$; $p < 0,001$). Ölçüm saati grup etkileşimi önemli idi ($F = 2,96$; $p < 0,001$). Tramadol tüketim miktarı açısından gruplar arasında önemli farklılık vardır ($F = 467,6$; $p < 0,001$). İkili grup karşılaştırmasında Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasındaki fark tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Grup I ve Grup II arasında tüm zamanlarda fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (tablo 17, grafik 9).

Tablo–17 Tüm zamanlardaki tramadol tüketim miktarı [(mg) (Ort $\pm$ SD)]

ZAMAN	GRUP I	GRUP II	GRUP III
0. Dakika	3,81 $\pm$ 7,4	2,71 $\pm$ 5,9	15,2 $\pm$ 7,9
15. Dakika	20,0 $\pm$ 8,9	20,0 $\pm$ 8,9	34,76 $\pm$ 8,7
30. Dakika	35,7 $\pm$ 12,0	34,2 $\pm$ 12,8	53,3 $\pm$ 11,9
45. Dakika	48,5 $\pm$ 16,2	49,0 $\pm$ 17,8	71,9 $\pm$ 16,0
60. Dakika	58,1 $\pm$ 22,4	60,9 $\pm$ 21,4	91,4 $\pm$ 13,8
2. Saat	83,8 $\pm$ 23,3	87,0 $\pm$ 24,2	129,0 $\pm$ 22,3
3. Saat	108,5 $\pm$ 25,7	108,5 $\pm$ 25,4	167,1 $\pm$ 20,2
4. Saat	130,3 $\pm$ 36,3	136,1 $\pm$ 39,8	194,7 $\pm$ 14,0
5. Saat	150,9 $\pm$ 43,9	156,1 $\pm$ 47,5	231,9 $\pm$ 24,8
6. Saat	171,4 $\pm$ 54,2	173,3 $\pm$ 54,5	273,8 $\pm$ 26,5
8. Saat	195,7 $\pm$ 66,5	181,9 $\pm$ 56,8	293,3 $\pm$ 68,7
12. Saat	215,2 $\pm$ 99,1	181,9 $\pm$ 56,8	346,4 $\pm$ 45,9
24. Saat	140,0 $\pm$ 101,1	231,4 $\pm$ 97,8	432,3 $\pm$ 46,2



Grafik 9: Tüm zamanlarda tramadol tüketim miktarının dağılımı

İşlemin genel seyri ile ilgili hasta memnuniyeti dört puanlı› skala ile değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2 = 2,69$; $p > 0,05$) (tablo 18).

Tablo -18 Genel Hasta Memnuniyeti (hasta say›s›)

Hasta Memnuniyeti	Grup I	Grup II	Grup III	Total
1	17	16	15	48
2	4	4	6	14
3	0	1	0	1
4	0	0	0	0
Total	21	21	21	63

Ek analjezik ihtiyac› Grup III ‘ de anlaml› olarak yüksek bulundu ($\chi^2 = 10,862$; $p = 0,004$) (tablo 19).

Tablo- 19 Ek Analjezik İhtiyacı (hasta sayısı)

Ek Analjezi	Grup I	Grup II	Grup III	Total
Yok	21	21	16	58
Var	0	0	5	5
Total	21	21	21	63

Operasyon sonrası hasta kontrollü analjezi cihazından ilk analjezik talep zamanı dakika olarak kaydedildi. Bu süre Grup III ' de Grup I ve Grup II ' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ve daha kısa idi (p < 0,001) (tablo 20).

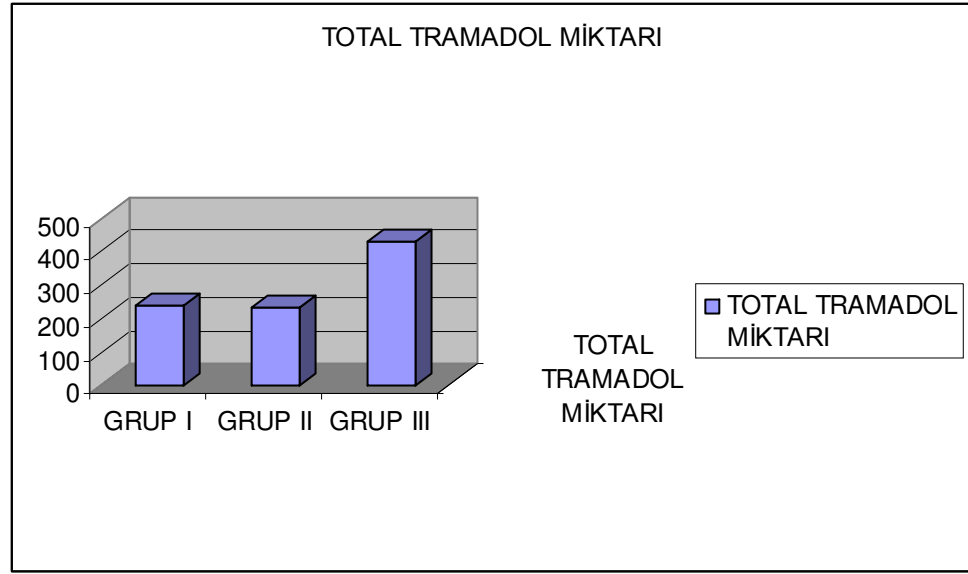
Tablo- 20 İlk Analjezik Talep Zamanı (Dk)

Grup I	9,10±6,1
Grup II	9,10±6,1
Grup III	0,4±1,2

Total tramadol tüketimi HKA cihazından 24. saatin sonunda belirlendi. Grup III ' de istatistiksel olarak Grup I ve Grup II ' ye göre anlamlı farklılık bulunmakta idi (p < 0,001) (tablo 21, grafik 10).

Tablo- 21 Total Tramadol Tüketim miktarı[(mg) (Ort ± SD)]

Grup I	240±101
Grup II	231±97
Grup III	432±46

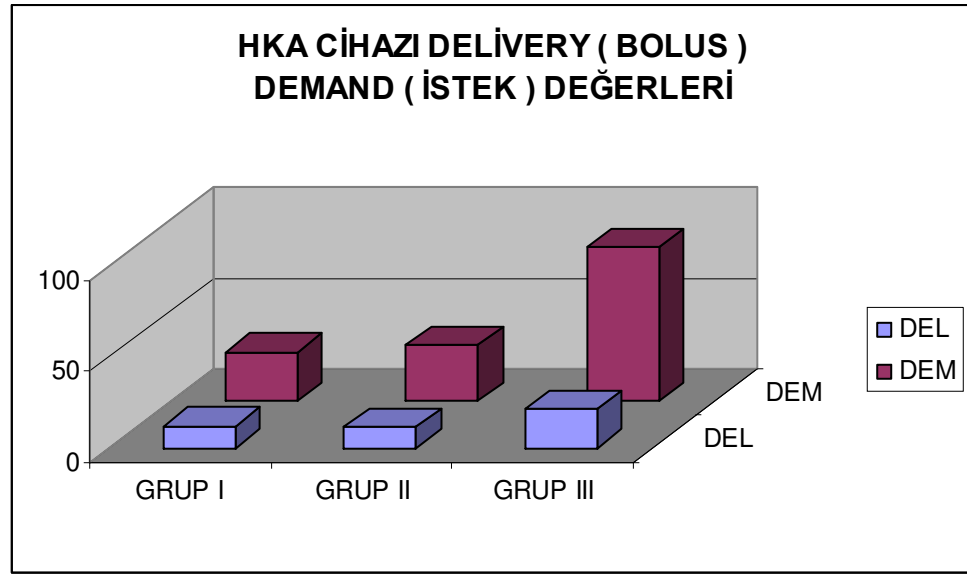


Grafik 10: Total tramadol miktarının dağılımı

24. saatin sonunda HKA cihazından demand (istek) ve delivery (bolus) değerleri kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi. Gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman Grup III de Grup I ve Grup II ' ye göre değerler daha yüksek ve anlamlılık bulunmakta idi ($p < 0,001$). Grup I ve Grup II arasında anlamlılık yoktu ($p > 0,005$) (tablo 22, grafik 11)

Tablo- 22 HKA Delivery ve Demand değerleri (Ort ± SD)

GRUP	Delivery (bolus)	Demand (istek)
Grup I	12,1±5,1	27,3±14,8
Grup II	11,8±4,9	31,2±17,2
Grup III	21,6±2,3	85,2±33,6



Grafik 11: HKA cihazı bolus ve istek değerlerinin dağılımı

Yan etkiler hipotansiyon, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$)(tablo 23.24.25.26.27).

Hipotansiyon görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$) (tablo 23)

Tablo- 23 Hipotansiyon görülme sıklığı (hasta sayısı)

HİPOTANSİYON	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
YOK	17	17	17	51
VAR	4	4	4	12
TOTAL	21	21	21	63

Bulantı açışından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($\chi^2 = 5,95$; $p = 0,429$) (tablo 24)

Tablo- 24 Bulantı görülme sıklığı (hasta sayısı)

BULANTI	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
0	14	14	9	37
1	4	4	7	15
2	3	2	5	10
3	0	1	0	1
TOTAL	21	21	21	63

Kusma açışından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($\chi^2 = 10,03$; $p = 0,123$) (tablo 25)

Tablo- 25 Kusma görülme sıklığı (hasta sayısı)

KUSMA	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
0	16	16	11	43
1	5	4	7	16
2	0	0	3	3
3	0	1	0	1
TOTAL	21	21	21	63

Epigastrik ağrı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($\chi^2 = 0,436$; $p = 0,476$) (tablo 26).

Tablo- 26 Epigastrik ağrı görülme sıklığı (hasta sayısı)

EPİGASTRİK AĞRI	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
0	19	18	18	55
1	1	2	2	5
2	1	1	1	3
TOTAL	21	21	21	63

Hastada belirlenen yan etkiler dışında istenmeyen durumlar diğer başlığı altında kaydedildi. Baş dönmesi (A) 1 olguda ve titreme (B) 1 olguda görüldü. Diğer yan etkiler için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,389$) (tablo 27).

Tablo- 27 Diğer yan etkilerin görülme sıklığı (hasta sayısı)

DİĞER	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
A	0	1	0	1
B	0	1	0	1
TOTAL	21	21	21	63

TARTIşMA

Son yıllarda postoperatif ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin ortaya konmasından sonra; postoperatif analjezi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuştur. Bu ilerlemelere rağmen hâlâ birçok hasta postoperatif dönemde şiddetli ağrıdan yakınmaktadır. Yapılan araştırmalara göre hâlâ hastaların % 30 – 40'ı yetersiz ağrı tedavisi nedeni ile ameliyat sonrası sıkıntılı günler geçirmekte ve ileride ciddi sorunlara neden olacak deneyimler kazanmaktadır. Postoperatif analjezi genellikle klasik olarak lüzumu halinde yapılan aralıklı intramüsküler enjeksiyonlarla sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu tedavi şekli standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılıklar gösterdiği için klinikte sıklıkla yetersiz kalmaktadır (62). Hastaların postoperatif ağrısına duyarsız kalınmamasının gerektiğini düşünerek postoperatif ağrı giderimini amaçlayan bir çalışma yapmayı planladık.

Postoperatif ağrının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi hakkında bilgilerin artmasıyla bu yöndeki çalışmalar hız kazanmış ve birçok analjezi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden birisi preemptif analjezidir. Preemptif analjezi terimi, ağrılı uyarandan önce analjezik ilaç veya tekniğin uygulanması ile ağrının azaltılacağı ya da engellenebileceğini ifade eder. Bu santral veya periferik sensitizasyonun beraber veya ayrı ayrı suprese edilmesi ile olabilir (35).

Preemptif etki; opioidler ile dorsal boynuzun uyarılabilirliğini azaltarak, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ile dokuda prostoglandin sentezini azaltarak ve cerrahi kesi hattında, kesi yapılmadan önce lokal anestezi yapılarak sağlanabilir (34,35).

Ağrılı uyarandan önce verilen analjeziklerin aynı dozlarının ağrılı uyarandan sonra verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmekte ve bu da SSS'deki eksitasyonda azalma ile açıklanmaktadır (34).

Basamak ilkesine göre analjezikler en düşük etkiliden en yüksek etkiye göre sıralanmışlardır. Üç ana grupta toplanırlar; nonopioidler (NSAİ ilaçlar, antipiretikler), zayıf opioidler (kodein, tramadol) ve kuvvetli opioidler (morfin).

Nonopioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın, ağrının nedenine (somatik - visseral) yönelik seçilip uygulandıklarında, ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek etki edebildikleri için pek çok ağrı sendromunda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliklerini arttırabilirler.

Vertebra operasyonlarından sonra genellikle opioid analjezikler kullanılmakta idi. Tedaviye steroid ilavesi ile analjezik etkinin artması, laminektomi ve diskektomi sonrası oluşan ağrıda inflamasyonun da önemli bir rol oynadığını göstermiştir (64.65.66). Bu sebepten bu tür operasyonlarda NSAİ ilaçların kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Ancak son yıllarda NSAİ ajanlara bağlı operasyon yerinde kanamada artış, gastrointestinal hasar ve renal toksisite gibi yan etkilerden kaçınabilmek için parasetamol gibi diğer non-opioid analjezik alternatiflerine olan ilgi artmıştır (9). Biz de çalışmamızda, lomber disk operasyonu geçiren hastalarda parasetamol ve lornoksikamın analjezik etkinliğini karşılaştırmayı planladık.

NSAİ ilaçların hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının paranteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Parenteral yoldan alınan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesi, postoperatif dönemde ağrı tedavisi için kullanılmalarını sağlamıştır. Kısa süreli kullanımda, bu ilaçlar hem etkilidir hem de genellikle iyi tolere edilirler ve bu sayede opioid analjeziğe faydalı bir alternatifler (58). Lornoksikam ve parasetamolün paranteral formülasyonları mevcut olduğu için çalışmamızda kullandık.

Dengeli analjezi postoperatif ağrı kontrolünü arttırırken yan etkileri azaltan analjezik kombinasyonudur. Farklı farmakolojik sınıflardan analjeziklerin kombine edilmesi postoperatif ağrı tedavisinde analjeziyi iyileştirirken her bir ilacın yan etkilerinin en aza indirilmesi için sıklıkla kullanılan bir stratejidir. 1990' larda gerçekleştirilen klinik çalışmalar, analjezinin iyileştirilmesi ve erken rehabilitasyon sağlanması için dengeli analjezi kavramını desteklemiş ve doğrulamıştır (67). Dengeli analjezi kavramı özellikle opioid ve nonopioid kombinasyonu durumunda uygulanabilir (68). Ayrıca bileşenlerin her biri ağrı dindirilmesini daha da arttırmak için ayrı uygulama yerlerinden de uygulanabilir. Analjezik ilaç kombinasyonlarının etkileri aditif veya sinerjistik olabilir. Sinerji, ilaçların farklı ya da tamamlayıcı

etki yerleri ve mekanizmaları olmasına bağlıdır. Analjezik ilaçlar arasındaki sinerji ayrıca doz oranına dayanıyor gibi görünmektedir (74). Klinik olarak opioid sinerji ya da aditivitesinin olasılıkla opioid doz gereksinimlerinde anlamlı bir azalma sağlama avantajı vardır. Opioid dozunun azaltılması özellikle istenen bir terapötik amaçtır. Opioidler analjezik ajanlar olarak çok değerli olmalarına rağmen, her zaman istenmeyen yan etkilerle ilişkili olmuşlardır. Çok ajanlı uygulamalar postoperatif morbidite, hastanede kalış ve iyileşme süresinde kaydadeğer azalmalar sağlayabilir (75). Preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan toplam analjezik ihtiyacını belirlemede en doğru yöntemin HKA olduğu bildirilmektedir (36). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda preemptif ve postoperatif kullandığımız parasetamol ve lornoksikamın analjezik etkinliğini karşılaştırırken HKA yöntemi ile opioid kullanmayı tercih ettik.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine kötü etkileri ve sedasyon nedeni ile uyanmayı geciktirici etkileri gelmektedir (85,86). Bravo B. ve arkadaşlarının (87) yaptığı NSAİİ bir ilaç olan ketorolac ile morfinin ventilasyona etkilerini araştıran bir çalışmada ketorolac 100 mg İ.M. ve morfin 10 mg İ.M. uygulanmış ve ardından yapılan kan gazları takibi ile CO₂ düzeylerindeki değişimler kaydedilmiştir. Grupların başlangıç CO₂ düzeyleri normal iken ilaç uygulamasını takiben 4 saat süre ile 30 dakikalık aralıklar ile kan gazı takibi yapılmış ve ortalamaları karşılaştırılmıştır. Morfin grubunda CO₂ düzeylerindeki yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tramadolun opioid reseptörlerine bağlanmasına ve naloksan ile antagonize edilmesine karşın terapötik dozlarda opioid yan etkilerini göstermediği gözlemlenmiştir (88,89,90). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda opioid olarak tramadolü kullanmayı tercih ettik.

Staunstrup ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada anterior cruciat ligamanın artroskopik rekonstrüksiyonu sonrası postoperatif analjezi amaçlı tek doz 16 mg lornoksikam ve 100 mg tramadol uygulamasının karşılaştırılmasında hastalar postoperatif ilk 8 saat izlenmiş ve 16 mg lornoksikam alan hastaların ağrılarının, tramadol 100 mg alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla azaldığı saptanmıştır. Çalışma sonunda başlangıç dozunu takiben 8 saatlik bir takibin yeterli olacağı düşünülmüştür. Rosevow ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada ise oluşabilecek komplikasyonları takip

edebilmek ve ağrı şikâyeti nedeni ile ek doz yapılan hastaları gözlemlemek için çalışma 24 saatlik yapılmıştır. Biz de çalışmamızı aynı nedenlerden dolayı 24 saat olarak planladık.

Lornoksikam ve parasetamolün orta ve ciddi postoperatif ağrıda analjezik potansiyelini ortaya koymayı amaçlayan, plasebo, diğer NSAİ ilaçlar ve opioidler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır.

Flouvat ve ark. (83) 24 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirdikleri bir farmakokinetik çalışmada, Perfalgan 1 gramın propasetamol 2 grama biyoeşdeğer olduğunu göstermişlerdir. Bu da propasetamol için geçerli olan tüm etkinlik verilerinin Perfalgan için de geçerli olduğunu göstermektedir.

Moote ve ark. (91) ile Dahl ve ark (92) yaptığı çalışmada bir NSAİ ilaç olan ketorolak'ın ortopedik veya jinekolojik cerrahi sonrası postoperatif ağrının giderilmesinde opioidler kadar etkin olduğunu göstermişlerdir.

Ilias ve arkadaşlarının (63) yaptığı histerektomi sonrası ağrı kontrolü çalışmasında, 4 ve 8 mg lornoksikamın, 50 mg tramadol ile yapılan plasebo kontrollü karşılaştırmalarda, 8 mg lornoksikamın 50 mg tramadol kadar etkili olduğu ve daha iyi tolerabilite profiline sahip olduğu gösterilmiştir.

Van Aken ve ark. (93) yaptığı 99 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü çalışmada tek ya da tekrarlayan İ.V. parasetamol infüzyonlarının, tek ya da tekrarlayan İ.M. morfin 10 mg enjeksiyonları ile benzer analjezik etkinlik sağladığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada ayrıca tekrarlayan İ.V. parasetamol uygulamalarının, tekrarlayan morfin uygulamalarından daha güvenilir olduğu ve daha iyi tolere edildiği bulunmuştur.

Frans Van Krieken ve ark. (59) lornoksikamın postoperatif ağrı üzerindeki etkinliğini tayin etmek için; laminektomi sonrası orta ile şiddetli ağrısı olan (26 kadın, 54 erkek) yaşları 24 – 61 arasında değişen hastalara ilk analjezi talepleri üzerine, izotonik (plasebo) veya İ.V. yoldan petidin 50 mg. veya İ.V. yoldan 4 mg veya 8 mg lornoksikam vermişlerdir. Yeniden ilaç alma zamanı orta değeri, plasebo için 35 dakika, lornoksikam 4 mg için 38 dakika, lornoksikam 8 mg için 100 dakika ve petidin için 75 dakikadır. Lornoksikam 8 mg alan hastalar, 24 saat içerisinde ortalama 2,6 doza, diğer gruplar ise 3 doza ihtiyaç duymuşlardır. Kısaca İ.V. yoldan alınan lornoksikam 8 mg, orta ile

şiddetli postlaminektomi ağrısını dindirmede, İ.V. yoldan verilen petidin 50 mg kadar etkili bulmuşlar ve az sayıda istenmeyen olay tesbit etmişlerdir.

Diklofenak, indometazin, flurbiprofen, naproksen ve ketorolak dâhil birçok ajanın çeşitli ameliyat sonrası ortamlarda opioidlerle elde edilene eşdeğer veya ondan üstün analjezi sağladığı kanıtlanmıştır (6) İ.V. 4 mg ve 8 mg dozların alınmasından sonra lornoksikamın plazma yarı ömrü 3.5 – 4.5 saattir; bu postoperatif ağrı kontrolünde kullanıldığında, lornoksikamın uygun akut etkiye sahip olduğunu gösterir.

Lindgren ve ark. (69), kalça ameliyatı geçiren olgularda 75 mg diklofenak, 50 mg petidin ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, diklofenak grubunda diğer gruplara göre VAS skorlarını belirgin olarak daha düşük bulmuşlardır.

Comfort ve ark. (70), laparoskopik tüp ligasyonu yapılan olgularda ameliyattan bir saat önce verilen oral naproksenin plaseboya göre VAS skorlarını ve postoperatif opioid gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda, lornoksikam verdiğimiz Grup II de postoperatif VAS skorları ve opioid gereksinimini tüm zamanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk.

Gilbert ve ark. (71), laparoskopik cerrahi uygulanan olgularda anestezi indüksiyonundan önce uygulanan 50 mg diklofenak'ın plaseboya göre 24 saat süre ile daha iyi analjezi sağladığı ve olguların postoperatif analjezi gereksinimlerinin daha az olduğunu gözlemişlerdir.

Jarde ve ark. (94), oral ve intravenöz parasetamol uygulamasını karşılaştırmışlar. İ.V. parasetamol uygulamasının daha erken postoperatif dönemde kullanılabileceğini, oral uygulamaya göre daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğunu ve daha uzun bir analjezik etki süresine sahip olduğunu göstermişlerdir.

Avellaneda ve ark. (95), İ.V. parasetamolün kardiyak cerrahi sonrası postoperatif ağrıyı belirgin olarak giderdiği ve hemodinamik olarak stabil hastalara uygulandığında hemodinamik fonksiyonlarda belirgin bozulma oluşturmadığını gözlemişlerdir.

Peduto ve ark. (56), yaptığı ortopedik cerrahi geçiren 89 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, enjektabl parasetamol ve opioid (morfin)

kombinasyonu uygulanan hastaların, tedavilerinde tek başına opioid uygulanan hastalara göre daha fazla memnun olduğu gösterilmiştir.

Delbos ve ark. (55), ortopedik cerrahi geçiren hastalarla gerçekleştirdikleri bir çalışmada opioid rejimine enjektabl parasetamol eklenmesinin güvenilir, etkin olduğunu ve % 46 ' ya varan oranlarda opioid azaltıcı etki oluşturduğunu göstermişlerdir.

Biz de çalışmamızda, perfalgan verdiğimiz Grup I de postoperatif VAS skorları ve opioid gereksinimini tüm zamanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk.

Hernandez-Palazon ve ark. (57), spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine İ.V. parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinlik ve yan etki insidansını değerlendirdikleri çalışmada enjektabl parasetamol eklenmesinin tatmin edici analjezi, daha az morfin tüketimi ve daha az sedasyonla sonuçlandığını gözlemlemişler. Bu ilaç kombinasyonunun majör cerrahi geçiren ve opioidle ilişkili kombinasyonlara yatkın olan hastalarda akut ağrı tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır.

O' Hanlon ve ark. (72), laparoskopik cerrahi yapılan olgularda Grup-I' e ameliyattan iki saat önce, Grup-II' ye anestezi indüksiyonundan hemen önce, Grup-III' e ise postoperatif ilk bir saatte 20 mg oral piroksikam vermişler, Grup-I' de VAS skorları uyanma odasında diğer iki gruba göre daha düşük olduğu halde, diğer zamanlarda ise üç grup arasında fark bulamamışlardır. Ameliyattan iki saat önce verilen piroksikam'ın daha etkili olduğunu savunmuşlardır. Ancak bu araştırmacılar çalışmalarında HKA kullanmamışlardır. VAS subjektif bir yöntem olduğu için postoperatif ağrı değerlendirilmesinde VAS ile beraber HKA ile postoperatif analjezik gereksiniminin tespitinin de çalışılması daha güvenli bir metod olarak önerilmektedir (73).

Bu nedenle biz de çalışmamızda hem postoperatif VAS skorlarını hem de HKA yöntemiyle postoperatif tüketilen opioid miktarını araştırdık.

Northolt ve ark. (77), lornoksikamı, diş cerrahisinin ardından ağrı görülen 252 hastada morfinle karşılaştırmışlardır. Lornoksikam (4 - 20 mg) veya morfin (10 - 20 mg) alan hastaların ağrılarında, plasebo alanlara kıyasla belirgin olarak daha fazla azalma elde etmişlerdir. Morfin 20 mg grubu ile lornoksikam 8, 16 ve 20 mg grupları arasında bir farklılık tespit edilmemiştir.

Lornoksikamın iyi tolere edildiğini ve morfine kıyasla, advers olay insidansının belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Kinsella ve ark. (78), ortopedik cerrahi geçirecek olgularda 30 mg İ.M. ketorolak kullanarak postoperatif plasebo karşılaştırmalı çalışmışlar ve ketorolak alan grupta morfin gereksinimin daha az olduğunu tespit etmişlerdir.

Akın ve ark. (79), total kalça protezi yapılan yaşları 29–64 arasında 60 hastayı rastgele üç gruba ayırmışlardır. İ.M. 20 mg piroksikam Grup-I' e (preemptif) ameliyattan bir saat önce, Grup-II' ye (intraoperatif) ameliyat sırasında cilt kapatılırken, Grup-III' e (kontrol) ise sadece serum fizyolojik uygulamışlardır. Etkinlik, görsel analog bir skala (VAS) ile ve ilk 24 saat içerisindeki toplam morfin hidroklorid analjezik ihtiyacı hesaplanarak dökümente edilmiştir. Postoperatif ağrı tedavisinde HKA; morfin hidrokloridi bazal infüzyon hızı 0,1 mg/st, bolus dozu 0,5 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika olacak şekilde kullanmışlardır. Tüm saatlerde VAS skorlarını ve analjezik gereksinimini Grup-I ve Grup-II' de Grup-III' e göre daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca 24 – 48 saatlik analjezik gereksinimini ve toplam analjezik tüketimini Grup-I' de (preemptif) Grup-II' ye (intraoperatif) göre daha az bulmuşlardır.

Brevik ve ark. (80), jinekolojik operasyon uygulanmış 66 hasta üzerinde lornoksikamı 3 grup halinde ve çift kör olarak uygulamışlardır. Grup-I' e preoperatif, Grup-II' ye postoperatif olarak 24 saatte 24 mg lornoksikam 3 eşit doza bölünerek, Grup-III' e operasyon önce ve sonrası ile devamında plasebo uygulanmıştır. Etkinlik, operasyon sonrası takiplerde yararlanılan görsel analog skala ile ve ilk 24 saat içerisindeki toplam morfin hidroklorid analjezik ihtiyacı hesaplanarak dökümente edilmiştir. Sonuç olarak Grup-I ve Grup-II' de yer alanlar Grup-III' e nazaran belirgin derecede daha az ağrı skoru göstermiştir. Grup-I' deki hastalarda postoperatif morfin hidroklorid ihtiyacının Grup-II ve Grup-III' dekilere oranla daha az olduğunu bulmuşlardır. Lornoksikamın preemptif uygulanması ile postoperatif analjezi kalitesini daha iyileştirdiği ve ameliyat sonrası analjezik kullanımında azalma sağlanabildiğini ortaya koymuşlardır. İlaçların preemptif olarak uygulanması ile amaçlanan, oluşacak merkezi sensibilizasyon sürecini engellemek ve ameliyat sonrasında daha iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır.

Detlef ve ark. (81), lomber mikroşirurjik diskektomi sonrası en az orta şiddetli ağrısı olan 96 hastada lornoksikamın analjezik etkinliği ve

tolerabilitesini, morfinin etkinliği ve tolerabilitesiyle karşılaştırmışlardır. Her iki ilacı da postoperatif 24 saate kadar, hasta kontrollü analjezi (HKA) yoluyla İ.V. olarak vermişlerdir. Lornoksikamın morfine kıyasla, daha az advers olaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak; postoperatif ağrı tedavisinde, lornoksikamın morfin kadar etkili olduğunu ancak, HKA ile İ.V. yoldan verildiğinde morfinden daha iyi tolere edildiğini bulmuşlardır.

Ilias ve ark. (63), yaşları 20 – 65 arasında değişen ve özellikle histerektomi sonrası orta ile dayanılmaz şiddette postoperatif ağrısı olan 78 hastada 4 mg ve 8 mg İ.V. lornoksikam ile tramadol 50 mg' ın etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından karşılaştırmışlardır. Lornoksikam 8 mg alan hastalar, ek analjeziğe plasebo hastalarından belirgin olarak daha geç ihtiyaç duymuşlar; ağrı şiddetinde daha büyük bir azalma tesbit etmişlerdir. Lornoksikamın her iki dozda da iyi tolere edildiğini ve tramadole göre daha az advers olaya neden olduğunu bulmuşlardır.

Stephan ve ark (82), yaptığı çalışmada, lornoksikam 2 mg ve 8 mg' ın, plasebo ve ibuprofen 400 mg' a karşı etkinliğini ve emniyetini değerlendirmişlerdir. Dental cerrahi geçirecek hastalar, cerrahi mşdahaleden 30 dakika önce bir preoperatif dozu almışlar ve mşdahaleden 3 saat sonra postoperatif dozu almışlardır. Ağrıda ilaç alımından 4, 8, 12 saat sonra meydana gelen toplam azalma lornoksikam 8 mg alan grupta en yşksektir. Birçok etkinlik lşmşnde, lornoksikam 8 mg ve ibuprofenle elde edilen sonuçların, lornoksikam 2 mg veya plaseboyla elde edilen sonuçlardan istatistiksel açıdan şstşn olduğunu grmşlerdir. En az advers olay grşlen grubun, lornoksikam 8 mg alan grup olduğunu bulmuşlardır.

Zhou ve ark. (9), total kalça ve diz replasman cerrahisi geçiren 18 yaş üzeri 164 hastada akut postoperatif ağrı tedavisinde propasetamol ile ketorolak' ı karşılaştırmışlardır. Cerrahinin ardından, hastalara bolus dozu 1 ml, kilitli kalma sşresi 6 dakika olarak ayarlanan 1 mg/ml morfin ile hazırlanan HKA cihazı uygulamışlar. İlk postoperatif gşnşn sabahında Grup I İ.V. 2 gr propasetamol (parasetamol 1 gr), Grup II İ.V. ketorolac 15 mg, Grup III İ.V. ketorolac 30 mg, Grup IV plasebo tedavisini almak üzere hastalar 4 gruba ayırmışlar. Çalışma 6 saat sşrmşş. Ağrı yoğunluk farkları görsel analog skala ve sözel oranlama skalası kullanılarak lşlmşş. Ağrı dindirme yoğunluğu değişimi de tesbit edilmiş. Çalışma sonucunda analjezinin başlamasına kadar

geçen medyan süre, İ.V. parasetamol ile diğer 3 gruba göre daha kısa fakat istatistiksel olarak anlamlı değilmiş. İ.V. parasetamol ve ketorolak 30 mg alan gruplar analjezi başlangıcı gözlenen hastaların oranı açısından plaseboda anlamlı olarak daha iyiymiş. Ağrı dindirme skorları açısından hem aktif hem de istirahatde, Grup I, Grup II, Grup III plaseboda anlamlı olarak üstünmüş. Ancak bu 3 grup benzer analjezik etkinlik göstermiş. İ.V. parasetamolün, orta - şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioidleri tamamlayıcı bir ilaç olarak ketorolak kadar faydalı olabildiği sonucuna varılmış.

Varrassi ve ark. (84), yaptığı çalışmada, elektif abdominal histerektomi geçiren 18 – 70 yaş arası 176 kadın hastada İ.V. parasetamol veya ketorolak ile kombine edildiğinde gereken relatif morfin dozunu karşılaştırmışlardır. Hastalara biri trakeal ekstübasyon sırasında, diğeri de 6 saat sonra olmak üzere Grup I ' e propasetamol 2 gram (parasetamol 1 gram), Grup II ' ye ketorolak 30 mg 15 dakikalık İ.V. infüzyon şeklinde uygulanmış. Postoperatif dönemde bolus dozu 0,02 mg/kg, kilitli kalma süresi 5 dakika, 4 saatlik limit 0,1 mg/kg maksimum doz olacak şekilde morfin ile hazırlanan HKA cihazı uygulanmış. Çalışma 12 saat sürmüştür. Primer etki değişkeni 12 saatlik gözlem sürecinde gereken toplam morfin dozu imiş. Ağrı yoğunluğu 100 mm görsel analog skala ve 5 puanlı sözel oranlama skalası kullanılarak ölçülmüş. Çalışma sonucunda İ.V. parasetamol ve ketorolak grupları arasında morfin gereksinimleri anlamlı olarak farklı değilmiş. Ağrı yoğunluğu değişimi her iki grupta da benzer patern göstermiş. Çalışma sonunda hastanın değerlendirdiği global etkinlik her iki grupta da benzermiş. Çalışma boyunca yaşamsal belirtiler veya laboratuvar değerlerinde klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiş.

Biz de çalışmamızda, tüm zamanlarda VAS değerlerini ve SAS değerlerini İ.V parasetamol ve İ.V. lornoksikam verdiğimiz Grup I ve Grup II ' de Grup III ' e göre anlamlı olarak düşük bulduk. Grup I ve Grup II ise VAS ve SAS değerleri açısından benzerdi. Tüm zamanlarda total tramadol tüketim miktarı Grup I (240 ± 101) ve Grup II (231 ± 97) ' de benzer, Grup III (432 ± 46) ' de ise anlamlı olarak daha fazlaydı. Kullandığımız parasetamol ve lornoksikamın opioid kullanımını azalttığını tesbit ettik. Her 3 Grup ' ta da genel hasta memnuniyeti benzerdi, % 74,6 oranında mükemmel sonucunu aldık. Ek analjezik ihtiyacı Grup I ve Grup II ' de olmazken Grup III ' de 5

hastada oldu. İlk analjezik talep zamanı Grup I ve Grup II ' de benzer, sırası ile $9,10 \pm 6,1$, $9,10 \pm 6,1$, Grup III ' de ise anlamlı olarak daha kısa idi, $0,4 \pm 1,2$. Bu da preemtif olarak verdiğimiz parasetamol ve lornoksikamın postoperatif ağrı hissedilmesini geciktirdiği anlamına gelmektedir. 24. saat sonunda HKA cihazından elde edilen bolus ve istek oranları karşılaştırıldığında Grup I ve Grup II arasında benzerlik Grup III ' de ise diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek değerler elde edildi. Dengeli analjezi ile postoperatif ağrı kontrolünün tek başına opioid uygulamasına göre daha avantajlı olduğu gösterildi. Her 3 grupta da yan etkilerin görülme insidansı benzerdi.

SONUÇ

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif kullandığımız İ.V. parasetamol ve İ.V. lornoksikam'ın postoperatif 24 saat de tüm zamanlarda VAS ve SAS skorlarını düşürdüğünü tesbit ettik. Preemptif olarak verdiğimiz parasetamol ve lornoksikam'ın ilk analjezik talep zaman'ın kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzattığını gözlemledik. Parasetamol ve lornoksikamın 24 saatlik toplam tramadol tüketim miktarını azalttığını bulduk. Ek analjezik ihtiyac' Grup I ve Grup II ' de gözlenmezken, Grup III ' de 5 hastada gözlendi. Hasta kontrollü analjezi cihaz' bolus ve istek oranlar' Grup I ve Grup II ' de benzerken Grup III ' de anlamlı derecede yüksekti. Dengeli analjezinin tek başına opioid kullanımına göre daha avantajlı olduğu kanısına varıldı. Her üç grupta da yan etki görülme sıklığı ve genel hasta memnuniyeti benzerdi.

Bu bilgilerin ışığında preoperatif ve postoperatif kullandığımız İ.V. parasetamol ile İ.V. lornoksikamın lomber disk hernisi cerrahisi sonrasında orta-şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde güvenilir, etkin ve benzer analjezik etki sağladığı ve tek başına opioid kullanımına göre daha avantajlı olduğu sonucuna vardık.

ÖZET

Çalışmamızda amacımız, mikroşirurjik lomber diskektomi yapılan hastalara preoperatif ve postoperatif 8 saat ara ile üç doz İ.V. uygulanan 1 mg parasetamol ve 8 mg lornoksikam'ın postoperatif VAS ve SAS skorlarına ve 24 saatlik total tramadol tüketimine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamız, beyin cerrahisi kliniğinde mikroşirurjik lomber diskektomi planlanan, yaş aralığı 18 – 65, ağırlıkları 50 – 120 kg arasında, ASA I - II risk grubunda olan 63 hastada prospektif, randomize ve çift kör olarak 12.05.2006 – 07.12.2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Grup I' e (preoperatif) induksiyondan hemen önce İ.V.1 g parasetamol ve ilk dozun verilışinden sonraki 8. ve 16. saatlerde birer doz daha 1 g parasetamol, Grup II' ye (preoperatif) induksiyondan hemen önce İ.V. 8 mg lornoksikam ve ilk dozun verilışinden sonraki 8. ve 16. saatlerde birer doz daha İ.V. 8 mg lornoksikam verildi. Grup III' e (kontrol grubu) operasyon öncesi ve sonraki 8. ve 16. saatlerde plasebo uygulandı. Her üç gruba da postoperatif HKA cihazı ile tramadol 24 saat süre ile İ.V. yoldan uygulandı. Hastaların analjezi düzeyi postoperatif 0.,15.,30.,45.,60. dakikalarda ve 2.,3.,4.,5.,6.,8.,12.,24. saatte görsel ağrı skalası (VAS) ve sözel ağrı skoru (SAS) ile değerlendirildi. Bu zamanlardaki tramadol tüketim miktarları kaydedildi. Parasetamol ve lornoksikamın analjezik etkinliği ve tramadol tüketim miktarına etkisi karşılaştırıldı.

Grup I ve Grup II' nin VAS ve SAS skorları, tüm zamanlardaki tramadol tüketim miktarı ile total tramadol tüketim miktarı benzer olup, Grup III' e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grup I ve Grup II' nin ilk analjezik talep zamanı arasında fark olmayıp Grup III' e göre anlamlı derecede uzun bulundu.

Sonuç olarak; preoperatif ve postoperatif kullandığımız İ.V. parasetamol veya İ.V. lornoksikamın lomber disk hernisi cerrahisi sonrasında orta - şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde güvenilir, etkin ve benzer analjezik etki sağladığını ve tek başına opioid kullanımına göre daha avantajlı olduğunu tesbit ettik.

KAYNAKLAR

1. Yücel A : Hasta Kontrollü Analjezi. PCA, 1998;1.
2. Kunt N, Kafalı H: Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. Ağrı Dergisi, 1997;9:28-35.
3. Bonica JJ: Postoperative pain. In: The management of pain, second edition (ed. Bonica JJ), Lea & Febiger, London, 1990;461–480.
4. Aquilar JL, Rincon R, Domingo V et al: Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. Br J Anaesth, 1996;76:72–76.
5. Nuutinen LS, Laitinen JD, Salomak TE: A risk-benefit appraisal of injectable NSAID in the management of postoperative pain. Drug Safety, 1993; 380–393.
6. Moote C: Efficacy of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs, 1992;44:14–30.
7. Kehlet H, Dahl JB: Are perioperative nonsteroidal antiinflammatory drugs ulcerogenic in the short term? Drugs, 1992; 44:38–41.
8. Radhofer-Welte S, Rbasseda X: Drugs of Today, 2000;36:55–76.
9. Zhou TJ et al: Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. Anest Analg, 2001; 92:1569–1575.
10. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther, 1992;1: 275–285.
11. Erdine S: Ağrının nörofizyolojisi. Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993; 25–48.
12. Morgan EG, Mikhail SM: Pain management. In: Clinical Anesthesiology, Appleton & Lange, Stamford, 1996;274–316.
13. Ertekin C: Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. Ed. İbrahim Yegül, 1993;1–18.
14. Woof CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. Nature, 1983;308:686–688.

15. Collins VJ: Mechanisms of pain and control. In: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993;1317 – 1349.
16. Yücel A: Postoperatif Analjezi. Mavimer Matbaacılık, İstanbul 2004;7:27–36.
17. Katz N, Ferrante FM: Nociception. FM Ferrante, TR Vade, Boncouer (eds), Postoperative Pain Management, 1 st edition Churchill Livingstone USA, 1993;17–67.
18. Heavner JE, Willis WD: Pain Pathways, PP Raj (ed), Practical Management of Pain Mosby USA, 2000;107–116.
19. Yücel A: Hasta Kontrollü Analjezi PCA, 1997; 40-52.
20. Sağıroğlu E, Kömürcüoğlu A: Ağrı ve tedavisi. Temel iç hastalıkları, Güneş kitapevi, 1996;1:82-90.
21. Ünal I, Dalkara T: Ağrı patofizyolojisi ve mekanizmaları. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Kutsal YG. Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999;3–7.
22. Tulunay M: Postoperatif ağrı tedavisi. MN Farmakoloji, 1995;1:37–42.
23. Yegül İ: Postoperatif ağrı tedavisi. Yapım matbaacılık, İzmir, 1993;249-254.
24. Stoelting RK, Miller RD: Acute postoperative pain management, In: Basics of Anesthesia, Third Ed, Churchill Livingstone, New York 1994;443–445.
25. Hobbs GJ, Hodgkinson V: Assessment, measurement, history and examination, Acute Pain, In: Rowbotham DJ, Macintyre PE (Eds), Arnold, London, 2003;93–112.
26. Erdine S: Opioid Analjezikler. In: Erdine S. (ed): Ağrı. Nobel Matbaacılık, 2000;494–509.
27. Miyoshi HR, Lechband SG: Systemic Opioid Analgesics. In: Loser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds) : Bonica's Management of Pain. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2001;1682–1709.
28. Vickers MD, O' Flaherty D, Szekely SM, et al: Tramadol; Pain relief by an opioid without depression of respiration. Anaesthesia, 1992;47:291–296.
29. Kayhan Z: Klinik Anestezi. II. Baskı, Logos yayıncılık, Ankara. 1997.
30. Derswith M, Randel GI, Rosow CE et al: Initial clinical experience with remifentanyl a new opioid metabolized by esterases. Anesth-Analg, 1995;81:619-623.

31. Churubasik J, Martin E: Klinik uygulamalarda epidural opioidlerin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi*, 1994;6:7-19.
32. Erdine S: Ağrının nörofizyolojisi. *Sinir Blokları*. Emre matbaacılık, İstanbul, 1993;25-48.
33. Kissin I: Preemptive analgesia. *Anaesthesiology* 2003;4:1138-1143.
34. McQuay HJ: Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth*, 1992;69:1-3.
35. Wilson RJT, Leith S, Jackson IJB: Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. *Anaesthesia*, 1994;49:591-593.
36. Woolf CJ, Chong MS: Pre-emptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993;77:362-379.
37. Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia. In the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*, 1993;70:434-439.
38. Woolf CJ: Recent advances. In the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*, 1989;63:139-146.
39. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN, Nierenberg H, Roger S, Baylan JF, Laws AK: Multimodal analgesia before thoracic surgery does not reduce postoperative pain. *Br J Anaesth*, 1994;73:184-189.
40. Espinat A, Henderson DJ, Faccenda KA, Morrison LMM: Does pre- incisional thoracic extradural block combined with diclofenac reduce postoperative pain after abdominal hysterectomy? *Br J Anaesth*, 1996;76: 209-213.
41. Campbell WI, Kendrik R: Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia*, 1990;45:763-766.
42. Kissin I: Preemptive Analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 1996;84:1015-1019.
43. McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia*, 1990;45:101-102.
44. Serpell MG, Thomson MF: Comparison of piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br J Anaesth*, 1989;63: 354-356.
45. Owen J, Glavin RJ, Show NA: Ibuprofen in the management of postoperative pain. *Br J Anaesthesia*, 1986;58:1371-1375.

46. Rafa N The mechanism (s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rew. Contemp. Pharmacother*, 1995;6:405–497.
47. Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji* Ankara Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.sti.1998; 996–997.
48. Ferrante FM, Boncouer TRV: *Postoperative Pain Management* Churchill Livingstone, New York 1993.
49. Güzeldemir ME: Hasta kontrollü analjezi (PCA). XXXII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongre Kitabı, Antalya 1998;82–95.
50. Uyar M, Yücel A: PCA. II. Ulusal rejyonel anestezi kongresi, İstanbul. 1995.
51. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers MH: Cardiovascular risks and benefits of perioperative non-steroidal antiinflammatory drug treatment. *Drugs*, 1992;44:42–51.
52. Çeliker R: NSAİ ilaçlar. Etki mekanizmaları ve yan etkiler. *Prospect*, 1998;7;22-27.
53. Graf P, Glatt M, Brune K: Acidik nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. *Experientia*, 1975;31:951–954.
54. Brune K: Nonopioid (antipyretic) analgesics. In: Giamberardino MA (ed): *Pain 2002 - An Updated Review* IASP Press, Seattle, 2002;365–379.
55. Delbos A, et al: The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symp Manage*, 1995;10:279–286.
56. Peduto VA, et al: Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:293–298.
57. Hernandez-Palazon J, et al: Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg*, 2001;92:1473–1476.
58. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*: 1994;2:126.
59. Rosenow Detlef E, Van Krieken F: Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAİD and pethidine for postoperative pain. *Clin Drug Invest*, 1996;11:11-19.
60. Carlsson KH, et al: Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents. Metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*, 1988 ;32:313–326.

61. Seeff LD, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB: Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med*, 1986;104: 399–404.
62. Yücel A. Postoperatif Analjezi. Mavimer Matbaacılık, İstanbul–2004: XIV.
63. W Ilias, M Jansen. Pain control after hysterectomy: an observer- blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract*, 1996;50: 197–202.
64. Detlef E, Albreshten M, Stolke DA: Comparison of patient controlled analgesia with lornoksikam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesthesia Analgesia*, 1998; 86:1045–1050.
65. Matarushi MR, Kois NA, Smouse DJ, Workmann ML: the effects of steroids on post operative nausea and vomiting. *Nurse Anaest*, 1990;1: 183–189.
66. King JS: Dexametasone a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery*, 1984;14:697–700.
67. Kehlet H, et al: The value of multimodel or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 1993;77:1048–1056.
68. Dahn JB, et al: Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaest*, 1990;64:518–520.
69. Lindgren U, Djupsjö H: Diclofenac for pain after hip surgery. *Acta Orthop Scand*, 1985;56:28–31.
70. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, Yip RW: Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth*, 1992;39:349-352.
71. Gilberg LE, Harsten AS, Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post laparoscopy pain. *Can J Anaesth*, 1993;40:406–408.
72. O'Hanlon JJ, Muldoon T, Lowry D, McCleane G: Improved postoperative analgesia with preoperative piroxicam. *Can J Anaesth*, 1996;43:102–105.
73. Tamsen A. Patient - controlled analgesia: A review of the current state of knowlodge. *Anaesth*, 1986;2:100–107.
74. Tallaride RJ: Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain*, 1992;49:93–97.
75. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation *Br J Anaest*, 1997;78:606–617.

76. Staunstrup H, Ovesen J: Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1999; 39:1–8.
77. Northolt E, Pederson S, Larsen S: Pain control after dental surgery: A double - blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain*, 1996; 67: 335–343.
78. Kinsella J, Moffat AC, Patrick A, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GNC: Ketorolac trometadol for postoperative analgesia after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*, 1992;69:19–22.
79. Akin A, Esmaoğlu A, Boyacı A: Total kalça protezi uygulanan hastalarda, piroksikam'ın preemtif analjezi etkinliği. *Türk Anest Rean*, 2002;30:161–165.
80. *Schmerz*, 2003;17:4–10.
81. Deflet E, Rosenow MD: A comparison of patient - controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg*, 1998;86:1045–1050.
82. Cooper SA: *Advances in Therapy* 1996;13:67–77.
83. Flouvat B, et al: Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *In J Clin Pharmac and Therap*, 2004; 42: 50–57.
84. Varrasi G, et al: A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1999;88 611–616.
85. Coetzee, Loggerenberg: Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *British J Anesthesia*, 1998;81:510–514.
86. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K: Analgesia from IM ketorolac trometamine compared to morphine (ms) in severe pain following major surgery. *Clin Pharmacol Ther*, 1985;237–239.
87. Bravo B, Mathe H, Spierdijk OH, JG, Burm AGL: The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988;35–49.
88. Erdine S, Yücel A: Tramadol çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. *Ağrı*, 2004;14:4.

89. Collins JV : Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania, 1993;88–105.
90. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji, Ankara, 1990;1918–1919.
91. Moote C: Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs*, 1992;44:14–30.
92. Dahl JB, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth*, 1991;66:703–712.
93. Van Aken H, et al: Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg*, 2004;98:159–165.
94. Jarde O, et al: Paraneural versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest*, 1997;146:474–481.
95. Avellaneda C, et al: The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 gr, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 gr on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesth*, 2000;17:85–90.