

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

LOMBER DİSK HERNİSİ VAKALARINDA ÜÇ FARKLI İLACIN
POSTOPERATİF HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ
YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ZEKİ TUNCEL TEKGÜL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AVNİ BABACAN

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
I.– Ağrı.....	3
I.1- Tanım	3
I. 2- Sınıflama	3
I. 3- Ağrı ölçüm yöntemleri.....	4
I. 4- Akut ağrının nörofizyoloji ve nöroanatomisi.....	6
II.- Postoperatif ağrı	12
II.1- Tanım	12
II.2- Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler	14
II.3 - Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri	18
III- Opioid analjezikler	19
III.1 - Tanım	19
III. 2 - Opioid analjeziklerin etki mekanizması	19
III. 3- Morfin.....	22

III. 4- Dolantin	23
IV- Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar	24
IV.1- Tanım.....	24
IV.2- Lornoksikam.....	26
V- Hasta kontrollü analjezi	28
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	35
TARTIŞMA	51
ÖZET	65
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	

KISALTMALAR

ATP: Adenozin trifosfat

CGRP: Kalsitonin gene-related peptid

GABA: γ -Aminobutirikasit

GDAS: Geriye dönük ağrı derecelendirme skalası

HKA: Hasta kontrollü analjezi

IASP: Uluslararası ağrı araştırmaları derneği

İV: İntravenöz

KAH: Kalp atım hızı

MAPS: Multidimensional affect and pain survey (çok boyutlu affekt ve ağrı incelemesi)

MPQ: Mc Gill pain questioner (Mc Gill ağrı anketi)

NMDA: N-metil-D-asparatat

NRS: Sayısal oranlama skalası

NSAİİ: Non steroidal anti-inflamatuvar ilaç

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PID: Pain intensity difference (ağrı şiddeti farkı)

SEDS: Sedasyon skoru

SPID: Summed pain intensity difference (total ağrı şiddeti farkı)

SS: Solunum sayısı

VAS: Visual analog scale

VNRS: Verbal numeric rating scale

WDR: Wide dynamic range

GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarına bağlı gelişen, merkezi ve periferik sensitizasyonun eşlik ettiği, nosiseptif bir ağrı tipidir (1-5). Hastaların postoperatif dönemde %30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındıkları bilinmektedir (6, 7). Postoperatif ağrı tedavisi, akut ağrının tüm vücutta neden olduğu disfonksiyon sürecinin öncesinde veya bu süreç esnasında yapılmalıdır (3). Bu dönemde analjezinin yeterli yapılamaması sonucunda tüm vücut sistemlerinde akut ağrı patofizyolojisinin neden olduğu fonksiyonel bozulmalar meydana gelebilmektedir. Postoperatif dönemde akut ağrının uygun bir şekilde tedavi edilememesi sonucunda ameliyatta oluşan doku ve sinir hasarı, ağrının kronikleşmesine neden olabilecek periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini de başlatabilir (3, 8-10). Bu durum hastanede kalma süresini ve tedavi masraflarını artırır (3, 6, 9, 11, 12). Yapılan çalışmalarda cerrahi insizyonu takiben tedavi edilemeyen postoperatif ağrı sonrası hastaların en az %10'unda kronik ağrı gözlemlendiği bildirilmiştir (3, 9).

Postoperatif ağrı tedavisinde küçük dozlarda intravenöz opioid uygulamasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi geliştirilmiştir. HKA, değişik yollardan verilen herhangi bir analjeziğin, hasta istediğinde hemen ve gereken miktarda verilebildiği sistemler olarak tanımlanmaktadır (13). HKA uygulamalarında hastanın analjezik ilacı, kendi kendine ve ihtiyacına göre verip ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (6, 13, 14).

Bugüne kadar HKA'de bir çok analjezik ajan ve kombinasyonları uygulanmıştır. HKA'de kullanılacak ideal analjezik ajanın, etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca analjezik etkisinin tavan dozu bulantı, kusma, solunum depresyonu ve

barsak motilite bozukluğu gibi yan etkileri olmamalıdır (13). Bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında intravenöz HKA yöntemi uygulanmış ve bunların da neredeyse tamamında analjezik olarak opioidler kullanılmıştır. Opioidlerin en önemli dezavantajları yukarda belirtilen yan etkilerin çok fazla görülmesi ve bu sebeple de hasta konforunun yeterli düzeyde sağlanamamasıdır (13, 15).

Opioidlerin kullanımında sık görülen yan etkiler nedeniyle postoperatif analjezide alternatif ajanlar araştırılmış ve bu amaçla non steroid anti-enflamatuar ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir (16, 17). Son dönemlerde yapılan az sayıda çalışmada oksikam grubu bir non steroid anti-enflamatuar ilaç olan lornoksikamın postoperatif analjezideki etkinliği denenmiştir. Hızlı etki başlangıçlı ve nispeten kısa eliminasyon yarı ömrü olan lornoksikamın, HKA’de tek başına kullanıldığında çok daha az yan etkiyle aynı analjezik etkiyi gösterdiği bildirilmekle beraber (18-23), literatürde bu görüşü desteklemeyen yayınlar da bulunmaktadır (24-26).

Bu çalışmada, postoperatif dönemde orta ve şiddetli düzeyde ağrısı olacağı öngörülen elektif lomber disk hernisi operasyonu yapılacak olgularda, postoperatif ağrı tedavisi için, intravenöz HKA yöntemi ile verilen lornoksikamla, bir çok klinikte rutin olarak kullanılan morfin ve dolantinın analjezik etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. Ağrı

I.1 Tanım

Ağrı terimi, latince ceza, intikam, işkence anlamına gelen ‘poena’ dan köken alır. Sözlüklerde ağrı tanımı; ‘Yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu değişik derecelerde ortaya çıkan hoş olmayan his’ olarak verilmektedir. IASP 1979 yılında ağrıyı ‘var olan veya olası doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla açıklanabilen hoş olmayan duysal ve emosyonel bir deneyim’ şeklinde tanımlamıştır (27). Marshall Devor’a göre ağrı; ‘Bilinçli beyinde ortaya çıkan özel bir algıdır ve bazen stimulus yokken bile algılanabilir. Bu algının stimulusa oranı değişkendir ve bireyin önceki beklentilerine, inançlarına, kognitif ve emosyonel durumuna bağlıdır’. Tanımlardan da anlaşılabilirdiği gibi ağrının objektif, sübjektif, emosyonel ve psikolojik yönleri bir aradadır. Kişiden kişiye değişebildiği gibi, aynı kişide değişik zamanlarda da değişebilmektedir (3, 28, 29). Bu yüzden hem değerlendirilmesi hem de tedavisi zordur ve öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

I. 2- Sınıflama

Ağrıyı tanı ve tedavisini kolaylaştırmak amaçlı çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür. Başlıca dört grupta incelenebilir;

A- Süresine göre: Akut ve kronik ağrı

B- Nörofizyolojik mekanizmasına göre: Nosiseptif ağrı (postoperatif ağrı vb), nöropatik ağrı (diyabetik nöropati vb), deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı vb), reaktif ağrı (myofasial ağrı vb), psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı)

C- Etyolojisine göre: Postoperatif ağrı, kanser ağrısı vb.

D- Lokalizasyonuna göre: Baş ağrısı, sırt ağrısı, visseral ağrı vb.

I.3- Ağrı ölçüm yöntemleri

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine göre uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Genel anlamda objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (1, 5, 30, 31).

Tip 1 Ölçümler

A- Fizyolojik yöntemler: Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

B- Nörofarmakolojik yöntemler: Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

C- Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

Tip 2 Ölçümler

A- Tek boyutlu yöntemler:

1- Kategori skalası: Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Birçok çeşidi bulunmaktadır. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır. Bu çalışmada kullandığımız geriye

dönük ağrı değerlendirme skalası da bu gruptadır. Avantajı hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir.

2- Sayısal oranlama skalası: Hastaların ağrılarının şiddetini sayısal değerlere dönüştürdüğü skalalardır. ‘(0) ağrı yok- (100) olabilecek en şiddetli ağrı’. Kullanımı kolay ve yaygındır. NRS hem yazılı hem sözlü olarak kullanılabilir.

3- Görsel analog skala: Bir ucu hiç ağrının olmadığı dönemi, diğer ucu hayatta duyulan en şiddetli ağrıyı temsil eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde hastanın ağrısını göstermesi istenir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. Postoperatif erken dönemde kooperasyonu zor olan hastalarda kullanımı çok anlamlı değildir. Son yıllarda kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlarda kullanılmaktadır. Belli bir ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılarak elde edilen PID (ağrı şiddeti farkı) ve gözlem boyunca elde edilen PID değerlerinin toplamı ile SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri elde edilebilir. Bu parametreler istatistiksel incelemeler için kolaylık sağlamaktadır.

B- Çok boyutlu yöntemler:

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetini değil niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini de sorgular. En çok kullanılan MPQ ağrı sorgulamasıdır. Ağrının duyuşsal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir. Benzer birçok anket geliştirilmiştir. MAPS anketinde 101 soru vardır ve hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir. Westhaven-Yale çok boyutlu

ağrı envanteri daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir.

I.4- Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomi

Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir (9, 32). Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir.

- 1- Transdüksiyon:** Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
- 2- Transmisyon:** Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir.
- 3- Modülasyon:** Spinal korda nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle değişime uğramasıdır.
- 4- Persepsiyon:** Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır.

Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yollar aracılığıyla olmaktadır (1, 29, 32).

1-Birinci sıra nöronlar: Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu, ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda diğer ucu innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak

belirtirler. En yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

1-Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: myelinli A δ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5 - 30m/ sn dir.

2- Polimodal nosiseptörler: myelinsiz ince A β ve C lifleridir. Kronik diffüz, yanıcı, donuk, ikincil (yavaş) ağrıyı, ileti hızı 0.5-2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısıнын uç değerleri ($>42^{\circ}$ ve $<18^{\circ}$), alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

3- Sessiz nosiseptörler: sadece inflamasyon varlığında yanıt veriler.

Somatik nosiseptörler ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir. Viseral nosiseptörler ise iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir.

Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, CGRP, bazı prostagladinler, adenzin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir.

Birinci sıra nöronlardan bazılarının özellikle C liflerinin bir bölümünün ventral sinir kökü yoluyla spinal korda girdikleri gösterilmiştir. Rizotomi (dorsal sinir kökü transeksiyonu) sonrası bazı hastaların ağrı duymaya devam etmesi buna bağlıdır.

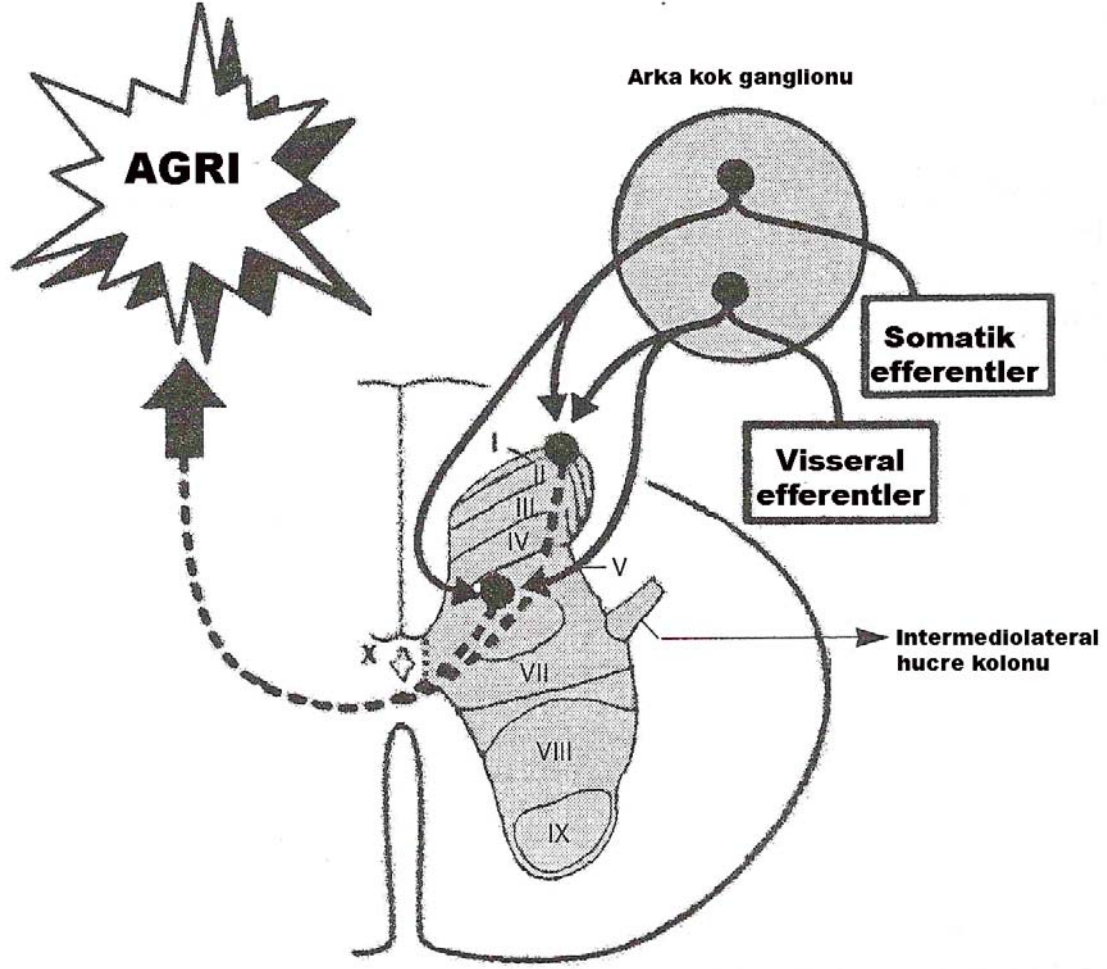
Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls, aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyarak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyarak motor reflekse neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, lissauer traktusunda spinal kord segmenti boyunca 1-3

segment yukarı ve aşağı yönde seyrederek. İkinci sıra nöronlarla da çoğunlukla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar.

2-İkinci sıra nöronlar:

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya WDR (wide dynamic range) nöronlarıdır. WDR nöronları arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A δ , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Rexed spinal kordu 10 laminaya ayırmıştır. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir (33). A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia jelatinoza adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal uyarıları alır. Lamina V viseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır (Şekil: 1). Viseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A β liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronları içerir ve intermediolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronları barındırır. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır.



Şekil 1: Primer afferent liflerin lamina I ve lamina V nöronlarıyla viscerosomatik bağlantısı

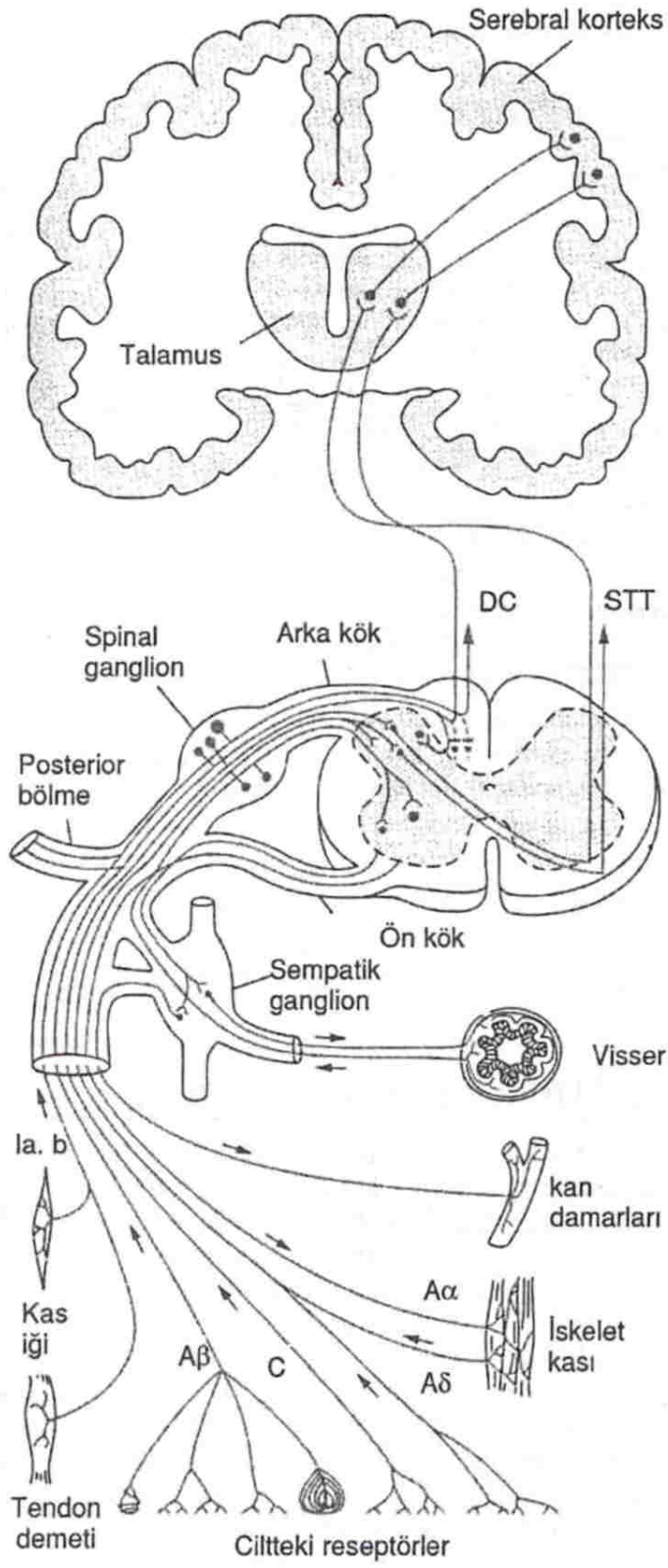
Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinothalamik traktus spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. İkinci sıra nöronları anterior komissurda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrateral tarafında spinothalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakvaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus lateral spinothalamik (neospinothalamik) ve medial spinothalamik (paleospinothalamik) olarak ikiye ayrılabilir. Neospinothalamik yol filogenetik olarak daha yenidir ve kalın liflerden oluştuğu için impuls iletimi hızlıdır.

Talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir. Ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir.

Bazı hastalar kontrlateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder bu da alternatif ağrı yollarının olduğunun göstergesidir. En önemlileri spinoservikal traktus (lateral servikal traktusa karşıya geçmeden çıkar ve kontrlateral talamusta sonlanır), spinohipotalamik ve spinotelsefalik traktuslar (talamusu aktive ederek duygusal yanıtlar oluşturur), ve spinoretiküler traktustur (ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumludur).

3-Üçüncü sıra nöronlar:

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil: 2). Ağrı persepsiyonu (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duysal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissurun superior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nucleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duysal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun intralaminar ve medial nukleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2: Ağrı yolakları

II- Postoperatif ağrı

II.1- Tanım

Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları, erken dönemde %75, 1 hafta sonra %27, 3 ay sonrasında %3 kadar yüksek oranlarda olmaktadır (34). Ameliyat sonrası oluşan ağrının temel nedeni doku hasarıdır. Postoperatif ağrı akut ağrının farklı bir tipidir ve kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkabilir.

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır (1, 3, 6). Nosisepsiyon terimi; nosiseptörlerin (A δ ve C lifleri) travmatik veya noksiyus uyarıya nöral yanıtını tanımlamak için kullanılır. Genel olarak doku hasarını saptama, lokalize etme ve sınırlandırmaya yöneliktir. Akut ağrının algılanmasındaki farklılıklar kişinin duysal, duygusal ve davranışsal faktörlerinin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Akut ağrı mekanizmalarının anlaşılması, onu tedavi etmek için güvenli ve etkili ilkelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Nosiseptif uyarı nörojenik enflamatuvar yanıtı ve buna bağlı yüksek eşik nosiseptörleri sensitize eden kimyasalların salınışına neden olur, buda periferik sensitizasyon fenomeni ile sonuçlanır. Normalde ağrıya neden olmayan düşük yoğunluklu mekanik uyarıların ve termal uyarıların ağrılı olarak algılanmasına sebep olur ki buna primer hiperaljezi denir. Oluşan sensitizasyon, primer hiperaljezi fenomeninde olan periferdeki değişikliklerle kısmen açıklanabilir. Hasarlı dokunun çevresindeki normal dokuda oluşan sekonder hiperaljeziye bağlı olarak, normalde zararsız olan mekanik uyarılara artmış bir duyarlılık vardır; ancak bu bölgede primer hiperaljezi bölgesinde görülen termal uyarıcı eşiğinde bir değişiklik yoktur. Bu durum hasarlanma sonrası spinal kordun dorsal boynuzunda oluşan değişikliklerle oluşan sürecin bir parçasıdır. Bu da santral sensitizasyon fenomenidir. Bu olayda öncelikle

hasarlanma uyarısı alan bir spinal nöron, normal olarak nosiseptif uyarıya yanıt vereceği bölgenin dışındaki uyarılara da yanıt verir ve alıcı alan büyüklüğünde bir genişleme olur. Eşiğin üzerindeki uyarılara verilen yanıtın büyüklüğünde ve süresinde de bir artış meydana gelir. Aynı zamanda eşikte bir düşme olur ve normalde ağırlı olmayan uyarılar bile nosiseptif bilgiyi ileten nöronları aktive edebilir.

Dorsal boynuzda dahil olmak üzere iletimin birçok seviyesinde nosiseptif bilgi modulasyona uğrar. Dorsal boynuza ulaşan afferent impulslar inhibitör mekanizmaları başlatabilir, böylece sonraki impulsların etkisi sınırlanır. Dorsal boynuza gelen nosiseptif mesajlar presinaptik ve postsinaptik bölgelerde lokalize opioid, α adreno reseptörler, GABA ve glisin reseptörlerine etki eden endojen ve eksojen ajanlarla inhibe edilir. İnhibisyon lokal inhibitör internöronların ve beyinden inen yolların etkisiyle oluşur. Opioid kullanımı gibi akut ağrı tedavisinde kullanılan geleneksel stratejilerin çoğu bu inhibitör mekanizmalar yoluyla etki eder.

Tablo I: Ağrıda mediatör ve modülatör olan majör nörotransmitterler

NÖROTRANSMİTTER	RESEPTÖR	ETKİ
Substans P	NK-1	Eksitatör
CGRP		Eksitatör
Glutamat	NMDA, AMPA, kainite, quisqualate	Eksitatör
Aspartat	NMDA, AMPA, kainite, quisqualate	Eksitatör
ATP	P ₁ , P ₂	Eksitatör
Somatostatin		İnhibitör
Asetilkolin	Muskarinik	İnhibitör
Enkefalinler	μ, δ, κ	İnhibitör
B-Endorfinler	μ, δ, κ	İnhibitör
Norepinefrin	α_2	İnhibitör
Adenozin	A ₁	İnhibitör
Serotonin	5-HT ₁ , 5HT ₂	İnhibitör
GABA	A, B	İnhibitör
Glisin		İnhibitör

II.2- Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler

Rutin cerrahide oluşan doku hasarına bağlı meydana gelen akut ağrı, fizyolojik ve psikolojik yanıtların anormal ilerlemiş durumlarına neden olur. Postoperatif ağrı nedeniyle oluşan bu komplikasyonlar altı ana başlık altında toplanabilir (3, 29, 32, 34).

1- Psikolojik yanıt

Zararlı uyaranlara duyarlılıkta büyük bireysel farklılıklar vardır. Yapılan bir çalışmada; acil birimindeki hastaların, yaralanma anında % 30 oranında ağrı hissetmediği ve bunların bazılarında ağrı başlamasının dokuz saat sonrasına kadar geciktiği gösterilmiştir. Melzack ve arkadaşları bu durumu şu sonuca bağlamıştır: ‘Açıkça yara ve ağrı arasındaki bağlantı çok değişkendir, yara ağrısız ve ağrı yarasız ortaya çıkabilir’.

Oluşan postoperatif ağrı kişinin davranışında içine kapanma ve kişiler arası ilişkiden kaçınma gibi bir dizi değişikliğe neden olur ki; örneğin postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösterememe pulmoner komplikasyonların seyrini kötüleştirir ve hastanede kalış süresini uzatır.

Akut ağrı hastalarda depresyon, anksiyete, ölüm korkusu, normal aktivitelere dönüş isteğinde eksiklik, daha başka cerrahi işlemlere karşı isteksizlik ve bazı nadir durumlarda psikotik reaksiyonlar gibi istenmeyen psikolojik sekel riskini de arttırır.

2- Solunum sistemi

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

nedeniyle öksürememesi ve sekresyonlarını temizleyememesi lobar veya lobüler kollaps oluşumuna katkıda bulunur. Bu durumu takiben pnömoniye sebep olan enfeksiyonun da tabloya eklenmesiyle tedavi zorlaşır.

3- Kardiyovasküler sistem

Postoperatif ağrıya bağlı oluşan aşırı sempatik aktivasyon, kalp hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisindeki artıştan sorumludur. Sonuç olarak kalbin iş yükünde ve myokardın oksijen tüketiminde artış olur. Taşikardi nedeniyle diyastolik dolum zamanı azaldığından myokarda gelen oksijen miktarında da azalma olur. Aynı zamanda yoğun sempatik aktivasyona bağlı koroner arterlerdeki α -reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan vazokonstriksiyon da myokarda gelen kan miktarını azaltır. Bu sebeple postoperatif dönemde myokardiyal iskemi ve enfarktüs riski artmaktadır. Postoperatif ağrı sonucu yüksek sempatik aktivite, arteriyel akımda azalma ve venöz boşaltımdaki düşüş ile beraber postoperatif koagülasyon bozuklukları (kan vizkozitesinde ve platelet adezivitesinde artış ve fibrinolizis de azalma) olabileceğinden venöz tromboz ve pulmoner emboli riski de artar.

4- Kas iskelet sistemi

Postoperatif ağrıya yanıt olarak gelişen segmental ve suprasegmental motor aktivite sonucu oluşan kas spazmı, ağrıyı daha da arttırarak bir kısır döngü oluşturur. Buna bağlı oluşan sempatik aktivitedeki anormal artış, periferik nosiseptörlerin sensitivitesini daha da arttırarak kısır döngüye katkıda bulunur. Bu durum kas metabolizmasında belirgin bozukluk, kas atrofisi, normal kas fonksiyonunda önemli ölçüde gecikme yaratabilir.

5- Gastrointestinal ve genitoüriner sistem

Ağrıya bağlı oluşan anormal sempatik aktivite intestinal sekresyonları ve sfinkter tonusunu arttırırken intestinal motiliteyi azaltır. Bu durum gastrik staza ve hatta paralitik

ileusa sebep olabilir. Postoperatif dönemdeki artmış sempatik aktivite aynı zamanda idrar retansiyonuna neden olabilen üriner sfinkter aktivitesinin artmasına da sebep olabilir. Ancak postoperatif dönemde ağrı tedavisi için sıklıkla kullanılan opioidlerin de böyle etkileri olduğundan, başarısız bir ağrı tedavisinde hangisinin rolünün bu tablonun oluşumunda daha etkin olduğunu kestirmek güçtür.

6- Genel stres yanıt

Cerrahi uyarı, katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenozin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) salgılanmasının artması ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salınışının ve etkisinin azalması sonucunda katabolik bir durum yaratır. Cerrahiye stres yanıt endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkmasıyla karakterizedir ve ilerleyen dönemde negatif azot dengesi geliştirebilir. Hasta açısından sonuçlar intestinal staz, bulantı, kusma, vücudun su ve elektrolit tutuşundaki değişiklikler, koagülasyon, fibrinoliz ve kan akımındaki değişimler, kardiyovasküler ve solunum sistemindeki talebin artması şeklinde sıralanabilir.

II.3 - Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri

Bilgi birikimi yoksunluğu hatta daha kötüsü bilgi birikimine sahip olmamıza rağmen, eğitim, sağlık hizmeti veya diğer sağlık hizmetlerinin başarısızlığı nedeniyle birçok insan postoperatif dönemde ağrı çekmektedir.

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, hasta memnuniyetini sağlamalı, hastanede kalış süresini ve postoperatif dönemde hastanın düzelme dönemini kısaltmalıdır (11). Hastanın fizik

durumu, ağrının şiddeti ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak en uygun yöntem seçilmelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Analjeziklerin sistemik uygulamaları (İntramusküler, intravenöz, subkutan, oral, transmukozal, transdermal, intranazal, bukkal, rektal)
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
3. Periferik sinir blokları
4. Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)
6. Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)
7. Bu yöntemlerin kombinasyonu

III- Opioid analjezikler

III.1- Tanım

Terim olarak ‘opiat’ önceleri haşhaş bitkisinin herhangi bir türevini ifade etmek için kullanılırdı. Sentetik ve yarı sentetik ürünlerin çıkması ve morfin benzeri aktivite gösteren endojen peptitlerin tanımlanması bu tanımlamanın değişmesini gerektirdi. ‘Opioid’, morfinin analjezik ve diğer özelliklerine sahip bir grup maddeyi belirten terimdir. Kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (11, 15, 31, 35-38).

Hastanelerde 20 yi aşkın farklı opioid kullanılmaktadır. Bunlar doğal olarak elde edilen (morfin, kodein vb.), yarı sentetik olarak üretilen (diamorfin, buprenorfin vb.) ve de sentetik olarak üretilen (metadon, dolantin vb.) opioid türevleri olarak sınıflandırılabilir. Opioid reseptörlerine etkileri açısından agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon, oksikodon vb.), aganist-antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin, dezosin), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson), antagonist (naloksan) şeklinde sınıflandırılabilirler (37). Ancak çoğunlukla klinikte pratiklik sağlaması açısından orta şiddette ağrılarda kullanılan ‘zayıf opioidler’ (kodein, hidrokodon, dekstropoksifen, tramadol vb.) ve şiddetli ağrılarda kullanılan ‘güçlü opioidler’ (morfin, dolantin, fentanil, metadon, hidromorfon vb.) şeklinde sınıflandırılmıştır (36).

III. 2 - Opioid analjeziklerin etki mekanizması

Opioidler glukoprotein yapıda olan özel reseptörler üzerinden etki gösterirler. Opioid reseptörleri (Tablo:2) merkezi sinir sisteminin birçok yerinde ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kardiyovasküler sistem, mesane ve periferde bulunurlar. Opioid bir reseptöre bağlandığında uyarıcı veya indirgeyici bir yanıt oluşturabilir. Farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine, ve reseptörün aktivasyonuna ve cevabına bağlıdır (36, 39, 40). Opioid agonistleri ve antagonistleri de reseptöre bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive edebilir. Agonist-antagonistler ise farklı reseptörler üzerinde değişik etkiler gösterebilmektedirler. Bu yanıt iyon kanalının şeklinde bir değişiklik yoluyla veya adenilat siklaz gibi ikinci bir haberci yoluyla gerçekleşir. Analjezik etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla farklı uyarı seviyelerinde gösterebilirler.

Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ağrılı uyarının santral sinir sistemine transmisyonunu engeller. Ayrıca periferik duysal sinirlerde bulunan opioid reseptörlerinin bu

seviyede analjezi yarattığı gösterilmiştir. Bu direkt etkilerine ek olarak inen inhibitör yoluyla zararlı uyarıların modülasyonu ile indirekt olarak da analjezi sağlayabilirler.

Opioidlere bağlı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Tolerans
- 2- Fiziksel bağımlılık
- 3- Psikolojik bağımlılık
- 4- Solunum depresyonu
- 5- Konstipasyon
- 6- Bulantı, kusma
- 7- Sedasyon
- 8- Konfüzyon
- 9- Disfori
- 10- Miyoklonus
- 11- İdrar retansiyonu
- 12- Pruritis
- 13- Hipotansiyon
- 14- Pulmoner ödem
- 15- Oddi sfinkteri tonusunun artması
- 16- Kserostomi
- 17- Öksürük refleksinin baskılanması
- 18- Nöroendokrin sistem üzerindeki etkiler

Tablo II: Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

Reseptör	Klinik etki	Agonistler
Mü-1	Analjezi Öfori, Bradikardi Üriner retansiyon, Hipotermi	Morfin, Met-enkefalin* Beta-endorfin*, Fentanil
Mü-2	Spinal düzeyde analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık, Kas rijiditesi Konstipasyon	Morfin, Met-enkefalin* Beta-endorfin*, Fentanil
Kappa	Analjezi Sedasyon Disfori, Diürez	Morfin, Nalbufin, Butorfanol Dinorfin*, Oksikodon
Delta	Analjezi Davranışsal bağımlılık Epileptojenik	Leu-enkefalin* Beta-endorfin*
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin N-allilnometazosin

* Endojen opioidler

Tablo II de tanımlanan opioid reseptörleri dışında hormonal etkilerden sorumlu tutulan epsilon reseptörü ve son dönemde keşfedilen monosit, granülosit, damar endotel hücreleri ve sinir dokusunda bulunan ve kalsiyum ile nitrik oksit salınışıyla ilgili olduğu düşünülen Mü-3 reseptöründen de bahsedilmektedir (35, 41)

III.3- Morfin

Morfin afyondan ya da kurutulmuş haşhaş meyva kapsülünden hazırlanan konsantreden ekstraksiyonla elde edilir. Sülfat tuzu veya morfin HCL şeklindedir. Prototipik güçlü bir μ reseptör agonistidir ve κ ve δ reseptörlerine de affinitesi vardır (15, 36, 42).

Oral, rektal, parenteral ve spinal kullanım için formları mevcuttur. Oral alındığında önemli oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Oral alındığında biyoyararlanım açısından kişiler arasında belirgin fark vardır. Karaciğer ve böbrek morfin metabolizmasının ana merkezleridir ancak diğer organlarda da metabolize olur. Ana metabolitleri morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'dir. Yapılan hayvan çalışmalarında morfin-3-glukuronidin opioid bağlı nörotoksisitenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Diğer metaboliti olan morfin-6-glukuronid de güçlü bir opioid agonistidir. Glomeruler filtrasyon yoluyla atıldığı için renal bozukluğu olanlarda birikerek opioid toksisitesine yol açabilir. Morfinin yaklaşık 1/3 ü plazma proteinlerine bağlanır. Renal fonksiyonlar normal ise plazma yarı ömrü ortalama 2-3 saattir. Analjezi süresi ise ortalama 4-6 saattir.

Morfin analjezisi selektiftir propriyosepsiyon ya da dokunma gibi duysal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Nosiseptif ağrı morfine çok iyi yanıt verirken, nöropatik ağrının opioidlere yanıtı azdır (33).

Analjezi dışındaki etkileri öfori, disfori, sedasyon. Solunum merkezine doğrudan etkisiyle solunum depresyonu. Gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, özofageal reflü ve kabızlık. Kemoreseptör trigger zonun direkt uyarılmasıyla bulantı ve kusma. Histamin deşarjı, kutanöz vazodilatasyon ve kaşıntı. Eksternal mesane sfinkter tonusunda ve mesane hacminde artış. Biliyer, pankreatik ve intestinal sekresyonlar da azalma ve tonusu arttırarak periyodik segmental spazmların görülmesi. Oddi sfinkter kontraksiyonu ve safra yollarında basınç artışı. Kan basıncı, kalp hızı ve ritmine önemli etkileri yoktur ancak periferik direnci düşürüp baroreseptör refleksi inhiye ederek ortostatik hipotansiyon yapabilir.

III. 4- Dolantin (meperidin)

Dolantin fenilpiperidin türevidir ve ilk yapılan sentetik opioiddir. Parenteral dolantinin etki gücü parenteral morfinden 10 kat daha azdır (35, 43). Yarı ömrü 3-5 saat arasında

değişmektedir. Tek doz sonrası analjezi süresi 2-4 saat civarındadır. Yaklaşık %60 ı plazma proteinlerine bağlanır, bu yüzden yaşlı kişilerde plazma serbest konsantrasyonu artarak, opioid duyarlılığı artar. Eşit analjezik dozlarda morfin gibi sedasyon, solunum depresyonu, bulantı kusma yapar. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Yaklaşık % 90 ı demetilasyonla normeperidine ve hidrolize olarak meperidinik aside dönüşür, çok az miktarı değişmeden idrarla atılır. İdrar pH sı 5'in altına düşecek olursa %25 den fazlası değişmeden idrarla atılabilir. Bu ilacın hızlı eliminasyonu amacıyla kullanılabilir. Meperidinik asit inaktiftir ve konjugasyonu takiben idrarla atılır. Yarı ömrü uzun olan normeperidin (15-40 saat) santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir ve etki gücü dolantinın yarısı kadardır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normeperidin toksisitesi oluşabilir bu da myoklonus ile karakterizedir.

Dolantin atropin benzeri kimyasal yapısı sebebiyle diğer opioidlerden farklı olarak taşikardiye ve midriyazise sebep olabilir. Solunum deprese edici özelliği morfininkinden fazladır ancak daha düşük derecede safra yolu spazmı, konstipasyon ve üriner retansiyona neden olur. Diğer opioidlerden farklı olarak kardiyak kontraktileteyi deprese edebilir. Morfin benzeri histamin salınımına sebep olabilir (15, 36).

IV- NSAİ ilaçlar

IV.1- Tanım

NSAİİ'lar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. NSAİİ'ların ortak özelliği, dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını sağlayan siklooksijenaz (siklooksijenaz 1 ve siklooksijenaz 2) enzimlerini inhibe etmeleridir (44, 45). Hiperaljezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri bu reaksiyon sonucu araşidonik asitten

oluşan prostasiklin ve prostaglandinlerdir. Opioid olmayan analjezikler hiperaljezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar (36, 45). 1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tip olduğu düşünülmüştür. Moleküler biyoloji tekniklerinin bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla siklooksijenazın yapısal (siklooksijenaz-1) ve indüklenabilir (siklooksijenaz-2) tip olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir. Siklooksijenaz-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflatuar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yol açar. Fizyolojik stimuluslar trombositlerde, damar endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreasın langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde siklooksijenaz-1 aracılığıyla oluşan ve koruyucu işlevler yapan çeşitli siklooksijenaz ürünleri oluşumuna yol açmaktadır. NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin siklooksijenaz-2 inhibisyonuna, zararlı etkilerinin siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması siklooksijenaz-2 selektif ilaçların üretilmesine sebep olmuştur (44, 46, 47). Siklooksijenaz-2 inhibitörü ilaçlar ile mukoza hasarına bağlı gastrointestinal yan etkiler daha az olmaktadır. Siklooksijenaz-2 enzimi aracılığıyla oluşan prostaglandinlerin olaya karıştığı peptik ülser iyileşmesi, h.pylori gastriti ve inflamatuvar kolon hastalıkları gibi patolojilerde, böbreğin hemodinamik işlevlerinde, dişi üreme fonksiyonlarında ve kardiyovasküler sistemde bunlar da diğer nonsteroidler gibi olumsuz etki yapmaktadır (36).

NSAİİler kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar:

1-Salisilatlar: Aspirin ve sodyum salisilat.

2-Para-aminofenol türevleri: asetaminofen ve fenasetin(bu grubun diğerlerinden farklı olarak antiinflamatuvar etkileri yoktur)

3-Pirazolon türevleri: aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon

4-Profenler: ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen

5-Fenilasetik asid türevleri: diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak

6-İndolasetik asid türevleri: indometazin, tolmetin, ketorolak trometamol, sulindak

7-Fenamik asid türevleri: mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat

8-Oksikamlar: piroksikam, tenoksikam, prokuazon, metotrimoprazin, azapropazon, lornoksikam

9- Siklooksijenaz-2 inhibitörleri: meloksikam, nimesulid, etodolak, selekoksib, rofekoksib

Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda olduğu gibi beyin ve omurilikte de bulunur. Omurilikte prostaglandin düzeyinin artması, periferden gelen duyuşal sinir uçlarındaki sinapslarda nöromediyatörlerin salıverilmesini artırır ve uyarıyı potansiyelize eder. Ayrıca prostoglandinler inisi inhibitör noradrenerjik yollaklardan noradrenalin salınmasını inhibe ederek de uyarıyı potansiyelize eder. Aspirinin hipotalamusun preoptik bölgesine ve indometazin veya diklofenakın üçüncü ventriküllere sistemik etki yaratmayacak çok küçük dozların uygulanmasının antinosiseptif etki yarattığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre NSAİİ'lerin analjezik etkilerini kısmen, santral sinir sisteminde ağrıyla ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltarak yaptığı düşünülmektedir.

NSAİİ'ler teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına rağmen, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu postoperatif ağrıda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliğini arttırabilirler (17, 48, 49). Opioidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve sedasyon yapmazlar, etkilerine tolerans gelişmez ancak dezavantajları analjezik etkilerinin tavan dozu olmasıdır (11, 36, 50).

IV.2- Lornoksikam (Klortenoksikam)

Lornoksikam oksikam grubundan non-steroidal anti-enflamatuvar bir ilaçtır. Farmakolojik açılımı 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thienol(2,3e)-[1,2]-tiazine-2-

karbaksamid-1,1-dioksit'dir. Analjezik, antiinflamatuvar, antipretik etkiye sahip, sarı renkli kristalize bir maddedir (51).

Diğer oksikamlardan farklı olarak kısa bir plazma yarılanma ömrüne (3-5 saat) sahiptir (52). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir. Yapılan çalışmalarda lornoksikamın analjezik potansiyelinin tenoksikamdan 12, piroksikamdan 3, indometazinden 4, diklofenektan 6 kat fazla bulunmuştur (24). Fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir. Daha çok albumine olmak üzere %99.7 oranında serum proteinlerine bağlanır. Sinovial sıvı da dahil olmak üzere perivasküler interstisyel alanlara kolayca diffüze olur. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini dengeli biçimde geçici olarak inhibe etmek yoluyla, inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezini durdurarak etkisini periferik noisepsiyon üzerinden gösterir (51).

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hem de gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (36, 51)

Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine dönüştürülür ve renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelebilir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir.

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez. Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid

ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ ilaçlarla aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestrol, klortrimatozol, mikanozol, fenpkokurmon, akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretiği veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir (53).

Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerji olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (36, 51).

V-Hasta kontrollü analjezi (HKA)

HKA sistemi, ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı, analjezik ilaçların çeşitli yollardan hemen ve gereken miktarlarda verilebilmesidir. Devamlı ilaç infüzyonu ve/veya hastanın ihtiyacı olduğunda kendi kendine ilaç uygulayabildiği, daha önceden ayarlanan infüzyon ve bolus dozlarında hastaya analjezik ilaç verebilen bir sistemdir. HKA ile analjezikler spinal, epidural, intravenöz, subkutanöz, intranazal, transbukkallı, sublingual, rektal yollardan verilebilir (6, 13).

Yöntem ilk olarak 1948’lerde Keele tarafından tanımlanmıştır ancak 1980’lerin ortalarında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler sayesinde kullanılan araçların etkinliği ve

güvenilirliği artmıştır. Bu gelişmeler sonrasında HKA özellikle postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli yöntemlerden biri haline gelmiştir (2, 11, 54-60).

HKA pompaları gravimetrik pompalar ve itici pompalar şeklinde iki grupta incelenebilir. Gravimetrik pompalardaki akım yer çekimine bağlı olduğu için güvenli değildir ve kullanımdan kalkmıştır. İtici pompalar şırınga sistemli (şırınga pistonu dönen bir vida ile itilerek sete akım sağlar) ve peristaltik sistemlidir. Peristaltik pompalardaki akım rotatuar veya lineer şekilde olabilir. Hepsinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte bir HKA cihazı seçerken dikkat edilmesi gereken bazı özellikler vardır (13):

- 1- Programlama ve doz değişiklikleri basit protokollerle basitçe yapılabilmesi
- 2- Hastanın kullandığı bolus düğmesinin kullanımı kolay ve dayanıklı olmalı
- 3- Farklı ilaç veriliş yollarına kolayca adapte edilebilmesi
- 4- Kullanılan ilacı ve hasta isteğini kaydetmeli
- 5- Hasta mobilizasyonunu engellememeli (boyu ve ağırlığı küçük olmalı)
- 6- Şarjı veya pilleri uzun ömürlü olmalı
- 7- İlaç ve dozlarını rahatça okunacak biçimde göstermeli
- 8- Tüm arızaları için alarmları bulunmalı
- 9- İlacın kontrolsüz şekilde akışını engellemeli
- 10- Cihaza yazıcı bağlanabilmesi
- 11- Cihaza yetkili kişiler dışında başka kişilerin müdahalesini engelleyecek güvenlik önlemleri olmalıdır.

Postoperatif dönemde rutin olarak uygulanan, sabit dozlardaki veya lüzumu halinde verilen analjezik ilaçlar ya çok yüksek yada tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Bu sistemle plazma

- 4- Sistemin kapalı kalma süresi (lock-out time): Cihazın hastanın devam eden yeni bolus isteklerine cevap vermediği dönemdir.
- 5- Yükleme dozu (loading doz): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen analjezik ilaç miktarıdır.
- 6- Dört saatlik limit: Hastaya 4 saatte cihaz tarafından verilebilecek maksimum ilaç miktarıdır.
- 7- Bolus sayısı: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın aldığı bolus dozu sayısıdır
- 8- Bolus isteği: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın istek yaptığı bolus dozu sayısıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra (Etik kurul no: 2006/234) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Beyin cerrahisi ameliyathanesinde lomber disk hernisi operasyonu geçiren 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmaya ASA I-II risk grubundan, 18-60 yaş arasında, vücut ağırlığı 60-90 kg arası olan olgular dahil edildi. Tüm hastalara operasyondan bir gün önce saat 24'ten sonra katı veya sıvı gıda almamaları gerektiği bildirildi. Operasyon öncesi hastalara herhangi bir premedikasyon yapılmadı. Hastaların operasyon öncesi fizik muayene, vital bulgular, laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı ve tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzimleri, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, bilirubin değerleri, akciğer grafisi, hepatit ve HIV biyogöstergeleri kontrol edildi. Solunum rezervi düşük hastalar (amfizem, kifoskolyoz), bronşiyal astım, karaciğer fonksiyon bozukluğu, konvülsif hastalıklar, hipovolemi, kanama bozukluğu, MAO inhibitörü kullanımı olan hastalar, son altı ay içinde peptik ülser veya kanama hikayesi olanlar, gebe veya emzirme döneminde olan hastalar, bilinen ya da şüphe edilen serebrovasküler kanaması olanlar, araştırmada kullanılacak olan ilaçlara karşı bilinen alerjisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya uygun olabilecek hastalara yöntem hakkında bilgi verildi, bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmayı kabul eden hastalardan yazılı olurları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Operasyon odasına alınan olgular iv yol açıldıktan ve EKG, SpO₂, non-invaziv arter basıncı monitorize edilerek ilk kayıtları alındıktan sonra, genel anestezi (5 mg/kg Tiyopental,

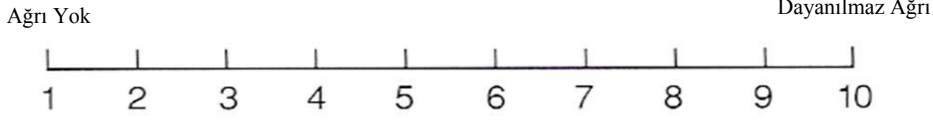
Remifentanil 0,2 µg/kg/dk ile indüksiyon, kas gevşemesi için 0.6 mg/kg Rokuronyum; idamede %1.5-2 sevofluran, 0,05-0,2 µg/kg/dk Remifentanil, %50 O₂ , %50 hava) uygulandı. Olgular bilgisayarda hazırlanmış rasgele numara listesine göre, çalışmaya giriş sıralarına uygun olarak zarf usulü ile üç ayrı gruba ayrıldı (Grup I, Grup II ve Grup III) ve postoperatif dönemde derlenme odasında:

Grup I: iv HKA cihazı bağlanarak lornoksikam 8 mg yükleme dozu, 0,3 mg/saat infüzyon, 1mg. bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 8 mg, günlük total doz 24 mg şeklinde ayarlandı.

Grup II: iv HKA cihazı bağlanarak morfin 4 mg yükleme dozu, 0,3 mg/saat infüzyon, 1mg. bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 10 mg, günlük total doz 20 mg şeklinde ayarlandı.

Grup III: iv HKA cihazı bağlanarak dolantin 20 mg yükleme dozu, 3 mg/saat infüzyon , 10 mg bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 100 mg, günlük total doz 200 mg şeklinde ayarlandı.

Derlenme odasına alınan hastalardan 1, 15, 30, 45. dakikalarda 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24. saatlerde ortalama arteriyel basınç, kalp atım hızı, solunum sayısı, VAS ile ağrı skoru (Şekil 4), sedasyon skoru (0- Aktif, 1- Somnolans, 2- Stupor, 3- Komatöz) ve ilaçlara bağlı oluşabilecek; bulantı/kusma (0- Yok, 1- Hafif bulantı, 2- Orta derecede bulantı ve/veya kusma, ilaç tedavisine yanıt var, 3- Şiddetli bulantı ve/veya kusma, ilaç tedavisine yanıt yok), kaşıntı (0- Yok, 1- Hafif, 2- Orta, ilaç tedavisine yanıt var, 3- Şiddetli, ilaç tedavisine yanıt yok), distansiyon derecesi (0- Yok, 1- Hafif, 2- Orta, 3- Şiddetli), üriner retansiyon derecesi (0-Yok, 1- Duraksayarak, 2- Bir veya iki kez mesane kateterizasyonu, 3- Sürekli foley kateter uygulanması) kaydedildi. Tüm olguların HKA cihazı bilgileri (total ilaç dozu, bolus isteği, bolus sayısı) kaydedildi.



Şekil 4: VAS cetveli

Geriye dönük ağrı değerlendirme skalası ile son 24 saatteki ağrı şiddetleri: 1- Ağrı yok 2-Bazen orta derecede ağrı 3- Her zaman orta derecede ağrı 4- Bazen şiddetli ağrı 5-Her zaman orta derecede, bazen şiddetli ağrı 6- Her zaman şiddetli ağrı, şeklinde kaydedildi. İlaçların etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için hastanın o anki ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti VAS skorunun, başlangıç VAS skorundan çıkartılmasıyla elde edilen PID (ağrı şiddeti farkı) ve gözlem boyunca oluşan PID değerlerinin toplamı ile SPID (total ağrı şiddeti farkı) değerleri hesaplandı (5).

Tüm olguların teknik hakkında değerlendirmeleri ‘Bir sonraki olası ameliyatımda; HKA yöntemini tercih etmezdim veya HKA yöntemini tercih ederdim ve tavsiye ederim’ olarak belirlendi. Her üç gruptaki hastalar da taburcu olana kadar izlendi.

Tüm hastalara postoperatif dönemde mide koruyucu profilaksi (Ulcuran® amp 3×100 mg) yapıldı. Opioidlere bağlı gelişebilecek olan hemodinamik değişiklik olarak kan basınçları ölçümlerinde, arteriyel basınçta %20 den fazla düşüş hipotansiyon olarak değerlendirilerek sıvı replasmanı (10 ml/kg) yapıp gerekirse iv 5-10 mg efedrin yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. Solunumsal parametre olarak kabul edilen solunum sayısı 10/dk altında solunum depresyonu olarak kabul edildi ve O₂ tedavisi ve solunum desteği gerekirse naloksan uygulandı. Kalp hızı 50/dk altına düştüğünde 0.5 mg atropin yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. İdrar retansiyonu, palyatif tedavinin yanı sıra gerektiğinde sonda ile tedavi edildi. Bulantı kusma ve kaşıntı

durumunda iv ondansetron (Zofran® 8 mg ampul) verildi. HKA yöntemine rağmen ağrı kontrol edilemezse sc 5 mg morfin tedaviye eklendi.

Hasta kontrollü analjezi yöntemi ile verilen analjeziklere bağlı kontrol altına alınamayan hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu gibi yan etkilerin oluşması veya hastanın kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak istemesi halinde olgu çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi süresi 3 saatin üstüne çıkanlar doku hasarı artacağı ve buna bağlı ağrı seviyesi artacağı için çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca operasyon esnasında veya sonrasında steroid tedavisi alanlar ilaçların analjezik etkinliği değişebileceğinden çalışma dışı bırakıldı (63).

İstatistiksel incelemeler

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 11.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun testinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırmalarında ise Ki-Kare kullanıldı, sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri ve ASA sınıflaması ile eğitim düzeyi Tablo: III de verilmiştir. Olguların demografik verileri ve ASA sınıflaması ile eğitim düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo III: Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması, eğitim düzeyi değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort±SS, n (%)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	42,85±10,69	44,75±10,80	46,15±11,86	FY
Vücut Ağırlığı (kg)	76,00±10,25	73,75±10,40	71,25±11,52	FY
Boy (cm)	169,55±8,40	167,40±7,98	171,25±9,57	FY
Cinsiyet				FY
Erkek	9 (45)	8 (40)	10 (50)	
Kadın	11 (55)	12 (60)	10 (50)	
ASA				FY
I	17 (85)	16 (80)	17 (85)	
II	3 (15)	4 (20)	3 (15)	
Eğitim				FY
Eğitimsiz	1 (5)	1 (5)	1 (5)	
İlkokul	5 (25)	6 (30)	6 (30)	
Ortaokul	1 (5)	1 (5)	1 (5)	
Lise	3 (15)	6 (30)	7 (35)	
Yüksek okul	10 (50)	6 (30)	5 (25)	

FY: Fark yok

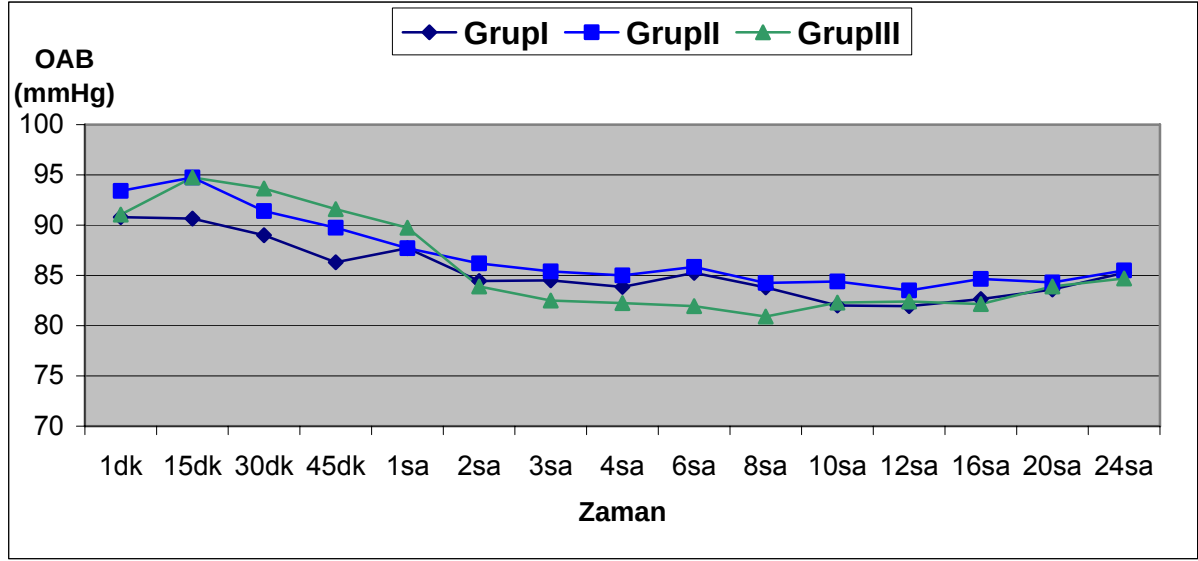
Tablo IV: Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki OAB değerleri [(mmHg), (Ort±SS)]

OAB	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
1. dk	90,80±9,91	93,40±10,86	91,05±11,41	FY
15. dk	90,65±10,70	94,75±11,57	94,75±9,44	FY
30. dk	89,00±10,70	91,40±13,17	93,65±8,56	FY
45. dk	86,30±6,23*	89,75±11,01	91,60±9,66	FY
1. sa	87,70±5,97*	87,70±8,83*	89,75±7,83	FY
2. sa	84,45±5,59*	86,20±4,90*	83,90±8,16*	FY
3. sa	84,50±5,78*	85,40±6,59*	82,50±6,08*	FY
4. sa	83,85±6,82*	85,00±5,05*	82,25±4,54*	FY
6. sa	85,25±6,92*	85,85±4,93*	81,95±4,93*	FY
8. sa	83,80±5,97*	84,25±6,75*	80,90±4,32*	FY
10. sa	82,00±5,66*	84,40±6,03*	82,30±5,35*	FY
12. sa	81,95±4,51*	83,50±6,19*	82,40±6,09*	FY
16. sa	82,65±7,22*	84,65±8,34*	82,15±5,89*	FY
20. sa	83,60±5,91*	84,30±5,71*	83,90±4,70*	FY
24. sa	85,25±5,24*	85,50±6,96*	84,70±5,23*	FY

FY: Fark yok dk: dakika sa: saat

*: Grup içi değerlendirilmede bazal değerle karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

Olguların ortalama arteriyel basınçları Tablo: IV’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmede; Grup I’ de bazal değere göre 45. dakikada ve 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, ve 24. saatlerdeki, Grup II’ de bazal değere göre 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki, Grup III’ de bazal değere göre 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu.



Şekil 5: Grupların OAB değerleri (Ort)

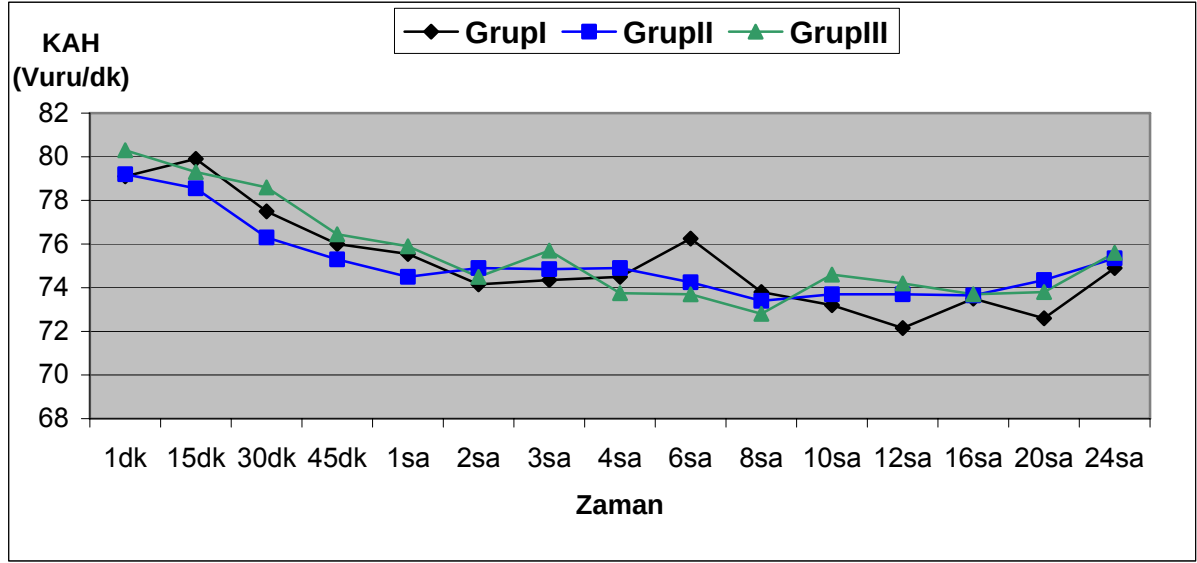
Olguların kalp hızı değerleri Tablo V’de verilmiştir. Karşılaştırma gruplar arasında yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kalp hızı değerlerinin grup içi karşılaştırmasında; Grup I’ de bazal değere göre 45. dakikada ve 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grup II’ de bazal değere göre 30 ve 45. dakikalarda, 1, 2, 6, 8, 10, 12, 16 ve 20. saatlerdeki değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grup III’de bazal değere göre 45. dakikada ve 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Tablo V: Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki KAH değerleri [(vuru/dk), (Ort±SS)]

KAH	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
1. dk	79,10±8,58	79,20±7,95	80,30±9,25	FY
15. dk	79,90±9,56	78,55±8,50	79,30±8,73	FY
30. dk	77,50±9,35	76,30±6,11*	78,60±7,43	FY
45. dk	76,00±8,45*	75,30±6,35*	76,45±5,22*	FY
1. sa	75,55±9,02*	74,50±8,08*	75,90±7,82*	FY
2. sa	74,15±8,79*	74,90±6,26*	74,50±7,42*	FY
3. sa	74,35±8,17*	74,85±6,73	75,70±5,88*	FY
4. sa	74,50±9,31*	74,90±8,00	73,75±3,78*	FY
6. sa	76,25±7,72*	74,25±5,90*	73,70±4,78*	FY
8. sa	73,80±7,89*	73,40±6,96*	72,80±4,42*	FY
10. sa	73,20±7,37*	73,70±6,96*	74,60±4,16*	FY
12. sa	72,15±7,37*	73,70±5,70*	74,20±3,88*	FY
16. sa	73,50±6,86*	73,65±5,46*	73,70±4,55*	FY
20. sa	72,60±6,73*	74,35±5,59*	73,80±3,99*	FY
24. sa	74,90±7,93*	75,35±5,52	75,60±5,29*	FY

FY: Fark yok

***: Grup içi değerlendirmede bazal değerle karşılaştırıldığında (p<0,05)**



Şekil 6: Grupların ortalama kalp atım hızı değerleri

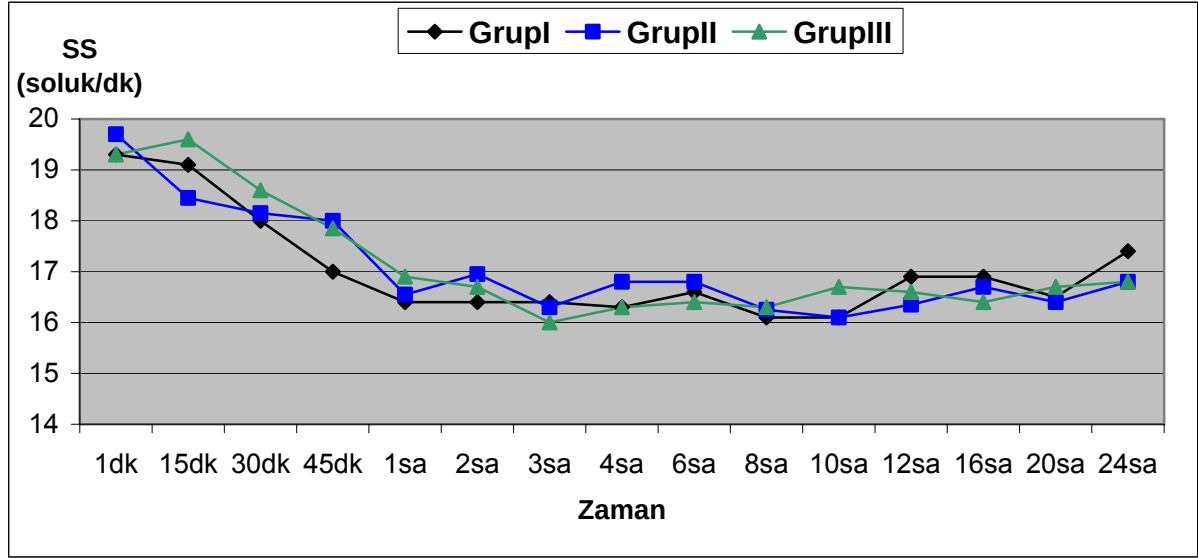
Gruplara göre olguların solunum sayıları Tablo VI’ de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Solunum sayıları değerleri grup içi karşılaştırıldığında; Grup I’ de bazal değere göre 30 ve 45. dakikalarda, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki, Grup II’ de bazal değere göre 30 ve 45. dakikalarda, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki, Grup III’ de ise bazal değere göre 45. dakikada ve 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ve 24. saatlerdeki değerler istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo VI : Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki SS değerleri [(soluk/dk), (Ort±SS)]

SS	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
1. dk	19,30±2,77	19,70±2,17	19,30±1,89	FY
15. dk	19,10±2,86	18,45±2,06	19,60±3,58	FY
30. dk	18,00±2,15*	18,15±1,89*	18,60±2,52	FY
45. dk	17,00±1,77*	18,00±1,58*	17,85±2,30*	FY
1. sa	16,40±1,39*	16,55±1,50*	16,90±1,51*	FY
2. sa	16,40±1,50*	16,95±1,19*	16,70±1,86*	FY
3. sa	16,40±1,78*	16,30±1,34*	16,00±1,45*	FY
4. sa	16,30±1,86*	16,80±1,88*	16,30±1,34*	FY
6. sa	16,60±1,72*	16,80±1,19*	16,40±1,53*	FY
8. sa	16,10±1,77*	16,25±1,83*	16,30±1,34*	FY
10. sa	16,10±1,65*	16,10±1,37*	16,70±1,62*	FY
12. sa	16,90±2,10*	16,35±1,56*	16,60±1,31*	FY
16. sa	16,90±2,10*	16,70±1,49*	16,40±1,39*	FY
20. sa	16,50±1,93*	16,40±1,66*	16,70±1,34*	FY
24. sa	17,40±1,84*	16,80±1,64*	16,80±1,50*	FY

FY: Fark yok

*: Grup içi değerlendirilmede bazal değerle karşılaştırıldığında (p<0,05)



Şekil 7: Grupların ortalama solunum sayıları

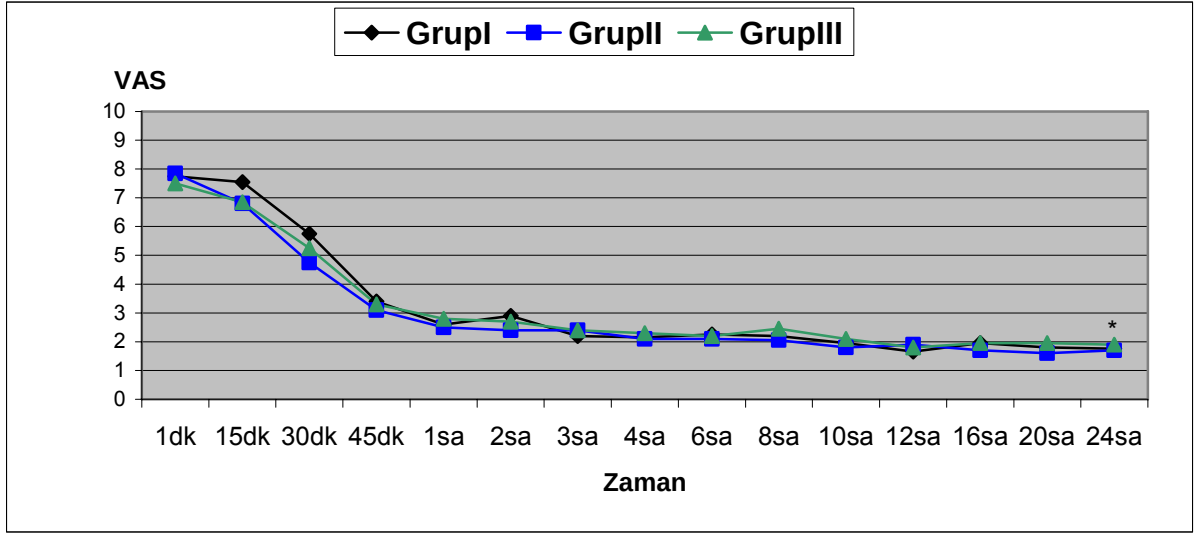
Olguların VAS değerleri Tablo VII’ de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece 24. saatteki değerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0,05$). 24. saatteki değerler açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında Grup III değeri, Grup II’ den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup I ile Grup III arasında ve Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık belirlenmedi.

Tablo VII: Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki VAS değerleri [(0-10), (Ort±SS)]

VAS	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
1. dk	7,75±1,74	7,85±1,26	7,50±1,60	FY
15. dk	7,55±1,31	6,80±2,21	6,85±2,03	FY
30. dk	5,75±1,41	4,75±1,94	5,25±1,83	FY
45. dk	3,40±0,59	3,10±0,91	3,30±1,21	FY
1. sa	2,60±0,68	2,50±0,94	2,80±0,83	FY
2. sa	2,90±0,55	2,40±0,82	2,70±1,08	FY
3. sa	2,20±0,69	2,40±0,82	2,40±0,82	FY
4. sa	2,15±0,67	2,10±0,96	2,30±0,97	FY
6. sa	2,25±1,11	2,10±1,07	2,20±1,19	FY
8. sa	2,20±0,61	2,05±0,94	2,45±1,05	FY
10. sa	1,95±0,60	1,80±0,83	2,10±0,96	FY
12. sa	1,65±1,04	1,90±1,02	1,80±0,95	FY
16. sa	1,95±0,68	1,70±0,73	1,95±0,82	FY
20. sa	1,80±0,76	1,60±0,82	1,95±1,05	FY
24. sa	1,75±0,96	1,70±0,65	1,90±0,96*	0,007

FY: Fark yok

*: Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında (p<0,05)



Şekil 8: Grupların ortalama VAS değerleri (1-10)

***: Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)**

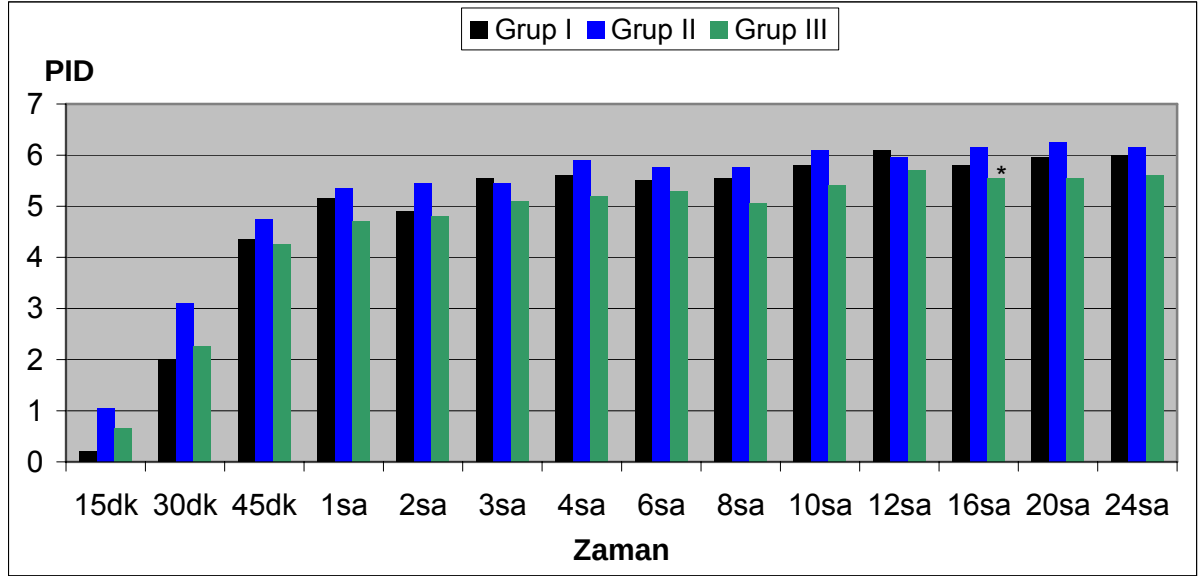
Gruplardaki olguların ağrı şiddeti farkı (PID) Tablo VIII de verilmiştir. PID değerlerinin gruplararası karşılaştırmasında 16. saat dışında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p > 0,05$). 16. saatte Grup III Grup II den anlamlı olarak düşük bulundu, Grup I ile Grup III ve Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo VIII: Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki ağrı şiddeti farkı (PID) değerleri (Ort±SS)

PID	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
15. dk	0,20±1,98	1,05±1,81	0,65±1,38	FY
30. dk	2,00±2,07	3,10±1,86	2,25±1,88	FY
45. dk	4,35±1,84	4,75±1,41	4,25±1,25	FY
1. sa	5,15±1,81	5,35±1,46	4,70±1,49	FY
2. sa	4,90±1,65	5,45±1,35	4,80±1,64	FY
3. sa	5,55±1,87	5,45±1,39	5,10±1,58	FY
4. sa	5,60±2,03	5,90±1,37	5,20±1,60	FY
6. sa	5,50±1,76	5,75±1,74	5,30±1,78	FY
8. sa	5,55±1,70	5,75±1,61	5,05±1,84	FY
10. sa	5,80±1,98	6,10±1,61	5,40±1,84	FY
12. sa	6,10±1,61	5,95±1,53	5,70±1,41	FY
16. sa	5,80±1,57	6,15±1,34	5,55±1,76*	0,015
20. sa	5,95±1,76	6,25±1,37	5,55±1,46	FY
24. s	6,00±2,24	6,15±1,38	5,60±1,35	FY

FY: Fark yok

***: Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında (p<0,05)**



Şekil 9: Grupların ortalama PID değerleri

***: Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında ($p<0,05$)**

Hesaplanan tüm PID değerlerinin toplamından elde edilen toplam ağrı şiddeti farkı (SPID) değerleri: Grup I: $68,45 \pm 23,71$ Grup II: $73,15 \pm 16,97$ Grup III: $65,10 \pm 18,02$
SPID değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,435$).

Geriye dönük ağrı değerlendirme skalası verileri Tablo: IX de verilmiştir. Gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,368$).

Tablo IX: Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içindeki geriye dönük ağrı değerlendirme skalası (GDAS) değerleri [n (%)]

GDAS	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri FY
1	-	1 (5)	-	-
2	13 (65)	13 (65)	8 (40)	-
3	6 (30)	5 (25)	8 (40)	-
4	1 (5)	-	3 (15)	-
5	-	1 (5)	1 (5)	-
6	-	-	-	-

FY: Fark yok

1- Ağrı yok, 2- Bazen orta derecede ağrı, 3- Her zaman orta derecede ağrı, 4- Bazen şiddetli ağrı, 5- Her zaman orta derecede, bazen şiddetli ağrı, 6- Her zaman şiddetli ağrı

Gruplardaki olguların hasta kontrollü analjezi cihazı verileri Tablo: X'da görüldüğü gibidir. Bolus isteği ve bolus sayısı değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kullanılan ilaçların dozları farklı olduğundan total ilaç miktarları gruplar arasında değerlendirilmedi.

Tablo X: Grupların HKA cihazı verileri (Ort±SS)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Total İlaç (mg)	23,00±1,37	18,6±1,42	192,00±12,19	-
Bolus İsteği	97,55±59,68	82,60±71,98	87,45±62,87	FY
Bolus Sayısı	9,30±2,22	8,10±2,07	10,95±1,95	FY

FY: Fark yok

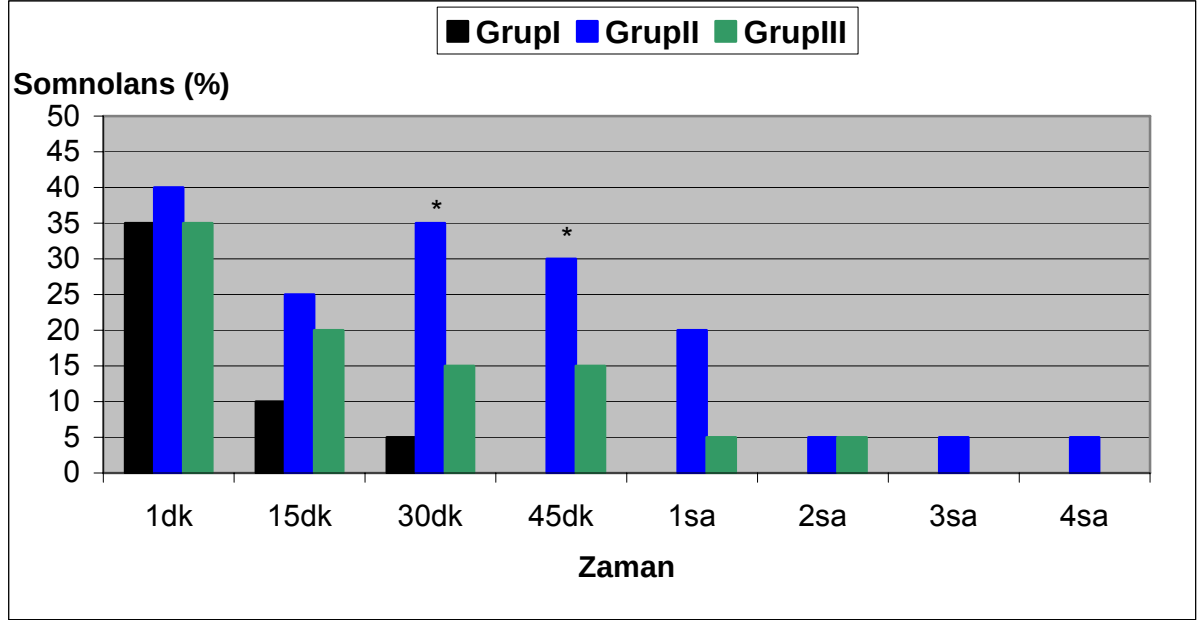
Olguların sedasyon skorları Tablo XI’de verilmiştir. Olguların hiçbirinde stupor ve komatöz durum görülmemiştir ayrıca dördüncü saatten sonraki ölçümlerde olguların tümü aktif durumda olduğundan tabloda gösterilmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada 30 ve 45. dakikadaki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,05$). 30 ve 45. dakikadaki ölçümlerde Grup I Grup II den anlamlı olarak düşük bulundu. Grup II ile Grup III ve Grup I ile Grup III arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo XI: Grupların sedasyon skoru (SEDS) değerlerinin karşılaştırılması [n (%)]

SEDS	Grup I (n=20)		Grup II (n=20)		Grup III (n=20)		P değeri
	a	s	a	s	a	s	
1. dk	13 (65)	7 (35)	12 (60)	8 (40)	13 (65)	7 (35)	FY
15.dk	18 (90)	2 (10)	15 (75)	5 (25)	16 (80)	4 (20)	FY
30.dk	19 (95)	1 (5)	13 (65)	7 (35)*	17 (85)	3 (15)	0,044
45.dk	20 (100)	-	14 (75)	6 (30)*	17 (85)	3 (15)	0,029
1. sa	20 (100)	-	16 (80)	4 (20)	19 (95)	1 (5)	FY
2. sa	20 (100)	-	19 (95)	1 (5)	19 (95)	1 (5)	FY
3. sa	20 (100)	-	19 (95)	1 (5)	20 (100)	-	FY
4. sa	20 (100)	-	19 (95)	1 (5)	20 (100)	-	FY

FY: Fark yok a: Aktif s: Somnolans

*: Grup II ile Grup I karşılaştırıldığında ($p<0,05$)



Şekil 10: Grupların sedasyon skoru değerleri

***: Grup II ile Grup I karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)**

Olguların bulantı/kusma dereceleri Tablo XII da verilmiştir, hiçbir olguda şiddetli ve tedaviye yanıtı bulantı/kusma görülmediği için tabloya eklenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo XII: Grupların bulantı/kusma dereceleri [n (%)]

Bulantı/kusma	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Hafif	2 (10)	1 (5)	2 (10)	-
Orta	1 (5)	6 (30)	6 (30)	-
Total	3 (15)	7 (35)	8 (40)	FY

FY: Fark yok

Kaşıntı derecelerinin (Tablo XIII) gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p<0,05$). Grup III, Grup I den anlamlı olarak yüksekti, Grup II ile Grup III ve Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo XIII: Grupların kaşıntı dereceleri [n (%)]

Kaşıntı	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Hafif	-	2 (10)	3 (15)	-
Orta (ted yanıtı)	-	-	3 (15)	-
total	-	2 (10)	6 (30)*	0,043

***: Grup III ile Grup I karşılaştırıldığında ($p<0,05$)**

Olguların distansiyon dereceleri Tablo XIV’da görüldüğü gibidir. Gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu.

Tablo XIV: Grupların distansiyon dereceleri [n (%)]

Distansiyon	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Hafif	-	-	1 (5)	-
Orta	-	1 (5)	-	-
Total	-	1 (5)	1 (5)	FY

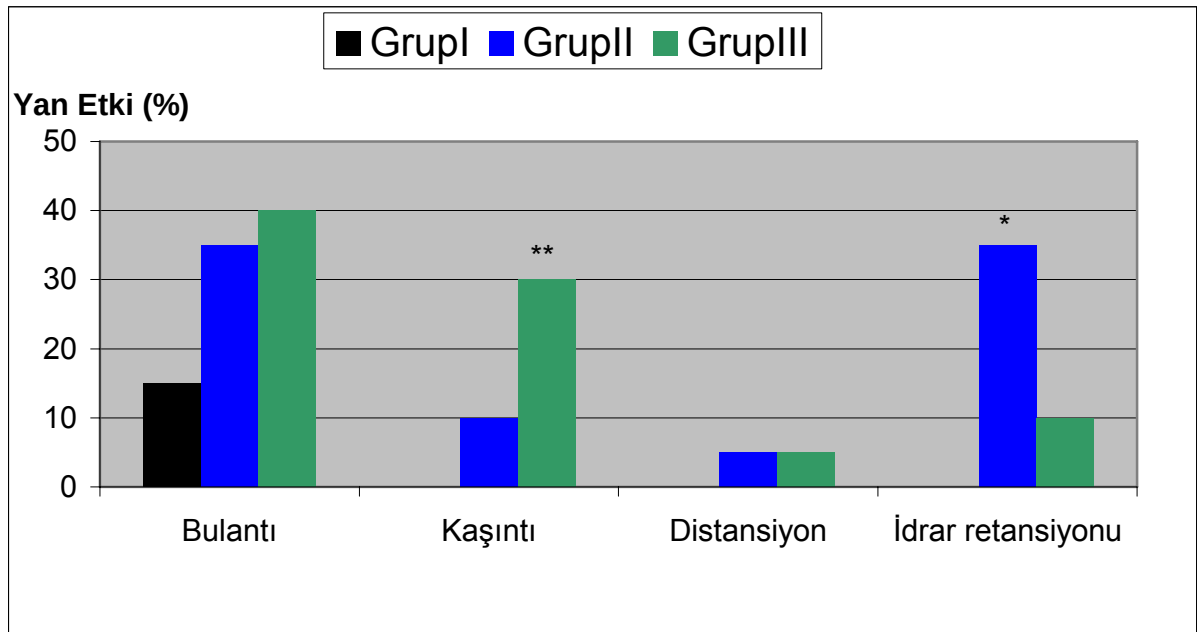
FY: Fark yok

Olguların idrar retansiyonu derecelerinin (Tablo XV) gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır ($p<0,05$). Grup II, Grup I den anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup II ile Grup III ve Grup I ile Grup III arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo XV: Grupların idrar retansiyonu şikayetlerinin karşılaştırması [n (%)]

İdrar retansiyonu	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P değeri
Duraksayarak	-	5 (25)	1 (5)	-
Sonda ile boşaltım	-	2 (10)	1 (5)	-
Total	-	7 (35)*	2 (10)	0,032

*: Grup II ile Grup I karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

**Şekil 11: Gruplardaki yan etkiler ve sıklıkları**

*: Grup II ile Grup I karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

** : Grup III ile Grup I karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

Gruplardaki tüm olguların teknik hakkındaki değerlendirmelerinin; ‘bir sonraki olası ameliyatımda HK A yöntemini tercih ederdim ve tavsiye ederim’ şeklinde olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamızda elektif lomber disk hernisi operasyonu geçiren olgularda, postoperatif ağrı tedavisinde, intravenöz HKA yöntemi ile verilen lornoksikamın, morfin ve dolantin ile benzer analjezik etkinliğe sahip olduğunu ve çok daha az yan etki profili ile uygulanabileceğini belirledik.

Cerrahide oluşan doku hasarına bağlı meydana gelen akut ağrının, hem tüm sistemlerde yaptığı fizyopatolojik değişiklikler, hem de hastanın konforunu olumsuz etkilemesi nedeniyle, postoperatif analjezi günümüzde üzerinde titizlikle durulması gereken bir konudur (12, 49, 57, 58, 62, 64). Postoperatif analjezide kullanılan yöntemlerden biri olan iv HKA yöntemi ile yapılan uygulamaların birçok avantajı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13, 54-56, 60, 61, 65). HKA yöntemi ile postoperatif dönemde verilen analjezik ajanların etkinliğini ve yan etkilerini olumsuz yönde etkileyen plazma ilaç konsantrasyonundaki değişiklikler minimuma indirilir. Böylece daha az dozda ilaçla ve çok daha az yan etkiyle yeterli analjezi sağlanabilir. Hastalar tedavilerini kendileri yaptıklarından personel ve zamandan tasarruf sağlanır ayrıca bu durum hastaların postoperatif dönemdeki anksiyetesini, ağrı ve medikasyon ihtiyacını da azaltmaktadır. (3, 14, 56, 60, 61). Bizde çalışmamızda kullandığımız analjezik ajanları birçok klinikte postoperatif analjezi amacıyla en çok kullanılan iv HKA yöntemi ile uyguladık (62, 66). Bu konuda literatür incelendiğinde iv HKA yönteminin hem analjezik etkinlik hem de yan etkiler açısından kullanılan diğer postoperatif analjezi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında büyük avantajlar sağladığı görülmüştür (55, 60, 61, 66).

Postoperatif analjezide en sık tercih edilen ajanlar opioidler olmasına rağmen tedavi seçenekleri üç ana grupta toplanabilir: 1- Non-opioidler (NSAİİ gibi), 2- Zayıf opioidler

(tramadol gibi), 3- Kuvvetli opioidler (morfin gibi) (11, 29, 35). Kullanılacak non-opioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük analjezik etkiye sahip olmalarına rağmen, ağrının nedenine (somatik-visseral ağrı) yönelik seçilip uygulandıklarında opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliğini artırabilirler (48).

Vertebra cerrahisinde herhangi bir sebeple tedaviye steroid eklenen hastalarda analjezik etkinin artması, laminektomi ve diskektomi sonrası oluşan enflamasyonun ağrıda önemli rol aldığını göstermiştir (63). Bu sebeple NSAİİ'lar özellikle kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu bu tür postoperatif ağrıda sıklıkla kullanılmıştır (16, 36, 50). Postoperatif ağrının tedavisinde üzerinde en fazla çalışma yapılan NSAİİ'lar; lisin-asetil salisilate, ibuprofen, ketoprofen, indometasin, diklofenak, parasetamol, ketorolak ve piroksikam olmuştur (2, 16, 17, 48, 58, 67-74). Yapılan çalışmalarla yeni ve daha etkili sentetik moleküllerin bulunması NSAİİ'ların kullanım alanlarını genişletmiştir. Postoperatif ağrı tedavisinde yeni geliştirilen lornoksikamın, hem parenteral formu olduğu hem de hızlı etki başlangıçlı ve orta etki süreli olduğu için ayrı bir yeri vardır. Son yıllarda lornoksikam ile postoperatif analjezi amaçlı birçok çalışma yapılmıştır (18-22, 26, 47, 74-80). Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda lornoksikam, bolus dozlarından daha etkili olduğu gösterilen iv HKA yöntemi ile uygulanmıştır (18-22, 80).

Çalışmamızdaki ortalama arteriyel basınçlar ve kalp atım hızları incelendiğinde tüm ölçüm zamanlarına gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Grup içi verilerin analizinde ise; üç grupta da bazal değerlerle sonraki veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu belirlendi. KAH ve OAB'daki bu düşüşler VAS'da ve anksiyetede azalma, sıvı resüsitasyonu gibi sebeplere bağlı oluşabildiği gibi, verilen analjezik ajanların yan etkilerine bağlı da oluşabilir. OAB ve KAH değerlerindeki düşüşler hiçbir olguda % 20 den fazla olmadığı için klinik olarak anlamlı bulunmadı ve medikal bir tedavi

uygulanmadı. Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de lornoksikamla yapılan postoperatif analjezi çalışmalarının hiçbirinde hemodinamik depresyon (KAH ve/veya OAB'daki %20 ve üzerindeki azalma) görülmemiştir (18-22, 24, 26, 76, 80, 81). Morfin ve dolantinle yapılan çalışmalar incelendiğinde hemodinamik depresyon oranları benzerlik göstermektedir. Rosenow ve ark. (20) iv HKA metoduyla morfin uygulayıp hemodinamik depresyonu % 2 oranında gördüklerini, Plummer ve ark. (82) iv HKA yöntemiyle morfin ve petidin uyguladıkları 102 olguda hiç hemodinamik depresyon görmediklerini, Cashman ve Dolin (83) yaptıkları retrospektif incelemede yaklaşık 800 çalışmadaki 20,000 hastada uygulanan opioidler ile iv HKA yönteminde hemodinamik depresyon oranının %0,7 olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise morfin ve dolantin gruplarında literatürle paralel şekilde hemodinamik depresyon görülmemiştir.

Çalışmamızda solunum sayıları kullandığımız analjezik ajanlara bağlı oluşabilecek solunum depresyonunun göstergesi olabileceği için kaydedildi. Hiçbir olguda solunum depresyonu sayılabilecek solunum sayısının 10/dk altında olduğu değerler görülmedi. Gruplar arasında solunum sayıları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Grup içi karşılaştırmalarda ise üç grupta da bazal değerlerle özellikle 30. dk ve sonrası ölçümler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olmasına rağmen, bu düşüşler klinik olarak anlamlı değildi. Özellikle opioidlerle yapılan iv HKA çalışmalarında en korkulan yan etki olan solunum depresyonu oranlarının literatür incelendiğinde çok düşük olduğu (%0,37-%11,5) görülmektedir (20, 54, 55, 59, 61, 82-84). Nitekim Plummer ve ark. (82) iv HKA yöntemiyle morfin uyguladıkları 52 hastanın birinde solunum frekansının solunum depresyonu sayılabilecek ölçüde düştüğünü belirtmişlerdir. Rosenow ve ark. (20) yaptıkları bir çalışmada 41 hastaya morfin ile iv HKA yöntemi uygulamış ve hiç solunum depresyonu görmemişlerdir. Ashburn ve ark. (85) 3785 hasta üzerinde postoperatif analjezi

amaçlı iv HKA ile opioid verdikleri bir çalışmada 14 (%0,37) hastada solunum depresyonu görülmüştür. Etches'in (84) yaptığı bir çalışmada ise 1600 hastadan 8 inde (%0.5) solunum depresyonu gözlenmiştir. Cashman ve Dolin (83) yaptıkları retrospektif bir araştırmada yaklaşık 800 çalışmadaki 20,000 hastada uygulanan opioidler ile iv HKA yönteminde solunum depresyonu oranları, solunum frekansı ile değerlendirildiğinde %1,2 oranında, oksijen saturasyonu ile değerlendirildiğinde %11,5 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Sidebotham ve ark. (65) ise farklı cerrahiler sonrası iv HKA ile analjezi sağlanan yaklaşık 6000 hastada oluşan yan etkileri incelemiş ve solunum depresyonu oranlarını % 2 olarak ve hipoksemi oranlarını %6 olarak belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda solunum depresyonu için belirtilen en önemli risk faktörleri; bolus dozlarıyla beraber bazal infüzyon kullanımı, opioidlerin bolus dozun 1 mg morfinden veya eşdeğerinden fazla olması, hastaların 65 yaş üstü, uyku apne sendromlu, sedatif/hipnotik ilaç kullanımının, hipovolemik olması ve hastalara abdominal cerrahi uygulanmasıdır (56, 65, 84, 85). Güler ve ark. (86) yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bolus ile beraber uygulanan bazal infüzyon dozunun yan etki insidansını artırmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde iv HKA yöntemiyle verilen morfinin sadece bolus dozlarıyla (34 mg/24 sa), bolus ile birlikte bazal infüzyon (61 mg/24 sa) yapılan hastalarda etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırılmış ve bolus ile birlikte bazal infüzyon yapılan hastalarda yan etki insidansı artmadan analjezik etkinliğin daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Biz de bu sebeple çalışmamızda iv HKA yöntemi ile bazal infüzyon kullanmayı tercih ettik ve Güler ve ark.'na benzer şekilde hiçbir olguda solunum depresyonu gözlemlemedik.

Çalışmamızda KAH, OAB ve SS gibi objektif ağrı ölçüm yöntemlerinden sayılan fizyolojik ölçümler ağrı şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmadı. Bu parametrelerdeki postoperatif erken dönemdeki değişikliklerinin tek başına ağrıdan kaynaklanmadığı tüm

otoriteler tarafından kabul edilmektedir (1). Postoperatif ağrıyla ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda ağrı şiddeti değerlendirmesinde fizyolojik ölçümler bu sebeple göz ardı edilmiştir (8, 18-22, 61, 62, 74). Ancak yine de derlenme odasına alınan hastalardaki yüksek VAS değerlerine eşlik eden yüksek OAB, KAH ve SS'nın, VAS değerlerinin azalmasıyla bu değerlerin düşmesi ve özellikle 2. saat sonrası değerlerde de büyük ölçüde görülen, artan VAS skorlarıyla korele bir şekilde KAH, OAB ve SS'larındaki artışlar bu parametrelerin ağrı seviyesi hakkında fikir edinmek amacıyla kullanabileceğinin göstergesi olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda olguların ağrı düzeylerinin değerlendirilebilmesi için VAS, ağrı şiddeti farkı, toplam ağrı şiddeti farkı ve geriye dönük ağrı derecelendirme skorunu kullandık (5). Postoperatif dönemde hasta kooperasyonu az ve ağrı ölçümü zor olduğundan, yapılan çalışmalarda ağrı ölçümünde daha anlamlı bulunan tüm bu yöntemleri beraber kullanıp karşılaştırmayı uygun gördük. Çalışmamızda gruplar arasında olguların bazal VAS değerleri arasında 24. saat ölçümü dışında anlamlı fark yoktu. 24. saat VAS değerleri gruplar arası değerlendirildiğinde dolantin grubunun (1,9) morfin grubundan (1,7) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ve lornoksikam grubu (1,75) ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. 15 ve 30. dakikalarda lornoksikam grubunun VAS değerleri (7,55-5,75) morfin (6,80-4,75) ve dolantin (6,85-5,25) gruplarından yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lornoksikamın etki başlangıcının morfin ve dolantinden kısmen uzun olması bu durumu yaratmış olabilir ancak çalışmamızda görüldüğü gibi klinik olarak anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Balcı ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada lomber disk cerrahisi geçiren olgularına postoperatif analjezi amaçlı iv HKA yöntemiyle lornoksikam, tramadol ve her ikisini beraber kullanmışlardır. Bu çalışmada sadece lornoksikam kullanan iki farklı doz grubunda (bazal infüzyon dozu: 1mg/sa ve 1,5mg/sa) 30. dk VAS değerleri (2,20-2,0) bizim

çalışmamızdan (5.75) belirgin olarak düşük bulunmuş ve sonraki VAS değerlerinde ise küçük farklılıklar dışında bizim çalışmamızla paralellik göstermiştir. Balcı ve ark. (24) yaptıkları çalışmada kullanılan 24 saatlik lornoksikam dozları (34,6-35.0 mg/24 saat) bizim dozlarımızdan fazla olmasına rağmen, postoperatif dönemde ilk 30 dakikada verilen lornoksikam dozları bizim çalışmamızda verilen dozlardan çok düşüktür (HKA cihazı ayarları: bolus dozu ve yükleme dozu her iki grupta 2mg, kilitli kalma süresi 60 dakika, bazal infüzyon dozu: 1mg/saat ve 1,5mg/saat) ilk 30 dakikadaki bu farkı yaratabilecek diğer özelliklerden olan hastaların demografik verileri incelendiğinde de belirgin fark bulunamamıştır. Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmada hasta popülasyonunun eğitim düzeyi hakkında bilgi verilmemiştir. Eğitim düzeyi ağrı şiddetinin algılanmasında önemli bir faktördür (5), ancak sadece 30. dakikadaki bu belirgin farkın eğitim düzeylerine bağlanmasının da doğru olmayacağı kanısındayız.

Literatürde araştırmamızda 24 saatte gördüğümüz dolantin grubundaki VAS değerinin morfin grubundan yüksek olmasını destekleyen, postoperatif analjezide morfinin dolantinden daha etkin ağrı kontrolü sağladığını gösteren çalışmalar vardır (73, 78). Yost ve ark. (87) yaptıkları bir çalışmada sezaryen sonrası postoperatif analjezide intramüsküler uygulama ve iv HKA yöntemlerinde morfin ve dolantini karşılaştırmışlar, her iki yöntemde de morfinin postoperatif analjezide dolantinden daha iyi analjezi sağladığını göstermişlerdir. İntravenöz HKA ile dolantin alan hastalarda 4 ve üzeri VAS değerleri %33 olguda görülürken bu oran morfin alanlarda %22 olmuştur. Plummer ve ark. (82) majör abdominal cerrahi geçirecek 102 olguda yaptıkları çalışmada postoperatif dönemde 48 saat uygulanan iv HKA yöntemiyle morfin ve dolantin üç farklı dozunu (morfin 0,75-1-1,5 mg, dolantin 9-12-18 mg bolus dozları) karşılaştırmışlar ve morfinin dolantine kıyasla postoperatif ağrıda daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada düşük dozların analjezik etkinliğinin 24 saat sonrası

karşılaştırmasında, 5 değerli ağrı skorlamasında (0:ağrı yok 5:çok şiddetli ağrı), düşük dozlarda morfin:2,1 dolantin:2,6 ortalama dozlarda morfin:2,2 dolantin:2,5 yüksek dozlarda morfin:2,0 dolantin:2,1 bulunmuştur. Biz de çalışmamızda dolantin grubundaki 24. saatte ölçülen VAS değerinin morfinden yüksek olduğu ve ağrı şiddeti farkı değerleri incelendiğinde 16. saatte dolantin morfinden istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlendiğinden, morfinin postoperatif analjezide dolantinden daha iyi analjezi sağladığı kanısındayız.

Ağrı şiddeti farkı değerlerinin gruplararası karşılaştırmasında 16. saat dışında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı belirlendi. Beklendiği gibi etki başlangıcı opioidlerden biraz yavaş olan lornoksikamın 15. ve 30. dakikalarda ağrı azalmasında (0.2-2.0) özellikle morfin grubundan (1.05-3.1) biraz daha yavaş olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Rosenow ve ark. (20) lomber disk cerrahisi yapılan 96 hasta üzerinde lornoksikamın etkinliği ve yan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında iv HKA yöntemi ile lornoksikam ve morfini 24 saat boyunca postoperatif analjezi amacıyla kullanmışlar ve bizim çalışmamıza benzer şekilde ağrı azalmasının lornoksikam grubunda az da olsa daha yavaş olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda hem total ağrı şiddeti farkı hem de geriye dönük ağrı değerlendirme skalası verileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Rosenow ve ark. (20) yaptıkları çalışmadaki total ağrı şiddeti farkı değerlendirildiğinde morfin ve lornoksikam arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada geriye dönük ağrı değerlendirme skalası verileri incelendiğinde, etkin analjezi oranları (ağrı yok ve bazen orta dereceli ağrı oranlarının toplamı) morfin grubunda %49, lornoksikam grubunda %39 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oran morfin grubunda %70, lornoksikam grubunda ise %65 bulunmuştur. Rosenow ve ark. (20) yaptıkları çalışmada kullanılan total analjezik dozları (maksimum dozlar lornoksikam: 32 mg/gün morfin: 40 mg/gün) bizim çalışmamızdan

(lornoksikam: 23 mg/gün ve morfin: 18,6 mg/gün) fazla olmasına rağmen geriye dönük ağrı değerlendirme skalası verilerine göre bizim çalışmamızda lornoksikam ve morfinin daha etkin olduğu görülmektedir. Bu fark geriye dönük ağrı değerlendirme skalasının hastalar tarafından farklı algılanışından ve eğitim düzeyinin farklılığından kaynaklanabileceği kanısındayız.

Çalışmamızda lornoksikamın ülkemizde kullanımına izin verilen günlük maksimum dozu olan 24 mg ve literatür incelendiğinde eşdeğer analjezik etkinlik için bu doza karşılık gelen morfin dozu 20 mg, dolantin dozu ise 200 mg olduğundan bu dozları günlük maksimum dozlar olarak belirledik (18, 79). HKA cihazı verilerimiz incelendiğinde toplam 24 saatlik dozların lornoksikam grubunda 23 mg, morfin grubunda 18,6 mg ve dolantin grubunda 192 mg olduğu görüldü. Bolus isteği lornoksikam grubunda (97,55) morfin (82,60) ve dolantin (87,45) gruplarından biraz fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Lornoksikamın etki başlangıcı kullandığımız diğer analjeziklerden biraz daha yavaş olduğu için beklendiği gibi özellikle ilk 30 dakikalık dönemde lornoksikam grubunun bolus isteği diğer gruplara göre daha fazlaydı. Ancak sonraki dönemlerde bu fark azaldı. Bolus sayısı morfin grubunda (8,1), lornoksikam (9,3) ve dolantin (10,95) gruplarından biraz düşüktü ama bu da istatistiksel anlamlılık göstermedi. Çalışmamızda kullandığımız analjezik ajanların total dozları literatür incelendiğinde vertebra cerrahisinin postoperatif erken döneminde analjezi amacıyla yapılan çalışmalardaki total analjezik dozlarından daha düşük olduğu görüldü (20, 24). Buna rağmen üç grupta da etkin bir şekilde postoperatif analjezi sağlandığı kanısındayız.

Postoperatif analjezide oral, intramüsküler, intravenöz ve iv HKA yöntemleri ile uygulanan lornoksikam dozlarının diğer analjezik ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda genel olarak 8 ile 48 mg'lık günlük dozlar kullanılmıştır (18, 19, 22, 25, 26, 47, 74, 79, 81).

Ilias ve Jansen (81) yaptıkları bir çalışmada histerektomi sonrası 24 saatlik çift kör, plasebo kontrollü postoperatif analjezi çalışmasında, intravenöz uygulanan 4 ve 8 mg lornoksikamın, 50 mg tramadol ile yapılan karşılaştırılmasında, 8 mg lornoksikamın plasebodan üstün olduğunu ve analjezik etkinliğinin 50 mg tramadola eşit olduğunu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini göstermişlerdir.

Radhofer-Welte ve Rabasseda (79) lornoksikamın postoperatif analjezik etkinliğinin opioidlerle olan karşılaştırmalarında, çene cerrahisi sonrası verilen oral 8 mg ve üstü lornoksikamın 10 mg morfinden daha iyi analjezi sağladığı, diz cerrahisi sonrası oral olarak verilen günlük 16-24 mg lornoksikamın 300 mg tramadoldan daha etkin analjezi sağladığı gösterilmiştir.

Staunstrup ve ark. (19) artroskopik diz ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu sonrası analjezi amaçlı 8 saat aralarla intramüsküler uygulanan 16 mg lornoksikam ve 100 mg tramadolu karşılaştırmışlar ve ilk sekiz saatteki tek dozluk değerlendirmede total ağrı azalması skorlarını lornoksikam grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir. Yapılan 3 günlük değerlendirmede de lornoksikam (144 mg/72 saat) alan hastaların % 80 i, tramadol (900 mg/72 saat) alan hastaların %65 i ağrılarının kontrolünden memnun kalmıştır.

Norholt ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada çene cerrahisi sonrası analjezi amacıyla intramüsküler yolla uygulanan farklı dozlardaki lornoksikam ve morfinin etkinliği ve yan etkileri karşılaştırıldığında 4 mg ve üstündeki dozlarda uygulanan lornoksikamın plasebodan üstün analjezik etkinlikte olduğu ve 20 mg morfin dozuna karşılık 8, 16 ve 20 mg lornoksikam dozlarının daha az yan etkiyle eşit analjezi sağladığı bildirilmiştir. Yine Norholt ve ark.'nın (88) yaptıkları başka bir çalışmada çene cerrahisi sonrası analjezi amacıyla oral olarak uygulanan farklı dozlardaki lornoksikamın plasebo ve 10 mg ketorolakla karşılaştırılmasında tüm lornoksikam dozlarının analjezik etkinliğinin (4, 8, 16, 32 mg)

plasebodan üstün olduğu; 8 ve üstü lornoksikam dozlarının analjezik etkinliğinin 4 mg dan anlamlı olarak daha iyi olduğu ve 10 mg ketorolakla 8 ve 16 mg lornoksikamın eşit analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Literatürde lornoksikamla yapılan postoperatif analjezi çalışmaları topluca incelendiğinde bizim çalışmamızla paralel şekilde lornoksikamın postoperatif analjezide etkin bir şekilde kullanılabileceğini bildiren yayınlar (18-23, 76, 79, 80) olmasına rağmen bunun tersini gösteren yayınlar (24-26) da vardır.

Arslan ve ark. (76) yaptıkları çalışmada tiroidektomi operasyonu sonrası uygulanan iv 8 mg lornoksikam plasebo ile karşılaştırılmış ve lornoksikam grubunda ilk analjezi ihtiyacı süresinin (lornoksikam: 101,7 dk plasebo: 37,9 dk) belirgin derecede daha uzun olduğunu, tramadol ihtiyacının (lornoksikam grubunda 100 mg, plasebo grubunda 250 mg) azaldığını ve analjezi kalitesinin lornoksikam grubunda belirgin derecede arttığını göstermişlerdir.

Balcı ve ark. (24) lomber disk cerrahisi uygulanan hastalarda yaptıkları postoperatif analjezi çalışmasında iv HKA yöntemiyle verilen lornoksikam ve tramadolu birlikte ve tek başlarına kullanarak 24 saatlik dönemde karşılaştırmışlar ve toplam 35 mg lornoksikam dozuna karşılık 409 mg tramadolun daha iyi analjezi sağladığını ancak tramadol ve lornoksikam beraber kullanıldığında (tramadol: 175 mg lornoksikam: 24 mg) analjezinin daha da iyi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sadece lornoksikam kullanılan iki grupta da elde edilen VAS değerleri bizim çalışmamızdan daha düşük olmasına rağmen, tramadolle ve iki ilacın kombinasyonu ile elde edilen VAS değerleri tek başına lornoksikamdan daha da düşük bulunduğu için lornoksikamın yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Thienthong ve ark. (25) yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise mikrocerrahi ile lomber diskektomi operasyonu geçiren 56 hasta iki gruba ayrılmış, hastalara insizyon kapatılmaya başlandığında bir gruba 16 mg lornoksikam diğerine ise

plasebo uygulanmış ve hastalar postoperatif gözlem odasında ilk iki saat verbal numeric rating scale (VNRS) değerleriyle takip edilmişlerdir. Yapılan değerlendirmede iki grubun analjezik etkinliğinin, ilk analjezi ihtiyacı sürelerinin ve yan etkilerinin eşdeğer olduğu saptanmıştır.

Karaca ve ark. (26) elektif jinekolojik cerrahi sonrası analjezi amaçlı 24 saat süresince iv HKA yöntemiyle uyguladığı lornoksikam ve tramadolun karşılaştırılmasında her iki ajanın da postoperatif analjezi amaçlı HKA yöntemiyle kullanılabileceğini ancak ilk 12 saatte tramadolun analjezik etkinliğinin lornoksikamdan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun lornoksikamın yükleme dozunun (2mg) düşük ve etki başlangıcının da bu yüzden çok daha yavaş olmasına bağlı olabileceği kanısındayız.

Postoperatif analjezi amacıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde hastaların hemen hemen %25'i yan etkilerle karşılaşmaktadır (7). Bizim çalışmamızda kullanılan ajanlara bağlı oluşabilecek yan etkiler incelendiğinde özellikle opioidlere bağlı gelişen solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, derin sedasyon gibi ciddi yan etkiler hiçbir olguda görülmedi. En sık hafif sedasyon, bulantı/kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlemlendi.

Çalışmamızda tüm gruplarda postoperatif 1. dakikada sedasyon skorları benzerken, 30. ve 45. dakikalarda hafif sedasyon yüzdelerinde morfin grubu (%35 ve %30) lornoksikam grubu (%5 ve %0) ile karşılaştırıldığında morfin grubundaki sedasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Etches'in (84) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde iv HKA yönteminde kullanılan opioidlere bağlı en sık görülen yan etkiler sedasyon (%28) ve bulantı (%28) olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızdaki gruplar bulantı/kusma dereceleri açısından değerlendirildiğinde; lornoksikam grubunda 3 hastanın (%15) şikayeti olduğunu bunlardan sadece birinin (%5) ilaç tedavisine ihtiyaç duyduğunu, morfin grubunda 7 hastanın (%35) şikayeti olduğunu ve

altısının (%30) tedavi aldığını, dolantin grubunda 8 hastanın (%40) şikayeti olduğunu bunlardan da altısının (%30) ilaç tedavisine gerek duyduğu görülmüştür, ancak gruplar arası istatistiksel anlamlılık belirlenmemiştir. Rosenow ve ark.'nın (20) yaptıkları çalışmada bizden daha yüksek dozlarda analjezik kullanmalarına rağmen bulantı/kusma oranları morfin grubunda %16, lornoksikam grubunda %6.5 olarak görülmüştür. Bu durumun her iki çalışmada sorgulanmasa da hastaların bulantı/kusma yatkınlıklarına (taşıt tutması, anamnezde daha önce kullanılan ilaçlara hassasiyet vb) bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda kaşıntı oranları değerlendirildiğinde; dolantin grubunda (%30) anlamlı olarak lornoksikam grubundan (%0) yüksek olduğu, morfin grubu (%10) ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Güler ve ark. (86) kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde iv HKA yöntemiyle verilen morfine (0,015 mg/kg bolus doz , 15 dak kilitli kalma süresi, 0,03 mg/kg/sa infüzyon hızı) bağlı oluşan kaşıntıyı çalışmamıza benzer şekilde %8 olarak bulmuşlardır.

Opioidlerin sık görülen yan etkilerinden olan idrar retansiyonu, morfin grubunda 7 olguda (%35) görülmüş ve bunlardan ikisinde sonda ile boşaltılmaya ihtiyaç duyulmuş, dolantin grubunda ise 2 olguda (%10) görülmüş ve biri sonda ile boşaltılmıştır. Lornoksikam grubunda hiç görülmeyen bu yan etkinin morfin grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Rosenow ve ark. (20) yaptıkları çalışmada morfin grubunda %20, lornoksikam grubunda %4,3 oranında idrar retansiyonu görülmüştür.

Çalışmamızda görülen yan etkiler topluca değerlendirildiğinde lornoksikamın hastalar tarafından çok daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde neredeyse tamamında lornoksikamın opioidlerden daha iyi tolere edildiği ve potent analjezik özelliği olan diğer NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında da daha az yan etki oluşturduğu gösterilmiştir (18-21, 75, 77, 78).

Staunstrup ve ark. (19) artroskopik diz ön çapraz bağ rekonstriksiyonu sonrası analjezi amaçlı 8 saat aralarla intramüsküler uygulanan 16 mg lornoksikam ve 100 mg tramadolu karşılaştırmışlar ve lornoksikam grubunda toplam yan etki oranı %36,8 iken tramadol grubunda %66,6 olduğunu belirlemişlerdir. Lornoksikam grubunda en sık görülen yan etkiler yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı gibi santral sinir sistemi bulguları (%10) ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler (%5) olmuştur.

Rosenow ve ark.'nın (20) yaptıkları iv HKA yöntemiyle postoperatif analjezi çalışmasında lornoksikam ve morfin arasında toplam yan etkiler değerlendirildiğinde (lornoksikam:%21,7 morfin:%38) lornoksikamın hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini göstermişlerdir.

Oksikam grubu NSAİİ'lerin potent analjezik ve antiinflamatuvar etkileri vardır ancak bununla beraber ciddi gastrointestinal yan etkileri görülebilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız lornoksikamın, kullanılan diğer NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında yan etki profilinin daha iyi olduğu gösterilmiştir; örneğin sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan karşılaştırılmalı araştırmalarda, günlük 8 mg lornoksikamın, 500 mg naproksene göre, daha az gastroduodenal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır (78). Yine majör onkolojik cerrahi sonrası analjezi amacıyla ketorolak ve ketoprofen ile karşılaştırıldığında daha az yan etki ile daha iyi analjezi sağladığı gösterilmiştir (77). Sağlıklı gönüllülerde 14 gün boyunca 4 mg lornoksikam verilmiş ve trombolizis, koagülasyon ve hemostazda belirgin bir değişiklik olmadığı, 22 gün boyunca günlük 4-6-8 mg lornoksikam verilen sağlıklı gönüllülerde nefrotoksik bulguya raslanmadığı gösterilmiştir. Yine 29 gün boyunca günde 4 mg lornoksikam verilen sağlıklı gönüllülerde fekal kan kaybının plasebodan fazla ancak 50 mg indometazin alan hastalardan daha az olduğunu bu farkların istatistiksel olarak anlamlı

olmadığını ve endoskopik incelemede herhangi bir patolojiye rastlanmadığını göstermişlerdir (75).

Gruplardaki tüm olguların teknik hakkındaki değerlendirmeleri hem kullanılan HKA yöntemini hem de analjezik ajanların etkinliği ve yan etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştı, ancak tüm olguların ‘Bir sonraki olası ameliyatımda HKA yöntemini tercih ederdim ve tavsiye ederim’ şeklinde olduğu görüldü. Postoperatif dönemde istenilen düzeyde VAS değeri elde edilemeyen veya kullanılan analjeziklerin yan etkileri görülen hastaların da bu konudaki yorumlarına dayanılarak, hastaların sorunlarıyla sık sık ilgilenilip, yakın takipte olduklarının hissettirilerek güven verilmesinin hasta memnuniyetinde çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak orta ve şiddetli derecede postoperatif ağrı kontrolünde lornoksikamın iv HKA yöntemiyle, opioidler kadar etkin bir şekilde analjezi sağladığı ve çok daha az yan etki profili ile uygulanabileceği kanısına vardık.

ÖZET

Bu çalışmada, postoperatif dönemde orta ve şiddetli düzeyde ağrısı olacağı öngörülen elektif lomber disk hernisi operasyonu yapılacak olgularda, postoperatif ağrı tedavisi için, intravenöz HKA yöntemi ile verilen lornoksikamla, morfin ve dolantin analjezik etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırıldı. Bu amaçla 60 hasta rasgele 3 gruba ayrıldı ve Grup I'e lornoksikam 8 mg yükleme dozu, 0,3 mg/saat infüzyon, 1mg. bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 8 mg, günlük total doz 24 mg şeklinde ayarlandı. Grup II'ye morfin 4 mg. yükleme dozu, 0,3 mg/saat infüzyon, 1mg. bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 10 mg, günlük total doz 20 mg şeklinde ayarlandı. Grup III'e dolantin 20 mg yükleme dozu, 3 mg/saat infüzyon, 10 mg. bolus, 15 dk. kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 100 mg, günlük total doz 200 mg şeklinde ayarlandı.

Derlenme odasına alınan hastalardan 1, 15, 30, 45. dakikalarda 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24. saatlerde OAB, KAH, SS, VAS ile ağrı skoru, sedasyon skoru, bulantı/kusma, kaşıntı, distansiyon ve üriner retansiyon derecesi kaydedildi.

Çalışmamızda olguların ağrı düzeylerinin değerlendirilebilmesi için VAS, ağrı şiddeti farkı, toplam ağrı şiddeti farkı ve geriye dönük ağrı derecelendirme skoru kullandık. Gruplar arasında olguların bazal VAS değerleri, ağrı şiddeti farkı, total ağrı şiddeti farkı ve geriye dönük ağrı derlendirme skalası verileri incelendiğinde de lornoksikam grubuyla morfin ve dolantin grupları arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda görülen yan etkiler değerlendirildiğinde lornoksikamın yan etki sıklığının çok az olduğu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği görüldü.

Sonuç olarak orta ve şiddetli derecede postoperatif ağrı kontrolünde lornoksikamın iv HKA yöntemiyle, opioidler kadar etkin bir şekilde analjezi sağladığı ve çok daha az yan etki profili ile uygulanabileceği kanısına vardık.

SUMMARY

In this research we studied the cases scheduled for an elective lumbar disc surgery which are predicted to have moderate or severe pain in the postoperative period. We aimed to compare intravenous lornoxicam PCA with morphine and meperidine in aspect of their analgesic potencies and adverse effects. 60 patients were separated into 3 randomized groups. Settings were for Group I; lornoxicam 8 mg loading dose, 0,3 mg/hour infusion rate, 1 mg bolus, 15 min. lock out time, 4 hours limit 8 mg, daily total dose 24 mg, for Group II; morphine 4 mg loading dose, 0,3 mg/hour infusion rate, 1mg bolus, 15 min. lock out time, 4 hours limit 10 mg, daily total dose 20 mg, for Group III; 20 mg meperidine loading dose, 3 mg/hour infusion rate, 10 mg bolus, 15 min lock out time, 4 hours limit 100mg, daily total dose 200 mg.

Postoperative in the recovery room, in the 1, 15, 30, 45. minutes and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24. hours mean arterial pressures, heart rates, respiratory rates, VAS, sedation scores, nausea/vomiting, pruritus, distention and urinary retention levels were recorded.

In our study, VAS, pain intensity difference, sum pain intensity difference and overall assessment of pain scorings were used to evaluate pain. In all groups VAS scores, pain intensity differences, sum pain intensity differences and overall assessment of pain scale data were similar. When the adverse effects are compared, the frequency of the advers events of lornoxicam seemed very less and it is more tolerable by the patients.

We conclude that in the control of moderate and severe postoperative pain, lornoxicam PCA provides effective analgesia similar as opioids with less adverse effects respectively.

KAYNAKLAR

1. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p: 123-129.
2. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2004; 18: 703-717.
3. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p:13-31.
4. Loeser JD. The current issues in pain management. In: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME, eds. Current Diagnosis & Treatment of Pain. USA: McGraw-Hill Companies. 2006; p:1-10.
5. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 91-111.
6. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p:124-142.
7. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003; 97: 534 –540.
8. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. Br J Anaesth 2005; 95: 43–51.
9. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. Miller's Anaesthesia. 6 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; p: 2729-2762.
10. Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87: 88-98.
11. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. Minerva Anestesiol 2006; 72: 145-150.

12. Werner MU, S holm L, Rotb ll-Nielsen P, Henrik Kehlet. Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg* 2002; 95: 1361-1372.
13. Y cel Ay en. Hasta Kontroll  Analjezi. İstanbul: MER Yayıncılık. 1997; p: 5-111.
14. Svedman P, Ingvar M, Gordh T. "Anxiebo", placebo, and postoperative pain. *BMC Anesthesiology* 2005; 5. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/5/9>
15. Sweneeney C, Bruera E. Opioids. İn: Melzack R, Wall P, eds. ( eviri ed: Erdine S.) A rı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p: 377-397.
16. Cashman JN. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus postoperative pain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1993; 86: 464-467.
17. McCrory CR, Lindahl SGE. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 169-176.
18. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Bang U, Ingerslev J, Nielsen O, Hansen HJ, Ersboll AK. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain* 1996; 67: 335-343.
19. Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J. Clin. Pharmacol* 1999; 39: 834-841.
20. Rosenow D, Albrechtsen M, Stolke D. A Comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 1045-50.
21. Nikoda VV, Maiachkin RB, Bondarenko AV, Mikhailov IE, Anosova NP. Use of lornoxicam for analgesia in the early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 2001; 6: 47-50.

22. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639-657.
23. Nikoda VV, Maiachkin RB, Bondarenko AV. Clinical aspects of using patient-controlled analgesia with nonsteroidal anti-inflammatory agents in postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 2003; 5: 56-59.
24. Balcı C, Karabekir HS, Sıvacı RG, Toprak D, Ela Y, Pancaroğlu M. Lomber disk cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif analjezide lornoksikam ve tramadolün hasta kontrollü analjezi yöntemi ile etkinliklerinin karşılaştırması. *TARDD* 2006; 34: 228-235.
25. Thienthong S, Jirarattanaphochai K, Krisanaprakornkit W, Simajareuk S, Tantanatewin W, Sathitkarnmanee A. Treatment of pain after spinal surgery in the recovery room by single dose lornoxicam: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Tha* 2004; 87: 650-655.
26. Karaca M, Kocoglu H, Gocmen A. Comparison of lornoxicam with tramadol in patient-controlled analgesia after gynecological surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 78-80.
27. Kanner R. Tanımlamalar. In: Kanner R, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) *Ağrının sırları*. New York: Hanley & Belfus. 2005; p:1-6.
28. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrı Ölçümü. In: Kanner R, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) *Ağrının sırları*. New York: Hanley & Belfus. 2005; p: 26-36.
29. Önal A. Ağrı. In: Önal A, ed. *Algoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2004; p: 1-21.
30. Önal A. Ağrılı hastanın ve tedavisinin değerlendirilmesi. In: Önal A, ed. *Algoloji*. İstanbul 2004; Nobel Tıp Kitapevi: 21-31.

31. Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. *BMJ* 2003; 326: 635-639.
32. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p:111-120.
33. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *PNAS* 2001; 98: 11845-11846.
34. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* 2003; 42: 40-52.
35. Erdine S. Opioid analjezikler. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 494-510.
36. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. 2002; p: 916-994.
37. Rasor J, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. *JAOA* 2005; 105: 2-7
38. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy *JAOA* 2002; 102: 15-20.
39. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *The AAPS Journal* 2005; 7: 587-591.
40. Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 289: 607-624.
41. Patrick C. Mu opiate receptor subtypes. *Med Sci Monit* 2004; 10: 28-32.
42. Goodsell DS. The molecular perspective: morphine. *Stem Cells* 2005; 23: 144-145.
43. Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? *Pain* 1999; 80: (545-553).

44. Simmons DL, Botting RM, Timothy HLA. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387-437.
45. Brune K, Zeilhofer HU. Antipiretik analjezikler. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p: 341-377.
46. Pertusi RM. Selective Cyclooxygenase inhibition in pain management. *JAOA* 2004; 104: 19-24.
47. Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis PT, Pattas M, Kremastinou F, Katergiannakis V, Manouras A, Georgiou L. Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 154-158.
48. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAİDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88: 199-214.
49. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
50. Eroğlu L. Periferik analjezikler. In: Erdine S, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000; p: 485-494.
51. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 421-428.
52. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet* 1994 26: 107-120.

53. Christopfer K, Michael S. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from in vitro data: Interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. *Drug Metabolism and Disposition* 2000; 28: 161-168.
54. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66: 2321-2337.
55. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003348.
56. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
57. Bonnet F, E. Marret. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 52-58.
58. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, Liu SS, Perkins FM, Reuben SS, Rosenquist RW, Viscusi ER. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2006; 31: 1-42.
59. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain control: A quantitative systematic review. *Acute Pain* 2005; 7: 115-132.
60. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2005; 20: 255-267.
61. Zucker TP, Flesche CW, Gerding U, Schroter S, Willers R, Wolf HH, Heyll A. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998; 75: 305-312.

62. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-423.
63. King JS. Dexamethasone--a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery* 1984; 14: 697-700.
64. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-591.
65. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 202-209.
66. Yimyaem PR, Kritsanaprakornkit W, Thienthong S, Horatanaruang D, Palachewa K, Tantanatewin W, Simajareuk S, Theerapongpakdee S. Post-operative pain management by acute pain service in a university hospital, Thailand. *Acute Pain* 2006; 8: 161-167.
67. Kenneth M, Keiser HK. Development of New Pain Management Strategies. *Journal of Dental Education* 2002; 66: 113-121.
68. Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004768.
69. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004602.
70. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002763.

71. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44: 14-30.
72. Pektas ZO, Sener M, Bayram B, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 36: 123-127.
73. Litkowski LJ, Christensen SE, Adamson DN, Dyke TV, Han SH, Newman KB. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/lbuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 418-429.
74. Daglar B, Kocoglu H, Celkan MA, Goksu S, Kazaz H, Kayiran C. Comparison of the effects of lornoxicam versus diclofenac in pain management after cardiac surgery: a single-blind, randomized, active-controlled study. *Current Therapeutic Research* 2005; 66 : 107-116.
75. Warrington SJ, Lewis Y, Dawnay A, Johnston A, Kovacs IB, Lamb E, Ravic M. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 1990; 66: 35-40.
76. Arslan M, Tuncer B, Babacan A, Taneri F, Karadenizli Y, Onuk E, Ege B. Postoperative analgesic effects of lornoxicam after thyroidectomy: a placebo controlled randomized study. *Agri* 2006 18: 27-33.
77. Petrova VV, Osipova NA, Beresnev VA, Dolgopolova TV, Biriukov VI, Torchinskaia EV, Ivanova LM. Lornoxicam (xefocam) as an agent for the prevention and treatment

- of postoperative pain among other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesteziol Reanimatol* 2005; 5: 39-43.
78. Aabakken L, Osnes M, Frenzel W. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 151-156.
 79. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today* 2000; 36: 55-76.
 80. Zhao H, Ye TH, Gong ZY, Xue Y, Xue ZG, Huang WQ. Application of lornoxicam to patient-controlled analgesia in patients undergoing abdominal surgeries. *Chin Med Sci J* 2005; 20: 59-62.
 81. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996 50: 197-202.
 82. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Inglis S. Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Anesth Analg* 1997; 84: 794-799.
 83. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004; 93: 212-223.
 84. Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth* 1994 41: 87-90.
 85. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994; 10: 52-56.
 86. Güler T, Unlugenc H, Gundogan Z, Ozalevli M, Balcioglu O, Topcuoglu MS. A background infusion of morphine enhances patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2004; 51: 718-722.

87. Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, Lo JY, McIntire DD, Leveno KJ. A hospital-sponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190: 1341-1346.
88. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branebjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol* 1995 35: 606-614.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih
16.06.2006

Sayı
234

Konu
Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Avni Babacan'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Lomber disk hernisi vakalarında üç farklı ilacın postoperatif hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA) ile karşılaştırılması" başlıklı çalışması, Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.Leyla MEMİŞ
BAŞKAN VEKİLİ

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ
ÜYE

Prof.Dr.Candan TUNCER
ÜYE (Katılmadı)

Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr.Ayla GÜLEKON
ÜYE

Prof.Dr.Esin SENOL
ÜYE

Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE

Prof.Dr.Rena KURUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Canar ULUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Aykut ŞİMŞEK
ÜYE(Katılmadı)

Doç.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU
ÜYE (Katılmadı)

Doç.Dr.Kenan HİZEL
ÜYE