

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

**Preemptif iv Parasetamol, iv NSAİ ve kombinasyonlarının Batın
Cerrahisi Sonrası Hasta Kontrollü Analjezi ile Oluşturulan
Analjezi Kalitesine Etkisi**

Dr. Ayşenur SÜMER COŞKUN

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.2. Postoperatif Analjezi	10
2.3. Preemptif Analjezi	21
2.4. Opioid Analjezikler	23
2.5. Fentanil Sitrat.....	28
2.6. Nonsteroidal Anti Enflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	29
2.6.a. Lornoksikam	29
2.7. Parasetamol.....	30
3. MATERYAL ve METOD	33
5. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	48
SONUÇ	55
KAYNAKLAR	56

ONAY

“Preempitif iv Parasetamol, iv NSAİ ve kombinasyonlarının Batın Cerrahisi Sonrası Hasta Kontrollü Analjezi ile Oluşturulan Analjezi Kalitesine Etkisi” isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Kurulu’nun 04.02.2009 tarih 66 sayılı yazısı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 13.02.2009 tarih 1 sayılı oturumunun 20 numaralı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 24.07.2009 tarih ve 452 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 20.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen tez yöneticim Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, hocalarım Prof. Dr. Hüsni KÜRŞAD'a, Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a, Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Doç. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, Yrd. Doç. Dr. Mine ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, çalışma hayatlarına Bursa'da devam eden hocam Prof. Dr. M. Şahin YÜKSEK'e ve Gaziantep'te devam eden Doç. Dr. Mehmet CESUR'a, asistanlık eğitimimizde uzun süre beraber çalıştığımız tüm meslektaşlarıma, tezimin istatistiklerini hazırlayan Yrd. Doç. Dr.Hamit ACEMOĞLU'na, eğitimim boyunca bana sonsuz destek olan eşim Süleyman COŞKUN'a, biricik oğlum Taha COŞKUN'a varlığımın sebebi canım annem Nurten SÜMER ve babam M. Saim SÜMER'e ve çok sevdiğim kardeşim Fahri SÜMER'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayşenur SÜMER COŞKUN

ÖZET

Amaç: Abdominal cerrahi geçiren hastalarda preempitif iv Parasetamol, Non-steroid antienflamatuar ilaç (NSAİ) ve kombinasyonlarının batın cerrahisi sonrası Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) ile oluşturulan analjezi kalitesi, toplam fentanil dozu ve yan etkileri araştırıldı.

Materyal metod: ASA I-II, 18-70 yaş, genel anestezi altında elektif batın cerrahisi planlanan 120 hasta randomize olarak dört gruba ayrıldı. Preemptif amaçlı operasyondan 30 dakika önce Fentanil Grubundaki (GF, n=30) olgulara: 100 ml iv %0.9 NaCl, Parasetamol Grubundandaki (GP, n=30) olgulara: 1 gr iv parasetamol, NSAİ Grubundaki (GN, n=30) olgulara: 8 mg iv lornoksikam, Parasetamol ve NSAİ Grubundaki (GPN, n=30) olgulara: 1 gr iv parasetamol ve 8 mg iv lornoksikam verildi. Tüm olgulara anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile sağlandı. Anestezi idamesi %60 Azotprotoksit - %40 O₂, %1–1.5 Sevofluran ile sürdürüldü. Postoperatif dönemde; kontrol grubu olan Grup F'deki olgulara iv fentanil postoperatif HKA cihazıyla uygulandı. Diğer olgulara postoperatif HKA cihazıyla iv fentanil'e ek olarak; Grup P 'de postoperatif 6., 12. ve 18. saatlerde i.v parasetamol 1 gr infüze edildi. Grup PN'de postoperatif HKA cihazıyla iv fentanil'e ek olarak; postoperatif 6., 12. ve 18. saatlerde i.v parasetamol 1gr infüze edildi. Grup N'deki hastalara postoperatif olarak ek ilaç dozu verilmedi. Postoperatif 2. 4. 8. 12. ve 24. saatlerde VAS skoru, kan basıncı ve kalp hızı, sedasyon skoru, bulantı-kusma skoru, hasta memnuniyeti, yan etkiler ve toplam fentanil dozu kaydedildi. İstatistiksel olarak One Way ANOVA testi ve Chi-Square testi kullanıldı.

Bulgular: Demografik veriler açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Postoperatif 24 saatte toplam fentanil tüketimi Grup F'de Grup P, Grup N ve Grup PN'e göre yüksek bulundu (p=0.001). 2, 8, 12, 24. Saatlerde Grup N'de fentanil tüketimi Grup F'den anlamlı düşük bulundu (p=0.012, p=0.009, p=0.004, p= 0.001). Grup PN'de tüm saatlerde fentanil tüketimi Grup F'den anlamlı düşük bulundu (p=0.004, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001). 2, 4, 8, 12. Saatlerde Grup F ile Grup P arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.013). Hiçbir grupta solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon görülmedi.

Sonuç: Preemptif 8mg lornoksikamın hasta kontrollü analjezide fentanil tüketimini azalttığını, preemptif parasetamolün bu etkiyi göstermediğini ve lornoksikam ile parasetamol’ün birlikte kullanılmasının tek başına lornoksikam kullanıma üstünlüğü olmadığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: *İ.V. HKA, Fentanil, Lornoksikam, Parasetamol*

ABSTRACT

Objective: This study examined preemptive paracetamol, Nonsteroidal Anti-Inflammatory (NSAIDs) and their combinations in terms of their effects on the quality of the analgesia developed after post-abdomen surgery via Patient Controlled Analgesia (PCA), total fentanyl dose and related side effects.

Material and method: 120 patients (ASA I-II; age range: 18-70 years old) planned to undergo elective abdominal surgery under general aesthesia were randomly classified into four groups. Thirty (30) minutes before the preemptive surgery, the cases in Fentanyl Group (GF, n=30) were administered 100 ml iv 0.9%NaCl; the cases in Paracetamol Group (GP, n=30) 1 g iv paracetamol; the cases in NSAID Group (GN, n=30) 8 mg iv lornoksicam; and the cases in Paracetamol and NSAID Group (GPN, n=30) 1 g iv paracetamol and 8 mg iv lornoksicam. Anaesthesia induction was performed in all cases via 2 mg/kg propophol and 0.6 mg/kg rocuronium. Maintenance of anaesthesia was ensured via 60%Nitrous oxide – 40%O₂, 1–1.5%sevoflurane. In the postoperative period; iv fentanyl was administered to the control group cases (Group F) via the postoperative patient-controlled analgesia (PCA) device. In the remaining cases, in addition to the iv fentanyl, i.v paracetamol 1 g was infused to Group P cases at the postoperative 6th, 12th and 18th hours; i.v paracetamol 1g was infused to Group PN cases at the postoperative 6th, 12th and 18th hours; and no additional drug was infused to Group N cases at the postoperative hours. VAS score, blood pressure and heart rate, sedation score, nausea-vomiting score, patient satisfaction, side effects and total fentanyl dose were recorded at the postoperative 2nd, 4th, 8th, 12th and 24th hours. One Way ANOVA test and Chi-Square test were used for statistical analysis.

Results: There was no difference between the groups in terms of demographic data ($p>0.05$). Total fentanyl consumption in the postoperative 24-hour period was recorded to be statistically significantly higher in Group F than in Group P, Group N and Group PN ($p=0.001$). Fentanyl consumption in Group N at the 2nd, 8th, 12th and 24th hours was found to be statistically significantly lower than Group F ($p=0.012$, $p=0.009$, $p=0.004$, $p=0.001$). Fentanyl consumption of Group PN was found to be statistically significant lower than that of Group F at all postoperative measurement hours ($p=0.004$,

p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001). No statistically significant difference was recorded between GF and GP at postoperative 2nd, 4th, 8th, and 12th hours (p>0.013). Respiratory depression, bradycardia and hypotension were not reported in any study cases.

Conclusion: It was observed that preemptive 8mg lornoksicam reduced fentanyl consumption in patient-controlled analgesia, preemptive paracetamol had no such effect and lornoksicam-paracetamol combination did not prevail over use of lornoksicam alone.

Keywords: *i.v. PCA, Fentanyl, Lornoxicam, Paracetamol,*

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut ağrıdır. Son yıllarda yeni ajan ve yöntemlerin ağrı yönetiminde kullanılmasına rağmen ameliyat sonrası ağrılar halâ yetersiz tedavi edilmektedir.

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı hastanın hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlara neden olur. Bu, özellikle majör torasik ve abdominal ameliyat geçiren hastalar için geçerlidir. Azalan solunum hareketleri, öksürememe ve atelektazi postoperatif pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Aynı zamanda erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Şiddetli ağrı artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, myokard oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (1).

Yeni ağrı yönetiminde nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol altına almak için analjezik ilaçların beraber kullanıldığı multimodal analjezi yöntemi seçilmektedir. Multimodal analjezide iki veya daha fazla ilacın beraber kullanımı söz konusudur. Böylece ilaçların yüksek doz kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilirken, her bir ilacın analjezik etkinliğinden maksimum yararlanım söz konusudur (2-4). Ağrılı uyarandan önce analjezik uygulanarak nosisepsiyonun blokajına, preemptif analjezi denmektedir. Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (5,6).

Opioid analjezik ilaçlar postoperatif ağrı tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Fakat opioid kullanımı yüksek oranda kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, solunum depresyonu ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kaygı konusudur. Bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için opioid dozunu minimize etmek temel analjezi stratejisidir (7). Parasetamol etkinliği iyi bilinen ve iyi güvenlik profiline sahip bir ilaçtır. Parasetamol i.v. enjeksiyonundan sonra kolayca kan-beyin bariyerini geçer ve temel bir analjezik etki oluşturur. Parasetamolün tek başına veya bir opioidle

birlikte kullanılması iyi bir ağrı kontrolü gerçekleştirir (8). NSAİİ lar değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkilere sahiptir. Opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına ya da diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidlerle kombine edilerek kullanılırlar. Postoperatif ağrının major komponenti olan visseral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir (9). Lornoksikam, siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini baskılayarak analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özellik gösterir (28).

Hasta kontrollü analjezi (HKA) hastanın belli dozlarda analjezik kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak tanır. Hasta kendisine önerilen miktarlar dahilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar (1). HKA hastanın bireysel ihtiyacına göre opioid dozunun titrasyonuna olanak sağladığı için son yıllarda oldukça popüler bir yöntem olmuştur. Ayrıca diğer analjezi yöntemlerinin opioid dozunu ne kadar azalttığını test etmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır (10).

Bu çalışmamızdaki amacımız parasetamolün merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral COX₃ inhibisyonu ve Lornoksikamın COX₁ ve COX₂ enzim inhibisyonunu bir arada kullanarak farklı yollardan gelişen antinositif etkilerle daha etkin bir analjezi sağlamaktır (76, 77).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Toksonomi Komitesi tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; ”Ağrı: vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir.”

Ağrı için birçok sınıflama vardır. Klinik olarak en sık akut ağrı ve kronik ağrı olmak üzere iki kategoride incelenmektedir.

A. Akut ağrı: Bir doku hasarı sonucunda başlayan neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman ve şiddet bakımından yakın ilişki olan, doku hasarının iyileşmesiyle giderek azalan bir ağrı çeşididir.

1.Yüzeyel Ağrı: Cilt, cilt altı ve mukozadaki nosiseptif uyarılardır, lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, yanıcı ve zonklayıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.

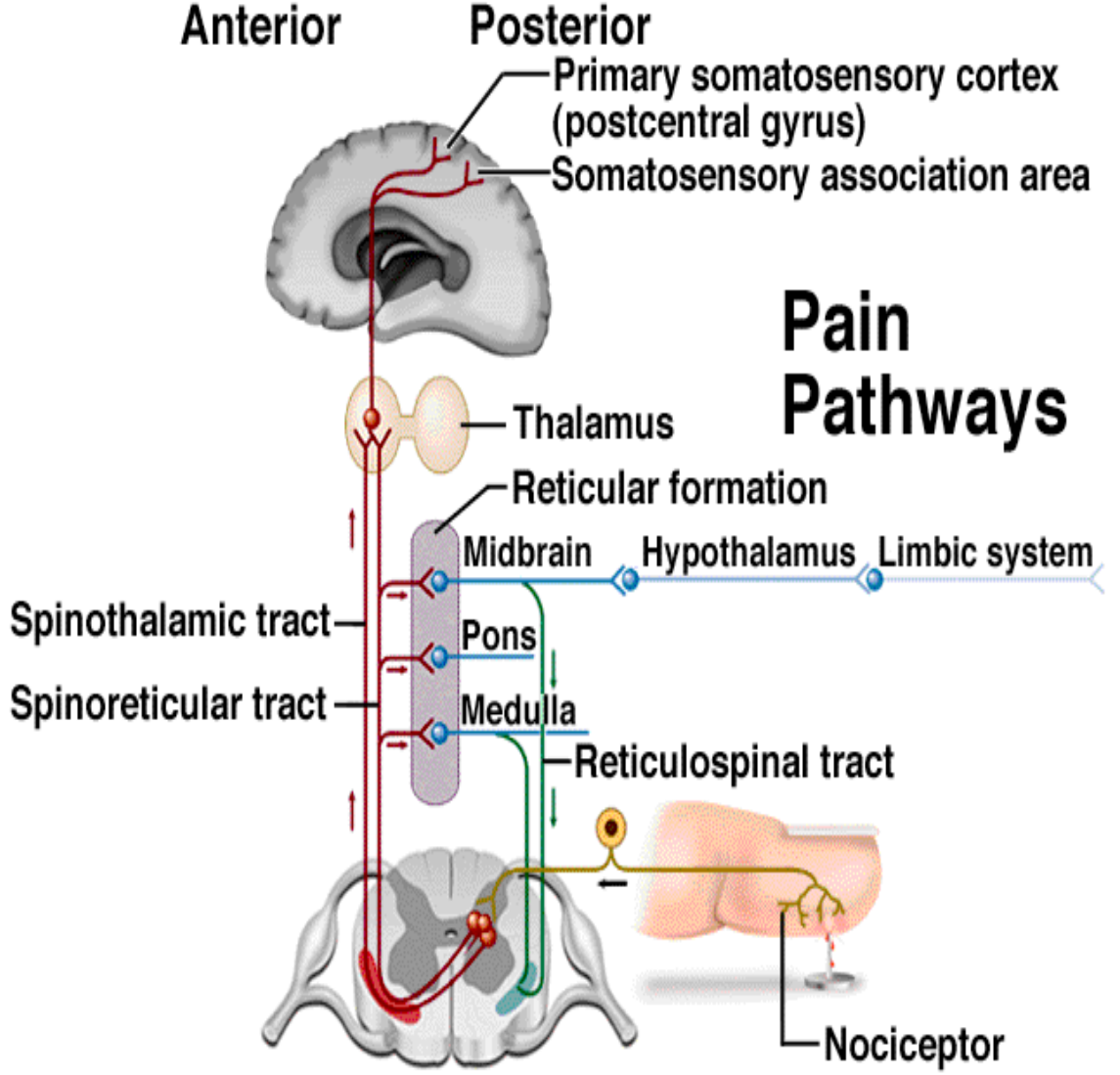
2.Derin Somatik Ağrı: Kas, tendon ve kemikteki nosiseptif uyarılardır. Künttür ve lokalizasyonu tam değildir.

3.Visseral Ağrı: İç organların veya onları örten oluşumların (plevra, perikard vs.) bütünlüğünün bozulmasından oluşan olaylardır. Gerçek visseral ağrı künt, yaygın ve orta hat üzerindedir. Ayrıca anormal sempatik ve parasempatik aktivite ile birlikte. Örneğin ağrı ile birlikte bulantı, kusma, terleme, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri görülür.

B. Kronik Ağrı: Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonrada devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörlerde önemli rol oynar (11). Kronik ağrısı olan hastalarda nöroendokrin cevap azalmış veya hiç yoktur.

Nosisepsiyonun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

A. Ağrı Yolları



Şekil 1. Ağrı yolları

Periferden beyin korteksine ağrı impulsları taşıyan yollar şu şekilde oluşur: Ağrı impulsları dokulardan A-delta (myelinli) ve C grubu (myelinsiz) ufak çaplı duyuşal sinir lifleri içinde omuriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosadaki ikinci nöronlara taşınır. Burada sorumlu olan nörotransmitterlerin P maddesi ve glutamat olduğuna inanılmaktadır. Birde enkefalinerjik ara-nöronlar vardır ki enkefalin salınımı ile hem presinaptik ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak ağrı impuls girişini baskı altında

tutarlar. Dorsal gangliyonlardaki primer afferent nöronlar ise vertebral foramenlerde yerleşmiştir. Her nöronun bir aksonu ve her aksonun iki dalı mevcuttur. Bunlardan biri periferiye, diğeri medulla spinalisin dorsal boynuzuna gider. Burada ikinci nöronla sinaps yapar ve çapraz yapıp karşı spinotalamik yol ile talamusa ulaşır. Burada üçüncü nöronlarla sinaps yapar. Sonuçta internal kapsül ve korona radiata ile postsentral gyrus ve serebral kortekse ulaşır.

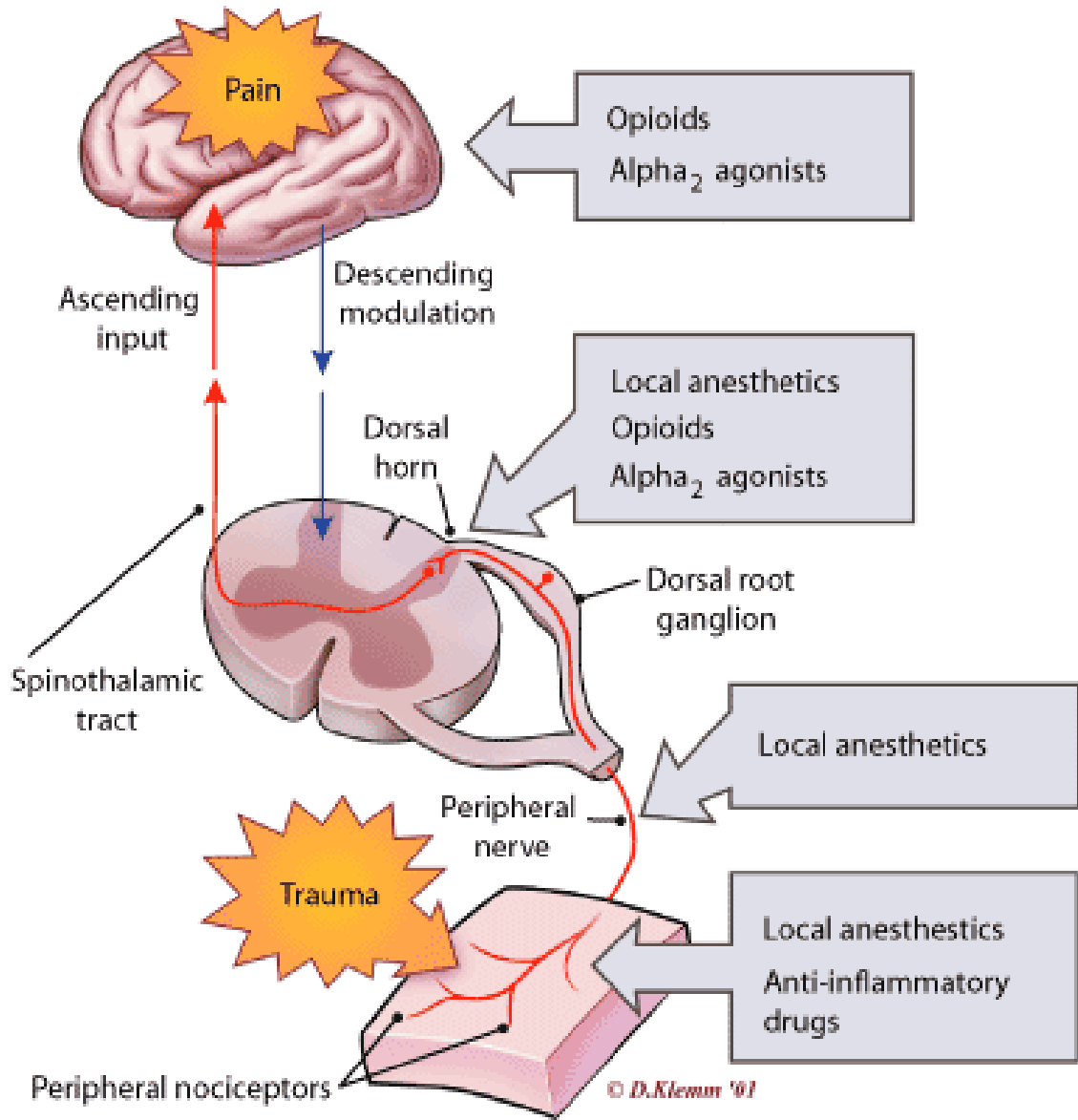
I.sıra nöronlar: 1.sıra nöronların çoğu dorsal kök aracılığı ile medulla spinalisin her segmentine (servikal, torasik, sakral) gönderilmektedir. Bazı myelinsiz C lifleri afferent olarak medulla spinalise ventral (motor) kökten girer. Bu sebepten dolayı duyuusal kökün kesilmesine rağmen (Rizotomi), ağrı duyan hastalar mevcuttur. Ayrıca internöronal sempatik nöron, ventral boynuz nöronlarla da sinapslar yapmaktadır.

II.sıra nöronlar: Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalın myelinli (medial) ve ince myelinli (lateral) lifler olarak ikiye ayrılır. Ağrı lifleri karşı taraf ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce bir alt veya üste çıkabilir. Bu yola lissauer yolu denilir.

Medulla spinalisteki gri madde on laminaya ayrılmıştır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur. Böylece bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve assendan–dessendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yapar. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifik veya geniş dinamik spekturumludurlar. Nosiseptif nöronlar 1. laminada, geniş dinamik nöronlar ise daha çok 4. laminada yer alırlar. 1. lamina daha çok ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarıları alır. 2. lamina ise Substantia Gelatinosa adını alıp cilt uyarılarını modüle eder. Opioidler bu lamina üzerine etkilidirler.

Visseral afferentler ise primer olarak 5. ve daha az olarak 1. laminada sonlanırlar. Böylece somatik ve visseral afferentler arasında santral konverjans oluşur. Buna ağrı yansıması da denir. Dorsal boynuzda 1. duyu siniri ile gelen nosiseptif bilgi burada 2. duyu sinirine geçip projeksiyon nöronlar ile yukarıya iletilir. A- delta ve C lifleri medulla spinalise girdikten sonra birkaç segment yukarı ve aşağı ilerleyip lissauer yolun bir bölümünü oluşturur. Ayrıca arka boynuzda ulaşan uyarılar anterolateral boynuzda ki sempatik nöronları uyatarak sempatik reflekse, anterior boynuz motor nöronlarını uyatarak motor reflekse neden olurlar.

3. sıra nöronlar: Talamusta yer alır ve aksonları primer somatosensoriyel korteksin paryetal lobda ve postsentral gyrusun 3, 1 ve 2. alanlarında sonlanır (12-14).



B. Nörofizyolojisi

Şekil 2. Analjezik ilaç etki bölgeleri

Ağrının algılanması ya doğrudan travma veya travma sonucu salınan mediatörlerin noisepörleri uyarmasıyla olmaktadır. Ağrı algılanmasının iki komponenti vardır.

1- Sensoryal diskriminatif komponent: Ağrılı uyarının niteliğini ve lokalize edilmesini sağlar. Myelinli A-alfa ve A-delta lifleriyle neotalamus ve somatosensoryal kortekse iletilir.

2- Afektif motivasyonel komponent: Ağrılı uyarın periferik myelinsiz yavaş ileten C lifleriyle beyin sapına, orta nukleuslara ve kortikal limbik sisteme iletilir. Daha uzun süreli olan bu komponent şartlı davranıştan ve öğrenilmiş savunmadan sorumludur. Organizma bu sayede doku hasarını önlemiş ve yara iyileşmesini hızlandırmış olur. Bunun yanı sıra anksiyete artması, stress hormonlarının ve katekolaminlerin salınması gibi istenmeyen afektif cevaplara da yol açmaktadır (15,16).

Doku hasarına cevap:

1.Periferik sensitizasyon: Doku hasarına cevap Lewis'in üçlü cevabı denilen bir takım nörohumoral reaksiyonlar şeklindedir (16, 17).

- a- Kan akımı artması (kızarıklık)
- b- Doku ödemi (şişlik)
- c- Nosisepörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi)

Travma sonrası, intrasellüler potasyum hücre dışına çıkar ve hücreden hızla bradikinin ve serotonin (5-HT) salgılanır. Bradikinin, prostosiklin ve lökotrienler gibi eikosonoidlerin sentezinde rol alan fosfolipaz ve siklooksijenaz aktivasyonunu sağlar. Mekanik-ısı reseptörlerini bradikinin ve daha az olarak potasyum uyarırsa da, prostoglandinler ağrı eşiğinin düşmesi ve nosisepör sensitizasyonunun uzamasına neden olurlar. Prostoglandinler sensitize olmuş primer afferentlerde anti dinamik impulsların oluşumuna ve sinir uçlarından P maddesinin (SP) salgılanmasına neden olur. P maddesi mast hücrelerinden, 5-HT salınımına, vasküler permeabilite artışına, bu da bradikinin salınımına neden olur. Bradikinin ve prostoglandinler yeniden SP salınımına bu da komşu hasarlı dokuları sensitize ederek kısır döngü oluşumuna neden olur.

Hiperaljezi; ağrılı uyarının yol açtığı ağrının daha şiddetli olarak duyulmasıyla karakterize bir durumdur. Hiperaljezi inflammatuar olay, cerrahi insizyon ve yanıklarda ortaya çıkar. Allodini ise normalde ağrılı olmayan (basınç, dokunma) uyarının ağrıya yol açmasıdır. (11, 18, 19).

2. Santral Mekanizmalar (Sekonder Hiperaljezi): Hasar bölgesinden iletilen nosiseptif bilgiler arka boynuz nöronlarında sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyon düşük eşikli afferent liflerle iletilen ağrılı olmayan uyarıların, nosiseptif spinotalamik nöronların aktivasyonunu kolaylaştırmasıdır (15-17).

3. Kapı (Gate) kontrol teorisi: Melzack ve Wall tarafından ilk kez 1965' te ileri sürülen teoriye göre ağrılı uyarılar bir kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu Substantia Gelatinosa (SG) da sonlanmaktadır. SG hücrelerinin uyarılması, transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek bilginin beyine iletilmesini engellerler. Kalın lifler (A-beta) SG hücrelerini uyararak T hücrelerini inhibe ederek iletimi engellemektedir. Yani kapıyı kapatmaktadır. İnce lifler (A-delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek, T hücrelerini ise uyararak iletimi kolaylaştırmakta, böylece kapıyı açmaktadır (18-22).

C. Nosisepsiyonun Fizyolojisi: Nosiseptör ağrılı uyarıları alıp nakleden reseptörlere denir. Genelde iki komponenti bulunur. Biri kısa bir latent periyot (0.1 sn) sonrası A delta lifleri ile iletilir, pinprick testiyle saptanır, hızlı keskin ve iyi lokalizedir (ilk ağrı). Diğeri künt, başlangıcı yavaş ve lokalizasyonu kötü olup C lifleriyle iletilir (İkinci ağrı).

Nosiseptörlerin çoğu serbest sinir uçlarıdır. Birkaç tipi tanımlanmıştır:

1-Mekanonosiseptörler: Çimdikleme ve iğne batırmaya duyarlıdırlar.

2-Sessiz reseptörler: Sadece iltihap varlığında aktive olurlar.

3-Polimodal mekanotermik reseptörler: Aşırı basınç, ısı (42 C° den yukarı ve 18 C° den aşağı) ile aktive olurlar.

Visseral Nosiseptörler: Bunlar sessiz ve polimodal reseptörleri içeren özel reseptörlerdir. Somatik reseptörler gibi visserallerde de dorsal boynuzdaki afferent nöronların aksonlarından oluşan serbest sinir uçlarıdır. Bu lifler çoğunlukla efferent sempatik sinirlerle birlikte seyredip iç organlara ulaşırlar. Torasik ve lumbal bölgedeki

dorsal boynuz nöronlarının büyük çoğunluğu hem visseral hem de somatik afferentlerden uyarı almaktadır. Böylece yansıyan ağrı fenomeni oluşur. Kesme ve yanma ile ağrı oluşmazken bu reseptörler traksiyon, distorsiyon ve iskemiye duyarlıdır (12, 13).

Postoperatif Ağrıda Stres Yanıt: Cerrahi stres yanıt, cerrahi ve sonrasındaki ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan nöroendokrin, metabolik, inflamatuvar ve immünolojik etkilerin toplamı olarak tanımlanmıştır (23).

Strese nöroendokrin cevapta hipofizer-adrenal aksın hormonları, adrenal medullanın katekolaminleri ve karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenleyen dolaşımdaki birçok hormon rol oynar. Strese bağlı değişiklikler hem somatosensoriyal, hem de sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği nörofizyolojik bir reflekstir. Klasik stres yanıtta kliniksel ve deneysel yanıtların çoğu, afferent nörojenik stimulusun önemini göstermektedir. Kardiyovasküler ve hipotalamik - hipofizer yanıtların oluşmasında en önemli faktör, afferent nöral yolların aktivasyonudur. Aynı zamanda, hasarlanmış dokudan mediyatörlerin lokal salınımı da global inflamatuvar yanıtları başlatır (interlökin 1, prostoglandinler, bradikinin, substans P). Bu mediatörler dolaşıma da geçerek uzak hedef organdaki hormonal cevabı uyarak doğrudan ve afferent nosiseptif stimülasyonu arttırarak dolaylı yoldan stres yanıtı katkıda bulunurlar. Bu şekilde hipotalamik releasing hormonların sekresyonunu uyarır ve potansiyalize ederler (24).

Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar: Akut ağrının patofizyolojik sonuçları nöroendokrin fonksiyon, solunum, renal fonksiyon, gastrointestinal aktivite, hemodinami ve otonomik nörosistem aktivasyonundaki değişikliklerle birlikte multiple organ sistemlerini kapsamaktadır.

Solunum Sistemi: Postoperatif dönemde ağrının öksürük ve derin solumayı engellemesi fonksiyonel rezidüel kapasitede ve vital kapasitede azalmaya, küçük hava yollarında kapanmaya ve böylece intrapulmoner şantlara, atelektazilere, sekresyon klirensinde azalmaya ve hipoksemiye neden olur. Ağrıya ek olarak refleks kas spazmı ve bağırsak distansiyonuna bağlı diyafragmanın yukarıya yer değiştirmesi gibi faktörler de pulmoner fonksiyonları etkiler.

Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkiler: Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite ile birlikte hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür, buna

bağlı olarak kardiyak debi artar. Ventrikül fonksiyonları bozuk hastalarda kardiyak debi artırılmaz, myokardın artan oksijen gereksinimi karşılanamadığından myokartta iskemi artar. Artmış sempatik aktivite nedeniyle alt ekstremitelerdeki kan akımında belirgin azalma olur ve ağrıya bağlı immobilizasyonunda etkisiyle derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli insidansı artar.

Gastrointestinal ve Üriner Sistemler: Sempatik sinir sistemindeki aktivasyon sonucu ileus ve idrar retansiyonu görülebilir. Bulantı, kusma, kabızlıkla sık karşılaşılır. Mide asiditesinin artmasıyla stress ülserler görülebilir (25).

Hematolojik Etkiler: Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyona neden olarak hastayı enfeksiyonlara karşı zayıf hale getirir(26).

Musküloskeletal Sistem: Ağrıya bağlı olarak çizgili kaslarda da tonus artışı olur. Koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, cerrahi bölgenin yakınındaki sürekli spazm cerrahi bölgeden daha fazla ağrıya neden olabilir (27, 28).

Postoperatif Ağrının Psikolojik Yönleri

Sıklıkla basit bir duyu olarak görülmesine rağmen, akut ağrı basit nosiseptif iletinin ötesinde kompleks bir durumdur. Endişe, anksiyete, depresyon ve hastanın daha önceki deneyimleri gibi duygusal olaylarla modüle edilir (29). Major girişimlerin tümü hastaları ölüm olasılığı düşüncesiyle karşılaştırır. Bu korku postoperatif ağrı endişesiyle daha da artar. İzolasyon ve normal sosyal desteklerden yoksun kalma olasılığı ağrıya karşı öğrendiği ailevi ve kültürel yanıtlar, daha önceki ağrı ve acı deneyimlerini içeren psikolojik faktörler postoperatif ağrıya yanıtı arttırabilir veya azaltabilirler (28).

2.2. Postoperatif Analjezi

Ağrı tedavisi, ağrıya neden olan olayın çözülmesi ile sağlanır. Ancak ağrı nedeninin ortadan kalkmasına kadar geçecek sürede ya da neden kaldırılamıyor ise ağrı süresince hastanın ağrı duymaması için girişimlerde bulunulur.

Yakın zamanlara kadar ağrı giderilmesi gerektiğinde ilaç prensibine göre sağlanıyordu. Günümüzde bu yaklaşımın sakıncalarının görülmesi, yeni tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesine neden oldu. Bu yaklaşımların temel hedefi olarak

analjezinin sürekliliğinin sağlanması kabul edildi. Bu amacı gerçekleştirmek için analjezik ya da uygulanan tedavi yönteminin sabit kaynaklarla uygulanması gerektiği ortaya çıktı.

Pratikte uygulama şu şekilde gerçekleştirildi: Hasta uyandığında başlayan, yatana kadar devam eden süre içinde; ilaçlarını belirlenen saat bazında aralıklarla kullanır. Buradaki hedef hastanın ağrısının başlamasına olanak vermeden tedavi sürekliliğini sağlamaktır. Bu sayede; hastada anksiyete oluşmaz, günlük ilaç gereksinimi minimal olur, yan etki ve tolerans görülmesi en aza iner.

Postoperatif analjezi yöntemleri

I. Opioid Uygulanması

- Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- İntravenöz (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
- İntramuskuler enjeksiyon
- Oral (tablet, karışım)
- Subkütan (intermitan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)
- Rektal
- Sublingual
- Oral, transmukozal
- İntranazal
- Transdermal (normal “patch”, iyontoforez “patch”)
- Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon)

II. Nonopioid Uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal, i.v.)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v., intraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)

III. Bölgesel Yöntemler

- Epidural (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)

- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- Kaudal blok

IV. Nonfarmakolojik Yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

V. Psikolojik Yöntemler

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

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramuskuler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından yönetilen kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktarda ilacı hastaya kullanılmakta olan yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını engelleyen ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır. Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir ve hastanın bizzat kendinin kontrolünde olan bu sistemlerin hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir.

HKA’ da Kullanılan Kavramlar: HKA kullanımında öncelikle cihazların iyi tanınması ve kullanılacak pompalardaki tanımların iyi anlaşılması gerekir. HKA

uygulamalarında en sık kullanılan tanımlar;

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

Loading Dose (Yükleme Dozu): “Yükleme dozu,” sistem çalışmaya başladığında hastaların ağrısını azaltmak amacıyla verilen ilk analjezik miktarıdır. Yeterli yüklem dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazı etkin şekilde kullanmasını engeller (30). Ayrıca erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir (31). Dolayısıyla yüklem dozu kullanılmadan önce idame dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK plazmada istenen hedef konsantrasyondur. MEAK spesifik bir değer olmayıp sadece plazma düzeyini temsil eder. Kişiler arasında MEAK düzeyleri beş katına kadar farklı olabilir. MEAK bu kadar değişken olduğu için yüklem dozunu istenilen analjezik etki elde edilene kadar titre etmek gerekebilir. Verilecek yüklem dozu iki veya üç eşit doza bölünerek yeterli analjezi sağlanana kadar 6–10 dakika ara ile tekrarlanabilir.

Demand Dose (Bolus Dozu): HKA dozu ya da idame doz olarak bilinen “bolus doz,” hastanın kendisine belirli aralıklar ile verebildiği ilaç dozu olarak tarif edilir. Cihazın üzerindeki ya da ona bağlı bulunan cihazın dışındaki düğmeye basılarak bolus doz verilir. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli şekilde idame ettirebilmesidir. Bu etkiyi oluşturabilmek için gerekli miktar oldukça kişiseldir. Bolus dozun her hasta için optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yetersiz analjezi, daha fazla verilirse yan etkiler ortaya çıkar.

Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek bolus

oranı (demand delivery) hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici analjezi sağlanamıyorsa bolus dozu %25-50 oranında arttırılabilir. Bu sırada ağrının nedeni de araştırılmalıdır. Benzer şekilde aşırı sedasyon durumu var ise doz %25-50 oranında azaltılmalıdır.

Lockout Time (Kilitli Kalma Süresi): “Lockout time” olarak bilinen bu süre, hastanın devam eden isteklerine HKA cihazının cevap vermediği dönem olarak tarif edilir. Bu sürede daha önceden alınan ilacın etkisi ortadan kalkana kadar yeni ilaç dozunun verilmesi engellenmektedir. Ajanın etkisi hızlı başlıyor ve etkili olduğu kompartmandan çabuk diffüze oluyorsa kilitli kalma süresi kısa tutulmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir.

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

Maintenance Dose (Bazal İnfüzyon): HKA'nin sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyonda analjeziğin plato düzeyine ulaşması uzun zaman almaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasında görülen analjezik gereksinim farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidir. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrıdır. İkinci tip ağrının giderilmesinde basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozlar kullanılır. Amaç, bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

Program Seçimi: Modern HKA sistemlerinin ortak özelliği hastanın kendisine bağlı infüzyon pompası ile bir mikroçip aracılığıyla önceden belirlenmiş doz sınırları ve kilitli kalma süresi içinde etkileşimini sağlamaktır. Hastalar cihaza bağlı aktive edici düğmeye basarak pompayı çalıştırırlar. Her düğmeye basma “analjezik istek” olarak ifade edilmekte, sadece başarılı pompa aktivasyonları “bolus doz” verilmesi ile sonuçlanmaktadır. Bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ veya mikro $\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12-24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır. İyi bir hasta eğitimi ve yeterli bolus doz ile istek ve bolus doz arasındaki oran 1.0’e yaklaşır. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenen bu zaman zarfında yeni bir doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli zaman içinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı 1 veya 4 saat olarak seçilebilir.

Bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süresi birçok HKA sisteminin klinisyen tarafından programlanan fonksiyonlarıdır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı hastaya yaklaşık 30-60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

HKA’ de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Sadece bolus doz, bolus doz + bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon ve bolus doz + kurtarma dozu şeklindedir.

Bu seçeneklerin popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı, hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanma riskidir.

Bolus doz + bazal infüzyon, subterapötik bir plazma konsantrasyonu sağlar. Bazal infüzyon eklenmesinin sağladığı avantaj opioidin plazma düzeyinin çok azalmamasıdır. Böylece hasta uyandığında etkili konsantrasyona yakın plazma düzeyi mevcut olur. Bu durum hem bolus isteğini azaltır, hem de birbirini takip eden isteklerin arasındaki süreyi uzatır.

Diğer bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, bir mikroçip aracılığıyla belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı, hastanın sistemin hızını artırarak doz aşımına uğrayabilmesidir.

Önerilen diğer bir seçenek ise hasta ayarlı infüzyon + bolus sistemidir. Burada da infüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrının artması durumunda daha çabuk olarak yeterli analjezi sağlanabilir. Ancak, hasta ayarlı infüzyon sistemi ile aynı dezavantaja sahiptir.

İntravenöz Analjezik Uygulaması: Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi sağlamak için opioid analjeziklerin küçük boluslar tarzında intravenöz verilmesi sık yapılan bir uygulamadır. Analjeziklerin damar içine verilmesi oral veya kas içi uygulamaya oranla daha hızlı bir şekilde maksimum kan yoğunluğuna ulaşılmasını sağlar. Çünkü emilim süreci ortadan kalkmıştır. Temel yararı analjezinin hızlı gerçekleşmesidir. Ancak, aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalar meydana gelebilir. Plazma analjezik düzeyinin hızla düşmesine bağlı olarak etki süresi kısa olabilir ve bu nedenle sürekli intravenöz infüzyon yöntemi uygulanır. Etkisi hızlı başlayan lipofilik opioidler (fentanil, alfentanil, petidin) morfine tercih edilirler. Her zaman solunum depresyonu riski vardır. Bu nedenle bu teknik sadece çok gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Bolus analjezi gereksinimi doğrultusunda bu teknik de hasta kontrollü analjezi haline getirilmiştir (32).

İntermittant İntramuskuler Enjeksiyon: Orta dereceli veya şiddetli ağrının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar opioidlerdir. İntermitan intramuskuler opioid uygulaması postoperatif analjezinin en sık uygulanan yöntemidir. Hastanın talebine göre uygulanan intramuskuler opioid enjeksiyonu sık yapılan bir uygulamadır. Özel bir donanım gerekmediğinden ucuz ve basit bir yöntemdir. Analjezinin yavaş yavaş oluşması sayesinde aşırı doz uygulamasını izleme şansı vardır. Ancak, bu yaklaşım ile her zaman yeterli analjezi sağlanamayabilir. Analjezinin yeterli olup olmadığı sık kontrol edilmelidir (32).

Oral Uygulama: Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince bağırsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde bu uygulama kullanılmaz. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral opioidlerin biyoyararlanımı

düşüktür. Ancak bu ilaçlar, ayaktan tedavi gören cerrahi hastalarında ve büyük operasyonlardan sonra gastrointestinal işlevlerin düzeldiği ileri dönemde kullanılır (32).

Subkütan Uygulama: Diğer opioid uygulama tekniklerinde olduğu gibi, intermitant veya sürekli subkütan uygulamalarda da en sık kullanılan opioid morfindir. Bu şekilde uygulanan ilaçlar için büyük hacimlerden kaçınmak gerekir. Zira büyük hacimler ile lokal ağrı ortaya çıkabilir (32).

Rektal Uygulama: Genellikle ağrı çeken ve kas içi uygulamaları sevmeyen çocuklarda kullanılır. İlacın emilimi midenin geç boşalmasından, bulantı ve kusmadan etkilenmez. Oral uygulama ile kıyaslandığında bu uygulama ile portal by-pass yapıldığından ilk geçiş metabolizmasının atlanmış olması avantajı vardır. Morfin ve diklofenak, ibuprofen, naproksen gibi NSAİ ilaçlar postoperatif analjezikler olarak başarılı şekilde kullanılmaktadırlar. Hidrojel süpozitivar şeklindeki morfin preparatı ile düzenli plazma yoğunluğuna ulaşmak mümkündür. Hidrojeller biyolojik olarak inaktif ve inerttir. Dehidrate haldeyken etken madde sıkıştırılmıştır. Hidrate edildiğinde şişer ve ilk hacminin 2-4 katına ulaşır. İlacı yavaş yavaş salar. Oral NSAİ ilaçlar dispepsi, gastrik erozyon veya kanamaya yol açabilir. Süpozitivarların kullanımı bu yan etkileri bir miktar azaltabilir. Ancak, gastrik iritasyon sadece lokal bir etki olmadığından ve ilacın plazma yoğunluğu önemli olduğundan riskler tamamen elimine edilemez (32).

Dil Altı Uygulama: Buprenorfin, güçlü bir sentetik agonist-antagonist opioid olup yüksek reseptör afinitesine ve düşük plazma yoğunluklarında uzun süreli etki sağlayan yavaş bir ilaç reseptör kompleksi dissosiasyon sabitine sahiptir. Doz aşımı gelişirse tabletler ağızdan çıkarılır. Kazara yutulduğunda ise, yüksek ilk geçiş metabolizması ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle zehirlenme görülmez. En önemli dezavantajı daha yüksek oranda sedasyon, bulantı, solunum depresyonu yapması ve bu yan etkilerin naloksan ile geri dönmemesidir (32).

Oral Transmukozal Uygulama: Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil, opioid uygulamasının yeni bir şeklidir. Erişkin gönüllülerle yapılan çalışmalarda oral transmukozal fentanil uygulamasının sedasyon ve analjezide doza bağlı artış sağladığı izlenmiştir. Bu fentanil lolipopları çocuklarda premedikasyon için uygundur. Ancak, yüzde kaşıntı ve bulantı gibi yan etki insidansı yüksektir. Yüksek dozlarda solunum depresyonu, şiddetli kaşıntı, bulantı ve kusma

görülür. Opioidleri korkutucu olmayan ve psikolojik olarak çekici gelen bir yolla vermek olumlu görülmektedir (32).

İntranazal Uygulama: İntranazal uygulama, intramuskuler uygulamaya oranla daha az travmatik, rektal uygulamaya oranla daha estetik ve çocuklar tarafından olumlu karşılanır. Butorfanol, fentanil ve sufentanil, orta veya şiddetli ağrıyı tedavi etmek için intranazal olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda premedikasyon için de kullanılmaktadır. İntranazal kokain uzun süre bir ilaç bağımlılığı olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda midazolam, ketamin ve nitrogliserin gibi ilaçlar da intranazal kullanılmaktadır. Etkisi fazla olduğundan küçük dozlarda alınabilen sufentanil, fentanilden daha fazla tercih edilmektedir. Ancak, yüksek dozlar alan çocuklarda ($4.5 \mu\text{g}^{-1}$) intranazal sufentanil uygulaması kusma, solunum kompliansında azalma, kaslarda sertlik ve konvülsiyonlara yol açmıştır ve İntranazal fentanil; sufentanil ve midazolam gibi yanma hissine neden olmaz (32).

Transdermal Uygulama: Cilt dışarıdan uygulanan çeşitli krem ve benzeri ilaçları emerek sistemik etkinin meydana gelmesini sağlar. 800 dalton moleküler ağırlığın altındaki su ve yağda eriyen birçok madde ciltten geçebilir. Transdermal verici sistemlerin çoğu cilde yapıştırılan bir filmde belirli bir oranda ilacın geçmesine dayanır. Transdermal yol ile belirli süre belirli oranda ilaçların verilmesi mümkündür. Fentanil sitrat transdermal yoldan kullanılan tek ajandır. Cilde uyumlu olması, düşük moleküler ağırlığının olması ve yağda eriyebilirliğinin fazla olması transdermal yol için fentanili uygun kılmaktadır (32).

Epidural Uygulama: Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan tüm teknikler arasında kateter ile epidural blok uygulamasından daha üstünü yoktur. Bu yöntem ile göğsün üst bölümünden ayak parmaklarına kadar anestezi sağlanır. Epidural blok, anestezi tekniğinin bir parçasıdır. Postoperatif dönemde de bloğu uzatabilmek için kateter kullanılmaktadır. Lokal anestezikler opioidler veya her iki ilaç kombine olarak kullanılarak mükemmel postoperatif analjezi sağlanır (32).

Nonopioid analjezik uygulaması: Parasetamol, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve metamizol hafif veya orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte, yaygın şekilde kullanılan nonopioid analjeziklerdir (32).

Epidural Analjezi: Epidural bloğun pulmoner işlevleri arttırdığı, alt ekstremitelerdeki kan akımını arttırdığı, tromboembolik komplikasyon riskini azalttığı, cerrahiye verilen nöroendokrin stres yanıtı düzenlediği, miyokardın oksijen gereksinimini azalttığı ve intestinal motiliteyi uyardığına ilişkin ikna edici kanıtlar vardır. Düşük doz lokal anestezi, opioid veya iki ilacın sinerjik etkisinden de faydalanmak için her ikisinden de çok düşük doz kullanılarak yapılan sürekli infüzyon uygulaması, postoperatif ağrı tedavisinde epidural analjeziye duyulan ilgiyi arttırmıştır. Bazı hastalarda epidural opioidler ile ek analjezi büyük önem taşır. Özellikle çok ciddi ağrının atelektazi ve pnömoniye neden olabileceği durumlarda endikedir (32).

Spinal Analjezi: Opioid reseptörlerinin keşfi, ağrı tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Kan ve kan beyin bariyerini geçmeden küçük dozlarda opioidleri subaraknoid veya epidural boşluğa uygulayarak derin ve uzun süreli analjezi sağlanabilmektedir. 1979 yılında klinik uygulamaya dâhil olduklarından beri spinal opioidler, birçok klinikte tek başlarına veya lokal anesteziyle kombine olarak kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışmada spinal opioidlerin sistemik olarak verilen opioidlerden daha az sistemik ve merkezi yan etki yaratarak derin postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir (32).

Periferik Sinir Bloğu: Bupivakain gibi uzun etkili bir lokal anestezi ile brakial pleksus, siyatik veya femoral sinirler gibi periferik bir sinirin bloğu 12 saat süren bir analjezi sağlar. El bileği, ayak bileği ve dirseklerde bu uygulama kolaydır. Fıtık ameliyatlarından sonra ilioinguinal ve iliohipogastrik bloklar, üst batin ve torasik ameliyatlardan sonra interkostal blok gibi uygulamalar da basit ve etkilidir. Genelde vücudun tüm bölgeleri için uygun blokaj teknikleri mevcuttur. Birçok periferik blok için kateter teknikleri geliştirilmiştir. Kateterler brakial pleksusa, femoral sinire, interkostal aralığa yerleştirilebilir (32).

Yara İnfiltrasyonu: Yara infiltrasyonu, yara yeri analjezisi için uygulanan belki de en basit yöntemdir. Ancak, hemen her zaman ihmal edilir. Lokal anesteziğin bir sabit kateter ile rektus kası altına verilerek laparotomi sonrası ağrıyı giderdiği yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir.

Uzun etkili lokal anesteziğin cerrahi yara çevresine infiltrasyonu ve bunu takiben yaraya bir polietilen kateter yerleştirilmesi ile etkin analjezi sağlandığı gösterilmiştir. Lokal anesteziğin yara yerine enjekte edilmesi ile normal doku onarımı

sürecinin etkilenmesinden her zaman korkulmuştur. Ancak, bu endişeyi destekleyecek herhangi bir bilgi yoktur. Bu teknik ile yara iyileşmesi gecikmez, enfeksiyon riski artmaz.

En çok tercih edilen anestezi bupivakaindir. Epinefrin içeren lokal anestezikler, yara iyileşmesini geciktirecekleri yönündeki teorik bilgiler nedeniyle tercih edilmezler (32).

Kaudal Blok: Kaudal anestezi, göbek altındaki cerrahi girişimlerde bölgesel anestezi de ve çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan tekniklerden biridir. Basit, güvenli ve etkili bir blok yöntemidir (30).

Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS): Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) noninvaziv, toksik olmayan, sürekli ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Postoperatif dönemde opioid gereksinimini azalttığına ilişkin bulgular vardır. Ayrıca, postoperatif ileus insidansında azalma ve daha az pulmoner komplikasyon görüldüğü de bildirilmiştir. (32).

Kriyoanaljezi: Sıvı nitrojen ile -60° C'ye soğutulmuş bir kriyoprob, periferik sinire temas ettirilir. Kriyo lezyon civarındaki sinir dokusunu korurken ikinci derecede akson hasarı meydana getirir. Bu sayede sinir dokusu sekel kalmadan iyileşir ve işlevi de geri gelir. Perkütan tekniklerden biri gibi kabul edilse de kriyoanaljezi her zaman direkt gözlem altında bir cerrah tarafından uygulanır. Ana endikasyonu torakotomi sonrası ağrının tedavisidir. Analjezi haftalar veya aylar sürebilir. Uzun süreli anestezi, deri harabiyeti, ve nevralji gibi yan etkiler bildirilmiştir (32).

Postoperatif Ağrı Tedavisinde Psikolojik Yöntemler: Postoperatif ağrı algılanmasını azaltmak için, cerrahiye karşı duyulan endişenin giderilmesi yönünde bir psikolojik tedavi uygulanmamaktadır. Operasyon öncesinde hastaya postoperatif ağrı, opioid kullanımı ve hastanede kalış süresi hakkında bilgi vermenin yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (32).

Birçok hekim tarafından derin soluk alma teknikleri kullanılır. Derin solunum tekniği, alınan nefesi birkaç saniye tutmak ve yavaş bir şekilde tamamen vermek şeklinde uygulanır. Bu teknik otonom sistemi uyarır ve endişeyi azaltır. Kas gevşemesi beraberinde hipnotik teknikler uygulanması da ağrı ve endişeyi azaltabilir. Akut ağrı

tedavisinde hipnoz da etkili bir yoldur. Hastaların hipnoza verdiği yanıt değişik olabilir. Hipnoz, duyarlı hastalarda ağrı algılamasını saatlerce hatta günlerce durdurabilir.

Farmakolojik girişimlere oranla hipnoz geri döndürülebilmesi, ilaç veya cihaz masrafı olmaması, yan etkisi olmaması gibi avantajlar sağlamasına rağmen sık kullanılmamaktadır. Hipnoz zaman alan, bir hipnoz uzmanı gerektiren, eğitime gerek duyulan ve her zaman etki gösteremeyen bir tekniktir. Hastaların eğitilmesi ile etkin tedavi sağlanabilir (32).

2.3. Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi”; 1913 yılında Crile tarafından genel anesteziye regionel anestezinin eklenmesi ile cerrahinin SSS’de neden olabileceği intraoperatif noisepsiyon ve skar gelişimini önleyebileceği bildirildi.

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferik sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir (17). Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall’un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin m.spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (17,33). Bu çalışmalara dayanarak Wall cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileceğini savunmuştur (33).

Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyaranlarla ortaya çıkar. İyi lokalize ve geçicidir. İnce Ad ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrıyı fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

a. Periferik sensitizasyon: Primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır.

b. Santral sensitizasyon: Tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m.spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur.

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Ad ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyon ise Ab liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması ile oluşur.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemtif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna kısaca bakacak olursak: Ad ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin sumasyonu söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli progresif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta, birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın NMDA reseptörlerini, Taşikin'inlerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır (34-36).

Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır.

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanil, meperidin), Lokal anestezipler (lidokain, bupivakain) ve Nonsteroid antiinflatuar (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir (33, 36-40).

2.4. Opioid Analjezikler

Opium: Afyon, Opioid: Afyona benzer, Opiadlar: Doğal ve sentetik maddelerin tamamı olarak adlandırılır. Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuğunun kurutulmuş şeklidir. Tarih boyunca, kanamayı durdurucu, spazm çözücü, afrodizyak, ter söktürücü, ekspektoran, hipnotik, analjezik ve sedatif olarak kullanılmış. Papaver somniferum'un baş kısmının kurutulmuş özsuğu, 20 çeşit alkaloid, %10 morfin içerir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir (41).

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek gösterirler. EOS merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden ve de endojen opioid peptidlerden meydana gelir. EOS ayrıca üreme sistemi, kromaffin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur.

EOS'nin harekete geçişi değişik şekillerde olur. Endojen opioid peptidlerin salınmasıyla, reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun artırılması ile ya da opioid agonistlerin verilmesi ile aktive olabilir. Bu yöntemler içinde en etkili farmakolojik olarak opioid agonistlerinin verilmesidir.

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Belli başlı 5 çeşit opioid reseptörü vardır;

1. Mü reseptörü (μ): İki alt gruba ayrılır. μ_1 supraspinal analjezi, öfori, miyozis, hipertermi, kaşıntı, bulantı, kusma ve konsitipasyondan sorumludur. μ_2 solunum depresyonu, bağımlılık, bradikardiden sorumludur.
2. Kappa reseptörü (κ): Spinal analjezi, sedasyon, myozisten sorumludur.
3. Sigma reseptörü (σ): Psikomotor değişiklikler ve halusinasyonlardan sorumludur.
4. Delta reseptörü (δ): Analjezi, davranış değişiklikleri ve bulantı kusmadan sorumludur.
5. Epsilon reseptörü (ϵ): Analjezi ve disforiden sorumludur.

Opioid reseptörleri

Agonist	Mü (μ)	Kappa (κ)	Delta (δ)
Morfin	Agonist	Agonist	-
Fentanil	Agonist	-	-
Sufentanil	Agonist	Agonist	Agonist
Antagonist			
Nalokson	Antagonist	Antagonist	Antagonist
Naltrekson	Antagonist	Antagonist	Antagonist
Karışık Etkili			
Pentazosin	Antagonist	Agonist	-
Butorfanol	Kısmi agonist	Agonist	-
Nalorfin	Antagonist	Agonist	-
Buprenorfin	Kısmi agonist	Antagonist	-

Analjezik etkinliklerinde 3 mekanizma söz konusudur. Afferent sinir uçlarında yer alan μ reseptörleri aracılığıyla nörotransmitterlerin ve P maddesinin salıverilmesi inhibe edilir, ara nöronlarda ve spinotalamik yoldaki nöronlarda dışarıdan verilen P maddesinin etkileri duraklatılır. Böylece nosiseptif uyarının üst merkezlere gidişi engellenir.

Opioidlerin Sınıflaması:

1. Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri: Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroïn, levorfanol, rasemorfon

2. Yapay opioidler: Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, levo - alfa- asetilmetadol

1. Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler: Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin

2. Antagonistler:

Naloksan, naltreksan

Kimyasal yapı olarak fenantren alkaloidi olan morfin, diğerk tüm opioidlerin etki gücü açısından karşılaştırıldığı prototip opioid agonistidir. Semisentetik moleküller morfin ve kodein molekülünün modifikasyonu ile oluşur. Meperidin, fentanil, alfentanil ve sufentanil morfinin fenantren çekirdeğini taşır. Morfinin yeni deriveleri olan alfentanil ve remifentanil ise daha kısa süreli etkinliğe sahiptirler (42,43).

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Bu ilaçlar ilk geçişte önemli oranda hepatik biyotransformasyona uğradıklarından ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Morfin ve opioidlerin çoğu damar içi uygulandıklarında plazma pik konsantrasyonları daha yüksek olur. Ancak birinci derece kinetiğı söz konusu olduğundan metabolizma ve dağılım daha çabuk olur. Sonuçta plazma düzeyi hızla düşer.

Hepatik klirens hızı, yüksek hepatik ekstraksiyon oranı olan ilaçlar için hepatik kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır (fentanil ve sufentanil). Düşük veya normal hepatik ekstraksiyon oranı olan ilaçlar içinse (alfentanil) hepatik klirens hızı, daha çok hepatik enzim fonksiyonu ve ilaçların proteine bağlanmasına bağlıdır. Sonuçta azalmış hepatik metabolizma uzamış ilaç etkisine neden olabilir. Temel olarak eliminasyonda majör rol böbreğe ait olduğu için renal yetmezlikli hastada birikim olabilir. Meperidinde renal yetmezliği olanlarda nörotoksisite de artış görülür.

Opioidler kanda albümin ve $\alpha 1$ glikoprotein gibi çok değişik proteinlere bağlanmaktadır. Plazma protein düzeyleri düşük olan hastaların ilaç etkisine duyarlılığı artmıştır. Çünkü ilacın serbest fraksiyonu daha fazladır. Etki yerine ulaşan kısım burasıdır.

Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Solunum Sistemi: Beyin sapında solunum merkezlerinin karbondioksit ve hipoksiye duyarlılığını azaltarak solunum depresyonu yapamaları en belirgin özellikleridir. Depresyonun derecesi doz, kişisel özellikler ve çevresel etkenlere bağlıdır. İleri yaş, birlikte alınana alkol, barbitürat veya inhalasyon anesteziği gibi SSS depresyonu yapan maddeler solunum depresyonunu artırır (44). Histamin salınımına bağlı bronkokonstrüksiyona ve yeterli ventilasyonu önleyebilecek göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler (42). Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskırlar (45).

Hemodinamik sistem: Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Genellikle hipotansiyon ve dolantin dışında bradikardi oluşturlar. Meperidin hariç opioidler kardiyak kontraktiletiye deprese etmezler. Bununla birlikte sempatik refleksleri azaltarak kan basıncını azaltabilirler. Meperidin ve morfin bazı kişilerde histamin salınımına neden olarak kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi düşüslere neden olabilir.

Serebral Etkileri: Genellikle serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Yüksek dozlarda EEG de yavaş delta aktivitesi oluşturlar. Özellikle meperidine ile EEG aktivasyonu görülür. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması yüksek oranda bulantı ve kusmadan sorumludur.

Gastrointestinal Sistem: Gastrointestinal sistem SSS dışında, opioidlerin en çok bulunduğu sistemdir. Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Konstipasyona neden olabilir. Hem sistik kanal, hemde Oddi sfinkterinin tonusunu artırarak safra boşalmasını güçleştirir. Naloksan kusma merkezinde opioidlerin etkisini ortadan kaldırırsa bile kemoreseptör trigger zonu etkilemez, gastrik boşalma üzerine opioid etkiyi tamamen ortadan kaldırabilir.

Endokrin Sistem: Cerrahi uyariya stres yanıtı baskırlar.

Sedasyon: Genel anestezikler doza bağılı olarak merkezi sinir sisteminde yaygın depresyon oluştururken opioidler daha selektif davranırlar. Opioidler merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyondan çok, merkezi sinir sistemine gelen afferent uyarıyı bloke eder. Sedasyon doza bağımlıdır ve tüm opioidlerle oluşabilir.

Tekrarlanmış opioid uygulamasından sonra etkinin azalması olan tolerans, öğrenilmiş davranış veya azalmış farmakokinetik ya da farmakodinamik etkilerle oluşur. Akut ağrı için opioidlere bağımlılık nadir görülen bir durumdur. Erken tolerans veya yoksunluk semptom ve bulguları olan disfori, öfke, ilaç arama davranışı, hipotansiyon ve taşikardi görülür (46).

Genitoüriner Sistem: Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır, idrar kesesi tonusu azalır. Bu etkilerini parasempatik blokaj sonucu m. detrusor kasının kasılmasını önleyerek gösterirler. Sonuçta idrar retansiyonuna yol açarlar. Morfin plazma ADH ve renin salgısını artırarak idrar çıkışını azaltır; fentanil, sufentanil ve alfentanilde bu durum gözlenmez. Opioidler periferik ve santral etkileri ile uterus tonusunu azaltırlar ve doğumun başlama süresini uzatırlar.

Myozis: Bütün opioidler pupillalarda konstriksiyona neden olur. Bu etkilerine karşın hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir (47).

İmmün Sistem: Opioid peptidlerin, makrofaj ve lökositler üzerine naloksone duyarlı pek çok etkileri olmasına karşın morfinin immün sisteme bilinen etkileri azdır. Morfin insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Hayvanlarda “natural killer” hücrelerinin sitotoksik etkilerini baskımlarken, implante edilen tümörlerin büyümesini hızlandırır. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır.

Deri: Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salıvermesine bağılı olabilir. Son araştırmalarda kaşıntının nedeni olarak opioidlerin medulla spinalisteki koruyucu refleksleri fasilitasyonu ileri sürülmektedir.

2.5. Fentanil Sitrata

Bir fenilpiperidinin sentetik bir derivativesi olan fentanil güçlü bir opioid agonisttir. Analjezik açıdan morfinden 75-125 kez daha güçlüdür. Etkisi 30-60 sn içinde başlar ve 30 dakika sürer. Morfine göre daha fazla lipid çözünürlüğe sahiptir. Solunum depresyonu yapıcı etkisi doza bağımlıdır ve analjeziden daha uzun süreli olabilir.

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan hızla kan-beyin bariyerini geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır ancak yağ doku ve kas doku gibi inaktif dokularda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu etki fentanilin yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamada inaktif dokular doymuş olacağından etki süresi uzar (48).

Ağrıdan korunmak amacıyla kullanılacağı zaman (ilk nosiseptif uyarıyı bloke ederek ve spinal korda işlenmesini sağlayarak) ağrı ortaya çıktıktan sonraki tedavi edici dozlardan daha düşük dozlarda kullanılır.

Nöroleptanaljezi için intravenöz fentanil, droperidol ile kombine edilir. Plesantayı geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne de geçtiğinden emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yoluyla elimine olur. Doz;

Oral ve transmukozal: 200-400 µg (5-15 µg·kg⁻¹), doz aralığı 4-6 saattir (oral formu çiğnenmemeli, emilmelidir).

İ.v., i.m. : 25-100 µg (0.7-2 µg·kg⁻¹)

Epidural bolus: 50-100 µg (1-2 µg·kg⁻¹)

İnfüzyon : 25-60 µg (0.5 -1 µg·kg·saat⁻¹)

Spinal bolus : 5-20 µg (0.1-0.4 µg·kg⁻¹)

Etkinin başlaması: i.v. 30 saniye içinde, im<8 dakika, epidural / spinal 4-10 dakika, transdermal 12-18 saat oral / transmukozal 5-15 dakikada olur.

Maksimum etki: i.v. 30-60 dakika, i.m. 1-2 saat, epidural / spinal 1-2 saat, transdermal 3 gün, oral / transmukozal 1-2 saattir (49).

2.6. Nonsteroidal Anti Enflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Basamak ilkesine göre analjezikler gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkililiye göre sıralanmıştır. Üç ana grupta toplanırlar. Non-opioidler (NSAİ, antipiretikler), zayıf opioidler (kodein, tramadol) ve kuvvetli opioidler (morfin) (50).

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

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının parenteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. NSAİ'lar, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu olgularda başarı ile uygulanmaktadır. Postoperatif ağrının majör komponenti olan visseral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir. Tüm NSAİ ilaçlar siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostoglandin sentezini engellemektedir.

Non-steroid analjezikler; kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik etkili analjezikler veya prototip aspirin olduğundan aspirine benzer ilaçlar adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına veya diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek kullanılırlar (51).

2.6.a. Lornoksikam

Analjezik, anti-enflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının, yeni non-steroidal anti-enflamatuvar ilacı Lornoksikam'ın, oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farklı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (52).

Lornoksikamın etki şekli, Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (28).

Birinci derece klinik deneylerinden elde edilen veriler lornoksikam'ın; jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavi edilmesinde, opioid analjeziklerden morfin, meperidin ve tramadol kadar etkili olduğunu ve ağız cerrahisinin ardından ağrıların tedavisinde diğer NSAİ ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Lornoksikam ayrıca, osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında, diğer NSAİ ilaçlar kadar etkilidir. Lornoksikam'ın tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır (17).

Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok NSAİ ilaçta olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjeziklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (53,54)

Akut ağrıda lornoksikam: Az sayıda plasebo kontrollü öncül araştırmalar ve diğer karşılaştırmalı klinik araştırmalar, lornoksikamın ağı cerrahisi veya başka bir cerrahi müdahalenin ardından etkili analjezi sağladığını göstermiştir. İntravenöz yoldan verilen lornoksikam (8 mg), petidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol 50 mg kadar etkili olduğu bildirilmiştir (55). Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, ağız yoluyla alınan lornoksikam 8 mg; ağız yoluyla alınan ketolorak 10 mg, ibuprofen 400 mg ve aspirin (asetilsalisilik asit) 650 mg kadar etkilidir (56, 57).

2.7. Parasetamol

Bir Para-Aminofenol türevidir. Asetaminofen, kronik kullanılış halinde bu grup ilaçların en az toksik olanıdır. Asetaminofen aspirininkine yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de onununkine yakın güçtedir. Fakat aspirinden

farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombotik etkinliği zayıftır; kanama süresini değiştirmez. Asetaminofen, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda prostaglandin sentezini inhibe edebilir. Antipiretik ve analjezik etkilerinin, sırasıyla hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Prostaglandin sistemi dışındaki beyin sistemleri de santral analjezik etkisinde rol oynar. Ağız yolundan alındığında asetaminofen, çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar, plazma düzeyi 1/2–1 saat içinde maksimuma erişir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3–4 saat kadar devam eder. Asetaminofenin büyük kısmı karaciğerde glukuronik aside ve sülfatla konjüge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Mutad dozda eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir. Non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir.

Asetaminofen, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asid itrahını etkilemez ve ürikozürük ilaçların etkinliğini azaltmaz.

Asetaminofen suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğundan sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Asetaminofen kronik kullanılış halinde fenasetine oranla daha az toksik gibi gözükmekte ise de akut toksisitesi fenasetininkinden daha ciddidir. Bu ilaç aşırı dozda alındığında, öldürücü akut karaciğer nekrozu yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2–3 gün sonra ortaya çıkmaya başlarlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir defada 10 g veya daha yüksek miktarlarda vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir defada 20 g. üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5–8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. Tedavisi için destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutation ve sistein düzeyini yükselten sulfidril

grubu donörü (glutation prekürsörü) ilaçlar (N-asetilsistein, L-metionin ve sisteamin gibi) uygulanır. N-asetilsistein, asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır (53).

3. MATERYAL ve METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ve aydınlatılmış onamları alınan, ASA I-II, 18-70 yaş arası, genel anestezi altında elektif batın cerrahisi planlanan 120 olgu çalışmaya dahil edildi. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve psikoz gibi ek yandaş hastalığı olan, son 24 saat içinde antiemetik, antihistaminik, analjezik veya kortikosteroid kullanım öyküsü olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Randomize, prospektif ve çift kör olarak planlanan çalışmada hastalar rastgele zarf yöntemi ile 30'ar kişilik 4 gruba ayrıldı: Grup Fentanil (GF, n=30), Grup Parasetamol (GP, n=30), Grup NSAİ (GN, n=30) ve Grup Parasetamol ve NSAİ (GPN, n=30). Tüm hastalara operasyon öncesi VAS (Vizüel Analog Skala) skoru ve HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) cihazının kullanımı ile ilgili eğitim verildi. Hangi çalışma grubuna dahil edildikleri bildirilmeyen hastaların cinsiyet, yaş ve ağırlıkları ameliyat öncesi kaydedildi. Hastalar ameliyat öncesi 8 saat aç bırakıldı. Hastalar ameliyat odasında elektrokardiyografi (EKG), parmak ucu oksijen saturasyonu (sPO₂) ve noninvaziv arter basıncı ile monitorize edildi. El sırtından veya antekubital bölgeden venöz damar yolu açıldı. Anestezi standardize edilerek bütün hastalara aynı anestezi uygulaması yapıldı. Anestezi indüksiyonu 10 L dk⁻¹ %100 oksijen ile 3 dakika preoksijenasyon sonrası 2 mg·kg⁻¹ propofol (Propofol %2 Fresius®, Fresenius Kabi, Sweden) ile sağlandı. Anestezi idamesi %45 O₂, %65 N₂O ve %1-1.5 sevofluran (Sevofluran likid®, Abbott, U.K) ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon için 0.6 mg·kg⁻¹ rokuronyum bromür (Esmeron® 50 mg, Organon, Hollanda) ve idame için 0.1 mg·kg⁻¹ rokuronyum bromür gerektiğinde uygulandı. Hiçbir olguya preoperatif ve intraoperatif opioid verilmedi. Operasyon bitiminde kas gevşeticinin antagonizması için 1.5 mg neostigmin (Neostigmin ampul, Adeka, Samsun, Türkiye) ve 0.5 mg atropin (Atropin Sülfat ampul, Galen, İstanbul, Türkiye) yapıldı. Ekstübasyon sonrası 1 saat derlenme odasında tutulan hastalar, 1 saat sonunda servislerindeki yataklarına gönderildi.

Bütün gruptaki hastalara postoperatif fentanil kullanılarak aynı HKA protokolü uygulandı; yükleme dozu 1.5 µg·kg⁻¹ fentanil, bolus dozu 25 µg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatlik limit 400 µg. operasyondan hemen sonra derlenme odasında HKA

cihazı (Abbott Pain Management Provider, North Chicago, IL) (Resim 1) ile fentanil başlandı. Grup F'deki hastalara Hasta Kontrollü analjezi (fentanil) yöntemine ilave olarak ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere plesabo olarak 6 saatte bir 100 ml iv %0.9 NaCl verildi. Grup N'deki hastalara HKA yöntemine ilave olarak entübasyondan yaklaşık 30 dakika önce bitmek üzere toplam bir defa iv 8 mg lornoksikam (Xefo®; 8mg/2ml Nycomed Pharma AS, Roskilde, Denmark) ilave edildi. Grup P'deki hastalara HKA yöntemine ilave olarak ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere 6 saatte bir toplam dört defa iv 1 g parasetamol (Perfalgan®, Bristol-Myers Squibb, France) verildi. Grup PN'deki hastalara HKA yöntemine ilave olarak entübasyondan yaklaşık 30 dakika önce bitmek üzere bir defa iv 8 mg lornoksikam, ve ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere 6 saatte bir toplam dört defa iv 1 g parasetamol verildi. Parasetamol uygulaması infüzyon şeklinde 15 dakika içinde yapıldı.

Hasta grubundan habersiz en az 3 yılını bitirmiş Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı asistanı tarafından bütün hastaların postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS skoru, kan basıncı ve kalp hızı, sedasyon skoru, bulantı-kusma skoru ve hasta memnuniyeti skalası kaydedildi. Yan etkiler (kaşıntı, bulantı-kusma, sedasyon, solunum depresyonu) ve toplam fentanil kullanım dozu kaydedildi.

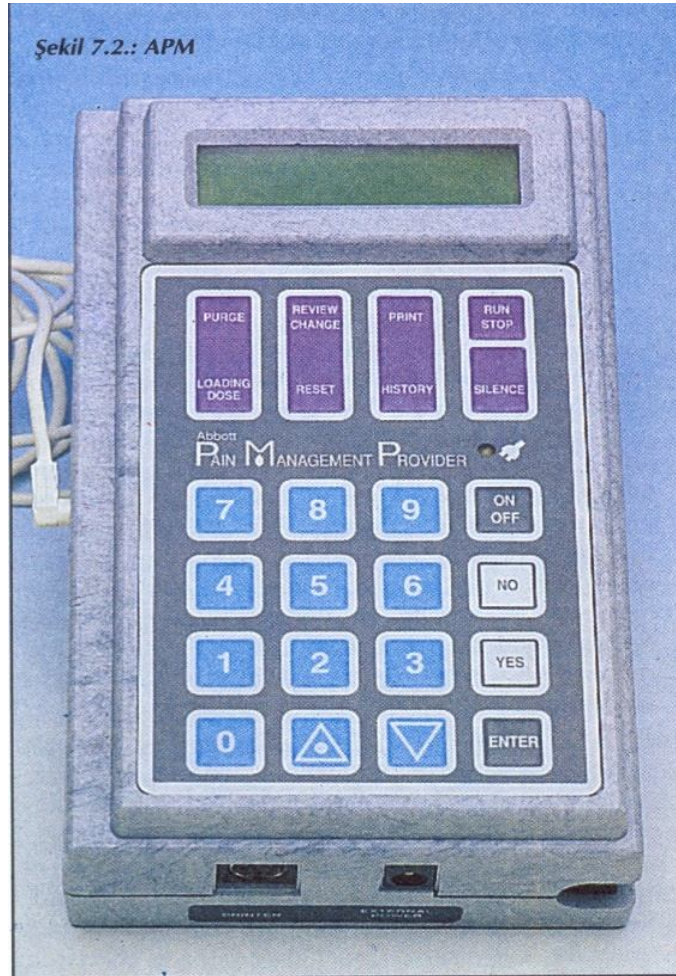
Ağrı şiddeti, skoru 10 cm uzunluğunda derecelendirilmemiş horizontal bir çizgi üzerinde, sol ucunda “ağrı yok” ve sağ ucunda ise “düşünülebilen en kötü ağrı” yazılı Vizüel analog skala ile değerlendirildi (Resim 2).

Sedasyon 4 noktalı skala ile değerlendirildi; 1=uyanık, gözler açık, 2=uykulu, verbal uyarı ile kolayca uyandırılabilir, 3=uykulu, uyandırılması zor, 4=Uykulu, sarsmakla uyandırılmaz (49).

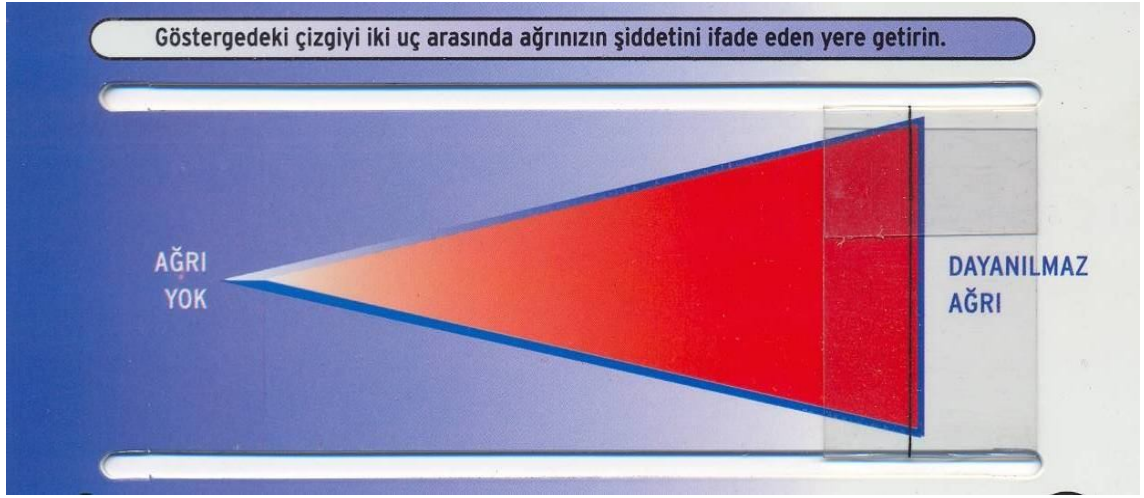
Bulantı ve kusma 4 noktalı skala ile değerlendirildi. 0=Bulantı ve kusma yok, 1=Bulantı, 2=Öğürme, 3=Kusma. 30 dakika içinde birden fazla kusması veya öğürmesi olan hastalara 10 mg metoklopramid (Metpamid ampul, Yeni, İstanbul) yapıldı.

Hasta memnuniyeti 4 noktalı skala ile değerlendirildi (1=hiç hoşnut değil, 2=orta derecede hoşnutsuz, 3=memnun ve 4=tamamıyla memnun).

İstatistiksel inceleme; Sonuçlar SSPS 15.0 istatistik programı ile analiz edildi. Gruplar arası yaş, kilo, VAS, fentanil tüketimi, sedasyon skoru, yan etki insidansı, hasta memnuniyeti değerlerinin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi, grupların saatlik değerlerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Bu çalışmamızda preemptif parasetamol, NSAİ ve her iki ilacın kombinasyonu kullanıldı ve 24 saat sonunda fentanil dozunun azaltılması primer amaç olarak kabul edildi. Primer amaç için gerekli olan hasta sayısı power analiz kullanılarak belirlendi. Fentanil dozunu preemptif ilaç kullanarak %25 azaltmak için Power ($1 - \beta$) %80 ve $\alpha = 0.05$ kullanıldığında her grup için gerekli hasta sayısı en az 24 olarak belirlendi. Benferroni düzeltilmesi yapıldı. 4 grup olduğu için $\alpha = 0.013$ olarak değerlendirildi.



Resim 1. Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı



Resim 2. Visüel Analog Skalası (VAS) ın 2 yüzü

5. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Kadın Doğum Klinikleri tarafından elektif şartlarda batin operasyonu planlanan 120 olgu çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, operasyon süresi, bolus fentanil kullanımı bakımından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo I). Gruplar arasında postoperatif 2., 4., 8., 12., ve 24. saatlerde elde edilen noninvaziv arter basıncı, nabız ve oksijen saturasyonu açısından farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Hiçbir grupta solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon gibi bir komplikasyon görülmedi.

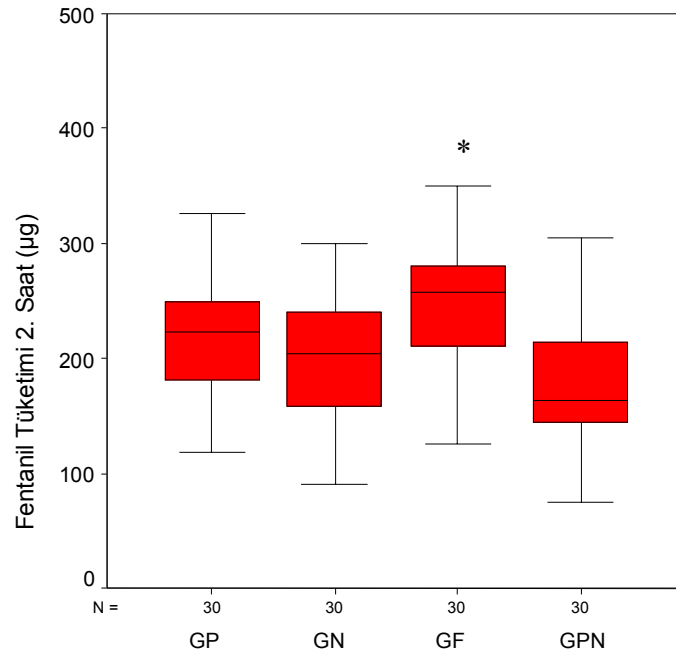
Tablo 1. Demografik bulgular ve operasyon süreleri*

	GP (n=30)	GN (n=30)	GPN (n=30)	GF (n=30)	Anlamlılık p
Cinsiyet (K/E)	19/11	22/8	17/13	19/11	0.613
Yaş (yıl)	48.86 ± 11.28	47.33 ± 14.78	51.30 ± 12.90	50.20 ± 12.40	0.664
Vücut ağırlığı (kg)	68.23 ± 14.84	67.16 ± 13.20	70.33 ± 12.42	73.40 ± 14.83	0.322
Operasyon süresi (dk)	145.66 ± 40.69	143.50 ± 34.16	162.33 ± 51.17	166.00 ± 48.59	0.106
Bolus	104.66 ± 19.87	101.13 ± 19.20	105.33 ± 18.68	109.40 ± 20.83	0.448

*Veriler ort ± SD

Hastaların 2, 4, 8, 12. ve 24. saatlerde tükettikleri toplam fentanil dozları şekil 1a, 1b, 1c, 1d ve 1e’ de gösterilmiştir. Buna göre Grup F’de 2, 4, 8, 12. ve 24. saatlerde tüketilen toplam fentanil dozları diğer gruplarda tüketilen fentanil dozlarından anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$).

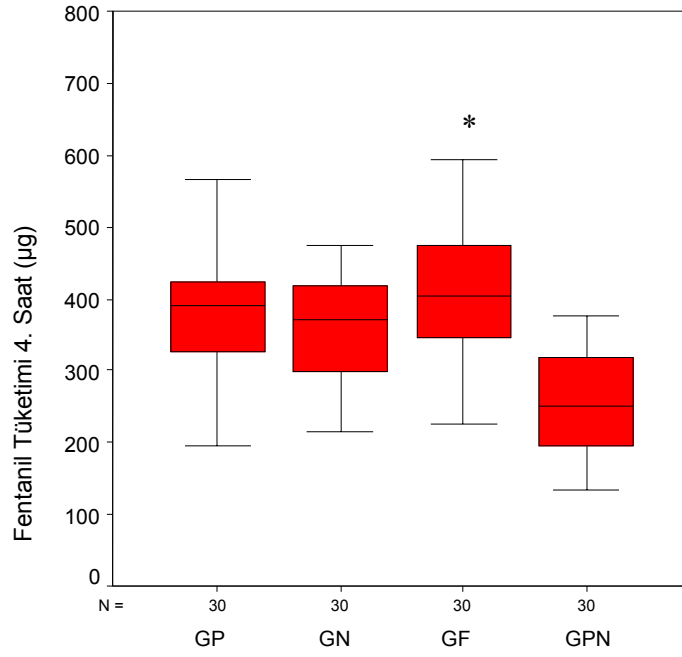
3. Saatte fentanil tüketimi Grup F’de, Grup N ve Grup PN den istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.012$). Grup F ile Grup P arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.013$). (Şekil 1a)



Şekil 1a. İkinci saatte grupların toplam fentanil tüketimi.

*Grup F, Grup N ve Grup PN’den anlamlı ($p=0.004$, $p=0.012$).

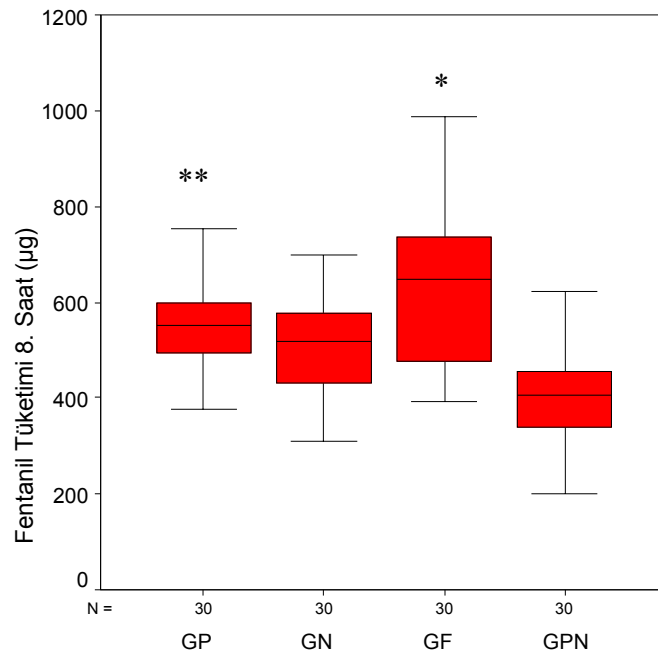
4. Saatte fentanil tüketimi Grup F’de, Grup PN’den istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.013$) (Şekil 1b).



Şekil 1b. Dördüncü saatte grupların toplam fentanil tüketimi.

* Grup F, Grup PN’den olarak anlamlı ($p=0.001$).

8. Saatte Grup F'deki fentanil tüketimi Grup N ve Grup PN'den istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.001$). Grup P'deki fentanil tüketimi Grup PN'den istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.002$). Grup F ile Grup P arasında fentanil tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.013$) (Şekil 1c).

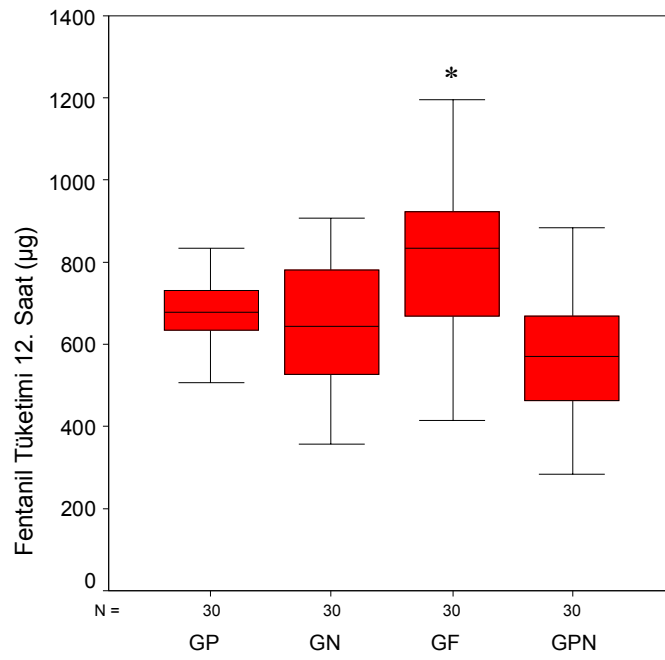


Şekil 1c. Sekizinci saatte grupların toplam fentanil tüketimi.

* Grup F, Grup N ve Grup PN'den anlamlı ($p=0.009$, $p=0.001$).

** Grup P, Grup PN'den anlamlı ($p=0.002$).

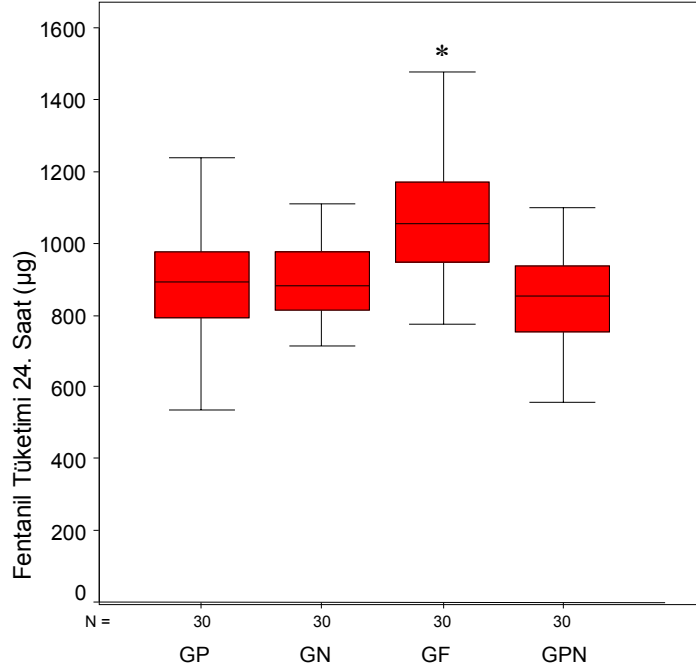
12. Saatte Grup F'deki fentanil tüketimi Grup N ve Grup PN 'den istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.004$, $p= 0.001$). Grup F ile Grup P arasında fentanil tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.013$) (Şekil 1d).



Şekil 1d. Onikinci saatte grupların toplam fentanil tüketimi.

*Grup F, Grup N ve Grup PN'den anlamlı ($p=0.004$, $p= 0.001$).

24.Saatte Grup F'deki fentanil tüketimi diğer üç gruptan istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.013$) (Şekil 1e).



Şekil 1e. Yirmidördüncü saatte grupların toplam fentanil tüketimi.

* Grup F diğer gruplardan anlamlı ($p=0.001$).

Grup F 'de tüketilen fentanil miktarı 2., 8. ve 12. saatte Grup N ve Grup PN' den (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.001$, $p=0.001$), 24. saatte Grup P, Grup N ve Grup PN'den istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). 4.saatteki fentanil tüketimi Grup PN'de, Grup F ve Grup P'den istatistiksel olarak düşük bulundu ($p=0.001$) (Tablo2).

Tablo 2. Gruplar arası Fentanil tüketimi

Zaman	Grup P (n=30)	Grup N (n=30)	Grup PN (n=30)	Grup F (n=30)	Anlamlılık p
2. saat	220,46± 48,11	200,30± 54,09	192,16± 82,57	246,93± 53,97 ^{&}	0,004
4. saat	372,76± 108,09	344,30± 85,71	293,50± 145,91 ⁺	408,60± 90,34	0,001
8. saat	548,60± 126,18	507,70± 141,26	416,16± 146,15	625,60± 147,07 ^{&}	0,001
12. saat	695,56± 130,45	658,16± 205,11	578,16± 151,34	811,00± 182,47 ^{&}	0,001
24. saat	894,40± 172,34	858,06± 192,88	845,16± 133,80	1070,46± 171,77 ^{**}	0,001

ort ± SD[&] Grup F ile Grup N ve Grup PN,⁺ Grup PN ile Grup F ve Grup P,^{**} Grup F ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

Gruplar arasında 2.saat VAS skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.042). 4., 8., 12. ve 24. saatlerde ise Grup F’de VAS skorları istatistiksel olarak diğer üç gruba göre daha yüksekti (sırasıyla; p=0.003, p=0.015, p=0.001, p=0.001) (Tablo3).

Tablo 3. Gruplar arası VAS Skorları

Zaman	Grup P (n=30)	Grup N (n=30)	Grup PN (n=30)	Grup F (n=30)	Anlamlılık p
2. Saat	4,86 ±1,16	4,66±1.62	4,63±1,09	4,96±1,07	0,042
4. saat	4,30±0.98	4,00± 1.08	3,76 ±0.81	4,70 ±1.05 ^{**}	0,003
8. saat	3,46±1,25	3,66±1,25	3,36±0,96	4,20±0,84 ^{**}	0,015
12. saat	3,30±1,14	3,26±1,01	2,80±0,71	4,06±0,63 ^{**}	0,001
24. saat	2,90±0,95	2,90±0,92	2,43±0,67	3,66±0,92 ^{**}	0,001

ort ± SD ^{**} Grup F ile diğer gruplar istatistiksel olarak anlamlı farklı.

Postoperatif 2, 4, 8, 12, 24. saatte gruplar arasında bulantı ve kusma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.821$, $p=0.813$, $p=0.976$, $p=0.151$, $p=0.172$) (Tablo 4a,4b,4c,4d,4e).

Tablo 4a. Postoperatif 2.saatte bulantı kusma skoru*

Bulantı- kusma skoru 2. saatte	Grup P (n=30)		GrupN (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
0	25	(83.3)	24	(80)	27	(90)	25	(83.3)
1	2	(6.7)	5	(16.7)	2	(6.7)	2	(6.7)
2	2	(6.7)	0		0		1	(3.3)
3	1	(3.3)	1	(3.3)	1	(3.3)	2	(6.7)

$n=$ hasta sayısı (%). * $p=0.821$.

Tablo 4b. Postoperatif 4.saatte bulantı kusma skoru*

Bulantı- kusma skoru 4. saatte	Grup P (n=30)		GrupN (n=30)		GrupPN (n=30)		GrupF (n=30)	
0	23	(76.7)	24	(80)	24	(80)	24	(80)
1	4	(13.3)	5	(16.7)	2	(6.7)	3	(10)
2	1	(3.3)	0		1	(3.3)	0	
3	1	(3.3)	0		0		3	(10)

$n=$ hasta sayısı (%) * $p=0.813$.

Tablo 4c. Postoperatif 8.saatte bulantı kusma skoru*

Bulantı- kusma skoru 8. saatte	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
0	24	(80.0)	25	(83.3)	24	(80.0)	27	(90)
1	5	(16.7)	4	(13.3)	6	(20.0)	2	(6.7)
2	0		0		0		0	
3	1	(3.3)	1	(3.3)	0		1	(3.3)

$n=$ hasta sayısı (%) * $p=0.976$

Tablo 4d. Postoperatif 12.saatte bulantı kusma skoru*

Bulantı- kusma skoru 12. saatte	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
0	24	(80)	27	(90)	27	(90)	23	(76.7)
1	4	(13.3)	3	(10)	2	(6.7)	6	(20)
2	0		0		1	(3.3)	0	
3	2	(6.7)	0		1	(3.3)	1	(3.3)

*n= hasta sayısı (%). * p=0.151.*

Tablo 4e. Postoperatif 24.saatte bulantı kusma skoru

Bulantı- kusma skoru 24. saatte	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
0	25	(83.3)	29	(96.7)	25	(83.3)	26	(86.7)
1	3	(10)	1	(3.3)	2	(6.7)	4	(13.3)
2	0		0		0		0	
3	2	(6.7)	0		3	(10)	0	

*n= hasta sayısı (%). * p= 0.172.*

Gruplar arasında 2, 4, 8, 12, 24. saatte sedasyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0.091$, $p=0.20$, $p=0.454$, $p=0.884$, $p=0.396$) (Tablo 5a,5b,5c,5d,5e). Sadece Grup PN'daki 1 hastada 2.saatte sedasyon skoru 3 olarak değerlendirildi. 4. saatte hiçbir hastada sedasyon skoru 3 olmazken, 12. saatte hiçbir hastada sedasyon skoru 3 veya 4 olmadı. 8. saatte Grup P'de 6, Grup N'de 2, Grup PN'da 4 ve Grup F'de 3 hastada sedasyon skoru 2 olarak değerlendirildi.

Tablo 5a. Grupların 2. saatte sedasyon skoru*

Sedasyon skoru 2. saat	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
1	23	(76.7)	17	(56.7)	14	(46.7)	22	(73.3)
2	7	(23.3)	13	(43.3)	16	(53.3)	7	(23.3)
3	0		0		0		1	(3.3)

n=hasta sayısı (%). *p= 0.091.

Tablo 5b. Grupların 4. saatte sedasyon skoru*

Sedasyon skoru 4. saat	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
1	25	(83.3)	28	(93.3)	26	(86.7)	22	(73.3)
2	5	(16.7)	2	(6.7)	4	(13.3)	8	(6.7)

n= hasta sayısı(%). *p= 0.20.

Tablo 5c. Grupların 8. saatte sedasyon skoru

Sedasyon skoru 8. saat	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
1	24	(80)	28	(93.3)	27	(90)	26	(86.7)
2	6	(20)	2	(6.7)	3	(10)	4	(13.3)

n= hasta sayısı (%) *p= 0.454.

Tablo 5d. Grupların 12. saatte sedasyon skoru*

Sedasyon skoru 12. saat	Grup P (n=30)		GrupN (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
1	16	(53.3)	15	(50)	17	(56.7)	18	(60)
2	14	(46.7)	15	(50)	13	(43.3)	12	(40)

n=hasta sayısı (%). *p= 0.884.

Tablo 5e. Grupların 24 saatte sedasyon skoru*

Sedasyon skoru 24. saat	Grup P (n=30)		Grup N (n=30)		Grup PN (n=30)		Grup F (n=30)	
1	30	(100)	30	(100)	29	(96.7)	30	(100)
2	0		0		1	(3.3)	0	

n= hasta sayısı (%). *p= 0.396.

Gruplar arasında hasta memnuniyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.098) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların hasta memnuniyeti insidansı*

Hasta memnuniyeti	Grup P (n=30)	Grup N (n=30)	Grup PN (n=30)	Grup F (n=30)
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	5 (16.7)	0	0	3 (10)
4	25 (83.3)	30 (100)	30 (100)	27 (90)

n= hasta sayısı (%) (Hasta memnuniyeti skoru: 1 = Hiç hoşnut değil, 2 = Orta şiddette hoşnutsuz, 3 = Önemli derecede memnun, 4 = Tamamıyla memnun). *p = 0.098

Gruplar arasında 2. saatte (p=0.396), 4. saatte (p=0.103), 8. saatte (p=0.544), 12. saatte (p=0.659) ve 24. saatte (p=0.935) kaşıntı yönüyle farklılık saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Akut ağrı cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır. Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi; tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanelerde kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastanelere geri dönmesine, yaşam kalitelerinin azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir. Yanlış ağrı tedavisi; solunumun baskılanması, santral sinir sisteminin hasarı, sedasyon, dolaşımın baskılanması, bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, uyku bozukluğu ve barsak fonksiyonlarının bozulması gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir (58).

Multimodal analjezi opioidlerle ilgili yan etkilerin insidansını azaltan bir teknik olarak kullanıma sunulmuştur. Farklı analjeziklerle additif veya sinerjik etkiler oluşturarak yeterli analjezi sağlanabilir (59). Bu yöntemle yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler azaltılırken, her bir ajanın analjezik etkisinden en üst düzeyde yararlanılır. Multimodal yaklaşım santral sinir sistemine iletilen çok sayıda nosiseptif iletiyi farmakolojik açıdan farklı çok sayıda mekanizmayı kullanarak durdurmayı amaçlar. Kullanılan ilaçların dozları azaldığı için yan etkileri düşer; ağrı skorlarında azalma, opioid tüketiminde azalma, PONV skorunda düşme, hastanede kalış süresinde kısalma sağlanır (60). Günümüzde Amerikan Anesteziyologlar Topluluğu (ASA) Akut Ağrı Yönetimi Görev Gücü ve Sağlık Bakım Araştırmaları ve Kalitesi Ajansı akut ağrı tedavisi için multimodal analjezi tekniklerinin kullanılmasını savunmaktadır (61). Akut ağrıyı azaltmayı amaçlayan multimodal analjezi stratejileri sadece hastalar için bir konfor sağlamaz, aynı zamanda sağlık bakım masraflarını da azaltmayı içine alan daha iyi bir postoperatif bakım sağlar (62).

Preemptif analjezide amaç: ağrılı uyarana karşı oluşacak periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek ağrının algılanmasını engellemektir. Santral sensitizasyonun başlama, devam ve yeniden başlama aşamalarını bloke edebilen yöntem ve ilaçlar ile, preemptif analjezi başarılı bir yöntem olabilecektir. Preemptif analjezide operasyon öncesi ağrının oluşumunu engellemek için uygun ilaçların, uygun zamanda, uygun dozda, uygun süre ile verilmesi gereklidir. Postoperatif ağrının tedavisinde opioidlerin

kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla birlikte, kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler gözlenebilir ve bu sebepten dolayı yetersiz ağrı kontrolü ile karşılaşılabilir. Bu nedenle opioidlere eklenen analjezik ilaçlarla postoperatif ağrının ortadan kaldırılması günümüz analjezi yaklaşımının bir parçasıdır.

Aydoğan ve ark.'ları major ortopedik cerrahi uygulanacak 120 olguda yaptıkları çalışmada; Birinci gruba yalnızca postoperatif HKA ile i.v meperidin, ikinci gruba ilk dozu ameliyat bitiminden 30 dk önce olmak üzere 6 saatte bir i.v 1 gr parasetamol infüzyonu, son gruba da preemptif olarak anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 1 g i.v parasetamol infüzyonu yapılmış ve bu doz 6 saatte bir tekrarlanmıştır (63). Postoperatif analjezi için tüm gruplara meperidinle hasta kontrollü analjezi uygulanmıştır. Kontrol grubunda, diğer iki gruba kıyasla ameliyat sonrası 60. dakikada sistolik arter basıncı, ameliyat sonrası 30 ve 60. dakikada diyastolik arter basıncı ve entübasyon sonrası 15. dakikada kalp atım hızı daha yüksek olduğu saptanmıştır. İntravenöz parasetamol uygulamasının anestezi indüksiyonunda hemodinamik yan etkilere yol açmayan güvenli ve etkili bir yöntem olduğu ancak preemptif olarak kullanılmasının etkinliği olmadığı bildirilmiştir. Cattabriga ve ark.'larının 113 kardiyak cerrahi geçiren olgu ile yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; 1. gruba tramadol, 2. gruba tramadola ek olarak 6 saatte bir i.v 1 g parasetamol verilmiştir (64). Parasetamol eklenen grupta 12., 18. ve 24. saatlerde VAS skoru ve HKA ile morfin kullanımının azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Remy C.ve ark.'ları tarafından, yedi adet prospektif, randomize, kontrollü çalışmanın incelendiği metaanalizde HKA ile morfin uygulanan ve morfine ek olarak oral veya i.v parasetamol grubu bir ilaç olan acetaminofen verilen bir çalışmada; acetaminofen eklenmesi ile 24 saatlik morfin tüketiminin ortalama %20 oranında azaldığı, bulantı, kusma, kaşıntı insidansının değişmediği, sedasyon skorlarının %18 azaldığı, VAS skoru ve hasta memnuniyetinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (65). Parasetamol kullanımının postoperatif dönemde opioid yan etkileri, opioid tüketimi ve hasta memnuniyetleri üzerine yapılan daha önceki çalışmalar ve metaanalizler de parasetamolün opioid kullanımını azalttığı ancak opioidlere bağlı yan etki insidansını etkilemediği gözlenmiştir (66, 67). Yaptığımız çalışmada benzer şekilde preemptif olarak verilen parasetamolün 24 saatlik toplam tüketilen morfin düzeyini düşürdüğünü ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Yine benzer şekilde yan

etkiler bakımından preemptif olarak uyguladığımız parasetamolün kontrol grubuna göre anlamlı fark teşkil etmediğini belirledik.

Antinosiseptif tedavi ile daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması

preemptif analjezinin delili sayılmıştır (36). Karaaslan ve ark.'ları total abdominal histerektomi geçiren 54 olguda, non-steroidal antienflamatuar bir ilaç olan selekoksibin preemptif analjezik etkinliğini araştırmışlar (68). Preemptif amaçlı olarak 1.gruba 100 mg, 2.gruba 200 mg selekoksib operayondan 1 saat önce oral olarak verilip, postoperatif analjezi için HKA ile morfin uygulanmıştır. 1.ve 2.gruplar arasında morfin tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmayıp, kontrol grubunda morfin tüketiminin diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve 100 mg Selekoksibin de preemptif analjezi için etkili bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır. Tolu ve ark.'larının jinekolojik operasyon geçiren 48 hastayı randomize olarak iki gruba ayırdıkları çalışmada; Birinci gruba preoperatif epidural katater yerleştirip postoperatif analjezi için morfinli hasta kontrollü analjezi, diğer gruba preemptif amaçlı olarak oral 8 mg lornoksikam verdikten sonra preoperatif epidural katater yerleştirip postoperatif analjezi için morfinli HKA uygulamışlardır (69). Preemptif lornoksikam uygulanan grubun plasebo grubuna oranla daha geç analjezik ihtiyacı olduğu, lornoksikam grubunda 24 saatte toplam morfin tüketimi miktarının daha düşük olduğu, yan etkiler ve cerrahi travmanın oluşturduğu stress ile ilişkili olarak gruplar arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Karaman Y ve ark.'larının major abdominal cerrahi geçirecek 60 olguyu randomize olarak üç gruba ayırdıkları çalışmada: Birinci gruba insizyondan 20 dakika önce 8 mg i.v lornoksikam ve insizyon kapatılmasından sonra i.v salin, 2.gruba insizyondan 20 dak önce i.v salin ve insizyon kapatılmasından sonra 8 mg i.v lornoksikam, 3.gruba insizyondan 5 dakika önce ve insizyon kapatılmasından sonra i.v saline uygulanmıştır (70). Preemptif olarak uygulanan i.v lornoksikamın diğer iki gruba göre postoperatif analjezi kalitesini artırdığı, VAS skorlarını ve tüketilen tramadol miktarını azalttığı ve gruplar arasında bulantı-kusma açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Lornoksikamın preemptif etkinliğinin incelendiği diğer bir çalışmada; Işık B. ve ark.'larının 60 olgulu lomber disk cerrahisinde preemptif olarak uyguladıkları 8 ve 16 mg lornoksikamın postoperatif 24 saat boyunca tüketilen petidin hiroklorür miktarını plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı, iki doz lornoksikam arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (71).

VAS skorları değerlendirmesinde ise 2. ve 4. saatlerde gruplar arasında fark bulunmazken, 6. ve 24. saatlerde kontrol grubunda VAS skorları diğer iki gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bulantı kusma oranları karşılaştırıldığında; bulantı kusmanın plasebo grubunda %20, 8 mg lornoksikam kullanılan grupta %35, 16 mg lornoksikam kullanılan grupta %60 olduğu saptanmış ve kontrol grubu ile 16mg lornoksikam kullanılan grup arasındaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde preemptif 8 mg lornoksikam uygulanan grupta 2., 8., 12. ve 24. saatlerde fentanil tüketimi kontrol grubumuza göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. VAS skorlarında 2. saatte anlamlı bir değişiklik olmazken 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS skorları kontrol grubumuza göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bulantı kusma oranını preemptif lornoksikam uygulanan grupta 2.saatte %6, 4.saatte %5, 8.saatte %5, 12.saatte %3 ve 24.saatte %1 idi ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif bulantı kusma etyolojisinde anestezi gazların atık etkisi, cerrahi prosedürler gibi nedenler başta olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır. Bununla birlikte opioidler postoperatif bulantı kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasada, erken postoperatif dönemde lornoksikam uygulanan hastalarda fentanil grubuna göre daha yüksek bulantı kusmanın olması Non-steroid antienflamatuvar ilaçların en sık gastrointestinal sistemle ilgili olan yan etkilerinden olabileceği, geç postoperatif dönemde kontrol grubunda artan bulantı kusmanın kümülatif olarak artan opioid dozuna bağlı olabileceğini düşündük.

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar özelliklerinden dolayı operasyon geçirmiş hastalarda diğer analjezik ilaçlara göre ek avantajlar sağlamaktadırlar. Lornoksikam, etki başlangıcının hızlı ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle tercih edilen bir NSAİ ilaç olmuştur. Trampitsch E. ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada jinekolojik operasyon geçirecek 66 hasta 3 gruba ayrılmış, 1. gruba operasyondan önce ve 8 saatte bir 8 mg i.v lornoksikam, 2. gruba operasyon bitmeden önce ve 8 saatte bir 8 mg iv lornoksikam, 3. gruba operasyondan önce ve operasyon bitmeden plasebo uygulanmıştır (72). VAS skoru Grup 1 ve Grup 2 de plasebo uygulanan gruptan, morfin tüketimi ise Grup 1 de diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Sonuç olarak jinekolojik operasyonlarda preempitif olarak uygulanan lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiği ve opioid

tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Şencan ve ark.'ları abdominal histerektomi uygulanan 80 olguda preemtif amaçlı 8 mg lornoksikam ve 100 mg tramadol uyguladıkları çalışmada; Her iki grup arasında sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve VAS skorları açısından anlamlı bir fark bulunmadığı, ilk analjezik gereksinim zamanı ve toplam analjezik talepleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmediği bildirilmiştir (73). Araştırmada jinekolojik operasyon sonrası oluşan ağrının tedavisinde preemtif olarak uygulanan lornoksikam ile tramadol eşdeğer bulunmuştur. Bizde çalışmamızda 8 mg lornoksikamın, cerrahi sonrası tüketilen opioid miktarını azalttığı, orta ve şiddetli ağrı yönetiminde opioidlerle kullanımının etkili bir analjezi sağladığı kanaatine vardık.

Pelit ve ark.'larının ağırlıkları 25-30 mg arasında değişen toplam 70 fare ile yaptıkları çalışmada; Tramadol (2.5-5-10 mg/kg), parasetamol (25-50-75mg/kg) ve lornoksikam (0.65-1.3-2.6mg/kg) cerrahi uyarıdan 15 dakika önce serum fizyolojik ile sulandırılıp herbir ilacın 3 farklı dozu eşit hacimde intraperitoneal olarak uygulanmıştır (74). Tüm farelere 0.2 ml %3'lük asetik asit intraperitoneal verilerek cerrahi ağrı modeli oluşturulup, asetik asit enjeksiyonundan 5 dak sonra farelerin kıvrınma refleksi (wrigthing) 10 dakikalık periyotlarla sayısal olarak not edilmiştir. Abdominal kontraksiyonu takip eden extremitte kontraksiyonu ağrı olarak kabul edilmiştir. Lornoksikam, tramadol ve parasetamolün, kontrol grubuna göre hesaplanan maximum olası etkileri karşılaştırılarak efikasiteleri (bir ilacın terapötik etki sınırları içerisindeki maksimum etkinliği, E-max) bulunmuştur. Efikasite sıralaması tramadol $\geq$ lornoksikam $>$ parasetamol şeklinde bildirilmiştir. %maximum olası etkilerden ilacın potensleri (aynı etkiyi oluşturmak için gerekli ilaç dozları) hesaplanmış ve lornoksikam $>$ tramadol $>$ parasetamol şeklinde bulunmuştur. Araştırmacılar farelerde oluşturdukları ağrı modelinde preemtif olarak uygulanan lornoksikamın tramadol ile eşdeğer olduğu, parasetamolün ise bu iki ilaca oranla preemtif analjezide etkin olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da preemtif NSAİ ilaç verilen grup da preemtif parasetamol verilen gruba oranla daha az fentanil ihtiyacı olduğunu, iki grup arasında istatistiksel açıdan fark olmadığını ancak kontrol grubuna göre bu fark lornoksikam eklenen grupta anlamlı çıkarken parasetamol eklenen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Parasetamolün preemtif etkinlik göstermediği, lornoksikamın preemtif olarak etkili bir ilaç olduğunu gözlemledik.

Dilmen ve ark.'larının lumbal disk hernisi geçiren 80 olguda multimodal analjeziyi inceledikleri çalışmalarında olgular 4 gruba ayrılarak i.v morfinli PCA ya ek olarak; 1.gruba 1g metimazol i.v, 2.gruba 1g parasetamol i.v, 3.gruba 8 mg lornoksikam i.v uygulamışlar (75). İlaçların ilk dozları yara kapatıldığında uygulandıktan sonra parasetamol ve metimazol 6 saatte bir, lornoksikam 12 saatte bir tekrarlanmıştır. Postoperatif bulantı-kusma, antiemetik ihtiyacı, kaşıntı ve solunum hızı bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir. 24 saatlik takipte ağrı skorları metimazol ve parasetamol grubunda azalmış ancak lornoksikam grubunda azalmamıştır. Zaman içerisinde morfin tüketimi parasetamol grubunda azalmış olsada 24 saatlik toplam morfin tüketiminde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızda preemptif olarak lornoksikam ve parasetamol verdiğimiz grupta, kontrol grubuna ve preemptif olarak parasetamol uygulanan gruba göre 2, 4, 8, 12. ve 24. saatlerde azalmış fentanil tüketimi saptadık. Bizim çalışmamızın aksine, Dilmen ve ark.'larının lornoksikamı preemptif olarak kullanmadıkları için etkili bir sonuç almadıklarını düşünüyoruz. Farklı yollardan ağrının engellenmesi amacıyla parasetamol ve lornoksikamın birlikte verildiği grupta toplam fentanil tüketiminin yalnız lornoksikam verilen gruba göre daha düşük olduğunu ancak istatistiksel anlamlı olmadığını saptadık.

Parasetamolün etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır bununla birlikte merkezi sinir sistemi üzerinde santral COX₃ inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirek etki düşünülmektedir (76). Lornoksikamın etki şekli ise COX₁ ve COX₂ izoenzimlerinin baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir (77). Bu çalışmamızdaki amacımız farklı yollardan gelişen antinosiseptif etkilerin birleştirilerek daha etkin bir analjezi sağlamaktır. Takiplerimizde preemptif olarak NSAİ ilaç ile beraber parasetamol verdiğimiz grupta, kontrol grubuna ve preemptif olarak parasetamol uygulanan gruba göre 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde azalmış fentanil tüketimi saptadık. Bu saatler içindeki takiplerimizde parasetamolle beraber verilen NSAİ ilaç grubunda toplam fentanil tüketimini yalnız NSAİ ilaç alan gruba göre daha düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla beraber kontrol grubuna göre fentanil tüketimi lornoksikam verilen grupta istatistiksel olarak anlam teşkil ederken, parasetamol için anlamsız bulundu. Lornoksikamın preemptif olarak multimodal analjezide etkin bir ilaç olduğu buna karşılık parasetamolün preemptif etkinliğinin

olmadığı, lornoksikam ve parasetamolün birlikte kullanımlarının tek başına lornoksikam kullanıma üstünlüğü olmadığı görüşündeyiz. Preemptif olarak NSAİ ilaçla beraber parasetamol uygulaması ile ilgili çalışmaların olmaması bu konuya yeterli ışığı düşürememektedir. Büyük vaka gruplu, geniş operasyon alanı olan cerrahilerde preemptif olarak NSAİ ilaç ve parasetamolün kombine edilerek daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Abdominal cerrahi sonrası postoperatif analjezi için fentanil ile hasta kontrollü analjeziye ek olarak uygulanan preemptif 8mg lornoksikam'ın hasta kontrollü analjezide fentanil tüketimini azalttığını, preemptif parasetamolün bu etkiyi göstermediğini ve preemptif olarak lornoksikam ile parasetamol'ün birlikte kullanılmasının tek başına lornoksikam kullanıma üstünlüğü olmadığını gözlemledik. Hasta kontrollü analjezi yöntemi ile opioid uygulamasına parasetamol eklenmesinden ziyade NSAİ bir ilaç olan lornoksikam eklenmesinin multimodal tedavide daha etkin olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 105-143.
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of ‘‘multimodal or balanced analgesia’’ in post-operative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77: 1048-56.
3. Uçar A.,farmakoloji, 2.baskı, Ankara:Atlas Kitapevi 2001;129-30
4. Özyalçın N.Süleyman, Akut Ağrı, Editör:Özyalçın N.Süleyman, Ankara:Güneş Kitapevi 2005; 67-8.
5. Ejlersen E, Andersen HB, et al. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992;74: 495-8
6. Tok D, Turhanoglu S, et al. Kolesistektomilerde pre ve postinsizyonel bupivakain infiltrasyonunun postoperatif ağrı üzerine etkileri. *Ağrı dergisi* 1994; 6: 27-31.
7. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflamamatory drugs in the management of postoperative. *Drugs* 1992; 44(Suppl.5): 14-30.
8. Bannwart B, Netter P, Lapique F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharnacol* 1992; 74: 495.
9. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-5.
10. Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul: Mer ajans, 2005; 151-7.
11. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed.,London:Appleton and Lange Publishing 1998.
12. Bonica JJ. *The management of pain*. Philadelphia: Second edition Lea & Febiger, 1990; 468-78.
13. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Klinik anesteziyoloji. Çev. Lüleci N, İstanbul: 1. baskı, Nobel tıp kitapevleri, 2002; 274-79.
14. Esener Z. *Klinik anesteziyoloji*. İstanbul: Logos yayıncılık, 2004; 922-59.
15. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia. *Brain* 1984; 107: 1179-88.
16. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68: 571-90.

17. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983; 306: 686-8.
18. Güzeldemir ME. Ağrı ve tedavisi. Ankara: GATA basımevi, 2000 (9); 1-2.
19. Wall PD. The effect of peripheral injury on cells in the spinal cord. Text book of pain. Ed. Melzack R, London: Churchill Livingstone, 1989; 11-14.
20. Wall PD. Ağrı mekanizması, ağrıda multidisipliner yaklaşımlar. Ed. Serdar Erdine.. Ulusal ağrı kongresi konuşmalar. İstanbul: Nobel matbaacılık, 1993; 9.
21. Wilson PR, Lamer TJ. Pain mechanisms. Anatomy and psychology, In: Practical management of Pain. Ed. Raj PP, St. Louis: Mosby year book, 1992; 65-77.
22. Ali J, Yaffe C, Senette C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation on postoperative pain and pulmoner function. *Surgery* 1981; 89: 507-12.
23. Kehlet H. Surgical stres: the role of pain and analgesia. *Br. J. Anaesth* 1989; 63: 189-198.
24. Cepeda MS, Carr DB. The neuroendocrine response to postoperative pain. Postoperative Pain Management. 1. Edition, Ed: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. New York: Churchill Livingstone, 1993; 79-106.
25. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anestheisia. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company 1995: 1547-77
26. Ferrante FM, Vadeboncner TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc. 1993: 485-518
27. Gaeta RR, Brose WG. Pain management. Clinical Anesthesiology. 1. Edition Ed: Morgan GE, Mikhail MS, Connecticut: Appleton&Lange, 1992; 269-284.
28. Rawal N. Postoperative pain and its management. Practical Management of pain. 2. Edition, Ed: Raj PP. Malvern: Mosby-Year Book, 1992; 367-390.
29. Mitchell RWD, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br. J. Anaesth* 1989; 63: 147-158.
30. Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartving P. Patient controlled analgesic therapy, Part IV: Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 226-79.
31. Ginsberg B, Glas PSA, et al. Assesment of the analgesic efficacy of pentomorphone to morphine. *Anestheisology* 1990; 73: 836.

32. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 118-35.
33. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988; 33: 289-90.
34. Kisin I. Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvious. Anesthesiology 1996; 84: 1015-19.
35. Plesan A, Hedman U, et al. Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. Anesth Analg 1998; 86: 825-9.
36. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. Sendrom 2000; 12(2): 69-75.
37. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends Neurosci 1992;15: 96-102.
38. Özyalçın S. Preemtif analjezi. Ağrı Dergisi 1995; 72: 9-10.
39. Barış S, Sarıhasan B, Tür A. Preemtif analjezi. Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. Sendrom 1999;111: 110-13.
40. Sungurtekin H, Serin S, Gürses E, Gönüllü M. Preemtif piroksikam analjezisinin laparoskopik batin cerrahisindeki etkinliği. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası 1999; 27: 38-41.
41. Kayaalp SO. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Tıbbi farmakoloji 2002; 916-37.
42. Sandlers AN. Analgesic agents for postoperative period: opioids. The surgical clinics of North America 1999; 253-75.
43. Pleuvry B. Opioid receptors and their relevance to anesthesia. Br J Anaesth 1993; 71: 119-129.
44. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos yayıncılık, 3.baskı. 2004; 104-5
45. Yücel A. Hasta kontrollü Analjezi. Ed: Erdine S. Rejyonel anestezi. İstanbul: Nobel tıp kitapları, 2005; 235-43.
46. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 1976; 192: 1357-58.
47. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anaesthesiology 2 th edition Apleton&Lange, Stamford, 1996;137-41

48. Collins VJ. intravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents Princiles of Anesthesia; 3th edition, Lea-Febirger, Philedelphia; 1993; Vol. 1, second 26: 701-734
49. Edirne S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 496-511.
50. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-25.
51. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
52. Cooper S., Hersh E., Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. *Advances in therapy*, 1996; 13: 67-77.
53. Kayaalp O. Non-steroidal Antiinflamatuvar ilaçlar. Ed. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000; 1039-41.
54. Chernik D, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51
55. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
56. Serpell MG, Thomson MF. Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *R. J. Anaest.* 1989;163: 354-56.
57. Sunshine A, Roure L, Colon A, Olson NZ, Gonaes L, Siegel C, Laske E. Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment postoperative pain. *American Journal of Medicine.* 1988;184: 16-22
58. TARD postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama klavuzu Mart2006
59. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Dahl JB Anesth Analg* 1993;77: 1048-56
60. Reuben SS, J Bone Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventive multimodal analgesic techniques. *Joint Surg Am* 2007,89; 1343-58
61. United States Acute Pain Management guideline Panel,1992
62. Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesth* 2004;101,1215-24
63. Aydoğan H ve ark. Major ortopedik cerrahilerde iv parasetamolün hemodinamik göstergelere ve karaciğer fonksiyonlarına etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2008;30: 71-77.

64. Cattabriga I, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2007; 32: 527-31.
65. Remy C, et al. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 94: 505-13.
66. Aubron F., et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related side effects. *British Journal of Anaesthesia* 2003;90: 314-19
67. Hernandez-Palazon J, et al. New concepts in Acute Pain Therapy Preemptive Analgesia. *Amer Fam Phy* 2001;63: 1979-84.
68. Karaaslan E., Durmuş M., Demirbilek S.; Total bdominal histerektomi olgularında selekoksibin preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2003;31: 84-88.
69. Tolu Sinem, Yılmaz Ali Abbas, Uysalel Asuman; Jinekolojik operasyonlarda preemtif lornoksikam uygulamasının postoperatif ağrı tedavisi ve cerrahi stres yanıt üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35: 420-29
70. Karaman Y., Kebapçı E., Gürkan A.; The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg Int J Surg* 2008;6: 193-6.
71. Işık Berrin, Özköse Zerrin, Gökçe Melis; Lomber disk cerrahisinde uygulanan lornoksikamın analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006;34: 20-26.
72. Trampitsch E., Pipam W., Moertl M.; Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz.* 2003;17: 4-10.
73. Şencan Atilla, Cavlak Berkan, Adanır Tayfun; Preemtif uygulanan tramadol ile lornoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35:299-304.
74. Pelit T., Gül F., Subaşı D.;Visseral Ağrı Oluşturulmuş Farelerde İntraperitoneal uygulanan Tramadol, Lornoksikam Ve Parasetamolün Antinosiseptif Etkileri. *TARK2009 Sözlü Bildiri*
75. Dilmen K., Tunalı Ö., Cakmakaya Y.; Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of Anaesthesiology Issue* 2010;27: 428–32.

76. Eroğlu L. Periferik analjezikler, Editör: Erdine S.(Ağrı,2.baskı) Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul,2002:490-92.
77. Futaki N, Takashi S, Kitagava T. Anti inflammatory, analgesic, antipiretic and cyclooksigenase inhibitory effect of a NSAİ agent, lornoksikam, Jpn pharmacol Ther 1997;25: 55-71.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Preemptif iv Parasetamol, iv NSAİ ve Kombinasyonlarının Batın Cerrahisi Sonrası Hasta Kontrollü Analjezi ile Oluşturulan Analjezi Kalitesine Etkisi

Dr. Ayşenur SÜMER COŞKUN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.05.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 04.02.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.02.2011

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Canan ATALAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Doç.Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Zekai HALICI

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Canan ATALAY

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mine GÜRSAÇ ÇELİK

Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Şubat-2011
ERZURUM