

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için bilgisini ve deneyimlerini benden esirgemeyen, meslek sevgisi, çalışma azmi ve disiplini ile örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Kamil Toker'e ve Prof. Dr. Mine Solak'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması için benden yardımlarını eksik etmeyen, tüm eğitim sürem boyunca tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Dilek Özdamar başta olmak; bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen tüm değerli hocalarıma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince üzüntülerimizi ve sevinçlerimizi beraber paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve anestezi teknikeri arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

5 yıllık bu zorlu eğitim süresince ve tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan anneme, babama ve eşime sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. KISALTMALAR	2
2. AMAÇ VE KAPSAM	6
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1.AĞRININ TARİHÇESİ.....	7
3.2.AĞRI TEORİLERİ.....	7
3.3.AĞRI YOLLARI.....	10
3.4.AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ.....	14
3.5.AĞRI ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	16
3.5.1.TEK BOYUTLU YÖNTEMLER.....	16
3.5.2.ÇOK BOYUTLU YÖNTEMLER.....	20
3.6. AĞRI SINIFLAMASI.....	20
3.7. POSTOPERATİF AĞRI.....	21
3.7.1.POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	23
3.7.1.1. NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR.....	24
3.7.1.2. PARASETAMOL.....	30
3.7.1.3. OPİOİDLER.....	33
3.7.2.HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ.....	36
3.8.LOMBER DİSK HERNİASYONU.....	41
4. GEREÇ VE YÖNTEM	43
5. BULGULAR	45
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇLAR	59
8. ÖZET	60
9. ABSTRACT	61
10. KAYNAKLAR	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi

Şekil 2: Ağrı yolları

Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

Şekil 4: VAS cetveli

Şekil 5: Parasetamolün kimyasal yapısı

Şekil 6: Tramadolün kimyasal yapısı

Şekil 7: Tramadolün etki mekanizması

Şekil 8: Hasta kontrollü analjezi cihazı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri

Tablo 2: Hastaların postoperatif VAS değerleri

Tablo 3: Postoperatif ilk analjeziğe ihtiyaç duyan hasta sayısı

Tablo 4: Hastaların postoperatif kullandıkları analjezik dozu

Tablo 5: $VAS \geq 5$ olan hasta sayısı

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların postoperatif ortalama kan basınçları

Grafik 2: Hastaların postoperatif ortalama kalp atım hızları

Grafik 3: Hastaların postoperatif VAS değerleri

Grafik 4: Postoperatif hastaların tükettiği tramadol miktarı

KISALTMALAR

SG: Substantia gelatinosa

T hücresi: Transmission hücresi

VAS: Visuel Analog Scala (Görsel Analog Skala)

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptid

STT : Spinotalamik trakt

STS : Spinotalamik sistem

THAL: Talamus

LS: Limbik sistem

nSTT: Neospinothalamik yol

pSTT: Paleospinothalamik yol

NSAI: Non-Steroid Anti-Inflamatuar

HKA: Hasta kontrollü analjezi

AMAÇ VE KAPSAM

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir (1). Ağrının algılanmasındaki kişisel farklılıklar, cerrahinin kaynağı ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastanın anksiyetesi, hastaneye gelişle birlikte artacaktır. Hastada; hastane, ölüm, anestezi, ağrı duyma, sakat kalma korkularından biri veya birkaçı “bulunabilir. Özellikle, yapılacak ameliyatla ilgili bilginin tipi ve derecesi, kültürel, sosyoekonomik faktörler, ailesel ve kişisel faktörler ve bunların dışında ameliyat süresi de postoperatif ağrıyı artırmaktadır. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir (2).

Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından salgı maddelerinin salınımı ile belirlenen bir tablo olarak tanımlanmaktadır (2).

Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür(3).

Diskektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde NSAİ ilaçlar önemli bir yer tutar. Lornoksikam da bu ilaçlar içinde en sık kullandıklarımızdan birisidir. Bu çalışmada, i.v. parasetamolün tedavideki etkinliğini, lornoksikam ile karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanmaktadır (4).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir (5).

2.1.AĞRININ TARİHÇESİ

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir.

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

M.Ö. 2000'li yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Serturmer; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti.

1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884'de Carl Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. 1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi

1965'de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi'ni yayınladılar.

1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.

1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı. 1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar (6).

2.2.AĞRI TEORİLERİ

Bugüne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori ileri sürülmüştür. Bunlar spesifik teori,

pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir (7).

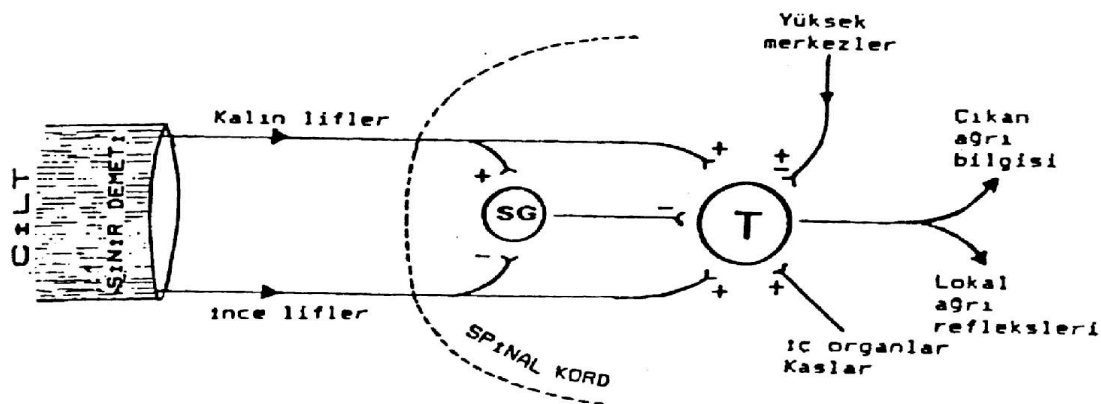
Spesifik teoriye göre ağrı spesifik liflerle iletilir. Bu uyarılar merkez sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Bu teorinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

Pattern teorisine göre impuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Bu birikimin sinir sistemindeki akımlar olduğu ileri sürülmüştür. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar. 1965'te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen '**Kapı Kontrol Teorisi**' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (8). Bu teoriye göre;

1 - Afferent liflerle omuriliğin V. laminasındaki T (transmisyon hücreleri) hücrelerine gelen sinir impulsu output' u, arka boynuzun II ve III. laminasında bulunan substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesi tarafından düzenlenir, hafifletilir ve ayarlanır.

Özetle ; T hücrelerinin output' u (başka bir deyimle T hücrelerine uyarı geçişi) substantia gelatinosa hücreleri tarafından ayarlanır. Bu spinal kapıdır.

Substantia gelatinosa hücreleri afferent uyarının T hücrelerine geçişini iki muhtemel yolla ; a) Presinaptik olarak ; A-delta ve C lifi aksonlarında impulsu bloke ederek veya b) postsinaptik olarak ; kimyasal transmitter salınımını inhibe ederek ve gelen eksitator impulsların algılanma seviyesini değiştirerek etkiler. (Şekil 1)



Şekil 1: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG : Subtansia gelatinosa T :

Transmisyon hücresi)

2 - Kapı mekanizması esas olarak geniş çaplı A-alfa ve A-beta liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Kalın liflerin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini stimüle ederek (kapı kapanır) T hücrelerine uyarı geçişini inhibe eder. İnce liflerin uyarılması ise substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederek (kapı açılır) T hücrelerine uyarı geçişini artırır.

3 - Arka boynuzdaki lamina V hücreleri enformasyonun iletiminde santral bir rol oynar ve transmisyon hücreleri olarak adlandırılır. Dokunma veya ısı ile kalın liflerin aktive edilmesi yalnızca bu lifleri uyarmaz, fonksiyonu bu sistemi inhibe etmek olan substantia gelatinosa hücrelerini de uyarır. Bu nedenle T hücrelerinin uyarılması kısa sürer. Bunun tersine ince liflerin ağırlı stimülsüla aktive edilmesi lamina V' teki T hücrelerini uyarır, ancak aynı zamanda substantia gelatinosa (lamina II ve III) hücrelerini de inhibe eder, böylece T hücrelerinden uyarı çıkışı önlenemez, uzun sürer ve gelen uyarı ile orantılı şiddette olur.

4 - A-delta liflerinin (kalın liflerin) stimülasyonu aynı zamanda hızla santral kontrol mekanizmasını aktive eder. Bu liflerle gelen uyarı, spinal dorsal kolon ve dorsolateral yollardan yukarı çıkar medial lemniskal traktustan geçerek posterior talamusun ventrobazal nükleusuna ulaşır. Bu, neospinotalamik traktus sistemidir. Bu sistemle iletim çok hızlıdır ve yavaş iletim hızına sahip yollardan gelen uyarılar (ağrı) algılanmadan çok önce kortekse uyarının cinsi, lokalizasyonu ve şiddeti hakkında bilgi verir. Bundan dolayı bu sistem, santral alıcı bölgeleri alarma geçirme ve daha önceki deneyimler, emosyonlar, algılama ve cevap gibi selektif santral mekanizmaları aktive etme işini görür. Bundan sonra, kortikal enformasyonu taşıyan efferent lifler spinal kapıyı ve daha tam aktive olmadan önce T hücrelerini etkiler.

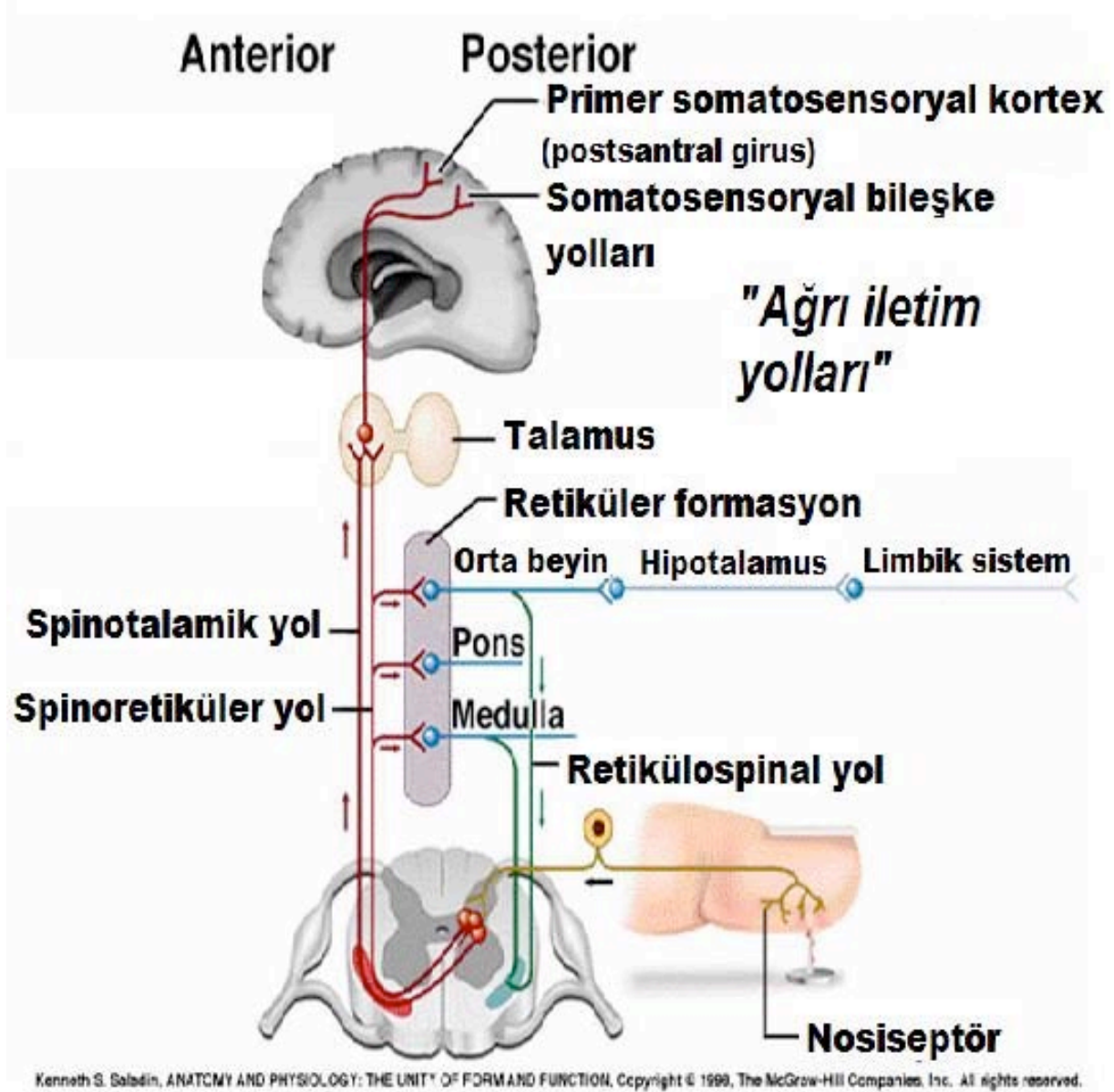
5 - Arka boynuz lamina V' teki T hücrelerine inen yollar arasında ; a) retikülospinal sistem, b) frontal korteksten gelip algılama enformasyonunu taşıyan inen retiküler formasyon, c) görme ve işitme ile ilgili inen spinal sistemler ve direkt kortikospinal sistem yer alır. Bu inen yollar esas olarak ön boynuz motor hücrelerinde santral aktiviteyi sağlar.

6 - Periferik afferent uyarı ile substantia gelatinosanın ayarlanması ve inen impulslar tarafından santral kontrolün sağlanması kombinasyonu, omurilik transmisyon hücrelerinin (T) net output' unu oluşturur. T hücrelerinin bu output'u kritik bir seviyeyi geçtiğinde ve beyin

mekanizmaları bombardıman edildiğinde, aktivasyon sistemi adı verilen kompleks bir cevap elde edilir. Aktivasyon sisteminin ateşlenmesi ile refleksler, davranış, volanter aktivite ve karakteristik ağrı duyulur.

AĞRI YOLLARI

İnsan sinir sistemi ağrılı (noxious) stimülusları sezen ve cevap veren mekanizmalar içerir. Bu sistemler stimülusu tanıyan reseptörler, bunları üst merkezlere iletmek için gerekli yollar, bir santral mekanizma ve bir cevap mekanizması içermelidir. Cevap mekanizması; geri çekme refleksleri, hareketten kaçınma, bilgi edinme ve otonom cevabı içerir. (Şekil 2)(6).



Şekil 2: Ağrı yolları (19)

Ağrı Reseptörleri:

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan asetilkolin, hidrojen iyonları ($\text{pH} < 3$ olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), K^+ iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araziidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler.

Periferik reseptörler

Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimülusları algılayan spesifik reseptörlere (**nosiseptör**) sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimüluslara karşı hassastır. Ağrılı uyarın ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A-delta ve C lifleri ile iletilir (ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri).

Uyarıya özel reseptörler (örn. sıcak) dışında, reseptörler büyük oranda birden fazla ağrılı uyarana cevap verir. En sık bulunan reseptör mekanik ve termal stimüluslara cevap veren kutaneal mekano-termal (sıcak) reseptörlerdir. Bu reseptörler hem A-delta hem de C liflerini aktive eder. Bunlar içinde insanda en sık görülen mekano-termal reseptörler C lifleri ucunda yer alır. Bu reseptörler kimyasal stimüluslara da cevap verir, bu nedenle C lifleri polimodal reseptörler olarak tanımlanabilir.

A liflerindeki mekano-termal reseptörler, eşik cevaplarına göre tip I ve tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Tip I reseptörler aktivasyon için yüksek (49°C), tip II ise düşük (42°C) eşik değerine sahiptir. Diğer bir grup A-lifi reseptörü vardır ki, bunlar yalnızca şiddetli mekanik stimülasyona cevap veren, yüksek eşik değerli mekanoreseptörlerdir. Değişik nosiseptörlerin ağrılı bir stimülusa karşı gösterilen özel bir cevaptaki rolleri tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, klinik çalışmalar birden fazla reseptörün aktive olduğunu göstermektedir.

Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transducer olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının primer afferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemektedir. Ancak, stimülus reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Bazı olgularda bu, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşabilir. Diğer olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur. Bu kimyasal maddeler potasyum iyonları, bradikinin, substance P veya diğer peptidler, prostaglandinler ve bunlarla ilişkili bileşikler, serotonin gibi maddelerdir.

Visseral ağrı iletimi

Organlarda ve tüm diğer dokularda (santral sinir sistemi dışındaki) reseptörler tesbit edilmiştir. Bu reseptörlerin bir kısmı tablo II'de özetlenmiştir. Visseral ve kutaneal reseptörler arasında önemli klinik farklılıklar vardır. Visseral reseptör sayısı cilttekinde göre çok daha azdır ve bu reseptörler farklı bir aktivasyon şekli gösterirler. Örneğin, mezenterin, uterus serviksini veya diğer visseral organların kesilmesi ve yakılması klinik ağrı oluşturmazken traksiyon, distansiyon veya iskemi ağrıya neden olur. Bu ağrı genellikle yaygındır, zor lokalize edilir ve önemli bir otonomik komponenti vardır. Visseral ağrı ile ilgili bilgi omuriliğe otonom liflerle, en sıklıkla sempatik liflerle (B lifleri) taşınır (duyusal lifler sempatik efferentlerle birlikte seyrederek). Bunlar, arka boynuzda somatik afferentlerle aynı bölgeye götürülür. Visseral reseptörler omurilikte bir çok spinal segmentte geniş bir dağılım ve geniş bir reseptif alana sahiptir. Bu durum visseral ağrının kesin olarak lokalize edilmesini önler ve yansıyan ağrı fenomenini açıklayabilir. Torasik ve lomber arka boynuz hücrelerinin % 75'i hem visseral hem de somatik afferentlerden birbirine yakın gelen bilgiyi alır. Visseral afferent input bir kez arka boynuza ulaştıktan sonra, bundan sonraki iletim ve gidiş somatik iletimle aynı genel kalıbı izler. Yine de, iletimin karışması enderdir. Örneğin, spinal olarak uygulanan bazı analjezik ajanlar somatik (sıcak veya tail-flick) ve visseral ağrı iletimine karşı (intraperitoneal asit) farklı analjezi şekli gösterir. Bu durum, input hakkındaki bilginin farklı transmitter maddeler tarafından iletildiği fikrini olası kılar.

Primer afferent iletim (Somatosensoryal sistem)

Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur.

1. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler : A-alfa ve A-beta lifleri.
2. Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri. Periferik sinirlerde, miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.

Kalın lifler ve görevi

Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmeyen (nonnoksious) stimülusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir.

Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler : Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus.

Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır.

Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır.

Ventrolateral traktus : Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur.

Bu sistemle beyine gelen uyarı **diskriminatif** olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu sistemle taşınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimulus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi (değiştirilmesi) için bilgi verir.

İnce lifler ve görevi

İki tip küçük çaplı (ince) sinir lifi, primer olarak ağırlı uyarının (noksious stimulus) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir.

Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değer ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimulus tarafından bile aktive edilebilir.

Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimuluslarla aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimulusa (örneğin, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite) cevap verir.

Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar bir çok farklı stimülüs ile aktive edilebilir, örneğin ; büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistant ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar.

Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif-reseptör üniteleri (A-delta ve C lifleri) birinci nörondur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuz girildikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Bir çok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Bir çok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır.

Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimülüslerle aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya neden olur (6).

AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı duyusunun, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (Şekil 3)(6).

1-Transdüksiyon: Ağırlı uyarının reseptörü uyar

2- Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi

3-Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu

4- Persepsiyon: Ağırlı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması

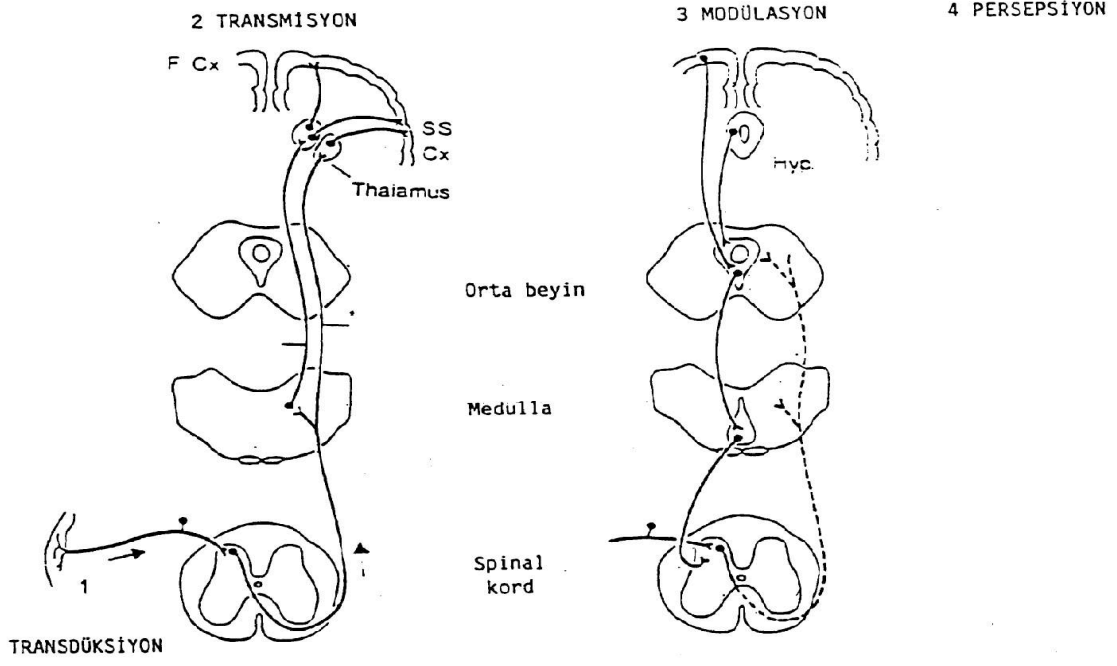
Transdüksiyon(1) ve transmisyon(2) dört ayrı bölümde incelenebilir:

A. Periferik sistem

B. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnükleus caudalis(medüller arka boynuz)

C. Assendan sistem

D. Supraspinal sistem



Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

AĞRI ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Tip 1 Ölçümler:

Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir;

1-Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme

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

3-Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)dir

Tip 2 Ölçümler:

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

A-TEK BOYUTLU YÖNTEMLER:

Doğrudan ağrıyı ölçmeye yönelik olup, olgu kendisi değerlendirme yapar.

1. Sözel tanımlama skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS):

*Kategori skalaları (ağrı skorlaması) : Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır.Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar, 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna uygun olanı seçer.

-Basit kategori skalası; "Yok-Az-Orta-Şiddetli",

-Betimsel kategori skalası; "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir. En basiti eş zamanlı görünme yöntemi olup, doğrudan sayısal sıralamada kullanılan, ya da sözel sıralamalarda artarda gelen tamsayı ayırımını yapar. Daha kompleksi ardışık sınıflama yöntemidir ve her bir uyarı şiddetine yanıtların oranına bağımlı spesifik sıralama değerleri oluşturur.

* *Sözel değerlendirme skalası:* Hem hastanın ağrısının tanımında kullanılabilen hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Verbal

(sözel) değerlendirme skalaları, ağrı şiddetini değerlendirmede sayısal skalalara benzerler. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması, en az şiddetlisinden, en çok şiddetlisine doğru yapılır.

Avantajları: Kolay uygulanır. Skorlaması basittir. Geçerli ve inanılır düzeydedir. Ağrının çok yönlü tabiatını yansıtmada başarısı yüksektir.

Dezavantajları: Ağrı şiddeti ölçümü ile yakın ilişkilidir. Ancak ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır.

Klinik çalışmalar nöroşirürjikal girişimler, tıbbi tedaviler sonrasında ağrının duygusal ve etkilenme nedeni ile sözel değerlendirmelerde değişiklik olmaktadır.

Sözel değerlendirme skalaları şiddete göre sıralanmıştır. Halbuki kişinin deneyimi sıralamada farklılıklara neden olabilir. Bu nedenle sorgulamada hastanın kendi sıralamasını öğrenmek (cross-modality approach) gerekir. Bu da skalanın kesinliğini azaltır. Sözel değerlendirmede çeşitli ağrı tanımlama sözcükleri vardır.

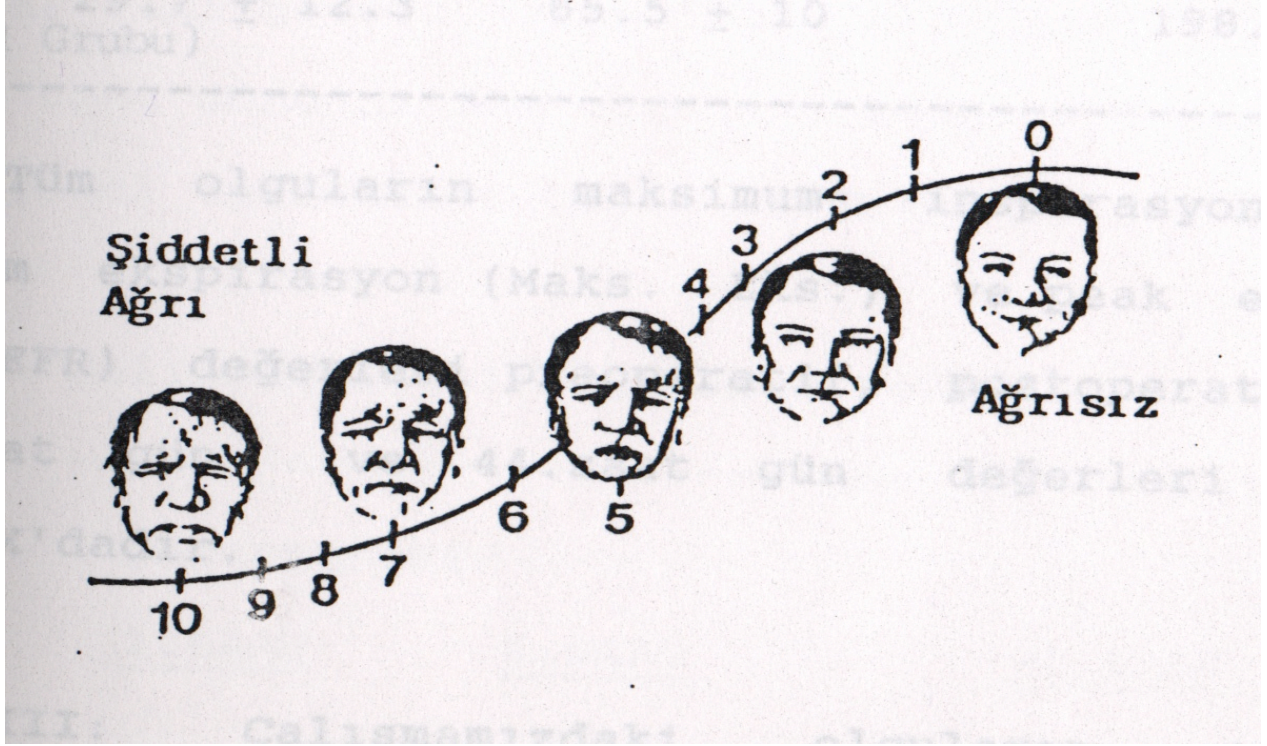
2. Sayısal değerlendirme skalaları (Numerical Rating Scale; NRS)

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için ilk uygulamalar Budzynski ve Melzack tarafından yapıldı. Ağrı şiddetini değerlendirmeye yönelik olan bu yöntem, hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını amaçlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10, 100 vb. gibi) düzeyine kadar varır. Sayısal skalalar; ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımını kolaylaştırmasını, skorlama ve kayıta kolaylığı sağladıkları, favan ve taban etki değerlendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir. Oldukça farklı sayısal skala varlığına karşılık genellikle 0-10'u içeren 11 nokta skalaları, ya da cevabın daha büyük değişkenliği için daha geniş açılı skalalar kullanılmaktadır.

Ağrının izlenmesinde sayısal değerlendirme skalaları, olumlu ve olumsuz yönleri ile eleştirilmesine karşılık, çok kullanılması nedeni ile oldukça değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır.

3. Vizuel analog skala'da (VAS); Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.

Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. "Ağrı yok" başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak ölçülüp kayda alınır (10,11). (Şekil 4)



Şekil 4: VAS cetveli

Avantajları;

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

- VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
- Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
- Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları;

- Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılığlara neden olabilmektedir.
- Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

- Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılığlara neden olabilir. Bu yanılığları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.
- VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirmesinde önyargıya neden olabilir.
- Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

4. Analog renkli devamlı skala Analogue Chromatic Continuous Scale;ACCS):

Uygun sayıcılı VAS ölçeğine benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. Ağrısızlık ile dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçü ile değerlendirme yapılabilmektedir.

ACCS ile VAS sonuçları karşılaştırıldığında benzerlik saptanmıştır. Ancak hastanın renk körlüğü olması ya da şeritte basılı renklerin solma ya da değişmesi gibi dezavantajları söz konusudur.

5. yüz ifadesi skalası (Face Scale; FS) : Bu skalanın 10 cm VAS ve 5 tanımlı skalanın kullanılmadığı, lisan ve menfal kapasite yetersizliklerinde, çocuklarda kullanılması uygun olur. Değişik öneriler getirilmiştir :

- 8 farklı şiddette ağrı sergileyen yüz ifadesi
- 20 farklı şiddette ağrı sergileyen yüz ifadesi
- Visual Pain Analogue olarak tanımlanan 5 farklı yüz ifadesinin VAS ile kombine edilmiş şekli
- McGrath Skalası: 9 yüz ifadesi içerir
- Qucher Skalası: 6 yüz ifadesi fotoğrafı içerir

6. Basit kelime skalası: Basitleştirilmiş kelime skalası ağrının şiddetinin subjektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir. Örneğin; yok, hafif, orta, şiddetle ya da McGill hasta indeksi olduğu gibi, ağrı yok, hafif, rahatsızlık verici, sıkıntı verici, dehşetli, korkunç, çok şiddetli olarak, seçim için sunulan kelime sayısı artırılabilir. Seçilen kelimelerin çokluğu farklılığın hassaslığını büyütür, ancak bu durumda kelimelerin değişken değerlerinin uyumsuzluğunu göz önünde bulundurmak gerekir.

7. Dermatomal ağrı çizimi : Basit, kullanımı ve hesaplaması kolay bir yöntemdir. Ağrı patolojilerinin kesin saptanmasında ve tedavi amaçlı girişimlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir.

Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart, hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanır (örneğin; kırmızı ve tonları). Farklı değerlendirmeler için (örneğin hissizlikte mavi gibi) değişik renklerden yararlanılır.

Hastanın boyadığı anatomik bölge sayısı, toplam ağrı puanlaması olarak kabul edilir.

B-ÇOK BOYUTLU YÖNTEMLER:

En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

1. McGill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire; MPQ)
2. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ)
3. West Haven - Yale çok boyutlu ağrı çizelgesi
4. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial Pain Assessment Card)
5. Kısa ağrı çizelgesi (Wisconsin Brief Pain Inventory; BPI)
6. Ağrı algılama profili (Pain perception profile; PPP)
7. Karşıt yöntem karşılaştırılması (Cross-Modalify Matching; CMM) (12,13)

AĞRI SINIFLAMASI

Ağrı akut, sürekli ve kronik olmak üzere 3 alt grupta incelenebilir:

Akut Ağrı: Akut ağrı cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır.

Sürekli ağrı: Daha çok kanser ve diğer terminal hastalıklarda görülen ağrı türüdür. Terminal hastalıkta hastaların rahat ettirilmesi önemlidir, bu bakımdan narkotiklere ve gerekirse cerrahi girişimlere başvurulur.

Kronik ağrı: Genellikle 6 aydan uzun süren ağrıya kronik ağrı denir. Başlangıçtaki ağrı uyarını kaybolmuştur veya halen süren ağrıyı açıklayabilecek şiddet ve nitelikte değildir.

Tedavi ekibi sıklıkla kronik ağrıya da akut ağrıdaki gibi yaklaşma ve benzer tedavileri uygulama eğilimindedir. Oysa ki ciddi bir huzursuzluk içinde olan kronik ağrılı hastanın davranışı, akut ağrılı hastadan oldukça farklıdır. Özellikle ağrının tedaviye dirençli olduğu durumlarda, hasta ile tedavi ekibinin ilişkisi giderek gerginleşebilir. Öyle ki yakınmalarına bir ölçüde alışmış olan hastanın hoş uyarılar karşısında zaman zaman ağrısı yokmuş gibi davranması, tedavi ekibinde ağrının "gerçek" olup olmadığı kuşkusunu uyandırabilir (6).

POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanınan önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (13,14).

Rutin cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (15).

Enflamasyon (eksüdatif faz) ; yaraya bağlı ilk 1 ila 5. günler arasında oluşur. Postop ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. Enflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olay yaralı damarları nevroz kontraksiyonudur. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile birlikte kesilen damar ağzından primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Yaralanma sonucu yaralı yüzey kanla örtülür. Buradaki trombositler yaralı damar subendotelinde bulunan kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Açığa çıkan çeşitli vazoaktif maddeler kesik damar ucunun bu primer tıkaç etrafında daha fazla kontraksiyonunu sağlarlar. Kan subendotelial kollajenle bir araya gelince Hageman faktörü aktive olur, trombosit granül depolarını boşaltarak degranüle olur, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler. Trombositler ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü ,serotonin , PAF, adenozin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeler açığa çıkarlar.

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem , sinir kesisine bağlı nöropati ,kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır (16).

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (**A-delta ve C**) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalmak, kontrol kaybı ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur (16).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonel, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilemeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı öksürmemeye bağlı atelektazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemler artar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (15).

Postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir:

1-Solunum sistemi üzerine etkileri: Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma. fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artar.

2-Nöroendokrin sistem üzerine etkileri: Plazma adrenalin. noradrenalin ve kortizol düzeyleri artar. Tiroid hormonları azalır.

3-İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar: Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülserleri sıklığındaki artar .

4-Psikolojik etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.

5-Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri: Terleme, bulantı.

Post-operatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin

hastaya getireceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde bu komplikasyonların hemen hepsini önlemek günümüzde artık olanaklar dahilindedir (16).

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen (anksiyete veya depresyon) ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir (5).

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek günümüzde artık olasıdır.

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel prensipler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antienflamatuar ilaç tedavisi,
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal),
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle),
4. Bölgesel sinir blokları
 - Spinal blok (narkotik ve non-narkotikler),
 - Epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler),
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stress cevap tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur.

Postoperatif ağrı tedavisinin; cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına verilmiş olmasına karşın cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala, eski alışkanlıkları ya hiç ya da çok az değişiklik içeren postoperatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimindeki değişiklikler ya çok yüksek, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur.

POSTOPERATİF AĞRININ FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Çok sık kullanılan NSAİİ; antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir. NSAİİ'nin prototipi aspirin olup 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ, steroidlerin güçlü antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra 1949'da fenilbutazonun bulunması ile kullanıma girmiştir. NSAİİ esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak gösterirler (17, 18).

NSAİİ Etki Mekanizması

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

Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A2 enzimi ile arşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler, Fosfolipaz-A2'yi inhibe ederek potent bir antiinflamatuvar etki gösterirler. Arşidonik asitler siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür (PGE2, PGI2, TXA2). Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır. TXA2 trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI2 damar duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise inflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını aktive eder (18).

Araşidonik asitler, Lipooksijenaz enzimi ile lökotrienlere dönüştürülür. Lipooksijenaz enzimi nötrofil, eozinofil, monosit, bazofil ve mast hücrelerinde bulunur.

COX-1 ve COX-2 Enzimleri

1991'de Simon ve arkadaşları COX enziminin 2 izoformunu (COX-1-COX-2) bulmuşlardır. COX-1 birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemostatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİİ'lerin yan etkilerinin bir çoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. COX-2 enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce aktive edilir. Ancak beyin, böbrek, uterus ve hatta azda olsa GIS'de de yapısal olarak bulunmaktadır. Spesifik COX-2 inhibitörlerinde antitrombositer etki bulunmaz, çünkü TXA₂'nin sentezinden COX-1 sorumludur. COX-1 enzimini COX-2'ye göre daha fazla inhibe eden klasik NSAİİ'in yan etkilerinin daha fazla olması aşıkardır (17,18).

NSAİİ Sınıflandırması (Yarılanma Ömrüne Göre) (18)

1-Kısa Yarı Ömürlüler (T ½: 6 Saatin Altında)

Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit.

2- Uzun Yarı Ömürlüler (T ½: 10 Saatin Üstünde):

Diflunisal, nabumeton, naproksen, proksikam, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak .

NSAİİ Sınıflandırması (COX-1–COX-2 Seçiciliğine Göre)

1-Spesifik COX-2 inhibitörleri:

Refekoksib, Celekoksib

2-Selektif COX-2 inhibitörleri:

Meloksikam, etadolak, nabumeton, nimesulid, diklofenak.

3-Klasik NSAİİ (COX-2/COX-1 oranı 1'den düşük= Seçici olamayanlar):

Indometazin, piroksikam, sulindak, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, aspirin

NSAİİ Sınıflandırması (Kimyasal Yapılarına Göre) (18)

Salisilatlar:

-Asetil salisilat: Aspirin

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

Asetik Asitler :

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

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

-Pranokarboksilik Asitler: Etodolak.

Propiyonik Asitler:

Ibuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, oxaprozin

Fenomatlar (Antranilik Asitler):

Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit.

Heteroarıl Asetik Türevleri: Ketorolak.

Enolik Asitler:

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

-Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon.

Nonasidik Türevler: Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon

NSAİİ Kullanım Özellikleri (19)

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

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

Antiinflamatuvar amaçla ise: Indometazin, tolmetin.

Analjezik ve inflamatuvar amaçla ise: Diklofenak, naproksen.

Bu ilaçların çoğu düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflamatuvar özellikleri ön plana çıkar. Parenteral ketorolak morfine eş analjezi sağlayabilir ancak gastropati riski, yaşlılarda sınırlı kullanımı ve 5 günden fazla verilmemesi dezavantajlarıdır.

Dipiron antiinflamatuvar etkiye sahip olmamakla birlikte aspirin ve parasetamole göre daha güçlü analjezik özellik taşırlar, ayrıca anti spazmotik özellikleri de vardır ancak agranülositoz riski önemli yan etkilerinden biridir.

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

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

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

5-Hastaların tercihi, ekonomik gücü önemlidir.

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

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

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

9-Bazı hastalıklarda bazı NSAİİ daha etkili olabilir; gut hastalığında indometazin, psödogutta

ketoprofen, diklofenak tercihi gibi.

10-GİS sorunu olanlarda mümkünse analjezikler, COX2 spesifik inhibitörleri tercih edilir. Klasik NSAİİ verilecekse beraberinde misoprostol, H2-blokörleri verilmelidir. Astımlılarda aspirinden kaçınılmalıdır, diklofenak, ketoprofen verilebilir. Hipertansiyonlu hastalarda indometazinden kaçınılmalı, sulindak verilebilir.

11-Çocuklarda salisilatlar, ibuprofen, tolmetin ve naproksen kullanılabilir.

12- Yaşlılarda, gebelerde, çocuklarda, emzirenlerde, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve önemli ilaç etkileşimi olan ilaç kullananlarda NSAİİ kullanımı hala önemli sorunların başında gelmektedir.

LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

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

Analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının ,yeni non-steroidal anti-enflamatuar ilacı Lornoksikam'ın, oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (20).

Fizikokimyasal özellikleri: Lornoksikam; sarı renkli kristalize bir maddedir, pKa sı 4.7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde (pH:7.4) dağılım katsayısı 1.8 olarak saptanır. Lornoksikam; fizyolojik pH'ta yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir.

Lornoksikamın etki şekli; Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (21).

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, petidin (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'ler kadar etkilidir. Lornoksikam'ın tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok NSAİİ'te olduğu gibi

lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjeziklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır(22,23). Artrit ve diğer ağrılı veya enflamatuvar koşulların yönetiminde diğer NSAI'lere alternatif olma potansiyeli de göstermiştir.

Farmakodinamik Özellikleri

Diğer non-steroidal anti-enflamatuvar ajanlarda (NSAI) olduğu gibi lornoksikam siklooksijenaz inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini baskılar. Fakat 5 lipoksijenazı baskılamaz. Lornoksikam'ın, in vitro olarak, sıçan polimorfonükleer lökositlerde, PGD₂ formasyonunu inhibe etme açısından tenoksikamdan 100 kat daha kuvvetli (molar bazda) olduğu ve in vivo olarak farelerde, araşidonik asitle indüklenen letaliteyi engelleme açısından indometasin veya piroksikamdan daha etkin olduğu bildirilmiştir (24,25). Lornoksikam hem hayvan hem de insan modellerinde analjezik ve antienflamatuvar etkinlik göstermiştir. İnsan dış çekimi modelinde dozla ilişkili analjezi göstermiş ve fareler üzerinde asetilkolinle indüklenen ağrı testinde tenoksikamdan, yaklaşık 10 kat daha fazla analjezik aktivite göstermiştir. Ayrıca, poliartirite bağlı ayak şişkinliğini inhibe etmede tenoksikamdan 10 kat daha etkilidir (26,27).

Farmakokinetik Özellikleri

Lornoksikam oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir(ortalama 0.33-0.75 saat içinde). 4 mg dozunda alındığında, 2.5 saat içerisinde 270 µg/L pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde iki kez 2 ila 6 mg doz aralığında dozla ilişkili kinetikler sergiler. Lornoksikamın emilimi gıda varlığında gecikir ve %20 oranında azalır. Sağlıklı gönüllülerde, ilaç eliminasyonun gecikmesi ile ilişkili plazma konsantrasyonlarının oldukça yüksek seviyede seyretmesi, lornoksikam metabolizmasının bazı bireylerde bozulabileceğini ortaya koymaktadır. Lornoksikam düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albumine-HSA) yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinovial sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder (25,28). Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir (26,29). Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Lornoksikamın, bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik gösteren, nispeten kısa bir terminal plazma eliminasyonu yarı ömrü (sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 3 ila 5 saat) vardır (25). Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmeyeceği gibi görünmektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun

artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir (25).

Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri:

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

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (30)

Karşılaştırmalı klinik deneylerde, artiriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesi indometasinin tolerabilitesinden daha iyidir ve diklofenakın tolerabilitesine benzerdir. Beklendiği gibi parenteral yoldan alınan lornoksikam postoperatif ağrısı olan hastalarda, parenteral opioid analjeziklerden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir (31).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez (32). Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ'lerle aynıdır.

Nifedipin, dietilstilbestazol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (33).

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretik veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

Kontrendikasyonları:

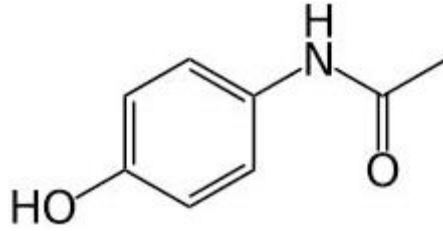
Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ'lara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda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

Doz ve Kullanım Şekli:

Klinik deneylerde kullanılan en yaygın lornoksikam dozları, artritlik koşullar, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için, günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır (oral). Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg , 8 mg veya 16mg tek ve tekrar dozlarıdır oral veya intravenöz yoldan kullanılır (18,4,34).

PARASETAMOL

Parasetamolün kimyasal yapısı; Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid' dir (Şekil 5). Moleküler formülü C₈H₉NO₂, molekül ağırlığı 151.2 g/mol' dür.



Şekil 5: Parasetamolün Kimyasal Yapısı -Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid

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

mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (38). Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır.

Parasetamolün farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar sabittir. Parasetamolün 1 gr., 15 dakikalık i.v infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml'dir.

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Parasetamolün 1 gramının infüzyonunu takiben, 20. dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Parasetamol başlıca iki yolla karaciğerde metabolize olur; Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir bölümü sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-Asetil benzokinona metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (19).

Parasetamolün metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde glukronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'den daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'tir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5 – 2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur.

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır.

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda değişmez. Bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur (39). Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (44). Tek başına kronik parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski taşımaz (45). NSAİİ'dan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. Page ve ark.(46) NSAİİ kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Bunun da NSAİİ'nin renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne

sürülmektedir (41).

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (42). Ancak yine de parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz.

Opioidlerin tersine parasetamol reseptörlere bağlanma yoluyla ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz.

İ.V parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (43). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak hipotansiyon, hepatik transaminazlarda artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nütropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İ.V parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvı da yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İ.V parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir (18). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve MSS'de yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin sonucudur. Oral parasetamol pek çok ameliyat sonrası ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak oral tedavilerin kullanımını öneren düzenlemeler, orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahi uygulamadan 1 – 2 gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

İ.V bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif ağrı kontrolünde potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, etkin olduğu, daha uzun etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (44,45).

OPIOİDLER

Opioidler, yüzyıllardır anksiyeteyi gidermek ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. “Opioid”, “narkotik analjezik”, “narkotik anestetik” terimleri, spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Bu ilaçların çoğu, yalnızca intravenöz analjezik olarak değil, intravenöz anestetik olarak da kullanılır.

Opioidler potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı dengeli anestezi sırasında da kullanılırlar. Bu uygulama ile inhalasyon anestetiklerine gereksinimi azaltır ve anestezinin kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerindeki depresif etkisini azaltırlar (17,18).

Histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volümünü artırma gereksinimi ve hipertansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestetik olarak popülaritesini azaltmıştır. Morfinin tersine fentanil, hem dengeli anestezinin bir komponenti olarak, hem inhalasyon anesteziğine yardımcı bir ilaç olarak, hem de yüksek dozlarda tek başına anestetik olarak ün kazanmıştır. En önemli problem ise postoperatif uzamış solunum depresyonudur.

Morfin ve fentanil, anestetik dozlarda kardiyovasküler fonksiyonda depresyon yapmaksızın tam bir anestezi oluşturur. Bugün bu yöntem, kardiyovasküler rezervi az veya çok kısıtlı hastalarda ideal anestezi tekniğidir. Fentanil ve oksijen anestezisi, morfine göre postoperatif solunum depresyonuna daha az neden olur; daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar; histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz (18).

Opioidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar.

Doğal opioidler:

- 1.Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- 2.Benzilizokinolin türevleri:Papaverin

Yarı sentetik opioidler:

- 1.Eroin, Dihidromorfon / morfinon
- 2.Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opioidler:

1. Morfinan türevleri (levorfanol)
2. Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)
3. Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
4. Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Opioidlerin etki mekanizması; yapıları, etki yerleri ve endojen SSS (santral sinir sistemi)

peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opioidlerin prototipi morfindir.

Opioid reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmış, birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bugüne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; mü (μ), kappa (κ), sigma (σ) ve delta (δ) reseptörleridir. Opioidler, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (46).

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalbufin, butorfanol ve dinorfindir. Spinal analjezi, miyosis ve sedasyondan sorumludur.

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalorfin ve pentazosindir. Bunlar disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

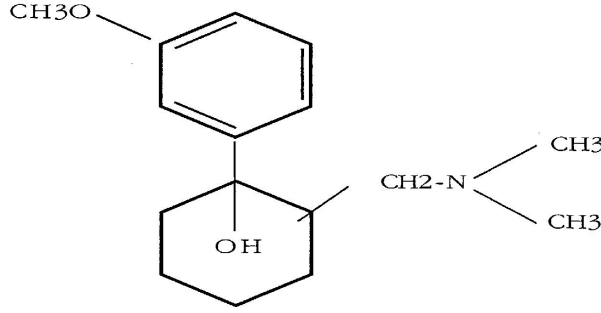
Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β -endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Opioid reseptörleri, SSS' deki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS' de buldukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler; ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

İlaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar, reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik - antagonistik opioidler adı verilir. Parsiyel antagonist olarak nalorfin, nalbufin gibi ajanlar bilinmektedir. Morfin, bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder ve etkisi, reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür (46).

TRAMADOL

Tramadol HCL, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür (Şekil 6) (18).

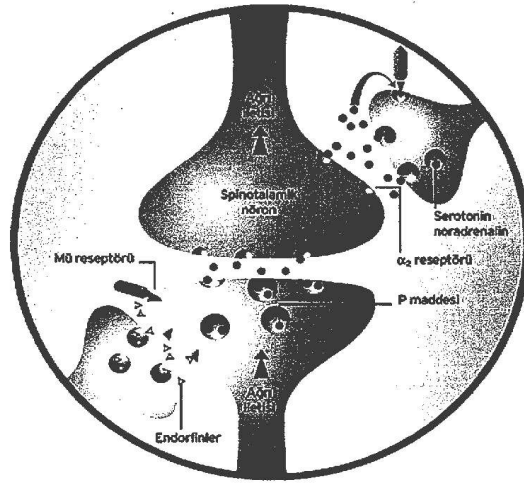


Tramadol

Şekil 6 : Tramadolun kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kapa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır.

Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (18,47). (Şekil 7)



Şekil 7: Tramadolün etki mekanizması

Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir

2-Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (48).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık % 80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş

dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadol'un yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir. Parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat) ve 3-4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir (18).

Tramadolün farmakodinamik özellikleri

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

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

Respiratuar etkiler: Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuar—ekspiratuar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir. Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GIS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (49).

Postoperatif Tramadol Kullanımı;

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadol'un postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır (50). Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir: faz 1, yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir; faz 2, sonraki 12-24 saattir; ve faz 3, postoperatif

ilk gün ve takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir. Tramadol'un diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (49,51). Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulanan yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol; kodein, parasetamol ve dekstropropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (52).

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranazal yada transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nin intramüsküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (53). HKA ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Yine intravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. HKA, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlamak ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır (53).

İ.V HKA'de ; Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır. (Şekil 8)

HKA endikasyonları:

Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek bilişsel düzeye sahip olması önemlidir (53).



Şekil 8: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (53)

HKA kontrendikasyonları:

- Hastanın kabul etmemesi
- Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler
- Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar
- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu
- Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı
- Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir

İV HKA'de temel değişkenler ;

Yükleme dozu: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde (ASBÜ) titre edilir, MEAK tesbit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereksinilen miktardır.

Bolus doz: Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici

analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmada sağlayan dozdur.

Kilitli kalma süresi: Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman dilimidir. Opioidlerde genelde 5-12 dakikadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir.

İnfüzyon: Toplam opioid ihtiyacının %50'nden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır) (53).

LOMBER DİSK HERNİASYONU

Beyin cerrahlarının pratiğinde en çok karşılaştıkları lomber disk hernisi, büyük ölçüde iş gücü kaybına neden olan hastalıklardan birisidir. Disk hernisi oluş şekline göre şöyle sınıflandırılır (54):

1-Bombeleşme (Bulging): Annulusun son- plağın gerisine bir miktar taşıdığı durumdur.

2-Protrüzyon: Anatomik olarak bütünlüğü bozulmamış nukleus pulpozusun esnemiş annulus fibrozisi iterek bombeleşmesine neden olmasındır.

3-Ekstrüzyon: Nukleus pulpozus yırtılmış olan annulusu aşarak dorsele doğru migre olmuştur. Çıkan nukleus parçası ile içerdeki nukleusun bağlantısı vardır.

4-Sekestrasyon: Annulus yırtıktır ve çıkan parçanın içerde olan parça ile ilişkisi kesilmiştir.

2.13.1.Cerrahi Tedavi

Lomber disk hernisinin cerrahi endikasyonları: Kesin cerrahi ve relatif cerrahi endikasyonlar olarak sınıflandırılır.

Kesin Cerrahi Endikasyonlar:

- İlerleyici motor defisit
- Sfinkter bozukluğu
- Hastalarda tam bir motor kayıp(düşük ayak)ya da sfinkter kusuru mevcutsa ve ilk 24 saat içerisinde tesbit edilmiş ise acil cerrahi girişim yapılmalıdır.

Relatif Cerrahi Endikasyonlar:

- Cevap alınamayan konservatif tedavi
- Tekrarlayan siyatalji
- Bacak germe testlerinde pozitiflikle belirgin motor defisit
- Dar kanal zemininde disk herniyasyonu
- Tekrarlayan nörolojik defisit
- Sosyal endikasyon

2.13.2.Komplikasyonlar

Lomber disk hernisi cerrahisinde genel olarak %2-4 oranında komplikasyon görülür.

Peroperatif Komplikasyonlar:

Büyük damar yaralanması, kök hasarı, dura zedelenmesi, yabancı cisim bırakılması, epidural hematoma ve yanlış mesafe şekline olabilir.

Postoperatif epidural hematoma nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. Epidural hematoma hastanın nörolojik tablosunda erken bozulmaya neden olur ve acil cerrahi boşaltımı gerektirir.

Yanlış mesafe açılması skopinin kullanıldığı operasyonlarda da ortaya çıkabilir.

Postoperatif Komplikasyonlar:

Yara yeri enfeksiyonu, diskitis, operasyon sahasında yabancı cisim unutulmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yerel Etik Komitesinin (İAEK 3/7, Proje no: 2009/18) onayı alınarak rastlantısal, prospektif olarak planlandı.

Çalışma, elektif L1-S1 laminektomi ve diskektomi operasyonu geçirecek ASA I – II grubuna dahil 25–65 yaş arası, 60 hasta üzerinde uygulandı. Hastalar, kapalı zarf usulü rastlantısal olarak 30 kişilik iki gruba ayrıldı; Grup I (Lornoksikam), Grup II (Parasetamol). Hastalara, çalışma hakkında bilgi verilip, yazılı onamları alındı.

Operasyondan en az 24 saat önce hastaların fizik muayneleri yapıldı. Vital bulguları ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Kullanılacak ilaçlara veya bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği, koagülopatisi olan ve son 24 saatte herhangi bir analjezik almış olan olgular, çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan 45 dk. önce derlenmeye alınan tüm hastalara 20 G intraket ile venöz kanülasyon yapıldı ve premedikasyon için 0.05 mg/kg midazolam intravenöz olarak uygulandı.

Ameliyathaneye alınan olgulara EKG (D II), noninvaziv arteriyel kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonunun ardından induksiyon için 6 mg/kg tiyopental, 1 µg/kg fentanil, 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı. Kas gevşemesi için gerekli sürenin beklenmesini takiben, orotrakeal olarak entübe edilen olguların anestezi idamesi % 40 O₂ içinde % 60/N₂O ve % 2 Sevofluran ile sağlandı.

Operasyon süresince standart monitorizasyon olarak hastaların EKG, non invazif sistolik (SAP)-diastolik (DAP) ve ortalama kan basınçları (OAB), SpO₂ değerleri, kapnograf ile ETCO₂ değerleri ile endtidal sevofluran konsantrasyonları takip edildi.

Cerrahi tamamlandıktan sonra sevofluran ve N₂O sonlandırılarak, kas gevşetici etkisi geri döndürülen hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına alındı.

Postoperatif analjezi için her iki gruba intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) 10 saat süresince uygulandı. HKA için 6 mg/ml tramadol içeren solusyonlar hazırlandı. Bolus dozu 0.3mg/kg, kilitli kalma süresi 20 dakika, 4 saatlik maksimum kullanılacak doz 3 mg/kg olacak şekilde ayarlandı.

Grup I' deki hastalara operasyon bitimine 15 dakika kala 8 mg. lornoksikam uygulandı.

Grup II' deki hastalara operasyon bitimine 15 dakika kala 15 mg/kg dozunda intravenöz parasetamol uygulandı.

Her iki gruba da operasyonun sonunda 8 mg ondansetron uygulandı.

Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy), ASA ve ameliyat süreleri kaydedildi. Operasyon öncesi, çalışma ilacının ilk enjeksiyonu öncesi, ekstübasyon sonu, postoperatif 15., 30. dakikada, 1., 2., 4., 6., 8. ve 10. saatte SAB, DAB, OAB, kalp atım hızı (KAH) ölçülerek kaydedildi.

Hastalar, postoperatif 1 saat derlenme odasında, sonrasında serviste takip edildi. Olguların, ekstübasyon sonrası, postoperatif 15., 30. dakika ve 1. saat derlenme odasında, 2., 4., 6., 8. ve 10. saatte serviste ziyaret edilerek ağrıların şiddeti VAS (Visuel Analog Skala) ile değerlendirildi. HKA'e rağmen ağrı skorları 3 ün üzerinde olan hastalara ek analjezik olarak 50 mg tramadol intravenöz uygulandı ve kaydedildi.

Hastaların postoperatif dönemde HKA'de ilk istek zamanı (dk.) ve 10. saatin sonunda total tramadol tüketim miktarı (mg.) kaydedildi.

Postoperatif 10 saatlik değerlendirmede, bulantı, kusma, hipotansiyon, bradikardi, baş dönmesi gibi yan etkiler de kaydedildi. Şiddetli bulantı kusma şikayeti olan hastalar i.v ondansetron 4 mg ile tedavi edildi.

İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler **SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0** programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Yapılan güç analizinde her iki grup için 30 hasta sayısı saptandı. Çalışmanın gücü, 30'ar kişilik gruplar seçildiğinde, $\alpha:0.05$ kabul edildiğinde % 88 bulundu. P değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

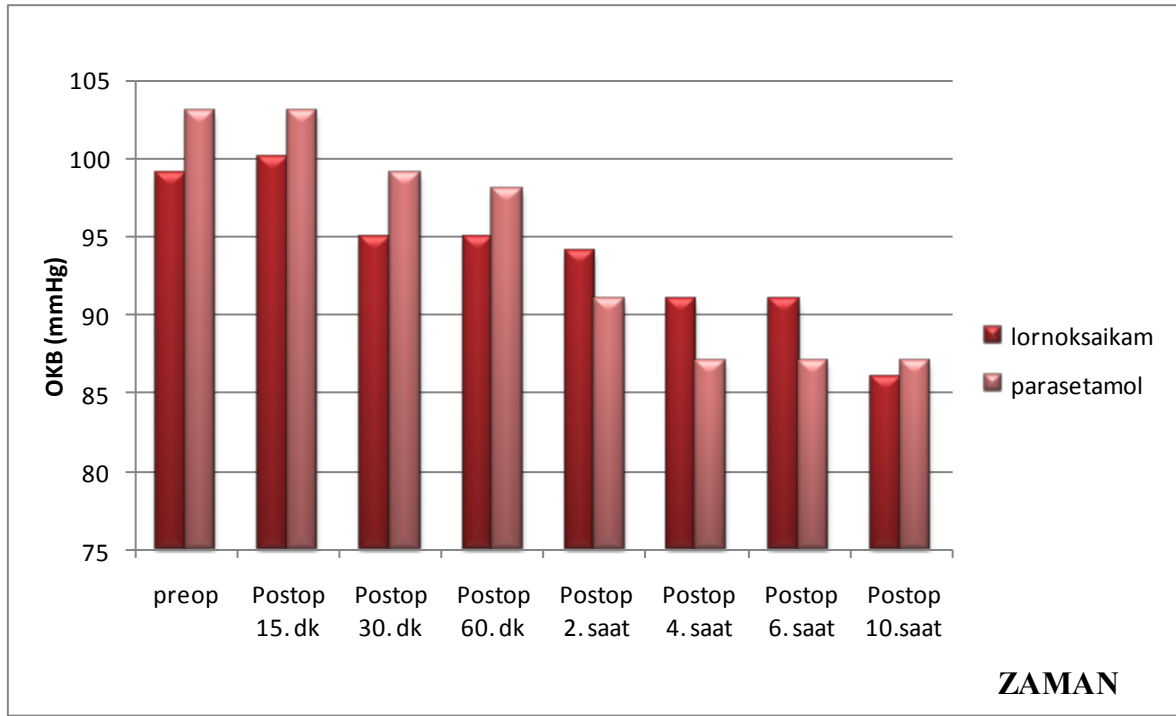
BULGULAR

Çalışma yaşları 30 ile 69 arasında değişen 31'i kadın, 29'u erkek 60 hasta üzerinde uygulandı. Çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

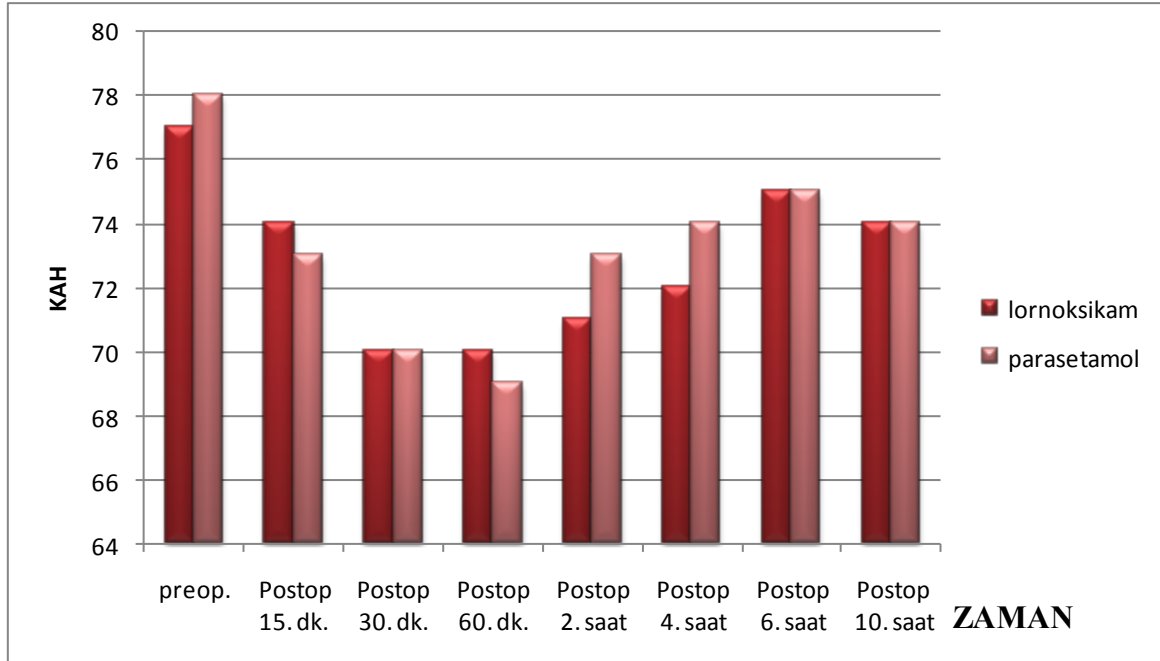
	Grup L n=30	Grup P n=30
Yaş (yıl)	50,4 ± 10,1	52,3 ± 8,8
Cinsiyet (E/K) (n)	16 / 14	13 / 17
ASA I/ II (n)	20 / 10	17 / 13
Vücut ağırlığı (kg)	79,4 ± 7,5	78,2 ± 6,7
Boy (cm)	167,4 ± 7,3	166,2 ± 10,0
Cerrahi Süre (dk)	136,1 ± 29,2	140,5 ± 27,0

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri (Ort ± S.S.)

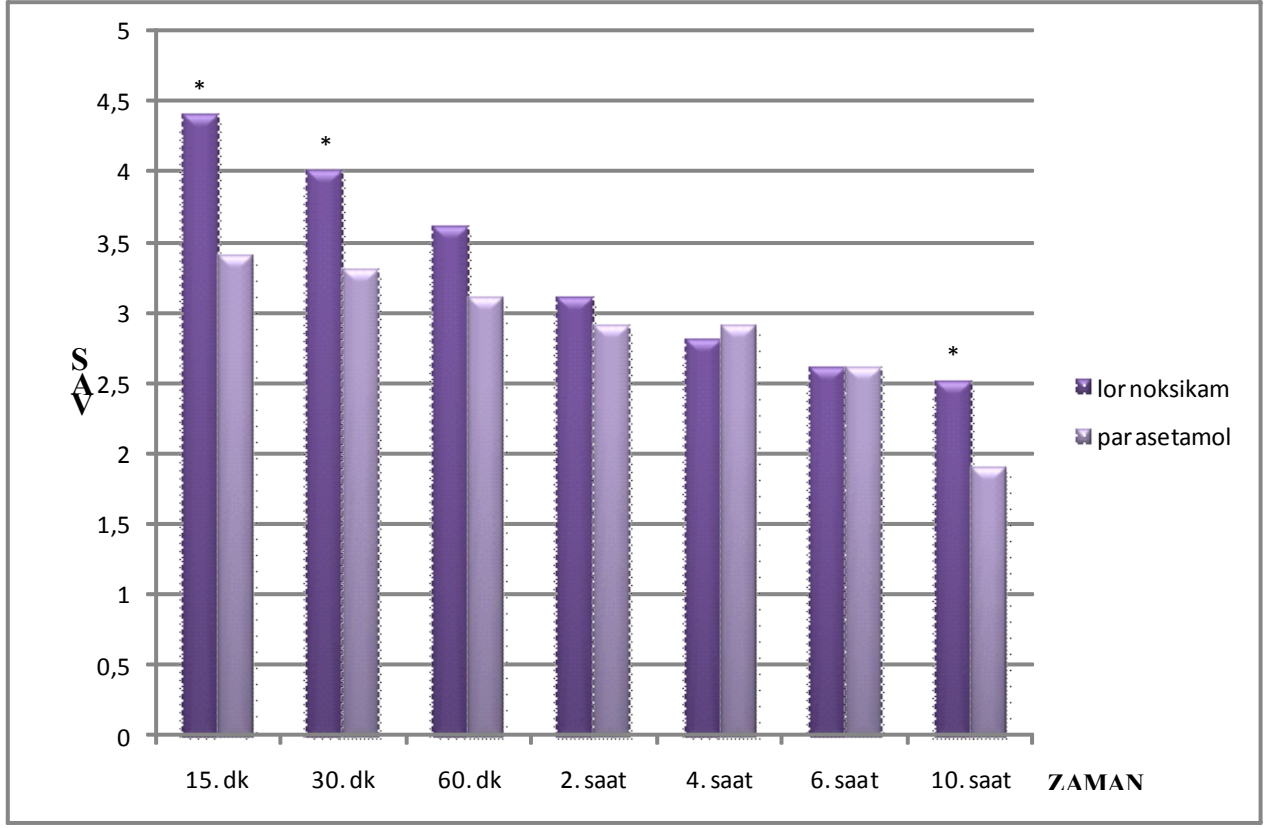
Postoperatif dönemde her iki grup hemodinamik açıdan benzer seyretti. Hastaların sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Grafik 1-2)



Grafik 1: Hastaların postoperatif ortalama kan basınçları ($p>0,05$)



Grafik 2: Hastaların postoperatif ortalama kalp atım hızları ($p>0,05$)



Grafik 3: Hastaların postoperatif VAS değerleri (* p<0,05)

Parasetamol Grubu'ndaki VAS değerleri ortalaması 4. saat dışında Lornoksikam Grubu'na göre daha düşüktü, yalnızca 4. saatte Parasetamol Grubu VAS değerleri daha yüksek bulundu. Ancak 15. dk'da, 30. dk'da ve 10. saatte Parasetamol Grubu'ndaki VAS değerleri Lornoksikam Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05).

Hastaların en yüksek VAS değerleri ortalaması 15. dk'da Lornoksikam Grubu'nda bulundu. 15. dk'da VAS değeri ortalaması Lornoksikam Grubu'nda 4,47 iken Parasetamol Grubu'nda 3,43 olarak bulundu.

Her iki grup arasında VAS değerleri açısından 60. dk, 2. saat, 4. saat, 6. saatlerde anlamlı fark görülmedi (p>0.05). (Grafik 3) (Tablo 2)

	Lornoksikam	Parasetamol	p
15. dk. VAS	4,47 ± 1,45	3,43 ± 1,04	0,004*
30. dk. VAS	4,00 ± 1,43	3,33 ± 1,06	0,036*
60. dk. VAS	3,63 ± 1,47	3,17 ± 0,74	0,176
2. saat VAS	3,13 ± 1,45	2,93 ± 1,04	0,784
4. saat VAS	2,83 ± 1,26	2,93 ± 0,94	0,580
6. saat VAS	2,63 ± 1,54	2,60 ± 0,85	0,468
10. saat VAS	2,53±1,00	1,93 ± 1,51	0,018*

Tablo 2: Hastaların postoperatif VAS değerleri (*p<0,05)

Hastaların postoperatif dönemdeki takiplerinde ilk 15 dk'daki analjezik ihtiyacı duyan hasta sayısı Lornoksikam Grubu'nda, Parasetamol Grubu'na göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0,05). (Tablo 3)

Lornoksikam Grubu'nda 20 hasta yani hastaların %66'sı ilk 15 dk'da analjezik ihtiyacı duyarken, Parasetamol Grubu'nda ise 10 hastanın (%33) ilk 15 dk'da analjezik ihtiyacı oldu.

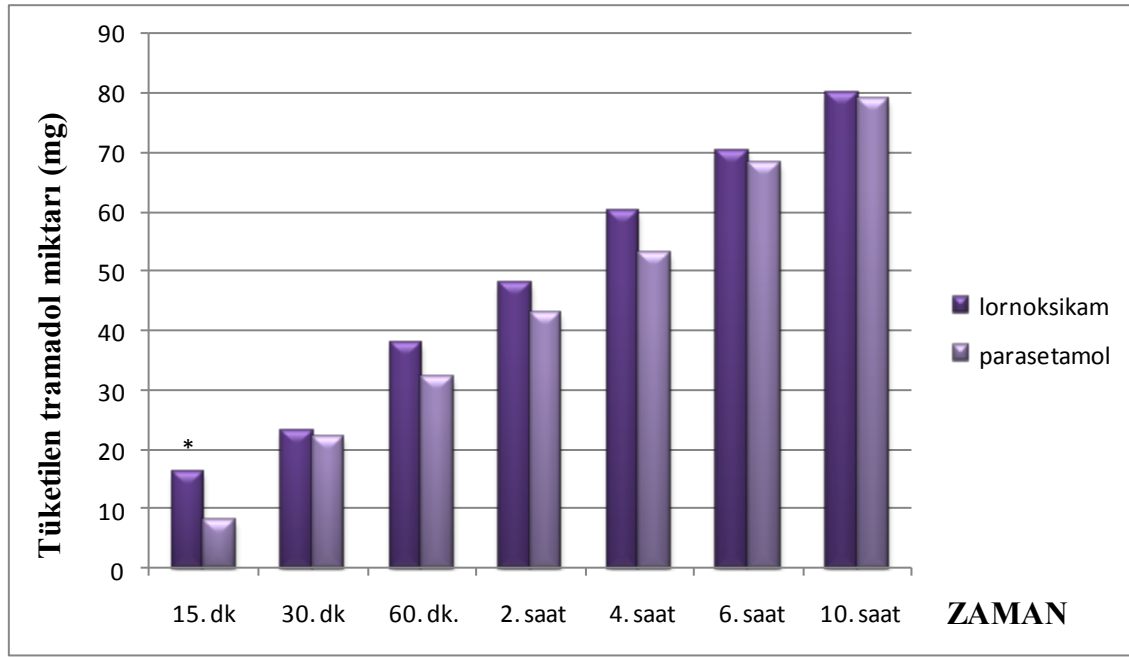
	Lornoksikam (n=30)	Parasetamol (n=30)
15. dk	20 (%66,7)	10 (%33,3)
30. dk	7 (%23,3)	12 (%40,0)
60. dk	1 (%3,3)	3 (%10,0)
2. saat	2 (%6,7)	4 (%13,3)
4. saat	0 (%0)	1 (%3,3)

Tablo 3: Postoperatif ilk analjeziğe ihtiyaç duyan hasta sayısı

Postoperatif dönemde hastaların kullandığı HKA ile tramadol düzeyi 15. dk'da, 30. dk'da, 1. saatte, 2. saatte, 4. saatte, 6. saatte ve 10. saatte Lornoksikam Grubu'nda Parasetamol Grubu'na göre daha yüksek bulundu. 15. dk'da HKA ile tramadol tüketimi Parasetamol Grubu'nda 8,6 mg iken Lornoksikam Grubu'nda 16,2 mg bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

30. dk, 60. dk, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 10. saatte HKA ile analjezik tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Grafik 4) (Tablo 4)

Postoperatif 10 saatlik sürede HKA ile toplam analjezik tüketimi Lornoksikam Grubu'nda 80 mg. iken, Parasetamol Grubu'nda 79,2 mg. bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 4: Postoperatif hastaların tükettiği tramadol miktarı (ort ± S.S.)

	Lornoksikam (mg)	Parasetamol (mg)	P
15. dk.	16,2 ± 11,0	8,6 ± 11,6	0,03*
30. dk.	23,5 ± 11,6	22,9 ± 12,8	0,58
60. dk.	38,7 ± 20,0	32,3 ± 13,1	0,20
2. saat	48,5 ± 17,3	43,5 ± 12,7	0,58
4. saat	60,8 ± 18,8	53,8 ± 12,5	0,21
6. saat	70,7 ± 19,7	68,6 ± 15,8	0,84
10. saat	80,0 ± 20,8	79,2 ± 13,8	0,87

Tablo 4: Hastaların postoperatif kullandıkları analjezik dozu (ort ± S.S.) (* p<0,05)

Postoperatif dönemde 10. saat dışında HKA ile analjezik kullanımına rağmen VAS ≥ 5 olan hasta sayısı Lornoksikam Grubu'nda Parasetamol Grubu'na göre daha yüksekti. 10. saatte ise VAS ≥ 5 olan hasta sayısı her iki grupta da eşitti (1 hasta).

15. dk'da HKA ile analjezik kullanımına rağmen VAS ≥ 5 olan hasta sayısı Lornoksikam Grubu'nda 15 iken, Parasetamol Grubu'nda 6 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Diğer zamanlarda gruplar arasında VAS ≥ 5 olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). (Tablo 5)

	Lornoksikam (n=30)	Parasetamol (n=30)	P
15. dk.	15 (% 50)	6 (% 20)	0,004*
30. dk.	10 (% 33)	4 (% 13)	0,036*
60. dk.	8 (% 27)	0 (% 0)	0,176
2.saatt	7 (% 23)	2 (% 7)	0,784
4.saatt	2 (% 7)	0 (% 0)	0,580
6.saatt	4 (% 13)	0 (% 0)	0,468
10.saatt	1 (% 3)	1 (% 3)	0,18

Tablo 5: VAS ≥ 5 olan hasta sayısı

TARTIŞMA

Ağrı, kişinin geçmişteki deneyimleri ve kişilik yapısı ile ilişkilidir. Ağrının algılanmasındaki kişisel farklılıklar, cerrahinin kaynağı ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastada; hastane, ölüm, anestezi, ağrı duyma, sakat kalma korkularından biri veya birkaçı bulunabilir. Özellikle, yapılacak ameliyatla ilgili bilginin tipi ve derecesi, kültürel, sosyoekonomik faktörler, ailesel ve kişisel faktörler ve bunların dışında ameliyat süresi de postoperatif ağrıyı artırmaktadır (6).

Bundan dolayı, cerrahi uygulama sonrası hastanın şikayetlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla pek çok i.v. ilaç geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaçlar içinde en fazla opioidler, NSAİİ'lar ve parasetamol kullanılmaktadır.

Ağrı kontrolünde etkinliği artırmaya yönelik çalışmalar ancak son 20 yıl içerisinde ideal opioidi aramayı bir kenara bırakıp en uygun yöntemi bulmaya yönelmiştir. Geçmiş tarihsel çağlara dayanan ağrı tedavisinin hekim tarafından belirlenmesi ve uygulamanın hasta tarafından, kendi ihtiyacı olduğunda gerçekleştirilmesi prensibine savunan Sechzer'in klinik çalışmaları, küçük i.v. dozları ile geleneksel yöntem ile elde edildiğinden daha küçük dozda daha etkin ağrı kontrolü sağlandığını ortaya koymuştur. HKA yöntemiyle ağrı düzeyine göre analjezik ilaç dozu titre edilebilmekte ve birçok merkezde güvenle kullanılmaktadır.

Postoperatif ağrının tedavisinde opioidlerin kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla beraber, NSAİİ ilaçların kullanımı yenidir. Bunun en önemli sebeplerinden biri bu grup ilaçların postoperatif analjezi amacıyla kullanımlarında yeterince etkin olamamalarıdır (6).

Biz de bu çalışmada lomber disk cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ile lornoksikamı kıyasladık. Çalışmamızda parasetamol grubunun Lornoksikam grubuna göre ağrı kontrolünde daha iyi olduğu ve postoperatif tramadol tüketiminin daha az olduğunu bulduk.

Binhas M. ve ark'nın (56) elektif redüksiyon mamoplastisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında; cerrahi bitiminde 1 saat önce uygulanan 2 gr. i.v. parasetamol uygulamasının, erken postoperatif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi analjezi sağladığını ve morfin kullanımını azalttığını saptamışlardır. Bu çalışmada da bizim

çalışmamızda olduğu gibi tek doz analjezik yapılmış ve postoperatif dönemde opioid infüzyonuyla etkinlik ölçülmüştür (Tablo 5).

Hynes D ve ark'nın (57) total kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan i.v parasetamol ve i.m diklofenak dozlarının analjezik etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, spinal anestezi altında tek taraflı komplikasyonsuz total kalça artroplastisi uygulanan hastaları üç gruba ayırmışlardır. İv parasetamol grubundaki hastalarda doz sonrası 60. dakikada plasebo grububuna göre daha yüksek ağrı dindirilme skoru elde edilmesine karşın bu farklılık diklofenak ve plasebo arasında gözlenmemiş ve sonuçta 5 saat ara ile iv parasetamol 1 gr infüzyonuyla sağlanan analjezik etkinin, diklofenak 75 mg im enjeksiyonu ile sağlanana benzer olduğu görülmüş, doz sonrası 5. ve 10. saatlerde i.v parasetamol ve diklofenak arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. 5 ve 10 saat sonra tekrar ilaç alan hastaların sayısının ve tedavinin hasta tarafından değerlendirilmesi ile de i.v parasetamol ve diklofenakın plasebodan anlamlı olarak daha etkin olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak tekrarlayan dozlarda analjezikler uygulanmış, parasetamol ve diklofenak grubunun analjezik etkinliği arasında fark görülmemiştir (Tablo 5).

Grundmann ve ark'nın yaptığı çalışmada, lomber diskektomi geçiren hastaların postoperatif VAS takipleri yapılmış. Yeni kullanıma giren ve intravenöz solusyonu hazır formu bulunan parasetamolün etkinliği ölçülmek istenmiş. Analjezik etkinliği daha iyi olduğu bilinen metamizol ile parasetamolü karşılaştırmışlar. Biz de daha yeni bir ilaç olan intravenöz parasetamolün etkinliğini ölçmek istedik ve lornoksikam ile karşılaştırdık. Bu çalışmada metamizol verilen grubun VAS değerleri diğer ilaç gruplarına göre daha düşük olarak tespit edilmiş. Parasetamol ve parecoxib grubunda ise anlamlı fark saptanmamış (58) (Tablo 5).

Fletcher ve ark'nın lomber disk cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalar 4 gruba ayrılmış. Birinci gruba placebo, ikinci gruba 2 g i.v. parasetamol, üçüncü gruba i.v. 50 mg ketoprofen, dördüncü gruba parasetamol+ketoprofen verilmiş. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak hem dinlenme hem hareket sırasında hastaların postoperatif VAS değerleri en düşük dördüncü grup olarak bulunmuş. Dinlenme sırasındaki VAS değerleri ilk üç grupta birbirine benzer bulunmuş. Bunun yanında; Ketoprofen grubundaki hastaların hareket esnasındaki VAS değerleri, plasebo ve parasetamol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş (60) (Tablo 5).

Özok ve ark'nın yaptıkları çalışmada abdominal histerektomi yapılan 50 hasta 2 gruba ayrılmış. Postoperatif analjezi amaçlı bir grup hastaya 75 mg diklofenak, diğer gruba 1 gr parasetamol uygulanmış. i.m. diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Biz de bu çalışmada olduğu gibi i.v. parasetamol ile bir NSAİ ilaç olan lornoksikamın etkinliğini karşılaştırmak istedik. 15. ve 30. dk'larda parasetamolün lornoksikama göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığını bulduk (61) (Tablo 5).

Mazaris ve ark'nın radikal prostatektomi yapılan 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış. Postoperatif analjezi amaçlı bir gruba i.v. 600 mg parasetamol (günde 4 kez), diğer gruba i.v. 8 mg lornoksikam (günde 2 kez) verilmiş. Bu çalışmada lomber disk cerrahisinden daha ağırlı bir cerrahi olan radikal prostatektomi seçilmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak tekrarlayan dozlarda analjezik uygulanmış. 1. 4. ve 5. günlerdeki ağrı skoru iki grupta birbirine benzer bulunmuş. Bunun yanında 2. ve 3. günlerde lornoksikam grubundaki ağrı skorlarının daha düşük olduğu bulunmuş (62) (Tablo 5).

Korkmaz Dilmen ve ark'nın lomber disk cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları üç gruba ayırmışlar. Postoperatif dönemde birinci gruba 1 mg metamizol (günde 4 kez), ikinci gruba 1 g parasetamol (günde 4 kez), üçüncü gruba 8 mg lornoksikam (günde 2 kez) uygulanmış. VAS değerlerine bakılarak parasetamol ve metamizol grubunun lornoksikam grubuna göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığı görülmüş (63). Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak lornoksikamın parasetamole göre daha iyi analjezik etkisinin olduğu görülmüş. Ama Grundmann'ın çalışmasında bu çalışmadan farklı olarak metamizol, lornoksikam ve parasetamole göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığı görülmüş (58) (Tablo 5).

Bizim çalışmamızda lomber disk cerrahisi geçiren hastalar iki gruba ayrıldı. İlk gruba 15mg/kg parasetamol, diğer gruba 8 mg lornoksikam uygulandı. Postoperatif 15. dk'da, 30. dk'da ve 10. saatte Parasetamol grubundaki VAS değerleri, Lornoksikam grubuna göre daha düşük seyretti. Her iki grup arasında VAS değerleri açısından 60. dk, 2. saat, 4. saat, 6. saatlerde anlamlı fark görülmedi (Tablo 5).

Varassi G ve ark'nın elektif histerektomi sonrası i.v parasetamol ya da ketorolak ile kombine edildiğinde gereken relatif morfin dozunun karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada; morfin HKA cihazı ile uygulanmıştır. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında morfin gereksinimi açısından fark saptanmamıştır. Postoperatif dönemde morfine bağlı yan

etkiler görülmüş (59). Biz de bu nedenle yan etkisi morfine göre daha az olan tramadol ile HKA sağladık (Tablo 5).

Fletcher ve ark'nın lomber disk cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, verilen analjezik ilaçların postoperatif morfin tüketimi üzerine etkisine bakılmış. 48 saatlik takiplerinde parasetamol+ketoprofen grubunda morfin tüketiminin, plasebo ve parasetamol grubuna göre daha düşük, ketoprofen grubundaki morfin tüketimine benzer olduğu bulunmuş (60) (Tablo 5).

Korkmaz Dilmen ve ark'nın lomber disk cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada ilk 24 saat içinde morfin tüketiminin, metamizol, lornoksikam ve parasetamol verilen gruplar arasında benzer olduğu bulunmuş. 24 saatten sonra parasetamol grubunda morfin tüketiminin azaldığı görülmüş (63) (Tablo 5).

Bizim çalışmamızda hastalar postoperatif dönemde 10 saat izlendi. HKA cihazı ile verilen tramadol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Lornoksikam verilen grupta ortalama 80 mg., Parasetamol verilen grupta 79,2 mg olarak bulundu. Varassi G ve ark.nın yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (59). Ancak 15. dk.da Parasetamol grubunda kullanılan tramadol miktarı ortalama 8,6 mg., Lornoksikam grubunda 16,2 mg. olarak bulundu (Tablo 5).

İlaçların hemodinami üzerine etkisi ve ağrı duyan hastalarda bir gösterge olacağı düşünülerek hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı değerleri ölçüldü.

Grundmann ve ark'nın yaptıkları çalışmada lomber mikrodisektomi yapılan 80 hasta 4 gruba ayrılmış. Gruplara operasyon bitimine 15 dk. kala 40 mg. parecoxib, 1g. paracetamol, 1g. metamizol ve plasebo verilmiş. Operasyon sonrasında hastaların hemodinamik parametrelerinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir değişiklik görülmemiş (58).

Özok ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların postoperatif SAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının SAB değer ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş. Grupların DAB değerleri karşılaştırıldığında i.v parasetamol grubunun 2., 3. ve 4. saat DAB ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında i.v parasetamol grubunun 30. dakika ve 3. saat OAB ortalamaları

diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Grupların KTA değerleri karşılaştırıldığında i.v parasetamol grubunun tüm zamanlarda KTA ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (61).

Bizim çalışmamızda i.v. parasetamol ve lornoksikam gruplarının operasyon öncesi, postoperatif 15. dk, 30. dk., 1. saat, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 10. saat OAB, SAB, DAB ve nabız değerlerine bakıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların postoperatif bulantı ve kusma durumları değerlendirildi. Parasetamol grubunda 5 hastada, Lornoksikam grubunda 6 hastada bulantı olduğu, kusma olmadığı görüldü. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmadı. Bulduğumuz bu bulgu Hynes ve Özak'un yaptığı çalışmalarla benzerdi (57,61).

	Cerrahi	Kullanılan İlaçlar (i.v.)	Analjezi Etkinliği
Binhas et al. 2004 (56)	Mamoplasti	-parasetamol 2g -plasebo	++ -
Hynes et al. 2006 (57)	Kalça artroplastisi	-diklofenak 75 mg -parasetamol 1 g	++ ++
Grundmann et al. 2006 (58)	LHNP	-metamizol -parasetamol 1g	++ +
Fletcher et al. 1997 (60)	LHNP	-parasetamol 2 g -ketoprofen 50 mg parasetamol+ketoprofen	+ + ++
Özok et al. 2008 (61)	Abdominal histerektomi	-parasetamol 1g -diklofenak 75 mg	++ ++
Mazaris et al. 2008 (62)	Radikal prostatektomi	-parasetamol 600 mg -lornoksikam 8 mg	++ +++
Korkmaz et al. (63)	LHNP	-metamizol 1mg -parasetamol 1g -lornoksikam 8mg	++ ++ +
Varassi et al. 1999 (59)	Elektif Histerektomi	-parasetamol 1g -ketorolak 50mg (oral)	++ ++
Çalışmamız	LHNP	-parasetamol 1g -lornoksikam 8mg	++ +

Tablo 5: Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların analjezik etkinliği

SONUÇLAR

Bu çalışmada elektif L1-S1 laminektomi ve diskektomi operasyonu sonrası analjezi kalitesini arttırmak üzere, hasta kontrollü analjezi yöntemiyle tramadol kullanılan 60 hastaya ek olarak lornoksikam ve i.v parasetamol uygulandı.

-Çalışma süresince gruplar arasında hemodinamik parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

-HKA ile uygulanan tramadole ek olarak uygulanan iki ilacın da istenilen düzeyde analjezi sağladığı bulundu. Ancak parasetamol uygulanan hastaların VAS düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü.

-İki grupta da bulantı, kusma gibi yan etkiler açısından anlamlı fark görülmedi.

-Lornoksikam Grubu'ndaki hastaların, Parasetamol Grubu'ndaki hastalara göre daha erken dönemde ek analjeziğe ihtiyaç duydukları saptandı.

Sonuç olarak; lomber disk cerrahisi sonrası, tek doz i.v. parasetamol uygulamasının, tek doz lornoksikam uygulamasına göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığı saptanmıştır.

Lomber disk cerrahisi gibi orta şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde i.v parasetamolun NSAİ ilaçlara göre daha etkili bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Postoperatif ağrı tedavisinde medikal tedavi önemli bir yer tutar. Biz de bu çalışmamızda, vertebral diskektomi operasyonu uygulanan hastalarda i.v. parasetamolü kullandık. Onun tedavideki etkinliğini de, postoperatif ağrı tedavisinde daha sık kullandığımız non steroid antiinflamatuvar bir ilaç olan lornoksikam ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya lomber disk cerrahisi uygulanacak ASA I – II grubuna dahil 25–65 yaş arası, 60 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Postoperatif analjezi amaçlı bir gruba 15mg/kg parasetamol, diğer gruba 8 mg lornoksikam uygulandı. Her iki gruba da postoperatif HKA ile tramadol uygulandı.

Hastaların demografik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Postoperatif 10 saatlik takiplerde 15. dk'da, 30. dk'da ve 10. saatte Parasetamol grubundaki VAS değerleri Lornoksikam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Diğer zamanlarda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. postoperatif dönemdeki takiplerinde ilk 15 dk'daki analjezik ihtiyacı duyan hasta sayısı Lornoksikam grubunda, Parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. 15. dk'da HKA ile tramadol tüketimi Parasetamol grubunda 8,6 mg iken Lornoksikam grubunda 16,2 mg bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 10 saat sonunda toplam analjezik tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Postoperatif 15. dk'da HKA ile analjezik kullanımına rağmen VAS ≥ 5 olan hasta sayısı Lornoksikam grubunda Parasetamol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu.

Sonuç olarak, i.v parasetamolün orta şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kombine kullanımının NSAİ ilaçlara göre daha iyi bir alternatif ve etkin bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

ABSTRACT

Postoperative pain is a type of pain which starts with surgical trauma and gradually decreases with wound healing. Medical therapy is very important in postoperative pain treatment. In this study we aimed to compare medical efficacy of intravenous paracetamol and lornoxicam in patients who underwent vertebral discectomy.

60 patients aged between 25-65, who were ASA 1-2 and would have vertebral discectomy operation were included in this study. Patients were randomized into two groups. In first group 15 mg/kg paracetamol was administered, in second group 8mg Lornoxicam was administered for postoperative pain treatment. All patients were connected to Patient controlled analgesia prepared with tramadol.

No significant statistical difference was determined between groups in demographical features. In postoperative period, patients were followed up for 10 hours. VAS values were measured in this period. In fifteenth minute, 30th minute and tenth hour VAS values in paracetamol group were found significantly lower than lornoxicam group. There are no significant difference in other measurements which has done at other times. In postoperative period the number of patients who needed analgesic drugs in 15th minute are higher in Lornoxicam group than paracetamol group. In 15th minute the amount of tramadol consumption with PCA was found 8.6 mg in paracetamol group and 16.2 mg in lornoxicam group. The difference in tramadol consumption was statistically significant. After ten hours there was no difference between two groups about amount of total analgesic consumption.

Although patients had given PCA, in 15th minute the number of patients who had VAS values equal or over than 5 were more in Lornoxicam group than paracetamol group.

In result usage of i.v. paracetamol combined with opioid in moderate severity postoperative pain treatment is effective and a better alternative than NSAID drugs.

KAYNAKLAR

1. Bonica J.J. The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990, 461.
2. Howard L, Fields M.D. Pain. New York: Mc Graw Hill Book Company; 1987, 520-565.
3. Mitchell RVD, Smith G. The Control of acute post-operative pain. British Journal of Anaesthesia. 1988; 63: 58-62.
4. Micaela M, Buckley T, Brogden N.R. focus on ketorolac. Drugs 1990; 37: 86-109.
5. Keskin A, Postoperatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16: 42-43.
6. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi, İstanbul: Gizben Matbaacılık; 2003, 33-43.
7. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980; 80: 3-9.
8. Prus TP, Stroissnig H, Radhover-Welte S. Overview of the pharmacological properties, Pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. Postgraduate Medical Journal 1990; 66: 18-35.
9. Moskowitz A, Goodman RR. Autoradiographic distribution of MU1 and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice. Brain Research. 1985; 360: 129.
10. Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR. Clinical Measurement of Pain, Postoperative Pain Management, New York: Churchill Livingstone Inc; 1993, 32: 119.
11. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. GATA Bülteni 1995; 38: 11-21.
12. Özyalçın NS. Ağrı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2005, 37-58, 67-68, 111.

13. Sorkin L.S, Wallace M.S. Acute Pain Mechanisms. In: Surgical Clinics of North. America: 1999, 213-29.
14. Kenny G. The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. In: current opinion anaesthesiology. 1991, 4: 568-573.
15. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı. İstanbul: Nobel tıp Kitabevi; 2003, 17-20.
16. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tramadol an alternative spinal analgesic. International Symposium Regional anaesthesia. USA: 1988, 134-144.
17. Uçar A. Farmakoloji, 2.Baskı. Ankara: Atlas Kitapevi; 2001, 129-30.
18. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002, 960-92.
19. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları, 2.Baskı. Eskişehir: Doğan Yayınevi; 1996, 262.
20. Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. Advances in therapy. 1996; 13: 67-77.
21. Futaki N, Takashi S, Kitagava T. Anti inflamatory, analgesic, antipiretic and cyclooksigenase inhibitory effect of a NSAİ agent, lornoxicam. Japan Pharmacology Therapy 1997; 25: 55-71.
22. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K. Analgesia from 1M Ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following majör surgery. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1985; 35: 237-239.
23. Cashmann JN, Jones RM, Fester JMG, Adams AP: Comparison of infusions of morphine and lysine acetylsalicylate fort the relief of pain after surgery. British Journal of Anaesthesia 1985; 157: 255-258.

24. Serpell MG, Thomson MF. Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 163: 354-356.
25. Van Der A. A comparative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative pain following spinal surgery in patients with radicular syndrome. *Pharmacotherapeutica* 1984; 4: 43-47.
26. Dickson JF, Wilkens RF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of rheumatoids. *Clinical Immunother* 1994; 21: 85-91.
27. Balfour JA, Fitton A, Brarradell LB. Lornoxicam, a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Anaesthesia* 1996; 51: 639-657.
28. Colguhoun AD, Feil D. Failure of rectal Diclofenac to augment opioid analgesia after cholecystectomy. *Anaesthesia* 1989; 44: 57-60.
29. King J.S. Dexametasone- a helpful adjunct in management after lumbar discectomy, *Neurosurgery* 1984; 14: 697-700.
30. Dupuis R, Lemoy H, Bushnelle Mc, Duncan GH. Preoperative flurbiprofen in oral surgery, A method of choice in controlling post operative pain. *Pharmacotherapy* 1988; 18: 193-200.
31. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B. Suppression of post operative pain preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine. *Journal Clinical Pharmacology* 1983; 232: 37-43.
32. Jonsson T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Öensen T, Jensen NH. Postoperative pain treated with piroxicam and buprenorphine, each drug alone or in a combination. *Pain* 1990; 41: 71-80.

33. Owen H, Giavin RJ, Shaw NA. Ibuprofen in the management of post operative pain. *British Journal of Anaesthesia* 1985; 61: 702-706.
34. Staunstrup H, Ovensen J, Larsen UT. Efficacy and tolerability of lornoxicam in postoperative pain. *Journal Clinical Pharmacology* 1999; 39: 834-41.
35. Akcalı GE, Iskender A. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy. *Journal of Endourology* 2010; 24: 615-20
36. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. *British Journal of Anaesthesia* 1988; 32: 313-26.
37. Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* 2003; 63: 1-4.
38. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996; 28: 53-6.
39. Insel PA. Analgesic-antipiretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Goodman and Gilman, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 1996; 8: 617-57.
40. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996; 28: 53-6.
41. Page J, Henry D. Consumption of NSAID's and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 777-84.

42. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeutics* 2000; 7: 143-47.
43. Lange MP, Irene JG, Payen-Champenois C, Ansgar SL. IV acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, paracetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 101: 90-6.
44. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 53: 321-24.
45. Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14: 474-81.
46. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*, 2. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997, 463-67, 759-78.
47. Tavish Mc L. Tramadol: A review, *Drugs* 1993; 46: 313-340.
48. Collins J V. *Principles of Anesthesiology*. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania: 1993, 88-105.
49. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, *Türk Anestezi Reanimasyon Mec.*1993; 52: 207-213.
50. Vickers MD. The efficacy of tramadol hydrochloride in treatment of postoperative pain. *Contemporary Pharmacotherapy*, 1995; 6: 499-506.
51. Scott LJ, Perry CM. Tramadol A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-176.

52. Coetzee E, Loggerenberg TV. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal histerectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 510.
53. Yücel A, Erdine S. Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002, 144-51.
54. Benli K. Temel Nöroşirurji, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004, 345-56.
55. Erdine S. Postoperatif Analjezi ve Stres Yanıt, Sinir Blokları, İstanbul: Güneş Kitabevi; 1993, 325-27.
56. Binhas M, Decailliot F, Delclaux S. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanil-based anesthesia: a randomized control trial. *BMC Anesthesiology* 2004; 4: 6.
57. Hynes D, McCarroll M. And Hiesse-Provost O. Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 2006; 50: 374-81.
58. Grundmann U. The efficacy of the non opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103: 217-222.
59. Varassi G, Marinangeli F, Agro F. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anaesthesia and Analgesia* 1999; 88: 611-16.
60. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 317-26.

61. Özok A. Abdominal histerektomilerde postoperatif intravenöz parasetamol ile diklofenak kullanımının intravenöz hasta kontrollü analjezide morfin tüketimi ve analjezi kalitesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. (Uzmanlık tezi). İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
62. Mazaris EM. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after radical retropubic prostatectomy: a prospective, randomized trial. *Urology* 2008; 6: 1293-7.
63. Korkmaz D. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of Anaesthesia* 2010; 28: 116-34.