

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPİNAL ANESTEZİ ALTINDAKİ ELEKTİF SEZARYEN
OLGULARINDA İV DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOLÜN POSTOPERATİF ANALJEZİK
ETKİNLİĞİNİN LORNOKSİKAM VE PLASEBO İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ESRA AYKAÇ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPİNAL ANESTEZİ ALTINDAKİ ELEKTİF SEZARYEN
OLGULARINDA İV DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOLÜN POSTOPERATİF ANALJEZİK
ETKİNLİĞİNİN LORNOKSİKAM VE PLASEBO İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ESRA AYKAÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/07/2010

Prof. Dr. Alpaslan Apan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase Büyükoçak
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Üye

Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Üye

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, desteklerini esirgemeyen çok saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Alpaslan Apan, Sayın Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak, Sayın Doç. Dr. Şaziye Şahin, Sayın Doç. Dr. Çetin Kaymak, Sayın Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz ve Sayın Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ameliyathanede ve yoğun bakımda bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan mutluluk duyan, tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, mesleki ve sosyal hayatımda her zaman yanımda olacağını bildiğim saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak'a,

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için emek harcayan, anesteziadaki bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alpaslan Apan'a,

Uzmanlık eğitimimin son yarısında kendisini tanıma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, tezimde yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye,

Uzmanlık eğitimimin son yıllarında kendisini tanıma fırsatı bulduğum ve her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz'e,

Asistanlığımın başlangıcında bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Şaziye Şahin ve Doç. Dr. Çetin Kaymak'a,

Tezimi hazırlamam sırasında yardımlarını esirgemeyen üniversitemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü öğretim üyelerine ve asistanlarına, rotasyon eğitimim süresince desteklerini gördüğüm, üniversitemiz Farmakoloji AD, Dahiliye AD ve Kardiyoloji AD öğretim üyelerine ve asistanlarına, Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Bu zorlu asistanlık hayatında bana her zaman destek olan sevgili ve değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Yıldız Babadağ ve Uzm. Dr. Yasemin Şahin'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili ve değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Yasemin Pekuz, Dr. Hilmi Koputan, Dr. Serkan Güler, Dr. Gülçin Aydın, Dr. Elif Şenses, Dr. İzzet Yıldız, Dr. Hakan Gündoğan ve Dr. Gülnaz Ateş'e, asistanlığımın ilk yılında birlikte çalışmaktan keyif duyduğum değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Nur Doğanç, Uzm. Dr. Özlem Tekin Aygün, Uzm. Dr. Mehmet Çakırca ve Uzm. Dr. Özgür Sert'e,

Bugünlere ulaşmamda maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, zorlu eğitimim boyunca hep yanımda olan aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aykaç E, “Spinal Anestezi Altındaki Elektif Sezaryen Olgularında iv Deksketoprofen Trometamolün Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Lornoksikam ve Plasebo ile Karşılaştırılması” Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kırıkkale 2010

Postoperatif ağrı, cerrahi müdahale ile başlayıp doku iyileşmesine kadar devam eden akut ağrı şeklidir ve morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir. İntravenöz NSAİ ilaçlar postoperatif ağrıda opioidlere iyi bir alternatiftir. Prospektif, randomize ve çift kör olarak yaptığımız çalışmada spinal anestezi altındaki elektif sezaryen vakalarında iv olarak uygulanan deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezik etkinliğini ve hasta kontrollü analjezide (HKA) tramadol tüketimine etkisini, iv lornoksikam ve plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya (Hastanemiz yerel etik kurul komite onayı: 10.06.2009/2009-125) elektif sezaryen operasyonu geçiren ASA I ve II 90 hasta dahil edildi ve randomize olarak üç gruba (n: 30) ayrıldı. Hastalara oturur pozisyonda L3-4 seviyesinden, 25 G Quinke uçlu spinal iğne ile 15 mg (3 ml) levobupivakain (%0.5) intratekal verilerek spinal anestezi uygulandı. En yüksek blok seviyesi, cerrahi bitimindeki blok seviyesi, komplikasyonlar not edildi. Operasyon bitiminde cilt sütürasyonu sırasında, çalışmayı bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından bir gruba 50 mg deksketoprofen trometamol (Grup D), diğer gruba 8 mg lornoksikam (Grup L) ve üçüncü gruba serum fizyolojik (Grup P), 100 ml izotonik içinde iv uygulandı. Cerrahi sonunda tüm hastalara iv HKA cihazı ile tramadol verildi (bolus doz: 20 mg, kilitli kalma süresi: 10 dk). Olguların postoperatif ağrı değerlendirilmesinde “Visuel Analogue Scale” (VAS) ve “Verbal Rating Scale” (VRS) kullanıldı. Hastaların ilk analjezik gereksinim süreleri, toplam analjezik (tramadol) gereksinimleri, toplam tramadol tüketimleri, yan etkiler ve hasta memnuniyetleri kaydedildi.

Parametrik verilerin karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı, Bonferroni düzeltmeleri yapıldı. Nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi uygulandı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup P’de ilk analjezik gereksinim süresi 45.0 ± 41.9 dk, Grup D’de 130.5 ± 88.4 dk, Grup L’de 75.9 ± 52.6 dk idi. Grup D’deki olguların ilk analjezik gereksinim süreleri Grup P ve Grup L’den belirgin ölçüde uzun olarak bulundu ($p=0.001$, $p=0.01$). Grup D’deki olguların 1. saatteki VAS değerleri Grup L ve Grup P’den istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ($p=0.007$, $p=0.001$). Toplam tramadol gereksinimi ve tüketimi Grup D ve Grup L’de Grup P’den az iken Grup D ve Grup L arasında istatistiksel bir fark yoktu. Kurtarıcı analjezi (ek tramadol) dozu Grup D’de Grup P ve Grup L’den belirgin oranda azdı ($p < 0.001$, $p=0.01$). Yan etki profilleri arasında farklılık gözlenmezken, hasta memnuniyeti sadece Grup D’de Grup P’den anlamlı oranda fazla olarak gözlemlendi.

Spinal anestezi uygulanan sezaryen olgularında, iv 50 mg deksketoprofen trometamol ile iv 8 mg lornoksikamın postoperatif 24 saatte toplam tramadol gereksinimi ve tramadol tüketimi üzerine etkileri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Ancak deksketoprofen trometamolün, postoperatif ağrı tedavisinde erken dönemde ilk analjezik gereksinimini geciktirmesi, VAS skorlarını ve kurtarıcı analjezik dozunu azaltması nedenleriyle analjezik etkinliğinin lornoksikama göre daha fazla olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deksketoprofen trometamol, lornoksikam, tramadol, postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi

ABSTRACT

Aykaç E, “The Comparison of Postoperative Analgesic Efficacy of iv Dexketoprofen Trometamol with Lornoxicam and Placebo in Patients Undergoing Elective Cesarean Section with Spinal Anesthesia” University of KIRIKKALE, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation Thesis, KIRIKKALE, 2010.

Postoperative pain is an acute pain that begins with surgical intervention going on until tissue repair, and a serious problem affecting morbidity. NSAID drugs administered intravenously, are good alternative to opioids in postoperative pain. In this prospective, randomised, double-blinded study, we aimed to compare the postoperative analgesic activity and the effect on consumption of tramadol via patient controlled analgesia (PCA) of dexketoprofen trometamol, with iv lornoxicam and placebo, in patients scheduled for elective cesarean section under spinal anesthesia.

Ninety patients (ASA I and II) undergoing elective cesarean were included to the study (Local Hospital Ethics Committee Approval: 10.06.2009/2009-125), and randomised into one of three groups (n: 30). Spinal anesthesia was applied in sitting position using 15 mg (3 ml) levobupivacaine (%0.5) intrathecally through L3-4 intervertebral space with 25 G Quincke spinal needle. The maximum block height, the block level at the end of surgery and complications were noted. Dexketoprofen trometamol 50 mg (Group D), lornoxicam 8 mg (Grup L) and serum physiologic (Group P), in 100 ml isotonic, were given by one anesthesiologist blinded to the study, at the end of surgery during saturation. All patients received tramadol, postoperatively, via iv PCA (bolus dose: 20 mg, lock out: 10 min.). Pain assessment was done using Visual Analogue Scale (VAS) and Verbal Rating Scale (VRS). The time of first analgesic requirement, total tramadol requirement and consumption, side effects and patient satisfaction were recorded.

Kruskal-Wallis and Mann Whitney U were used for the comparison of parametric data, Bonferroni's correction was done. Chi-square was performed to compare of nonparametric data. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

The time of first analgesic requirement in Group P, D, and L, was 45.0 ± 41.9 min, 130.5 ± 88.4 min, and 75.9 ± 52.6 min., respectively. The time of first analgesic requirement in Group D was significantly longer than in Group P and Group L ($p=0.001$, $p=0.01$). VAS scores at first hour in Group D were found statistically significantly lower than in Group L and Group P ($p=0.007$, $p=0.001$). While total tramadol requirement and consumption in Group D and Group L, were less than in Group P there was no statistical difference between Group D and Group L. The rescue analgesic (additional tramadol) doses of Group D were significantly smaller than the doses of Group P and Group L ($p < 0.001$, $p=0.01$). Although there was no difference in the view of side effects, more patient satisfaction was observed in Group D than in Group P.

No statistical difference in total tramadol requirement and consumption during postoperative 24 hours, was found between iv 50 mg dexketoprofen trometamol and iv 8 mg lornoxicam in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. However, it was concluded that dexketoprofen trometamol had more analgesic efficacy for postoperative pain at early period, because of delay in first analgesic requirement, decrease in VAS scores and rescue analgesic doses, when compared with lornoxicam.

Key Words: Dexketoprofen trometamol, lornoxicam, tramadol, postoperative pain, patient controlled analgesia

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar VE GRAFİLER	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ağrının Tanımı	4
2.2. Ağrının Tarihçesi	4
2.3. Ağrının Sınıflaması	6
2.3.1. Akut Ağrı	6
2.3.1.a. Somatik Ağrı	6
2.3.1.b. Visseral Ağrı	6
2.3.2. Kronik Ağrı	7
2.4. Ağrının Nörofizyolojisi	7
2.5. Ağrı Yolları	9
2.5.1. Birinci Sıra Nöronlar	9
2.5.2. İkinci Sıra Nöronlar	9
2.5.3. Spinotalamik Yol	11
2.5.4. Alternatif Ağrı Yolları	11
2.5.5. Üçüncü Sıra Nöronlar	11
2.6. Ağrı Reseptörleri	14

2.7. Ağrı Teorileri	15
2.8. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi	17
2.9. Postoperatif Ağrı	20
2.9.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri	22
2.9.2. Preemptif Analjezi	24
2.9.3. Postoperatif Ağrının Tedavisi	25
2.10. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	26
2.10.1. Etki Mekanizması	26
2.10.2. Postoperatif Kullanımı	27
2.10.3. Yan Etkileri	27
2.11. Deksketoprofen Trometamol	28
2.11.1. Farmakokinetik Özellikleri	28
2.11.2. Metabolizma ve Eliminasyonu	29
2.11.3. Klinik Tedavideki Yeri	30
2.11.4. Doz ve Yan Etkileri	32
2.12. Lornoksikam (Klortenoksikam)	33
2.12.1. Fizikokimyasal Özellikleri	33
2.12.2. Farmakodinamik Özellikleri	34
2.12.3. Farmakokinetik Özellikleri	34
2.12.4. Klinik Etkinliği	35
2.12.5. Yan Etki ve İlaç Etkileşimleri	35
2.12.6. Kontrendikasyonları	36
2.13. Opioid Analjezikler	36
2.14. Tramadol	37
2.14.1. Farmakokinetik Özellikleri	38
2.14.2. Dozajı ve Uygulaması	39

2.14.3. Sistemlere Etkileri	39
2.14.4. Klinik Etkinliği ve Yan Etkileri	40
2.15. Postoperatif Ağrıda Tedavi Yöntemleri	41
2.15.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	42
2.15.1.1. HKA Tarihçesi	43
2.15.1.2. HKA Tanımları	43
2.15.1.3. Hasta Seçimi	45
2.15.1.4. HKA Monitörizasyonu	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Derneği)
ATP	Adenozin Trifosfat
AUC	Area Under the Curve (Plazma Konsantrasyon Zaman Eğrisi Altındaki Alan)
BUN	Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojen)
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
C _{max}	Maksimum Plazma Konsantrasyonu
CMM	Cross-Modality Matching (Karşıt Yöntem Karşılaştırması)
COX	Siklooksijenaz
δ reseptörü	Delta reseptörü
dk	Dakika
DPQ	Dartmouth Pain Questionnaire (Dartmouth Ağrı Anketi)
G	Gauge
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
HKEA	Hasta Kontrollü Epidural Analjezi
IASP	International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)
im	İntramusküler
iv	İntravenöz
K ⁺	Potasyum
κ reseptörü	Kappa reseptörü
L/kg	Litre/kilogram
MEAK	Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu
MAO	Monoaminooksidaz
mg	Miligram
m/sn	Metre/saniye

MPAC	Memorial Pain Assesment Card (Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı)
MPQ	McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Anketi)
$\mu\text{g/L}$	Mikrogram/Litre
μ reseptörü	Mü reseptörü
NMDA	N-Methyl-D-Aspartic Acid
NRS	Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelenme Skalası)
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar
PPP	Pain Perception Profile (Ağrı Algılama Profili)
sc	Subcutan
SD	Standart Deviasyon
SG	Substantia Gelatinosa
SGOT	Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSS	Santral Sinir Sistemi
STT	Spinotalamik Traktus
TENS	Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
T Hücresi	Transmission Hücresi
t_{max}	Maksimum Plazma Konsantrasyonuna Erişme Zamanı
VAS	Visuel Analogue Scale (Visuel Ağrı Skalası)
VRS	Verbal Rating Scale (Sözel Derecelenme Skalası)
WDR	Wide Dynamic Range

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları	8
Şekil 2.2: Medulla spinalis kesitinde Rexed'in laminaları (Romen rakamı ile)	10
Şekil 2.3: Ağrı yolları	13
Şekil 2.4: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi	16
Şekil 2.5: VAS çizelgesinin iki yüzü	19
Şekil 2.6: Deksketoprofenin kimyasal ve moleküler yapısı	28
Şekil 2.7: Lornoksikamın kimyasal yapısı	33
Şekil 2.8: Tramadolün kimyasal yapısı	37
Şekil 2.9: Tramadolün etki mekanizması	38
Şekil 2.10: Hasta kontrollü analjezi cihazı (Braun®)	43

TABLÖLAR

Tablo 4.1: Olguların özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri	50
Tablo 4.2: Gruplara göre sistemik hastalık dağılımı	51
Tablo 4.3: Grupların en yüksek blok seviyesi	51
Tablo 4.4: Grupların cerrahi sonu blok seviyesi	52
Tablo 4.5: Hastaların yan etki dağılımları	58
Tablo 4.6: Gruplara göre memnuniyet dağılımı	59

GRAFİKLER

Grafik 4.1: Gruplara göre ilk analjezik gereksinim süresi dağılımı	52
Grafik 4.2: Grupların VAS değişimleri	53
Grafik 4.3: Grupların VRS değişimleri	54
Grafik 4.4: Grupların zamana göre toplam tramadol gereksinimi	55
Grafik 4.5: Grupların toplam tramadol tüketimi	56
Grafik 4.6: Grupların zamana göre ek tramadol dozları	57
Grafik 4.7: Grupların toplam ek tramadol doz dağılımı	58

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi müdahale ile başlayıp doku iyileşmesine kadar devam eden akut ağrı şeklidir ve morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir (1). Ağrı şiddeti kişisel farklılıklar göstermekle birlikte yetersiz tedavi edilmesi tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, yaşam kalitelerinin azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir (2). Sezaryen operasyonu sonrası annenin kısa sürede bebeği ile ilgilenebilecek duruma gelmesi için iyi bir analjezi ile erken mobilizasyon sağlanmalıdır (3).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan başlıca 3 ilaç grubu; 1- Opioidler, 2- Non-opioidler, 3- Bölgesel teknikler yolu ile uygulanan lokal anesteziklerdir (4). Opioidlerle sağlanan postoperatif analjezi etkin olsa da solunum depresyonu, sedasyon, postoperatif bulantı ve kusma, kaşıntı, üriner retansiyon, ileus ve konstipasyon gibi ciddi yan etkilerinin bulunması hastaların hastanede kalış sürelerini artırmaktadır (5). Bu sebeple postoperatif etkin analjezi sağlayacak opioid olmayan analjezik arayışları sürmektedir. Postoperatif ağrı yönetiminde non-opioid analjezikten beklenen sadece hastanın postoperatif ağrı skorlarını azaltarak hasta memnuniyetini artırması değil, cerrahi sonrası erken mobilizasyon ve rehabilitasyona yardımcı olarak ağrıya bağlı postoperatif komplikasyonları da azaltmasıdır (6).

Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar akut inflamatuvar yanıt mediyatörleri olan siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini bloke ederler. Cerrahi travmaya inflamatuvar yanıtın azalmasıyla periferik nosisepsiyon engellenir (6, 7). NSAİ ilaçlar farklı yollarla kullanılabilirler. Birçok NSAİ ilacın oral ve rektal formu olmasına rağmen parenteral formu bulunmamaktadır. Oral yoldan kullanım mide boşalmasındaki gecikme, emilimin daha yavaş olması ve etkisinin geç başlaması nedeni ile postoperatif erken dönemde tercih edilmemektedir. İntravenöz yol ile biyoyararlanım %100'dür, hızlı ve tam emilim sağlanmaktadır. Bu özellik sonucu ilaç dozlaması diğer yollara oranla

daha kesin olarak sağlanabildiği için parenteral kullanım postoperatif erken dönemde analjezik etkinin başlaması ve verilmiş yönüyle avantajlıdır (8, 9).

Sezaryen sonrası ağrının iki komponenti vardır; kesiden kaynaklanan somatik ağrı ve uterusun kaynaklanan visseral ağrı. Postoperatif tedavide oldukça sık tercih edilen analjezik olan opioidler ile somatik ağrı tedavi edilse de visseral ağrıyı tedavi etmek daha zordur. Opioidler ile NSAİ ilaçların kombine kullanımı, analjezi kalitesini artırır, opioid tüketimini ve opioidlere bağlı gelişen yan etki insidansını azaltır. Farklı etki mekanizmaları nedeni ile aditif ve sinerjik etki yaparlar. Hasta memnuniyetini artırarak, toplam maliyeti düşürürler. Bu amaca yönelik olarak Kehlet ve Dahl, üst batin ameliyatlarında Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) ile opioid ve NSAİ ilaçları kullanmışlar ve plasebo grubuna göre bu dengeli analjezi yönteminin morfin kullanımını % 20-35 oranında azalttığını bildirmişlerdir (10-13).

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, “aril-propionic” asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİ ilaçtır ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajandır. Deksketopropene trometamol eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmıştır. Etkisinin daha hızlı başlaması daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajıdır (14). Deksketoprofen trometamol ya doğrudan lezyon yerinde (travma, inflamasyon, vb.) periferik seviyede, ya da doğrudan santal sinir sistemi (SSS) üzerinden, santral seviyede etkide bulunur. Periferik olarak deksetoprofen trometamol, lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe ederek etkide bulunur. Buna karşılık merkezi olarak, COX aktivitesini inhibe ederek merkezi sensitizasyon etkisini azaltır, dolayısıyla ağrı yapıcı uyarının üst sinir merkezlerine aktarımını bloke eder (15).

Zippel ve arkadaşları ortopedik cerrahi sonrası ağrı yönetiminde deksetoprofen trometamol ile ketoprofenin intravenöz (iv) verilmesini etkinlik ve güvenlik konusunda karşılaştırmışlar; ortopedik cerrahiden sonra gelişen postoperatif ağrıda iki ilacın analjezik etkinliğini eşit bulmuşlardır. Rasemik grupla karşılaştırıldığında deksetoprofen trometamolün daha iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır (16).

Lornoksikam COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini dengeli biçimde geçici olarak baskılayarak inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe eder.

Postoperatif ağrı kontrolünde lornoksikamın; morfin ve tramadol kadar efektif olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Lornoksikamın postoperatif iyi tolere edildiği, profilinin diklofenaka benzediği ve indometazinden daha iyi olduğu saptanmıştır (17, 18).

Deksketoprofen trometamolün iv formunun postoperatif sezaryen cerrahisinde kullanımı, etkinlik, yan etki ve opioid gereksinimi açısından lornoksikam ve plasebo ile karşılaştırmalı yapılmış herhangi bir klinik çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Çalışmamızda spinal anestezi uygulanan elektif sezaryen vakalarında deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezik etkinliğini, HKA ile tramadol tüketimine etkisini lornoksikam ve plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı terimi kökenini ceza, işkence anlamına gelen Latince “poena” kelimesinden alır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain: IASP) ağrıyı “vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da potansiyel bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşsal ve emosyonel, hoş olmayan bir duygu” olarak tarif etmiştir. Bu tanımlamaya göre ağrı; subjektif, duyuşsal ve psikojenik komponentler içermektedir, kişisel farklılıklar göstermekle birlikte aynı kişide farklı zamanlarda bile değişebilmektedir. Cinsiyet, yaş, dil, din, genetik, sosyokültürel çevre gibi birçok faktör ağrı eşiğini, dolayısıyla ağrılı uyarana tepkiyi belirler. Değerlendirmesi zor olan ağrının tedavisi için öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gereklidir (19).

2.2. AĞRININ TARİHÇESİ

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Prehistorik dönemin insanı, ağrı ve acılarını dindirmek için bazı içgüdüsel davranışlarda bulunurlardı. Örneğin; ağrıyan, yaralanan organlarını dere ya da göllerin soğuk sularına daldırır veya güneşte kızdırılmış taş parçalarını ağrılı bölgelerin üzerlerine bastırarak ağrısını dindirmeye çalışırlardı (20).

- M.Ö. 4000’li yıllarda Hint Uygarlığı’nın kutsal kitabı Riğvera’da çeşitli bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilen analjeziklerden söz edilmektedir.
- Mezopotamya bölgesinde M.Ö. 2250 yıllarına ait çamur tabletlerde diş ağrısına karşı bir reçeteye rastlanmıştır.
- 2500 yıl önce Çinliler, akupunkturun ağrı giderici özelliğini tanımlamışlardır.

- M.Ö. 460-362 yılları arasında yaşayan Democritus atom teorisini ağrıya uygulayarak ilk ağrı teorisinin babası olmuştur.
- M.Ö. 460-360 yılları arasında yaşayan Hipokrat ağrıyı vücuttaki bir dengesizlik olarak tanımlamış; afyon, mandagora ve köknar ağacının analjezik özelliğinden yararlanmıştır.
- M.S. 130-200 yıllarında yaşayan Yunanlı Galen omurilik ve sinirler üzerinde yaptığı çalışmalarda motor ve sensoriyal ileti konusunda yeni bilgiler edinmiştir.
- M.S. 980-1037 yıllarında yaşayan Fars bilim adamı İbn-i Sina “Kanun” isimli yapıtında ağrı fizyolojisi ve ağrı dindirme yöntemlerine geniş yer vermiştir.
- 1596-1650 yılları arasında yaşayan Descartes “Lhomme” adlı yapıtında ağrının beyne bağlanan çok ince lifler tarafından iletildiğini öne sürmüştür.
- 1806 yılında Alman Friedrich Wilhelm Sertürner; opium alkaloidlerinden morfini izole etmiştir.
- 1844’de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirmiştir.
- 1898’de İngiliz fizyolog Sir Charles Scott Sherrington nosisepsiyon kavramını ileri sürmüştür.
- 1946’da tüm dünyada ağrı tedavisinin babası olarak kabul edilen Bonica ilk ağrı kliniğini kurmuştur.
- 1965’de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınlamışlardır.
- 1974’te IASP’nin kurulması ile tüm dünyada ağrı çalışmalarında büyük bir atılım başlamıştır. Bugün 70 üzerinde ülkeden 7000’den fazla üyesi bulunmaktadır.
- Ülkemizde ilk Algoloji Bilim Dalı 1980’de Prof. Dr. Serdar Erdine öncülüğünde İstanbul Tıp Fakültesinde Anesteziyoloji Anabilim Dalı’na bağlı olarak kurulmuştur (20).

2.3. AĞRININ SINIFLAMASI

2.3.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, bir hastalık süreci, kas ya da organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan ağrıdır. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki vardır. Bu ağrı tipik olarak şiddetle orantılı bir nöroendokrin stresle birlikte dir. En sık formları arasında posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı bulunur (1, 21).

2.3.1.a. Somatik ağrı

Yüzeysel ve derin olarak iki gruba ayrılabilir;

- Yüzeysel somatik ağrı cilt, cilt altı dokular ve müköz membranlardan kaynaklanan nosiseptif uyarı nedenlidir. Karakteristik olarak iyi lokalizedir ve keskin, batma, oyulma veya yanma hissi olarak tanımlanır.
- Derin somatik ağrı kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. Yüzeysel somatik ağrının aksine genellikle künt, sızlama şeklinde ve daha az lokalize edilebilen karakterdedir. Uyarının hem şiddeti hem de süresi lokalizasyon derecesini etkiler (1, 21).

2.3.1.b. Visseral ağrı

Bu tip akut ağrı bir iç organ veya onun kılıfının (parietal plevra, perikard veya periton gibi) hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Alt gruplarla tanımlanmıştır:

- Gerçek lokalize visseral ağrı: Künt, yaygın ve orta hattadır. Genellikle bulantı, kusma, kan basıncında ve kalp hızında değişikliklere neden olan, anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte dir (1, 21).
- Lokalize parietal ağrı: Keskindir ve organın etrafında bıçaklanma hissi olarak tanımlanır (1, 21).
- Yansıyan visseral ve parietal ağrı: Dokuların embriyonik gelişim ve migrasyonu kaynaklıdır. Bu şekilde periton veya santral diyafragma üzerindeki plevrayı içeren hastalıklarla ilgili ağrı sıklıkla boyun ve omuza

yansırken, periferik diyafragmanın parietal yüzünü etkileyen hastalıklarda ağrı göğüs veya karın duvarının üst kısmına yansır (1, 21).

2.3.2. Kronik Ağrı

Kronik ağrı akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır; bu süre 1 ile 6 ay arasında değişir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya ikisinin kombinasyonu olabilir. Psikolojik mekanizmalar ve çevresel faktörler sıklıkla majör rol oynar. Kronik ağrısı olan hastalarda nöroendokrin stres yanıt baskılanmıştır (1, 21).

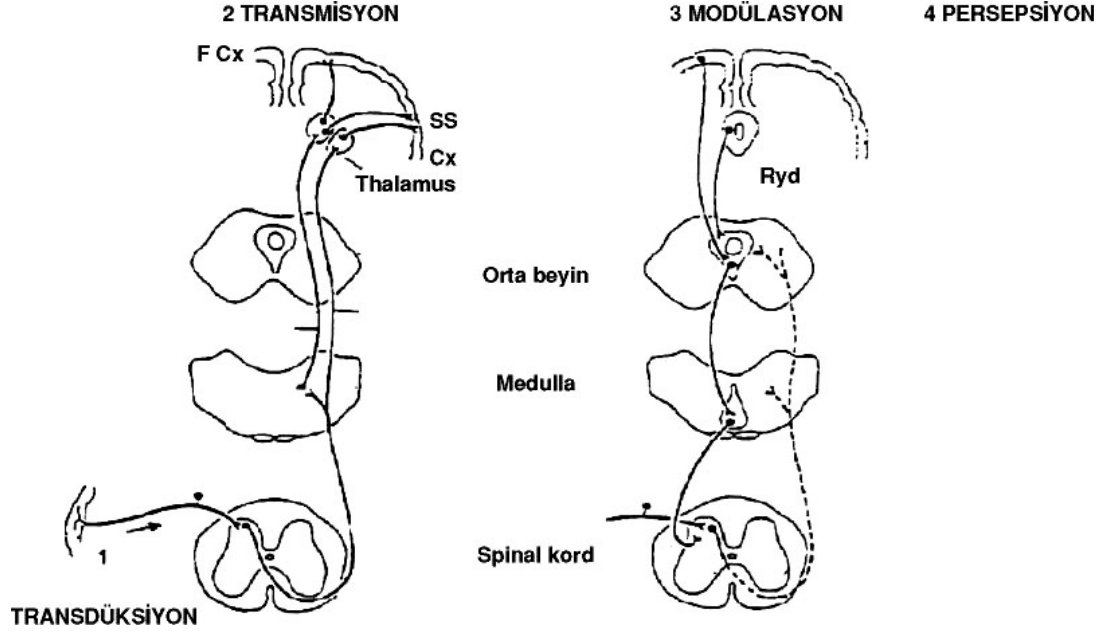
2.4. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Ağrının temel öğeleri; ağrının oluşumu (nosisepsiyon), ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlardır. Nosisepsiyon, ağrılı uyarıyı algılayan reseptörler (nosiseptörler) üzerinden ağrılı uyarılar ile sinir sistemi içerisinde oluşturulan bir aktivitedir. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur, fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir (22).

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemden geçmesi gereklidir (Şekil 2.1):

1. **Transdüksiyon;** sinirlerin sensoriyal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Örneğin her sıcak uyarı ağrılı değildir. Nosiseptörler normal ısıya duyarlı kalırken ısı artışı ile duyarlı hale geçerler.
2. **Transmisyon;** oluşan elektriksel aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.
 - a. Primer sensoriyal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi
 - b. Uyarının spinal korddan, asenden ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi
 - c. Talamokortikal projeksiyon
3. **Modülasyon;** nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

4. **Persepsiyon;** diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (23, 24).



Şekil 2.1: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

Ağrılı uyarılar

Çeşitli uyarıların genellikle doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri dokulara zararlı olmalarıdır.

Bunlar üç grupta toplanırlar:

- 1- Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar
- 2- Laktik asit birikimine neden olan iskemi
- 3- Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem nosiseptörün hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissini iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (1).

2.5. AĞRI YOLLARI

Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yollar aracılığıyla olmaktadır (25-27).

2.5.1. Birinci Sıra Nöronlar

Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök gangliyonlarında lokalizedir. Bir ucu, ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda diğer ucu innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları nosiseptörleri oluşturur (25-27).

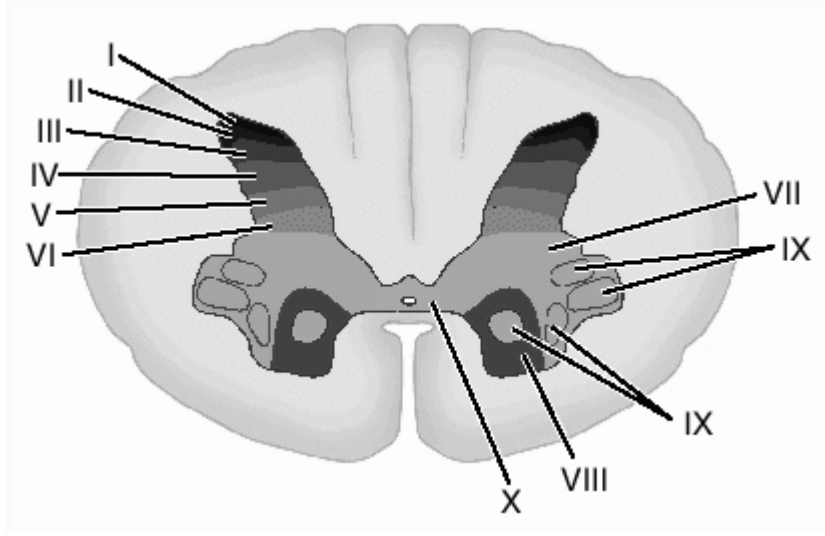
Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls, aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleksi, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak motor refleksi neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce "lissauer" traktusunda (traktus dorsolateralis) spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı ve aşağı yönde seyrederek. İkinci sıra nöronlarla çoğunlukla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar (25-27).

Dorsal boynuzda ağrılı sinyallerin iletiminde 2 nörotransmitter rol almaktadır. Bunlardan biri glutamattır. Glutamat Aδ terminal uçlarından salgılanan eksitatör bir aminoasittir. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C liflerinin eksitasyonu ile meydana gelir (1, 21, 22).

2.5.2. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılırlar, kalın miyelinli lifler mediale, ince miyelinsiz lifler ise laterale toplanır. Ağrı lifleri ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherindeki ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yapmadan önce asendan veya desendan yönde seyrederek. Çoğunlukla ikinci sıra nöronlarıyla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar (1, 21).

Spinal kordun gri cevheri Rexed tarafından 10 laminaya ayrılmıştır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Medulla spinalis kesintinde Rexed'in laminaları (Romen rakamı ile) gösterilmiştir.

İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur, tüm afferent nöral aktiviteyi alır ve asendan ve desendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun esas bölgesidir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range= WDR). Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksius uyarılarla ilgilidir. WDR nöronları A β (A Beta), A δ (A Delta) ve C liflerinden noksius olmayan afferent impulsları da alırlar (1,21).

Nosiseptif spesifik nöronlar I. lamina'da bulunurlar ve primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen yüksek eşikli noksius uyarılara cevap verirler, şiddeti ayırt etme özellikleri çok zayıftır. WDR nöronları arka boynuzdaki en sık rastlanan hücre tipidir. Dorsal boynuzun her yerinde bulunmalarına karşılık lamina V'de daha yaygındır. II. laminaya "substantia gelatinosa (SG)" da denir. SG çok sayıda internöronları içerir ve cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar. Lamina VII'ye intermediolateral kolon adı da verilir ve preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini içerir (1, 21).

2.5.3. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının lokalizasyon, şiddet, süre gibi diskriminatif özelliklerini iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (1,21).

2.5.4. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol antinosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve lifleri kontrolateral talamusta sonlanır. Bu traktus major bir alternatif ağrı yolağıdır.

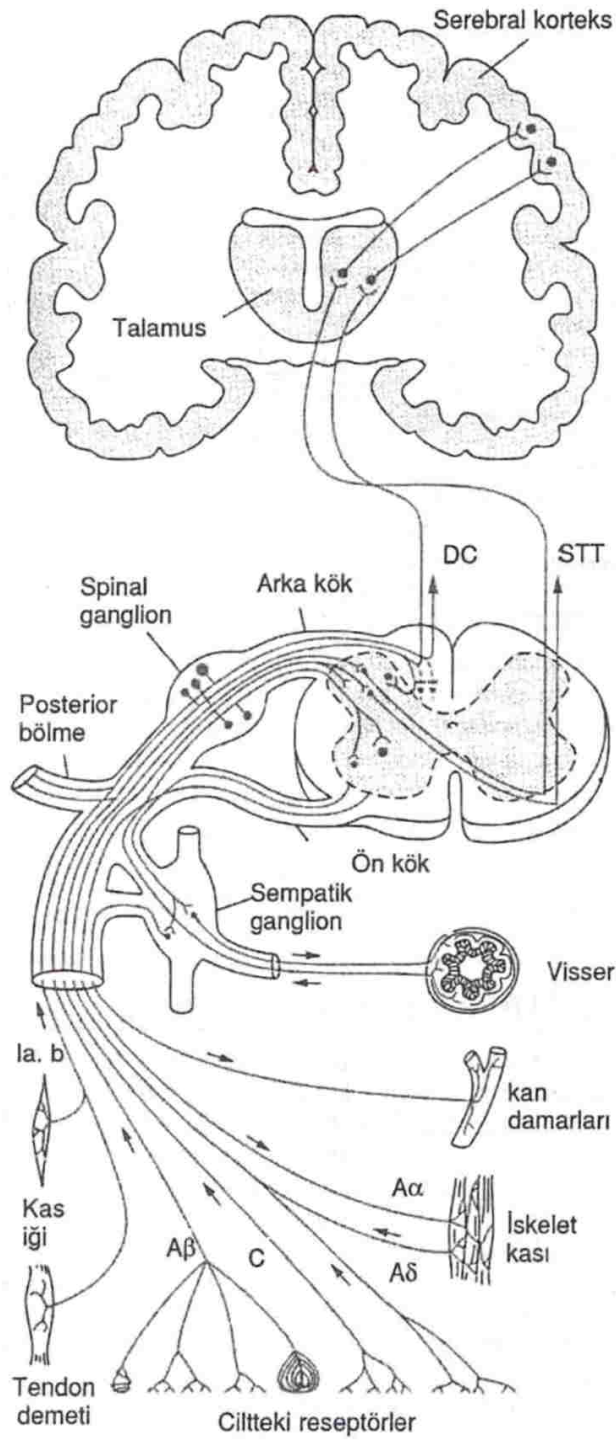
Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların intermediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (1, 21).

2.5.5. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alırlar ve sırasıyla parietal korteksin postsentral girusu ve silvian fissürün süperior duvarındaki somatik duyuşsal alanları I ve II'ye lifler gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur (1, 21, 22).

Serebral kortekste, ağrı ile ilgili bölümler; birinci ve ikinci duyuşsal alanlar, frontal lobun 9. ve 12. alanları ve posterior parietal bölgeler, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleridir. Birinci duyuşsal alan ya da postsentral girus

ağrının diskriminatif boyutu ile posterior parietal ve frontal bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Sosyokültürel değerler, kişilik yapısı, psikoloji ve geçmiş deneyimler de ağrıya karşı reaksiyonlarda rol oynamaktadır (1, 21, 22).



Şekil 2.3: Ağrı yolakları

2.6. AĞRI RESEPTÖRLERİ

Nosiseptörler; primer afferent sinir uçlarında bulunan doku hasarı ile oluşan stimullara duyarlı, yüksek eşikli nörolojik reseptörlerdir; uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir. Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

- 1. Mekanik nosiseptörler ve mekanotermal nosiseptörler:** Myelinli A δ lifleridir; akut, keskin batıcı ve lokalize hızlı ağrıyı iletir. İleti hızı 5-30 m/sn'dir (1, 21, 22).
- 2. Polimodal nosiseptörler:** Myelinsiz ince A β ve C lifleridir; kronik, diffüz, yanıcı, donuk, yavaş ağrıyı, ileti hızı 0.5-2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42°C ve <18°C), alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir (1, 21, 22).
- 3. Sessiz nosiseptörler:** Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler. Somatik nosiseptörler ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir. Visseral nosiseptörler ise iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir (1, 21, 22).

Nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler dokudan, plazmadan ve sinir uçlarından salınır. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan K⁺ (potasyum), bradikinin, histamin, serotonin, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), bazı prostaglandinler, ATP (adenozin trifosfat), P maddesi gibi aljezik maddelerdir (1, 21, 22). Bu kimyasal maddelerin salgılandığı en az üç kaynak bilinmektedir;

1. Dokudan salgılanan maddeler: Serotonin, histamin, bradikinin, K⁺, araşidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostoglandinler
2. Plazmadan salgılanan maddeler: Kininler
3. Sinir uçlarından salgılanan maddeler: P maddesi (28)

Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere aljezik maddeler denir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu maddeler üç şekilde etkili olur;

- a. Yüksek eşik değerde ince afferentleri aktive ederler. Ayrıca lokal olarak verildiklerinde ağrıya yol açarlar. Histamin, serotonin, bradikinin, asetilkolin ve K^+ bu gruba girer.
- b. Kimyasal ve fiziksel uyarılara karşı ağrı iletimini kolaylaştıran maddeler: Prostaglandinler
- c. Kapiller permeabiliteyi arttırıp ekstrasvazyona neden olarak aljezik maddelere karşı duyarlılığı arttıran maddeler: P maddesi (28).

2.7. AĞRI TEORİLERİ

Ağrının iletilmesi, algılanma ve değerlendirilmesini açıklamaya yönelik birçok teori ileri sürülmüştür.

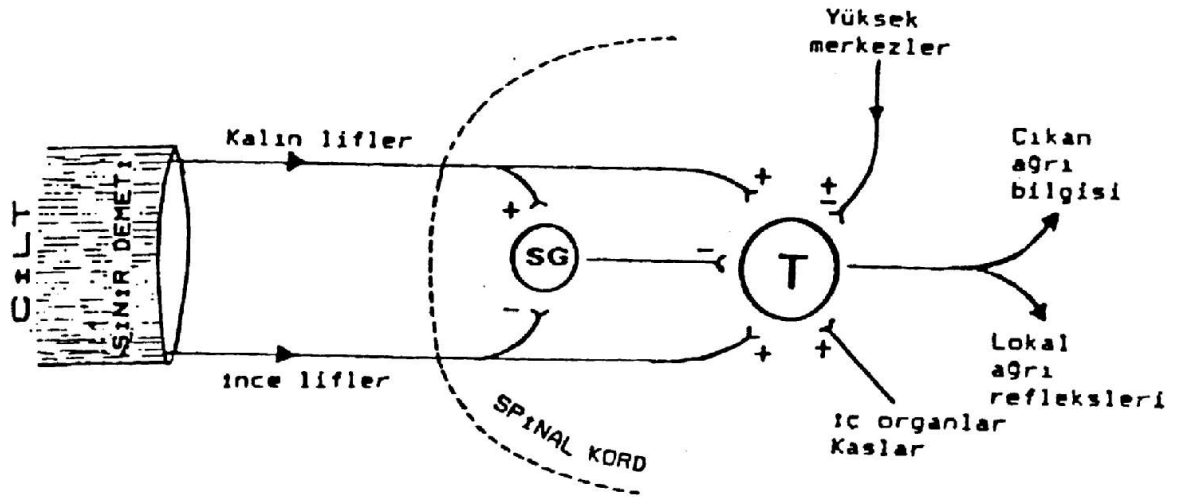
Primitif teori: Ağrının açıklanmasına yönelik ilk teoriyi Aristo ileri sürmüştür. Ona göre ağrı bir duygudan çok duygu ve heyecan şekli olup, zevkin karşıtıdır.

Spesifik teori: Bu teoriye göre ağrılı uyarıyı periferden spinal korda, oradan da talamus ve korteksteki spesifik merkezlere taşıyan ağrı yolları vardır.

Model (pattern, impuls kalıbı) teorileri: İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için birikmesi (sumasyon) gereklidir.

Yoğunluk teorisi: Bu teoriye göre ağrı, dokunma, ısı, görme, koku veya tat duyularını ileten sinir uçlarının aşırı şekilde uyarılması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Kapı kontrol teorisi: İlk kez 1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen bu teoriye göre ağrılı uyarılar, ağrı şeklinde algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 2). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, SG'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu 5. laminada bulunan ve sensoriyal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan "transmission" (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır (1).



Şekil 2.4: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi

Bu bilgilere dayanarak Kapı kontrol teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2.4).

- 1- Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır (1).
- 2- Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A β) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A δ ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmaktadır) (1).
- 3- T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır (1).
- 4- Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar (1).

2.8. AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ekzojen veya endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesi ile oluşan hoş olmayan his, organizmanın bu uyarıya verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir ve dört komponenti vardır (29):

- 1. Sensoriyal diskriminatif (duysal ayırıcı) komponent:** Ağrılı uyarının, nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesidir.
- 2. Kognitif (değerlendirici) komponent:** Yeri, süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak ağrı hissinin belirlenmesidir.
- 3. Affektif komponent:** Bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel cevaptır.
- 4. Vegetatif-somotomotor komponent:** Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vegetatif refleks cevapları, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleks cevapları kapsar.

Hastanın ağrısını değerlendirirken amacımız doğru tedaviye ulaşmaktır. Hasta kendine özgü, subjektif bir histen bahsetmektedir ve değerlendirmenin bu hissi yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılması gereklidir. Subjektif bir his olan ve kişiden kişiye farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Ağrının ölçümünde kullanılan yöntemler genel olarak tek boyutlu yöntemler ve çok boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılabilir (29):

1. Tek Boyutlu Yöntemler

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetinin ölçülmesinde kullanılır.

Kategori skalaları

a) Sözel Skala (VRS; Verbal Rating Scale):

Kategori skalalarının sözel yanıtı olanıdır. Hasta ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerin sırayla dizildiği listeden (ağrı yok, hafif, orta, şiddetli, dayanılmaz)

ağrısının şiddetine uyan kelimeyi seçer. Basittir ve hastalar tarafından tercih edilir. Ancak ağrı şiddeti hakkında yeterli ayrıntı vermekten uzaktır.

Sözel Skala

- 0 Ağrı yok
- 1 Hafif ağrı
- 2 Orta şiddette ağrı
- 3 Şiddetli ağrı
- 4 Çok şiddetli dayanılmaz ağrı (29, 30)

b)Yüz Skalası (Face Scale):

Yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır. Genellikle çocuklarda kullanılsa da yetişkinlerde de uygulanan tipleri mevcuttur (31).



c)Sayısal Skalalar:

Sayısal Derecelenme Skalası (NRS; Numeric Rating Scale)

Sayısal skalalara en iyi örnektir. Hasta ağrı şiddetini 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Değerlendirme 0 ile 100 rakamları arasında da yapılabilir. Hastaların çoğu tarafından kolay anlaşılır (31).

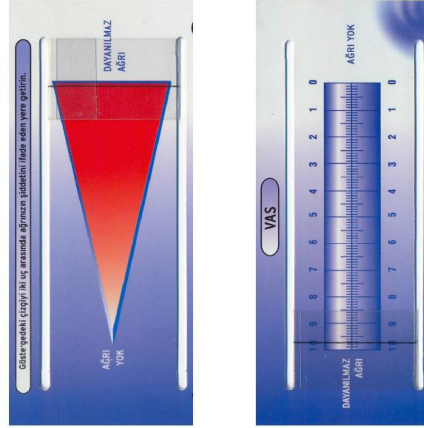
d)Görsel Skalalar:

Visuel Analogue Scale (VAS) (Visuel Ağrı Skalası)

Ağrı ölçümlerinde kullanılan tek boyutlu yöntemler (VAS, sayısal derecelendirme skalaları ve kategori skalaları) yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ve ağrının tedavi ile değişen tek kalitesi olduğunu varsayan yöntemlerdir. VAS; klinikte ağrı şiddetinin ölçülmesinde kullanılan son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS'ta 10 cm. uzunluğunda yatay veya dikey bir çizgi çekilir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, diğer tarafta hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri

vardır. Hastadan bu 10 cm'lik çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre bir noktayı işaretlemesi istenir. Cetvelle başlangıç noktasıyla (hiç ağrı yok) işaretlenen noktanın arası ölçülerek cm cinsinden sayısal bir değer elde edilir (Şekil 2.5).

VAS ağrıyı azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir (2, 32).



Şekil 2.5: VAS çizelgesinin iki yüzü

VAS'ın avantajları:

- Uygulamasının kolay olması,
- Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi,
- Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi,
- Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

VAS'ın dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir.
2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.
3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklarla yapmak uygun olur.

4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirmesinde önyargıya neden olabilir.
5. Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.
Buna karşın ağrı basit, tek boyutlu bir duyu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir. Her ağrının niteliği diğerinden farklıdır (2, 32).

2. Çok Boyutlu Yöntemler

Genel olarak kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir.

a) McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ):

Üç tip ölçü kriter olarak alınır:

- Ağrı şiddeti
- Ağrı tanımını için seçilen kelime
- Ağrı şiddeti skorunun tamamı

b) Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire-DPQ):

MPQ'ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

c) Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card-MPAC):

VAS'ın daha detaylıdır; ruh halinin ve ağrı şiddetinin değerlendirilmesine, ağrının giderilmesine yardımcı olur.

d) Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile-PPP)

e) Karşıt Yöntem Karşılaştırması (Cross-Modality matching-CMM) (2, 32).

2.9. POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir.

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

inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reperatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur, bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
2. Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
3. Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
4. Postoperatif komplikasyonların varlığı
5. Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşımı
6. Postoperatif bakımın kalitesi (33, 34)

Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve visseral olmak üzere 3 bileşenden oluşan akut bir ağrıdır:

- 1. Kutanöz komponent:** Kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.
- 2. Derin somatik komponent:** Algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşik düşmesi sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.
- 3. Visseral komponent:** Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir (22).

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Postoperatif dönemde artan sempoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olmaktadır ve bu değişiklikler çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (33-35).

Sezaryen sonrası ağrı somatik, visseral ve bazen de nöropatik karakterde bir ağrıdır. Kesiden kaynaklanan somatik ağrı L1-2 dermatomlarına uyar ve ilioingüinal ve iliohipogastrik sinirlerce iletilir. Sinir blokları (ilioingüinal ve iliohipogastrik), rejyonel bloklar (hasta kontrollü epidural analjezi), oral ve parenteral analjezikler (opioid ve nonopioid) ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Optimal ağrı tedavisi

arayışları sürmektedir. Ağrı tedavisinde en yaygın ve etkin yöntem opioid kullanımınıdır. Fakat opioid kullanımı kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kaygı konusudur. Bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için opioid dozunu minimize etmek temel analjezi stratejisidir. Solunum depresyonu ve sedasyonun izlenmesi, hemşire bakımı ve ek maliyet gerektireceğinden, seçilmesi gereken teknik ucuz ve emniyetli olmalıdır. Sezaryen doğumlarını takiben yeterli analjezi önem arz etmektedir. Anneler bebeklerinin bakımına katılmayı arzulamaktadır ve anne-bebek iletişimi için ilk saatler önemlidir. Bu yüzden erken ambulasyon, annenin ve bebeğin uyanık olması istenmektedir. Bütün bunlar sezaryen sonrası analjeziyi daha komplike hale getirmektedir (36-38).

2.9.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Postoperatif analjezinin sağlanması ile hastanın postoperatif konforunu sağlamanın yanı sıra ağrının sistemlere olan olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amaçlanmıştır.

A.Kardiyovasküler Etkiler

Kardiyovasküler etkiler sıklıkla ön plandadır ve hipertansiyon, taşikardi, artmış miyokardiyal iritabilite ve artmış sistemik vasküler dirençten oluşur. Normal kişilerin çoğunda kalp debisi artarken ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda azalabilir. Miyokardiyal oksijen gereksinimini artırması nedeniyle, ağrı miyokard iskemisini alevlendirebilir veya tetikleyebilir (21). Ayrıca postoperatif dönemde yetersiz ağrı tedavisinin diğer önemli bir sonucu derin ven trombozunun gelişmesine uygun bir ortam hazırlamasıdır. Stres yanıt sonrası salgılanan katekolaminler ve anjiotensinin neden olduğu koagülasyon artışı yanında ağrıya neden olacağı endişesiyle hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması venöz staza yol açarak derin ven trombozu riskini artırır. Derin ven trombozu mortal seyreden tromboembolilere neden olabilir (34).

B. Respiratuar Etkiler

Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir. Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması, interkostal kasların tonusunun artmasına neden olarak fonksiyonel residüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Vital kapasitedeki azalma öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını bozar. Bu durum hastada atelettazinin gelişmesine ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına yol açarak hipoksi ve pnömoni gelişimini kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar (21).

C. Gastrointestinal ve Üriner Etkiler

Artmış sempatik tonus sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır, ileus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları ciddi aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Bulantı, kusma ve konstipasyon siktir (21, 39).

D. Nöroendokrin Etkiler

Cerrahiye verilen stres cevap hipofiz hormonlarının artması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile karakterizedir. Hipofiz hormonlarının salgılanmasında meydana gelen değişiklikler hedef organlarda salınımı etkiler. Hipofizden kortikotropin salınması adrenal korteksten kortizol salgılanmasını artırır, hipofizin posterior bölgesinden salgılanan arjinin vazopressin ise böbrek üzerine etkilidir. Pankreasta glukagon salgılanması artar. Strese hormonal yanıt katabolik hormonları (katekolaminler, kortizol ve glukagon) artırır ve anabolik hormonları (insülin ve testosteron) azaltır. Hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Kortizoldeki artış, renin, aldosteron, angiotensin ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonu, su retansiyonu ve ekstraselüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur. Postoperatif dönemde gelişen

nöroendokrin değişiklikler tedavi ile düzeltilip engellenmediğinde protein kaybına bağlı olarak kaslarda zayıflama, immünglobülin sentezinde azalma nedeni ile fagositoz azalması sonucu infeksiyonlara karşı direncin azalması gözlenir. Uzamış negatif nitrojen dengesi ve kortizol salgılanması yara iyileşmesini geciktirir ve immün yetersizliğe neden olur (21, 39).

E. Hematolojik Etkiler

Stresle oluşan platelet adezyonunda artış, fibrinoliziste azalma ve hiperkoagülabilitate bildirilmiştir (21).

F. İmmün Etkiler

Stres yanıt lenfopeniyle birlikte lökositoz oluşturur ve retiküloendotelyal sistemi deprese ettiği bildirilmiştir. Bu durum hastaları infeksiyona duyarlı hale getirir (21).

G. Psikolojik Etkiler

Akut ağrıya en sık reaksiyon anksiyetedir. Uyku bozuklukları da tipiktir. Ağrı süresi uzadıkça depresyon görülmesi de nadir değildir.

Sonuç olarak postoperatif ağrı tedavisi ile ağrının önlenmesi birçok sistem üzerinde olumlu etkilere yol açar. Bunlar; metabolik ve endokrin stres yanıtın azalması, tromboembolik komplikasyonların azalması, kognitif fonksiyonların korunması, gastrointestinal fonksiyonların düzelmesinin hızlanması, mobilizasyonun erken dönemde sağlanması, hastane kalış süresi ve maliyetin azalması, kronik ağrı gelişiminin önlenmesidir (21, 40).

2.9.2. Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimölasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, proflaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu

santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperalezik etkileri devam ediyor olabilir. Preemptif analjezi cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak analjezi uygulanmasıdır.

Preemptif analjezinin temel 3 hedefi vardır: Birincisi, doku yaralanmasının ardından oluşan akut ağrının hem postoperatif hem de intraoperatif azalmasını amaçlar. İkincisi, ağrıya bağlı SSS'inin patolojik modülasyonunun engellenmesidir (ağrı hafızası). Üçüncü olarak, postoperatif ağrıya direnci ve kronik ağrı gelişmesini engellemektir (41).

Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler (42).

2.9.3. Postoperatif Ağrının Tedavisi

Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik yöntemler tedavinin esasını oluştururlar ve genellikle analjezik kullanımını içerir. Ancak ağrıyı gidermek için klasik analjezik tedavi her zaman yeterli olmaz. Örneğin kemik ağrılarında NSAİ ilaçlar ve opioidler etkin iken, deaferantasyon ağrısında trisiklik antidepresanlar etkili olur. Enfeksiyona bağlı ağrılarda antibiyotik, gastrointestinal spazmlarda antikolinergik, konstipasyonda laksatif, arteriyel iskemide vazodilatör kullanmak nedene yönelik olarak ağrıyı geçirir (43).

Analjezikler periferik ve santral etkili olabilirler. Periferik etkili analjezikler zayıf analjeziklerdir. Santral etkili analjezikler güçlü analjezikler olup, opioid ilaçlar bu gruptandır (43).

2.10. NONSTEROİD ANTI İNFLAMATUAR (NSAİ) İLAÇLAR

Günümüzde NSAİ ilaçların tek başına ve opioid ajanlarla birlikte postoperatif ağrı tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. NSAİ ilaçlar farklı yapısal özelliklerine karşın ağrı, ateş ve inflamasyon tedavisinde benzer terapötik etkinliği bulunan ilaçlardır. Opioidlerde olduğu gibi bağımlılık ve tolerans yoktur (43, 44).

2.10.1. Etki Mekanizması

NSAİ ilaçlar etkilerini, araşidonik asit metabolizmasında kilit enzimlerden biri olan COX'u inhibe ederek prostaglandin sentez ve salınımını azaltarak gösterirler. Prostaglandinler nosiseptörleri mekanik uyarılara karşı duyarlılaştırmak ve ağrı iletimini baskılayan inen yollarla etkileşime girmek suretiyle ağrı oluşmasında rol oynayan önemli medyatörlerdir (45, 46). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda NSAİ ilaçların santral nosiseptif etkisinin olduğu, NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) reseptör aktivasyonunu takiben beyin omurilik sıvısında prostoglandin artışını önlediği gösterilmiştir (43, 44).

NSAİ ilaçlar, antipiretik etkilerini SSS'de (hipotalamus dahil) pirojene bağlı prostaglandin salınımını inhibe ederek ve muhtemelen santral yoldan yaptıkları periferik vazodilatasyon ile gösterirler. Antiinflamatuvar etkilerinin başlıca sebebi lökositlerin, inflamasyon sahasına göçünü önlemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleridir. NSAİ ilaçlar, tromboksan A2 sentezini de azalttıklarından trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar (46).

Son yıllarda COX enziminin, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı izoenzimi olduğu gösterilmiştir. Bunlardan COX-1 yapısal olarak bulunur ve prostaglandinlerin normal fizyolojik fonksiyonlarında rol alır. COX-2 ise inflamatuvar olaylarda yaklaşık 20 kat indüklenerek bu sürecin ilerlemesine katkıda bulunur. Son çalışmalar NSAİ ilaçların COX seçiciliğini saptama yönünde yoğunlaşmıştır. Plazma yarılanma ömrü, proteine bağlanma, optik izomer varlığı gibi farmakokinetik özellikleri tedavide farklı yanıtlar alınmasına neden olur (43, 44).

Santral etkili analjeziklerden farklı olarak bağımlılık oluşturmama, tolerans geliştirmeme, solunum depresyonu ve sedasyona yol açmama gibi avantajları olmakla birlikte tüm NSAİ ilaçların tavan etkileri vardır. Tavan etkisi belli bir dozun

üstünde analjezik etki görülmemesi buna karşın yan etkilerinin artmasıdır. Önerilen dozlar aşıldığında analjezik etki artmadan yan etkileri ve toksisiteyi artırır. Multimodal analjezi tekniklerinin uzantısı olarak diğer teknikler de uygulandığında, NSAİ ilaçlar, opioid gereksinimini %20-60 oranında azaltabilmektedir. Bu sayede opioidlere bağlı morbiditeyi azaltabilecekleri düşünülmektedir (47).

2.10.2. Postoperatif Kullanımı

Hafif ve orta şiddette ağrıya neden olan günübürlük cerrahi girişimlerde erken postoperatif dönemde NSAİ ilaçlar tek başlarına yeterli analjezi sağlayabilirler. Bu amaçla ketorolak, diklofenak ve benzeri NSAİ ilaçlar değişik yollardan kullanılmaktadır. Özellikle günübürlük olgularda, opioid kullanımında gözlemlenebilecek olası yan etkilerden kaçınmak istenilen durumlarda NSAİ ilaçlar tercih edilmektedir. Postoperatif dönemde NSAİ ilaç kullanımı opioid gereksinimini azaltmakta böylece bulantı ve kusma, solunum depresyonu, sedasyon, gastrik boşalmada gecikme ve barsak hareketlerinde azalma gibi yan etkilerinin görülme insidansını da düşürmektedir (44).

2.10.3. Yan Etkileri

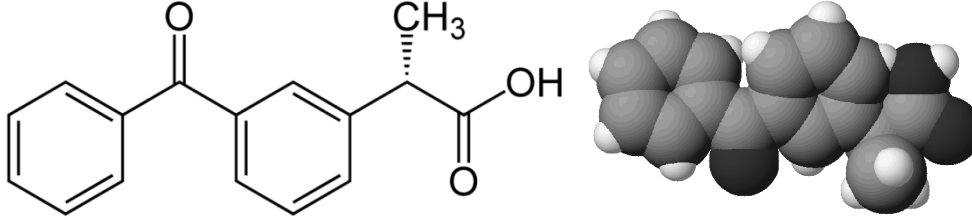
Genelde yan etkileri nadir görülür ancak, ameliyat sonrası dönemde ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Bulantı, dispepsi, peptik ülser, perioperatif akut böbrek yetersizliği, santral sinir sistemi bulguları (baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, konfüzyon, sersemlik hissi ve depresyon), kanama bozuklukları, bronkospazm ve anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. İleri yaş ve uzun süreli kullanım bu riskleri artırır (47).

Halen mevcut birçok NSAİ ilaçlar hem COX-1'i hem de COX-2'yi baskılamaktadır. NSAİ ilaçların çoğu yan etkileri COX-1 inhibisyonuna dayandığından seçici olarak COX-2'ye etki eden ürünler geliştirilmektedir (47).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte sezaryen cerrahisinden sonra oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. İbuprofen, naproksen, ketorolak gibi antiinflamatuvar ilaçların anne sütüyle uyumlu olduğu gösterilmesine karşın neonatal konvülziyonlar ve nefrotoksositeye yol açması nedeniyle indometazinden kaçınılması

önerilmektedir. Yapılan çalışmalar kısa etki süreli, aktif metaboliti olmayan NSAİ ilaçların laktasyon döneminde kısa süreli kullanılabilceğini göstermektedir (48-51).

2.11.DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL



Şekil 2.6: Deksketoprofenin kimyasal ve moleküler yapısı

Deksketoprofen trometamolün farmakolojik açılımı: 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol (ler)-3-benzoil-alfa-methylbenzeneacetate; (L-Ketoprofen trometamol) (52). Deksketoprofen trometamol [S.(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu], NSAİ ilaçlardan ketoprofenin dekstrorotatar enantiomerinin suda çözünebilir tuzudur (Şekil 2.6). Rasemik ketoprofen analjezik ve antiinflamatuvar bir ajandır ve prostaglandin sentezini invitro şartlarda inhibe etme potansiyeli çok yüksek ajanlardan biridir. (R)-(-) enantiomerinin böyle etkisi olmadığından analjezik ve antiinflamatuvar etkiler (S)-(+) enantiomerinden (deksetoprofen) kaynaklanmaktadır (53).

2.11.1.Farmakokinetik Özellikleri

Deksetoprofen genellikle oral uygulanmakla birlikte rektal, im, iv ve topikal de uygulanabilir. Rasemik ketoprofen 50 mg'ın (düzgün salınımlı preparat) oral uygulanmasından sonra ilaç absorpsiyonu sırasında belirgin stereoselektivite bulunmamıştır. Gastrointestinal emilimi hızlıdır [maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı (t_{max}) yaklaşık 1.3 saat, pik plazma konsantrasyonu (c_{max}) yaklaşık 3.2 mg/L] ve her iki enantiomer için benzer bulunmuştur. Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) (R)-(-) enantiomerinde (S)-(+) enantiomerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu değişimler daha sonra bildirilen oral ve iv uygulama ile bildirilen yayınlarla uyumludur. Böylece farmakokinetik yönden deksetoprofenin trometamol tuzunun akut ağrılı durumlarda potansiyel olarak kullanışlı bir formül olduğu bulunmuştur (53).

Deksketoprofen trometamolün oral alımından sonra dağılım volümü yaklaşık 0.243 L/kg'dır. Bu volüm plazma volümüne yakındır ve doku bağlanması proteine bağlanmadan belirgin düzeyde azdır (53).

Deksketoprofen plazma proteinlerine kuvvetli bir şekilde bağlanır, bağlanmayan fraksiyonları % 0.8'den azdır. Hem (R)-(-) hem de (S)-(+) ketoprofenin primer fenilbutazon ve diazepam bağlanma yerlerine yüksek afiniteleri, sekonder diazepam bağlanma yerlerine düşük afiniteleri vardır (53).

Deksketoprofen hızlı çözülen trometamol tuzu ile farmakokinetiği modifiye edilmiş bu da c_{max} 'ın oral alımdan sonra hızla yükselmesi ve t_{max} 'ın serbest asit forma göre daha kısa olmasını sağlamıştır (53).

2.11.2. Metabolizma ve Eliminasyon

Rasemik ketoprofen yaygın olarak karaciğerden metabolize edilir. 3 farklı biyotransformasyona uğrar:

1. Açıl-glukronid ile konjugasyon
2. Benzil grubun aromatik halkasıyla hidroksilasyon
3. (R)-(-)'in (S)-(+) enantiomere inversiyonu

Yapılan tüm çalışmalar major transformasyonun glukuronidasyon olduğunu göstermiştir. İnsanlarda deksetoprofenin glukronid ile hidrolizinden sonra ilacın büyük bölümü ilk 12 saat içinde idrarda değişmemiş olarak bulunması, hidroksilasyonun minör rol oynadığını göstermiştir (53).

Deksetoprofen tamamen metabolize edildikten sonra elimine edilmektedir. Atılım tekrarlı verilmesi sırasında plazmada çok az veya hiç ilaç bulunmaması nedeniyle çok hızlıdır. Günde 3 kez deksetoprofenin 25 mg tekrarlı dozlarda uygulanması sağlıklı erişkinlerde ilaç birikimine neden olmamaktadır. Ketoprofenin her iki enantiomerinde de insanlarda plazma konsantrasyonlarındaki azalma paralellik göstermektedir. Doz ve eğim altı alan arasında mükemmel lineer ilişki enantiomerlerin eliminasyonunun normal terapötik doz uygulamalarında doygunluğa ulaşmadığını göstermektedir (53).

İdrarla atılım: Rasemik ketoprofen verildikten sonra (R)-(-) enantiomer plazmada çok görülürken (S)-(+) enantiomer idrarda daha çok görülür.

Safra ile atılım: Verilen dozun %82'si idrarda bulunmaktadır [%44 (S)- ve %38 (R)- konjugat şeklinde]. Kalan %18 safra yolunda bulunur. (S)-(+ ile karşılaştırıldığında (R)-(-) ketoprofen safra ile daha çok, idrarla daha az atılır. Ketoprofenin enterohepatik resirkülasyonu insanlarda ölçülemeyecek düzeydedir (53).

Enantiomerik saf formun kullanılması belirgin bir klinik etkiyi sağlamak için ilacın dozunun azaltılması ve daha az aktif enantiomer metaboliti ile toksisiteyi minimize etmekte hepatic ve renal yüklenmeyi azaltarak oluşan metabolitlerin miktarını azaltmaktadır. Suda çözünür trometamol tuzu orta ve şiddetli ağrılı hastaların bulunduğu klinik çalışmalarda gösterildiği gibi daha hızlı etki başlangıcını sağlamaktadır (53).

2.11.3. Klinik Tedavideki Yeri

Klinik pratikte tek doz analjezik ilaçların karşılaştırılması yeni analjezik ilaçların karşılaştırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde ketoprofenin tavsiye edilen analjezik ve antiinflamatuvar dozu 25-100 mg'dır, bu doz deksketoprofenin 12.5-50 mg'na karşılık gelir. Bununla birlikte klinik çalışmalar deksketoprofenin trometamol tuzunun daha düşük dozlarının aktif olabileceğini göstermektedir. Düşük dozlarda deksketoprofen gömülmüş 3. molar dışın cerrahi olarak çıkarılmasıyla oluşan orta ve şiddetli ağrılarda araştırılmıştır (5, 10, 20 mg tuz 3.4, 6.8 ve 13.6 mg deksketopropene karşılık gelir). Modelin uygunluğunu test etmek için aktif kontrol olarak ibuprofen 400 mg kullanılmıştır. Deksketoprofen trometamolün (10, 20 mg tuz dozu) ve ibuprofenin plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. İbuprofen 400 mg ve deksketoprofen trometamol 20 mg'ın ağrı kesici etkinliği arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte ağrının %50 azalması için gerekli süre ilaç etkinliğinin başlangıcını ölçmek için kullanılmaktadır ve 20 mg deksketoprofen trometamol ile bu süre ibuprofen alan hastalardan daha kısa bulunmuştur (ortalama 0.9 yerine 2.1 saat) (53).

Ayrıca enantiomer olarak saf deksketoprofen trometamol (12.5, 25 ve 50 mg) standart doz ketoprofen (50 mg) ve plasebo ile dental ağrı modelinde karşılaştırılmıştır. Deksketoprofen 25 ve 50 mg'ı 30 dk içinde etki göstermekte ve etkisi 6 saat devam etmektedir. Deksketoprofenin 50 mg'ı yüksek dozda ketopropene

benzer etki göstermekte fakat etkisi daha yavaş başlamaktadır. Deksketoprofen trometamolün 12.5 mg'ı plasebodan belirgin olarak üstün fakat daha kısa süreli analjezik etki göstermektedir. Deksketoprofen trometamolün 25 ve 50 mg dozlarının analjezik etkinlikleri arasında fark görülememesi deksketoprofenin 25 mg'na plato etkisi gösterdiği, dental ağrı modelinde ketoprofenin 50 mg'na tavan etkisi görüldüğü ile desteklenmiştir (53).

Primer dismenore hastalarında standart doz ketoprofen (50 mg) plasebo ve deksketoprofen trometamolün 12.5 ve 25 mg'ı ile karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte bulunmuştur. Deksketoprofen trometamolün 12.5 ve 25 mg'ı metamizolün (dipyrone®) 575mg'ı ile karşılaştırıldığında deksketoprofenin her iki dozu da metamizolden daha etkili bulunmuştur. Primer dismenorede yapılan başka bir çalışmada oral deksketoprofen trometamol 25 mg'ın ketoprofen 50 mg kadar etkili olduğu gözlenmiştir (53, 54).

Dental ağrısı olan 50 hastada yapılan bir çalışmada oral deksketoprofen trometamol 25 mg'ın analjezik etkinliğinin oral ketoprofen 50 mg'dan daha hızlı olduğu saptanmıştır (54).

Osteoartrit ağrısında deksketoprofen, ketopropenden daha etkili bulunmasının olası açıklaması; rasemik formula karşılaştırıldığında hızlı absorpsiyon ve deksketoprofen verildikten sonra hızlı c_{max} düzeyine ulaşılmasıdır. Bu da SSS'de daha yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlayarak NSAİ ilaçların santral mekanizmasında iyileşmeye yol açmaktadır. Bu farmakokinetik farklılık 1 haftalık tedaviden sonra da görülebilmektedir (53).

Bazı çalışmalar bazı arilpropiyonik asit derivelerinin (R)-(-) enantiomerlerinin analjezik aktivitelerinin prostaglandinler yoluyla olmadıklarını göstermektedir. Gerçekten randomize kontrollü bir çalışmada 100 mg (R)-(-) ketoprofen postoperatif dental ağrıda 1000 mg parasetamol kadar (asetaminofen) etkili bulunmuştur. Her ne kadar 1000 mg parasetamol (R)-(-) ketopropenden daha hızlı etki gösterse de analjezik etkinlik süresi eşittir (53).

Abdominal histerektomi operasyonlarında preoperatif ve postoperatif verilen deksketoprofen trometamolün analjezik olarak önemli bir fayda sağladığı ve opioid ihtiyacını azalttığı çalışmalarla desteklenmiştir (14).

Major ortopedik cerrahisi sonrası analjezi için deksketoprofen trometamolün kullanıldığı çalışmalarda iyi bir analjezi sağladığı ve opioid tüketimini azalttığı gözlenmiştir (16, 55, 56).

Renal kolik ağrısı çeken 308 hastada yapılan bir çalışmada iv deksketoprofen trometamol (25 ve 50 mg), metamizol 2 g ile karşılaştırılmış ve tek doz 50 mg deksketoprofen trometamol uygulanmasının orta ve şiddetli renal kolik ağrısında metamizole benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (57).

Akut alt ekstremitte yaralanmasında 122 hastada, oral deksketoprofenin analjezik etkinliği oral diklofenak ile karşılaştırılmış ve deksketoprofenin akut kas-iskelet yaralanmalarının tedavisinde efektif ve hızlı etkili bir analjezik olduğu olduğu bulunmuştur (58).

Kemik kanseri ağrısı tedavisinde 115 hastada; oral deksketoprofen trometamol 25 mg ve oral ketorolak 10 mg kullanılmıştır. Deksketoprofen trometamolün iyi bir tolerabilite profili ile iyi bir analjezi sağladığı gözlenmiştir (59).

Yapılan hayvan çalışmalarında akut ağrıda deksketoprofenin antinosiseptif aktivitesi araştırılmış ve düşük doz deksketoprofenin düşük doz morfin ve parasetamol ile kombine edilmesinin etkili analjezi ile büyük bir klinik fayda sağladığı bulunmuştur. Sinerjik ilaç kombinasyonlarının etkili ağrı tedavisi sağlaması, daha düşük dozda ajan gereksinimi ile yan etkileri minimize ettiği desteklenmiştir. Başka bir hayvan çalışmasında deksketoprofen ve tramadolün farklı oranlarda kombine edilmesinin analjezi ve gastrointestinal geçiş etkisi incelenmiş; kombinasyondaki ilaçların oranlarının değişmesi ilaçlar arasındaki etkileşimin sinerjizmden antagonizmaya değişmesine neden olabileceği gözlenmiştir. Tramadol için gastrointestinal geçişte doz bağımlı inhibisyon gözlenirken deksketoprofende gözlenmemiştir. Sabit doz protokolü kullanarak deksketoprofen ve tramadol arasında gastrointestinal geçişte antagonizma gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda deksketoprofen ve tramadolün 1:1 oranında kullanımının insanlarda uygun olabileceği önerilmiştir (60, 61).

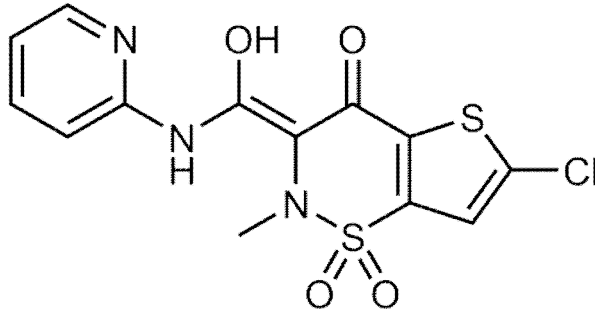
2.11.4. Doz ve Yan Etkiler

Tek doz çalışma ilacın yan etki profilini belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte yan etki insidansı açısından sersemlik, başağrısı, bulantı ve lokal

kanama konusunda 50 mg'a kadar deksketoprofen ile 50 mg ketoprofen dozları arasında fark bulunamamıştır. Tekrarlı doz uygulaması değerlendirildiğinde; 181 osteoartritli hastada, günde 3 kez 25 mg deksketoprofen ile 50 mg ketoprofen yan etki insidansı açısından karşılaştırılmıştır. Deksketoprofen grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan daha az yan etki saptanmıştır (62).

2.12. LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

Lornoksikamın farmakolojik açılımı: 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thieno(2,3e)-1,2-tiazine-3-karboksamid-1,1-dioksit'dir (Şekil 2.7). Analjezik ve antipiretik özellikleri olan, oksikam grubu nonsteroid antiinflamatuvar bir ajandır. Oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Eliminasyon yarı ömrünün (3 ila 5 saat) nispeten kısa olması diğer oksikamlardan en önemli farkı ve avantaj sağlayan bir özelliğidir (63).



Şekil 2.7: Lornoksikamın kimyasal yapısı

2.12.1. 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. Siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibe olur (64). Birinci derece klinik deneylerden elde edilen veriler lornoksikamın; jinekolojik veya ortopedik cerrahi sonrası ağrı tedavisinde opioid analjezikler (morfin, petidin ve tramadol) kadar, ağız cerrahisi sonrası ağrı tedavisinde diğer NSAİ ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Lornoksikam ayrıca,

osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında, diğer NSAİ ilaçlar kadar etkilidir. Lornoksikam'ın tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır. Artrit ve diğer ağrılı veya enflamatuar durumlarda diğer NSAİ ilaçlara alternatif olma potansiyeli de göstermiştir (65).

Abdominal histerektomi sonrası ağrı tedavisinde 8 mg lornoksikamın 50 mg tramadol kadar etkili olduğu, yan etki insidansının tramadole göre daha düşük olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (66).

2.12.2. Farmakodinamik Özellikleri

Siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 izoenzimlerinin reversibl olarak inhibisyonu ile inflamasyon mediyatörleri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek etkili olur. Fakat 5-lipooksijenazı baskılamaz (64). Lornoksikamın invitro çalışmalarda COX aracılı prostaglandin D2 formasyonunu tenoksikamdan 100 kat daha fazla inhibe ettiği bildirilmiştir (67).

Lornoksikam hem hayvan hem de insan modellerinde analjezik ve antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir. Tenoksikamdan, yaklaşık 10 kat daha fazla güçlü analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir, antiinflamatuvar dozun 10 katı dozunda antipiretik etki gösterir (67).

NSAİ ilaçlar tromboksan A2 ve prostaglandin endoperoksidaz sentezini azalttıklarından trombosit agregasyonunu inhibe ederek hemostaz ve koagülasyonu bozarlar. Lornoksikamın hemostaz, koagülasyon ve trombolizise etkisi minimaldir, ancak kanama zamanında uzamaya neden olur (67).

Lornoksikamın 3 haftadan uzun süreli ve devamlı kullanımından sonra dahi herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (39).

2.12.3. Farmakokinetik Özellikleri

Lornoksikam oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir (ortalama 0.33-0.75 saat), 4 mg dozunda alındığında 2.5 saat içerisinde 270 µg/L pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Lornoksikamın emilimi gıda varlığında gecikir ve %20 oranında azalır (67).

Lornoksikam düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albümine) yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinoviyal sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder (67, 68).

Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Lornoksikamın bireyler arasında çeşitlilik gösteren, kısa bir plazma eliminasyon yarı ömrü vardır (ortalama 3-5 saat). Farmakokinetikleri ileri yaş ve renal bozukluktan etkilenmemektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolitleri birikebilir (67).

2.12.4. Klinik Etkinliği

Lornoksikam, orta ve şiddetli ağrı tedavisinde opioid analeziklere bir alternatif olabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde oral veya intravenöz olarak 4 mg, 8 mg veya 16 mg dozlarda kullanılır (67, 68). Diğer NSAİ ilaçlar gibi lornoksikam da postoperatif ağrıyı gidermek için gereken opioid dozunu azaltarak bulantı, kusma, sedasyon, solunum depresyonu, konstipasyon gibi opioid yan etkilerini azaltır.

Jinekolojik cerrahi sonrası iv yoldan verilen 8 mg lornoksikamın, 50 mg meperidin ve 50 mg tramadol kadar etkili olduğu bildirilmiştir (67).

2.12.5. Yan Etki ve İlaç Etkileşimleri

Lornoksikamın en sık görülen yan etkileri klasik NSAİ ilaç yan etkileri olan gastrointestinal rahatsızlıklar dispepsi, mide bulantısı ve kusmadır. Bu etkiler NSAİ ilaçların COX inhibisyonu yoluyla gastroduodenal mukozayı koruyan prostaglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (68).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antiasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez. Simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ ilaçlarla aynıdır (67).

Lornoksikam ile etkileşen ilaçlar: Simetidin, digoksin, enalapril, furosemid, lityum, metotreksat, warfarindir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlar ile kıvrım veya tiazid diüretigi ve digoksin kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikoagulanlar ve trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında kanama zamanını uzatabilirler (67).

2.12.6. Kontrendikasyonları

Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide-duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta-ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (67).

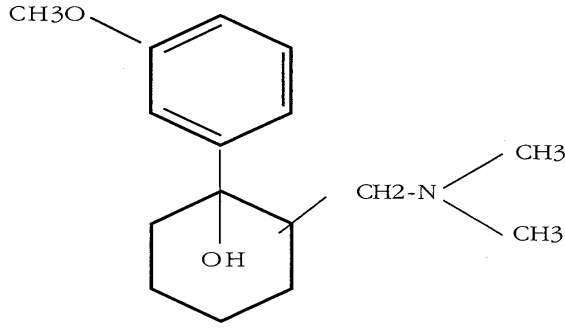
2.13. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler akut ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemi ve vücudun diğer bölgelerindeki opioid reseptörleri ve transmitterlerden meydana gelir. Opioid reseptörler üzerindeki etkilerine göre; agonist (morfin, kodein, meperidin, sufentanil, alfentanil, fentanil, remifentanil, alfaprodin, diasetilmorfin, hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, metadon, propoksifen, levofanol), parsiyel agonist (buprenorfin, butorfanol, pentazosin, nalbufin), antagonist ajanlar (kolesistokinin, naloksan, naltrekson) olarak sınıflandırılır. Tramadol ise santral etkileri de olan bir ajan olarak bu grupta tektir (69, 70).

Opioidlerin tüm sistemleri etkileyen yan etkileri bulunmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde olduğu gibi kısa süreli ve ortalama dozda opioid tedavisi uygulanıyorsa, SSS etkileri ve gastrointestinal yan etkiler ön plandadır. Bulantı-kusmaya sık rastlanır ve tolere edilmesi zordur. Sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi bulgular doza bağımlıdır. Opioidler pons ve bulbustaki solunum merkezlerini doza bağımlı olarak inhibe ederler. Depresyonun başlıca özelliği solunum merkezinin karbondioksite karşı duyarlılığının azalmasıdır. Ağrının solunumu uyarıcı etkisi bu depresyonu önler. Opioid dozu yeterli ağrı tedavisi sağlayacak şekilde titre edilirse solunum depresyonu riski azalır. Ancak yüksek doz ihtiyacında solunum depresyonu önemli bir komplikasyondur (70).

2.14. TRAMADOL

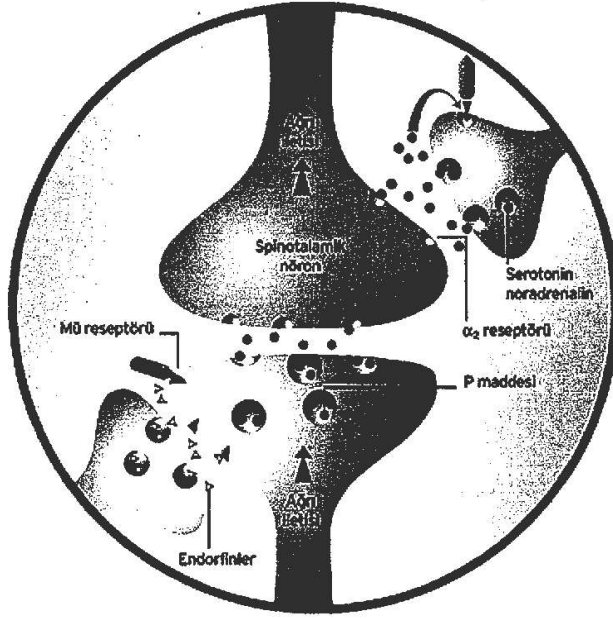
Tramadol HCL, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı şekil 2.8'de gösterilmiştir (71).



Şekil 2.8: Tramadolün kimyasal yapısı

Tramadol sentetik, iki ayrı etki mekanizmasına sahip olan santral etkili bir analjezik ajandır. Analjezik olarak 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 naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü(μ) reseptörlerine bağlanıp agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, diğer yandan supraspinal sinapslarda monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamaktadır. Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimini yavaşlatmakta ve azaltmaktadır. Selektif olarak mü (μ) reseptörlerine bağlanır, delta (δ) ve kapa (κ) reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte

aktif metabolitinde 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 (71-74).



Şekil 2.9: Tramadolün etki mekanizması

Tramadol rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır ve iki enantiomeri bulunmaktadır; (+) Tramadol ve (-) Tramadol. Bu enantiomerlerin farklı opioid reseptörlerine bağlanma ve monoamin geri alımını inhibe etme özellikleri vardır. (+) enantiomerin mü reseptörlerine afinitesi fazla olup serotonin geri alımını daha fazla inhibe ederken, (-) enantiomer noradrenalin geri alımını inhibe etmektedir (Şekil 2.9) (73).

2.14.1. Farmakokinetik Özellikleri

Tramadol oral uygulamadan sonra hızla emilir, 15-45 dakika içerisinde plazmada tespit edilir ve pik plazma seviyesine ortalama 2 saatte ulaşır. Biyoyararlanımı tek oral doz alındığında %68, im uygulama sonrasında %90-100'dür. Tramadolün yüksek bir doku afinitesi vardır. Bu nedenle dağılım hacmi çok

yüksektir. Dağılım hacmi iv uygulama sonrası 260 L'dir, %20 oranında proteinlere bağlanır (73-75).

Oral veya iv uygulamalarda ortalama eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir. Emilen dozun yaklaşık %85'i karaciğerde metabolize olur. Sadece O-demetil tramadol isimli metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve opioid reseptörlerine afinitesi daha fazladır (yarı ömrü 9 saat). Oral dozun yaklaşık %90'ı böbrekler tarafından ve %10'u feçesle atılır (73, 76).

2.14.2. Dozajı ve Uygulaması

Tramadol orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılır. Erişkinlerde ve adolesanlarda tavsiye edilen dozu her 4-6 saatte bir 50-100 mg'dır. Önerilen günlük doz 400 mg olmakla birlikte şiddetli ağrılarda 500mg'a kadar çıkılabilmektedir. Karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Çocuklarda önerilen dozu 1-2 mg/kg'dır. Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü alan hastalarda, alkol, hipnotik, santral etkili analjezik ve opioid zehirlenmelerinde kontrendikedir (74).

2.14.3. Sistemlere Etkileri

Gastrointestinal Sistem:

Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir, diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesinin uyarılması ile olmaktadır. Konstipasyon etkisi morfinden daha azdır. Tramadolün intestinal uyarıcı etkisi büyük ölçüde periferik enterik opioid ve serotonerjik sistem üzerinden olmaktadır. Morfin ise bu etkisini büyük ölçüde santral düzeyde yapmaktadır. Bu fark tramadolün daha az konstipasyona yol açma nedeni olarak yorumlanmaktadır(77). Oddi sfinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (78).

Solunum Sistemi:

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Tramadol ve morfinin solunum depresyon etkisi postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. İntravenöz tramadol 50 mg ile morfin 5 mg'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada morfin grubunda klinik olarak anlamlı

desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen satürasyonunda belirgin azalma olmamıştır (79). Meperidin ile eş dozlarda (0.6 mg/kg) karşılaştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada meperidin solunum depresyonuna yol açarken, tramadol bu dozda plaseboya benzer etki göstermiştir (80).

Kardiyovasküler Sistem:

Periferik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon nadir de olsa, özellikle iv uygulama sonrası görülebilir. Kısa ve yavaş iv infüzyon şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenir. Miyokard enfarktüsünde ve angina pektoris aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Bu hasta grubunda tramadol yerine kardiyak etkileri iyi bilinen opioidlerin kullanılması önerilmektedir (77).

Ürogenital Sistem:

Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Bu olasılığın postoperatif dönemde morfin ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın, daha az olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (77, 81).

Santral Sinir Sistemi:

Tramadolün toksik dozlarda kullanımının konvülsiyona neden olduğu, hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu yan etki opioid etkisinden çok monoaminerjik mekanizma ile meydana gelmektedir. Bu mekanizmada özellikle dopaminin olduğu ileri sürülmektedir. Ancak terapötik dozlarda tramadolün kendisi tek başına konvülsiyon için yüksek risk oluşturmamaktadır (82).

2.14.4. Klinik Etkinliği ve Yan Etkileri

Tramadolün analjezik potansiyeli meperidin ile eşittir; fentanilin 1/1000'i ve morfinin 1/10'u kadardır (74).

Tramadol günübirlik anestezide etkin bir postoperatif analjezi sağlar. Çok merkezli yapılan bir çalışmada perioperatif oral ve iv 100 mg tramadolün ilk 24 saatlik dönemde intraoperatif 100 µgr fentanil-16 mg kodein-1000 mg parasetamol kombinasyonundan daha iyi bir analjezi sağladığı gösterilmiştir (74).

Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile %15 oranında yan etki ortaya çıkmaktadır, en sık görülen yan etki, bulantı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme, kusma ve ağız kuruluğudur. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Opioid yan etkilerinin haricindeki yan etkiler %1'den azdır. Bu yan etkiler baş ağrısı ve postural hipotansiyondur. Opioid benzeri yan etkiler, naloksan tarafından sadece parsiyel olarak geri çevrilir (74).

Tramadolün bir miktar anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle sezaryen sonrası ağrıda kısa süreli kullanımı önerilmektedir (83).

2.15. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İntramusküler (im) enjeksiyon: Postoperatif ağrı geleneksel olarak opioidlerin im enjeksiyonu ile tedavi edilir. Ağrının derecesinin yetersiz tanımlanması, solunum depresyonundan korkulması ve düzensiz uygulamalar sonucunda ilacın plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. Bununla birlikte im enjeksiyon ağırlıdır. Bu dezavantajlarına rağmen opioidlerin aralıklı im uygulanması halen en çok kullanılan yöntemdir (47).

İntravenöz (iv) analjezik uygulaması: Erken postoperatif dönemde hızlı analjezi sağlamak için opioid analjeziklerin küçük boluslar tarzında intravenöz verilmesi sık yapılan bir uygulamadır. Avantajı çabuk etki başlangıcı ve ağrının hızla giderilmesidir. Ancak aralıklı uygulamalar plazma konsantrasyonunda büyük dalgalanmalar oluşturur. Plazma seviyesinin hızla düşmesi ile analjezik etki kısa sürebilir. Bu nedenle sabit ve etkin plazma konsantrasyonları sağlamak için sürekli iv infüzyon kullanılır. Solunum depresyonu riski olduğundan sürekli opioid uygulaması sadece yakın bir gözlemin sağlanabileceği yerlerde kullanılmalıdır. Bu teknik, ek olarak bolus analjezi gereksinimi doğrultusunda geliştirilmiş hasta kontrollü analjezi (HKA) haline getirilmiştir (47).

Oral uygulama: Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın intestinal sistemden emilememesi nedeniyle postoperatif erken dönemde kullanılmaz (84).

Rektal uygulama: Bu teknik im enjeksiyonu istemeyen çocuklarda yararlıdır. Oral uygulamaya göre avantajı ilk geçiş etkisinin atlanmış olmasıdır (84).

Subkutan (sc) uygulama: Hasta için daha rahat bir uygulama olan subkutan uygulamada, klavikulanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri üzerine yerleştirilen ve üzeri şeffaf bir bant ile kapatılan ince plastik bir kanül kullanılır. Daha çok kanser ağrılarında ve daha az postoperatif ağrıda kullanılır (84).

Diğer uygulama yolları: Bunlar transmukozal, bukkal, sublingual, nazal, transdermal yollardır. Bu uygulamalar opioidlerin karaciğerden ilk geçiş metabolizmasını ortadan kaldırıp biyoyararlanımlarını arttıırırlar (84).

Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS): Bu teknik kronik ağrı tedavisinde iyi tanımlanmış olan kapı kontrol teorisine dayanır. TENS, noninvaziv, nontoksik, sürekli ve kullanımı basit bir uygulamadır (85).

Kriyoanaljezi: Periferik sinirlerin -60 derecede sıvı nitrojen ile dondurulması işlemidir. Dondurma ikinci derecede bir akson hasarı oluşturur, sinir dokusunda skar ve fonksiyon kaybı oluşmaksızın iyileşmeyi sağlar. En sıklıkla torakotomi sonrası ağrıyı gidermek için kullanılır (47).

Psikolojik yöntemler: Ameliyat öncesinde hastaya ameliyat sonrası ağrı, opioid kullanımı ve hastanede kalış süresi hakkında bilgi verilmelidir. Akut ağrı tedavisinde hipnoz da etkili bir yoldur (47).

Lokal ve Rejyonel Bloklar: Akut ağrının giderilmesinde etkili yöntemlerdir. Küçük cerrahi sonrası veya hastanın hemen taburcu edildiği durumlarda tek enjeksiyon yeterli iken, büyük cerrahi işlem sonrası bir katater yoluyla sürekli uygulama tercih edilir (47, 86).

2.15.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi yöntemi hastaların ağrı duyduklarında önceden programlanmış bir cihaz yardımıyla kendi kendine analjezik uygulama imkanı veren, daha az ilaç ile etkin analjezi sağlayan bir yöntemdir (87). Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmektedir. Ortaya çıkan analjezik etki ve yan etkiye göre talebini tekrarlamakta ya da

ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşıp bu durumun idame edilmesine dayanır (Şekil 2.10) (28).



Şekil 2.10: Hasta kontrollü analjezi cihazı (Braun®)

2.15.1.1. HKA Tarihçesi

HKA'nın başlangıcı; 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır. HKA 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (28).

2.15.1.2. HKA Tanımları

HKA uygulamalarını doğru yapabilmek için HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaları iyi bilmek ve doğru programlamak gerekir (28).

Yükleme Dozu (Loading dose)

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazın etkin şekilde kullanılmasını engeller. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu intraoperatif veya preemptif olarak verilebilir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın

analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu (MEAK)” olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur. Kişiler arasında MEAK plazma düzeyleri beş kata kadar farklılık gösterebilir. Bunun için yükleme dozunu etkiye göre titre etmek doğru olur. Doğru yükleme dozu ağrıyı hızla azaltır. Anestezi tipi de yükleme dozunu etkiler. Opioid ağırlıklı anestezi alan hastalar postoperatif dönemde volatil anestezi tekniği uygulamalarına göre daha az analjezik ihtiyacı gösterirler (28, 29).

Bolus Doz (Demand Dose)

HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Bolus dozun her hasta için optimal miktara ayarlanması önemlidir. Bolus dozun belirlenmesinde aralarında korelasyon olmamasına rağmen, vücut ağırlığı yardımcı olur. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA’yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz % 25-50 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz % 25-50 oranında azaltılmalıdır (28, 29).

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)

HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Hasta düğmeye bassa da cihaz ilaç vermez. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarını etkiler (28, 29).

Limitler

Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir (28).

Bazal İnfüzyon

HKA'nın sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonun başlangıcında opioidin plazma düzeyi; infüzyon hızı, eliminasyon hızını dengeleyene kadar artar. Analjeziğin plato düzeyine ulaşması için gereken zamanı seçilen ilacın yarılanma ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu verilmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidirler. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı hecmesidir. Bu tip ağrının giderilmesi için basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılır. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için düşünülmüştür. Bu modelde 60 dakika içerisinde yapılmış olan bolus sayısı, infüzyon hızını belirler, amaç, doz aşımını engellemektir (28).

2.15.1.3. Hasta Seçimi

Postoperatif dönemde en az 24 saat boyunca parenteral opioid gereksinimi olması beklenen her hastaya HKA uygulanabilir. HKA için seçilen hastalar tüm prosedürü iyice anlamalı, ağrı tedavisinde aktif ve istekli bir şekilde yer almalıdır. Ancak; cihazın düğmesine basmayı başaramayan veya en önemlisi bunu istemeyen

kişilerde, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, demans veya organik beyin sendromu olan hastalarda, kullanılacak ilaca allerjisi olanlarda, postoperatif analjezinin oral analjeziklerle tedavi edilebildiği hastalarda HKA endikasyonu yoktur (29).

2.15.1.4. HKA Monitörizasyonu

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA'nın temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmasıdır. Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Hastaların çoğunluğu iyi bir nedenleri olmadan kendilerine kuvvetli ve zararlı olabilecek bir ilacı vermekten kaçınmaktadırlar. Bundan daha önemlisi uyduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaktırlar (28). HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir. Bunların önlenmesinin yolu hastanın doğru monitörizasyonudur. HKA kullanımı sırasında izlenmesi gereken parametreler konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Elbette öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir. Opioidler kullanılıyorsa erken ve geç solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Oksijen saturasyonunun takibi önemli bilgi verebilir. Hastanın vital bulguları ve ek takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Monitörizasyonun bir diğer komponenti cihazın izlenmesidir. Takip parametreleri izlenirken hastanın 24 saatlik total bolus ve ve bolus istek sayıları da kaydedilmelidir. Ayrıca cihazın alarm sistemleri de takip edilmelidir. HKA uygulamalarının yakın takip gerektirmesi, özellikle yeterli elemanı bulunmayan servislerde uygulanamayacağı ön yargısını doğurmaktadır. Oysa erken postoperatif dönem diyebileceğimiz ilk 4 saatin dışında, 2 saatte bir hastanın parametrelerinin kaydedilmesi nöbetçi ekibe ek bir yük getirmeyeceği gibi ağrısız bir hasta hemşire yardımına daha az gereksinim duyacaktır (28).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülen çalışma hastanemiz yerel etik kurul komite onayı (10.06.2009 tarih ve 2009/125 sayılı) ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, tek merkezli, randomize, çift kör ve prospektif olarak yapıldı.

Elektif sezaryen operasyonu geçirecek, bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, peptik ülser ve gastrointestinal kanama, allerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içinde analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ASA I-II sınıfına dahil olan 92 hasta çalışmaya alındı.

ASA III ve üstü hastalar, renal, kardiyak, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hematolojik hastalığı, peptik ülser ve gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalar, kronik ağrı öyküsü ve rutin analjezik kullanımı olanlar, çalışmayı reddedenler, çalışma ilaçlarına karşı allerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayeneleri yapıldı, vital bulguları ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Rutin uygulamada olduğu gibi hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri değerleri kontrol edildi. Preoperatif dönemde bütün hastalara 10 cm'lik visuel ağrı skalası (VAS) ve HKA cihazının kullanımı hakkında bilgi verildi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, kilo, boy, ASA, anestezi ve ameliyat süresi) kaydedildi. Hastalar sıra ile tüm gruplara birer hasta dahil edilecek şekilde randomize edildi.

Grup P: Plasebo, Serum Fizyolojik (n:30)

Grup D: Deksketoprofen Trometamol 50 mg iv (Arveles® ampul) (n:30)

Grup L: Lornoksikam 8 mg iv (Xefo® flakon) (n:30)

Gerekli açlık süresini tamamlayan ve premedikasyon uygulanmayan tüm hastalara operasyon odasına alındıktan sonra, EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonunu içeren standart monitorizasyon (Datex Ohmeda Cardiocap/5

Louisville, CO, USA) uygulandı. Nasal kanül ile O₂ 2 lt/dk verilerek oksijenizasyon sağlandı. Yeşil (18 G) intraket ile damar yolu açılarak, spinal anestezi sonrası gelişebilecek hipotansiyon riskini azaltmak için 30 dk içinde 1000 cc Ringer Laktat iv infüzyonu yapıldı. Hastalara oturur pozisyonda, L3-4 seviyesinden 25 G “Quincke” uçlu spinal iğne ile 15 mg (3 cc) levobupivakain (% 0.5) intratekal verilerek spinal anestezi gerçekleştirildi. Spinal anesteziyi takiben 30 derecelik “semi-fowler” pozisyonunda sol yan yatırılan hastaların 2 dakika aralıklarla duyuşal blok ve motor blok seviyeleri kontrol edildi. Yeterli blok seviyesine ulaşıldığında cerrahi başlatıldı. En yüksek blok seviyesi, cerrahi bitimindeki blok seviyesi ve komplikasyonlar not edildi.

Operasyon bitiminde cilt sütürasyonu sırasında çalışmayı bilmeyen bir anesteziist tarafından bir gruba serum fizyolojik (Grup P), ikinci gruba 50 mg deksketoprofen trometamol (Grup D), ve diğler gruba 8 mg lornoksikam (Grup L) 100 ml izotonik içinde iv infüze edildi. Cerrahi sonunda tüm hastalara intravenöz yolla HKA tramadol (Contramal® ampul) 24 saat süre ile uygulandı. HKA için tramadol bolus doz: 20 mg, kilitli kalma süresi: 10 dakika olacak şekilde hazırlandı, sürekli iv infüzyon yapılmadı. Olguların postoperatif ağrı değlerlendirilmesinde VAS ve VRS kullanıldı. VAS yönteminde özel bir cetvel aracılığıyla en şiddetli ağrı 10 olacak şekilde 0 ila 10 arasında bir skala kullanılırken; VRS yönteminde ise sözel olarak (0: ağrı yok, 1: hafif ağrı, 2: orta ağrı, 3: şiddetli ağrı 4: dayanılmaz ağrı) ağrı şiddeti sorgulandı. VAS≥3 veya VRS≥1 olduğı taktirde ek doz (20 mg) tramadol uygulandı. Hastaların ilk analjezik gereksinimleri, 1., 3., 6., 12. ve 24. saatlerdeki VAS ve VRS değlerleri, tramadol gereksinimleri (HKA kullanma sayısı x 20 mg) ve tramadol tüketimleri kaydedildi. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, dispepsi, kanama gibi), diğler yan etkiler (baş dönmesi, uyku hali) ve hasta memnuniyetleri (çok iyi, iyi, fena değıl, kötü, çok kötü) çalışma sonunda not edildi. Bulantı ve kusma 5 puanlı skala ile (0=bulantı yok, 1=bulantı, 2=öğürme, 3=bir kez kusma, 4=birçok kez kusma) değlerlendirildi. Bulantı-kusma skalası 2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen ve antiemetik isteyen olgulara 10 mg iv metoklopramid (Metpamid® ampul), dispepsi gibi diğler gastrointestinal yan etkiler için ise 50 mg ranitidin (Ulcuran® ampul) uygulandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17 (Statistical Package for Social Sciences for Windows SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı test edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U testleri kullanıldı, Bonferroni düzeltmeleri yapıldı. Nonparametrik verilerin (gruplar arasındaki ASA sınıflaması, yan etki, sistemik hastalık, en yüksek blok, cerrahi sonu blok seviyesi) karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışma, haziran 2009 ve mayıs 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaşları 16 ile 42 arasında değişen elektif sezaryenlerde, bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, peptik ülser ve gastrointestinal kanama, allerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içinde analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ASA I-II 92 olgu üzerinde uygulandı. Randomizasyona göre çalışma kapsamına alınan olgulardan 2'si spinal blok seviyesinin yetersiz olması ve genel anestezi uygulanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Serum Fizyolojik iv (Plasebo) uygulanan 30 kişi Grup P,
Deksketoprofen Trometamol 50 mg iv uygulanan 30 kişi Grup D,
Lornoksikam 8 mg iv uygulanan 30 kişi Grup L, olarak adlandırıldı.

Gruplar arasında; yaş, boy, kilo ortalamaları, anestezi ve operasyon süreleri, ayrıca ASA sınıflaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olguların özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri (Ortalama \pm SD)

OLGULARIN ÖZELLİKLERİ	GRUP P (n=30)	GRUP D (n=30)	GRUP L (n=30)
Yaş (yıl)	26.5 \pm 7.0	26.3 \pm 6.8	25.5 \pm 5.2
Boy (cm)	162.4 \pm 4.8	163.9 \pm 8.1	162.9 \pm 7.6
Kilo (kg)	79.9 \pm 12.0	82.2 \pm 15.8	79.1 \pm 10.8
ASA I/II	26/4	25/5	27/3
Operasyon Süresi (dk)	66.5 \pm 16.9	68.9 \pm 18.2	65.5 \pm 15.2
Toplam Süre (dk)	79.1 \pm 16.7	80.3 \pm 18.4	76.2 \pm 15.8

ASA: American Society of Anesthesiologists,

Toplam süre: Subaraknoid aralığa ilaç verilmesi ile son dikiş atılması arasında geçen süre.

Sistemik hastalık dağılımı açısından gruplar karşılaştırıldığında saptanan fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Tüm gruplara L3-4 aralığından spinal blok yapıldı. Gruplar arasında en yüksek duyuşsal blok seviyesi ve operasyon sonu duyuşsal blok seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.3, 4.4).

Tablo 4.2: Gruplara göre sistemik hastalık dağılımı (%)

SİSTEMİK HASTALIK	GRUP P (%) n=30	GRUP D (%) n=30	GRUP L (%) n=30	TOPLAM (%) n=90
Hipertansiyon	0 (%0)	2 (%6.6)	2 (%6.6)	4 (%4.4)
Epilepsi	1 (%3.3)	1 (%3.3)	0 (%0)	2 (%2.2)
Diyabet	1 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.1)
Anemi	1 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.1)
Hipotiroidi	0 (%0)	2 (%6.6)	0 (%0)	2 (%2.2)
Migren	1 (%3.3)	0 (%0)	1 (%3.3)	2 (%2.2)
TOPLAM	4 (%13.3)	5 (%16.6)	3 (%10)	12 (% 13.3)

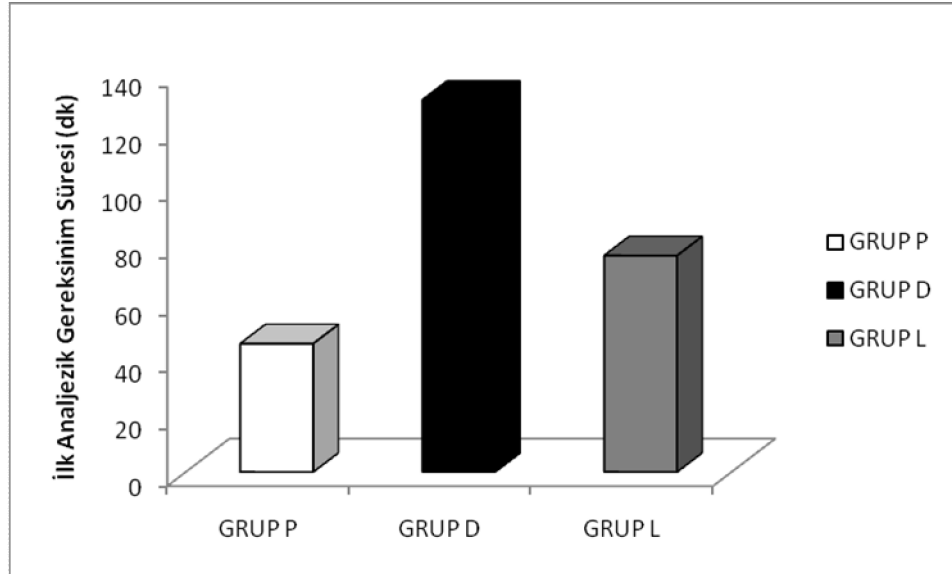
Tablo 4.3: Grupların en yüksek blok seviyesi (%)

BLOK SEVİYESİ	GRUP P (%) n=30	GRUP D (%) n=30	GRUP L (%) n=30
L2	3 (%10)	2 (%6.6)	3 (%10)
L3	8 (%26.6)	9 (%30)	3 (%10)
L4	15 (%50)	16 (%53.3)	19 (%63.3)
L5	4 (%13.3)	20 (%66.6)	3 (%10)
L6	0 (%0)	1 (%3.3)	2 (%6.6)

Tablo 4.4: Grupların cerrahi sonu blok seviyesi (%)

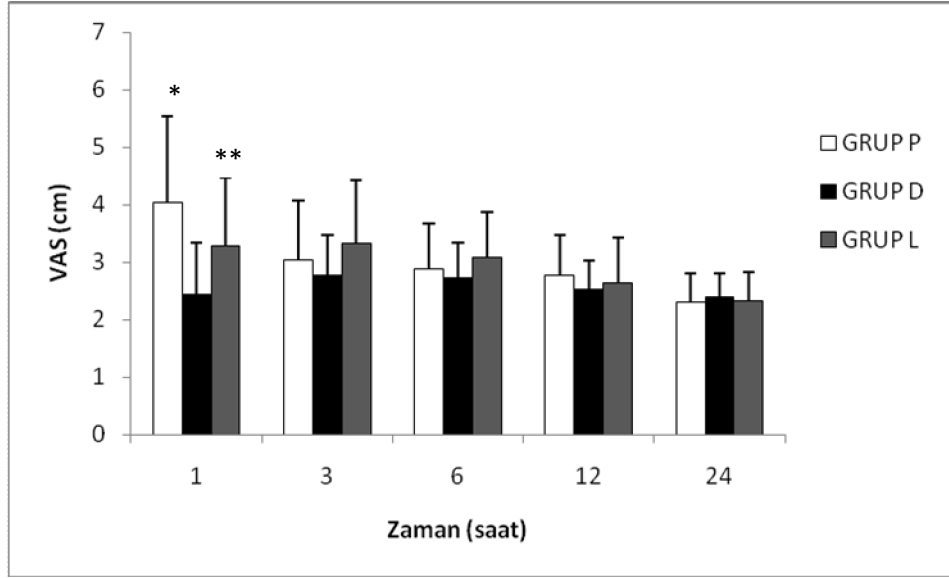
BLOK SEVİYESİ	GRUP P (%) n=30	GRUP D (%) n=30	GRUP L (%) n=30
L3	0 (%0)	2 (%6.6)	1 (%3.3)
L4	10 (%33.3)	10 (%33.3)	12 (%40)
L5	13 (%43.3)	9 (%30)	8 (%26.6)
L6	5 (%16.6)	7 (%23.3)	5 (%16.6)
L7	1 (%3.3)	0 (%0)	2 (%6.6)
L8	0 (%0)	2 (%6.6)	1 (%3.3)
L10	1 (%3.3)	0 (%0)	1 (%3.3)

Gruplar arasında ilk analjezik gereksinim süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.001$) (Grafik 4.1). Grup D (130.5 ± 88.4) ve Grup L'deki (75.9 ± 52.6) olguların ilk analjezik gereksinim süreleri Grup P'den ($45.0 \pm 41,9$), ($p=0.001$, $p=0.005$), ayrıca Grup D'deki olguların ilk analjezik gereksinim süreleri Grup L'den ($p=0.01$), anlamlı düzeyde uzun bulundu.



Grafik 4.1: Gruplara göre ilk analjezik gereksinim süresi dağılımı

VAS değerleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında 1. saatteki veriler dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. 1. saatteki VAS değerlerinin Grup D'de Grup P'den ve Grup L'den anlamlı olarak dışuk olduğu gözlendi ($p < 0.001$, $p=0.007$) (Grafik 4.2).



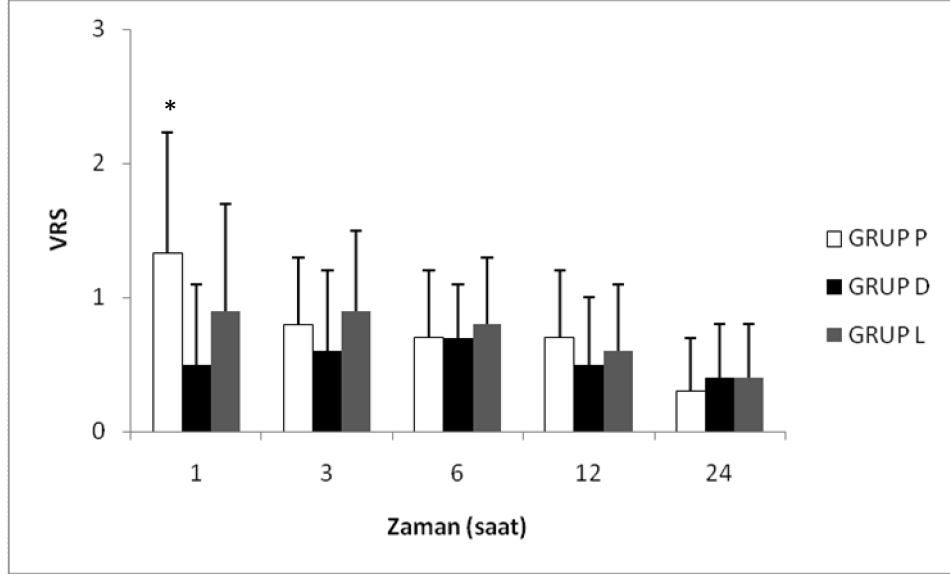
Grafik 4.2: Grupların visuel analog skala (VAS) değişimleri

* $p < 0.001$ Grup P, GrupD ile karşılaştırıldığında

** $p=0.007$ Grup L, Grup D ile karşılaştırıldığında

(VAS 1-2: Çok hafif ağrı, VAS 3-4: Hafif ağrı, VAS 5-6: Orta şiddette ağrı, VAS 7-8: şiddetli ağrı, VAS 9-10: Dayanılmaz ağrı)

Gruplar arasında VRS değerlerinde 1. saatteki veriler dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, 1. saatteki VRS değerleri karşılaştırıldığında Grup D'de Grup P'den anlamlı olarak dışuk olduğu ($p < 0.001$) diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.016$) (Grafik 4.3).

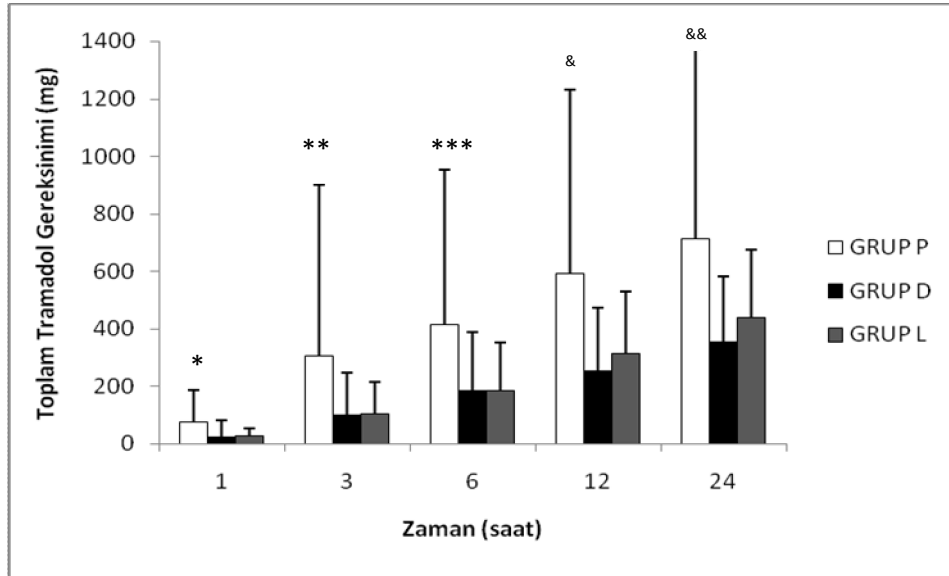


Grafik 4.3: Grupların Verbal Rating Skala (VRS) değişimleri

* $p < 0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında

(VRS 0 Ağrı yok, VRS 1 Hafif ağrı, VRS 2 Orta şiddette ağrı, VRS 3 şiddetli ağrı, VRS 4 Dayanılmaz ağrı)

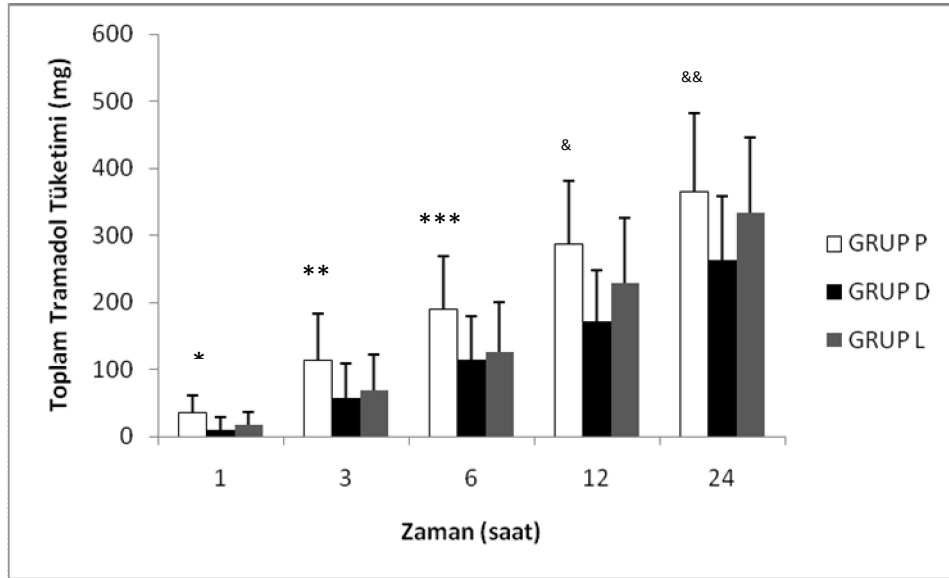
Postoperatif dönemde zamana göre toplam tramadol gereksinimi; 1., 3. ve 6. saatte Grup D ve Grup L'de, Grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azdı (1. saat: $p < 0.001$, $p=0.008$; 3. Saat: $p=0.001$, $p=0.01$; 6. saat: $p=0.001$, $p=0.005$). Onikinci ve 24. saatte ise sadece Grup D'de Grup P'ye göre anlamlı oranda azdı (12. saat: $p < 0.001$, 24. saat: $p=0.001$). Yirmidört saat içindeki toplam tramadol gereksinimi, Grup D'de 353.3 ± 228.1 mg, Grup L'de 439.3 ± 234.3 mg iken Grup P'de 712.6 ± 661.3 mg olarak saptandı. Grup D ve Grup L arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Grafik 4.4).



Grafik 4.4: Grupların zamana göre toplam tramadol ihtiyacı

- * $p < 0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.008$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- ** $p=0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.01$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- *** $p=0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.005$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- & $p < 0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında
- && $p=0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında

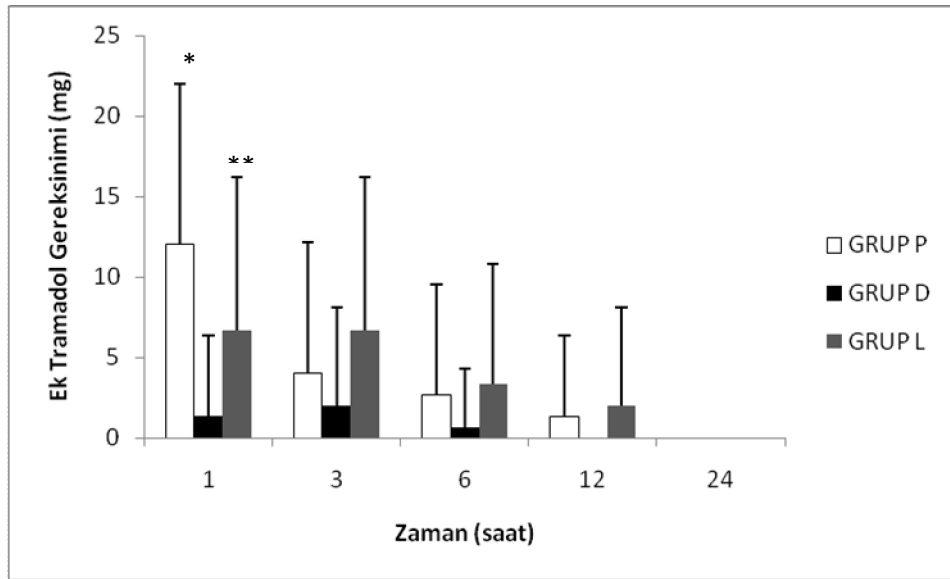
Postoperatif dönemde toplam tramadol tüketimi açısından gruplar karşılaştırıldığında 1., 3. ve 6. saatte Grup D ve Grup L'de toplam tramadol tüketiminin Grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda az olduğu gözlemlendi (1. saat: $p<0.001$, $p=0.004$; 3. saat: $p=0.001$, $p=0.004$; 6. saat: $p<0.001$, $p=0.002$). Ancak Grup D ve Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Oniki ve 24. saatte ise sadece Grup D'de Grup P'ye göre anlamlı oranda az bulundu (12. saat: $p<0.001$, 24. saat: $p=0.001$). Toplam tramadol tüketimi (24 saat) Grup D'de 263.3 ± 95.1 mg, Grup L'de 334 ± 112.2 mg iken Grup P'de 364.6 ± 118.1 mg olarak saptandı. Toplam tramadol tüketimi de 1., 3. Ve 6. saatlerde olduğu gibi Grup D ve Grup L'de benzerdi (Grafik 4.5).



Grafik 4.5: Grupların toplam tramadol tüketimi

- * $p<0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.004$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- ** $p=0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.004$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- *** $p<0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında, $p=0.002$ Grup L ile karşılaştırıldığında
- & $p<0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında
- && $p=0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında

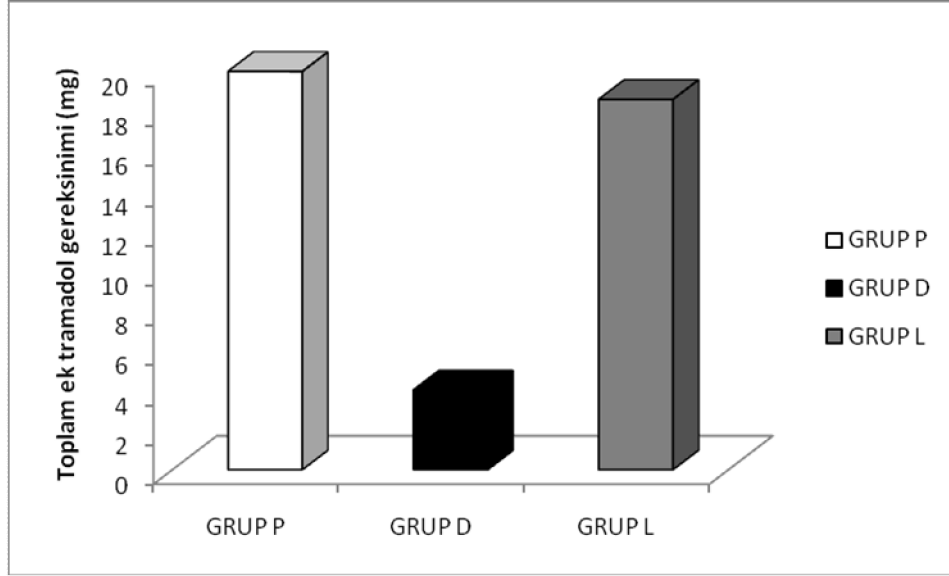
Ek tramadol gereksinimi 1. saatte Grup D’de Grup P ve Grup L’den daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$ ve $p=0.01$). Diğer zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Grafik 4.6). Yirmidört saat sonunda toplam ek tramadol gereksinimi Grup P’de 20 ± 22.28 mg, Grup D’de 4 ± 9.68 mg ve Grup L’de 18.67 ± 24.03 mg olarak saptandı, Grup D’deki gereksinim Grup P ve Grup L’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı ($p < 0.001$, $p=0.006$) (Grafik 4.7).



Grafik 4.6: Grupların zamana göre ek tramadol gereksinimleri

* $p < 0.001$ Grup D ile karşılaştırıldığında,

** $p=0.01$ Grup D ile karşılaştırıldığında



Grafik 4.7: Grupların toplam ek tramadol gereksinimi dağılımı

Postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde baş dönmesi, bulantı, kusma, dispepsi, allerjik reaksiyonlar bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların yan etki dağılımları (%)

YAN ETKİ	GRUP P (%) n=30	GRUP D (%) n=30	GRUP L (%) n=30	TOPLAM (%) n=90
Bulantı	4 (%13.3)	1 (%3.3)	2 (%6.6)	7 (%7.7)
Kusma	2 (%6.6)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%2.2)
Baş dönmesi	0 (%0)	1 (%3.3)	0 (%0)	1 (%1.1)
Dispepsi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Allerjik reaksiyon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Toplam	6 (%20)	2(%6.6)	2 (%6.6)	10 (%11)

Hasta memnuniyeti açısından gruplar karşılaştırıldığında, çalışmaya katılan tüm hastaların %58.8'i postoperatif analjezi düzeyini çok iyi olarak değerlendirirken, %36.6'sı iyi olarak, %13.3'ü orta olarak değerlendirdi. Postoperatif analjezi düzeyinden memnun olmayan hiçbir hasta olmadı. Grup D'deki hastaların analjezi memnuniyeti Grup P'ye göre anlamlı düzeyde iyi iken ($p < 0.001$) diğer gruplar arasında memnuniyet açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Gruplara göre memnuniyet dağılımı

HASTA MEMNUNİYETİ	GRUP P (%) n=30	GRUP D (%) n=30	GRUP L (%) n=30	TOPLAM (%) n=90
ÇOK İYİ	10 (%33.3)	26 (%86.6)*	17 (%56.6)	53 (%58.8)
İYİ	16 (%53.3)	4 (%13.3)	13 (%43.3)	33 (%36.6)
ORTA	4 (%13.3)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%13.3)
KÖTÜ	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
ÇOK KÖTÜ	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

*p < 0.001 Grup P ile karşılaştırıldığında

5.TARTIŞMA

Spinal anestezi altındaki sezaryen operasyonu sonrasındaki ağrı tedavisinde erken postoperatif dönemde iv 50 mg deksketoprofen trometamolün ilk analjezik gereksinimini geciktirmesi, VAS skalalarını ve kurtarıcı analjezik (tramadol) ihtiyacını azaltması, analjezik etkinliğinin lornoksikamdan daha erken başladığını düşündürmektedir. Ancak 24 saat sonunda deksketoprofen 50 mg ile lornoksikam 8 mg iv uygulamasının analjezik potansiyelinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Postoperatif analjezi amaçlı NSAİ ilaçları kullandığımız çalışmamızda; iv deksketoprofen trometamol ve lornoksikamı HKA ile uyguladığımız tramadol ile kombine ettik. Böylece etkin analjezi sağlamayı ve yan etkileri de azaltarak optimal postoperatif ağrı yönetimini oluşturmayı amaçladık. Tramadolü tercih etme nedenimiz; diğer opioidlerden farklı olarak solunum depresyonu yapma riskinin düşük olması, hemodinamik yan etkilerinin az olması ve etkin bir analjezi sağlamasıdır (76).

Deksketoprofenin iv formunun yeni olmasından dolayı postoperatif analjezide kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Deksketoprofenin analjezik etkinliğinin incelenmesinde 2135 hastada 13 randomize çalışma yapılmış ve 997 hastaya deksketoprofen uygulanmıştır. Sekiz çalışmada (1212 hasta) oral deksketoprofen kullanılırken, 4 çalışmada (923 hasta) im veya iv deksketoprofen kullanılmıştır. Çalışmaların 8'i major ortopedik cerrahide, diğerleri artroskopi, minör ortopedik cerrahi, herni operasyonu, abdominal histerektomi ve abdominal cerrahilerde yapılmıştır. Parenteral uygulamalardan ikisinde günde 2 defa 25 mg ve 50 mg deksketoprofen im uygulanırken, diğer 2 çalışmada da 50 mg 3 defa veya 2 defa iv deksketoprofen uygulanmıştır (88).

Hanna ve arkadaşları 172 hastada, genel anestezi altında major ortopedik cerrahi sonrası im 50 mg deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliği ve morfin tüketimini ketoprofen ve plasebo ile karşılaştırmışlar ve deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliğinin iyi olduğu, opioid tüketimini azaltarak ağrıyı kontrol altına aldığı kanısına varmışlardır. Ancak ketoprofenle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Aktif tedavi gruplarındaki morfinin ortalama toplam dozu plasebodan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 24 saat sonunda toplam tramadol dozu

deksketoprofen trometamol grubunda 263.3 ± 95.1 mg, plasebo grubunda 364.6 ± 118.1 mg idi. Hanna ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi deksketoprofen trometamol grubunda opioid tüketimi plasebodan anlamlı düzeyde az idi. Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk analjezik gereksinim süresi, sadece ketoprofen grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ilk analjezik gereksinim süresi deksketoprofen trometamol grubunda 130.5 ± 88.4 dk, lornoksikam grubunda 75.9 ± 41.9 dk, plasebo grubunda 45.0 ± 41.9 dk olarak saptandı. İlk analjezik gereksinim süresi deksketoprofen trometamol grubunda plasebodan ve lornoksikam grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu. Hanna ve arkadaşlarının çalışmasında ilk analjezik gereksinim sürelerinin bizim çalışmamıza göre daha kısa olmasının (36, 38 ve 29 dk) sebebi çalışmamızda anestezi şekli olarak spinal blok uygulanması ile açıklanabilir (55). Yine bu çalışmada aktif tedavi gruplarında VAS değerleri plasebo grubundan az iken bizim çalışmamızda, VAS değerleri 1. saat dışında benzerdi, 1. saatteki VAS değerlerinin deksketoprofen trometamol grubunda plasebo grubundan ve lornoksikam grubundan anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuç deksketoprofenin analjezik etkinliğinin lornoksikamdan daha fazla ve uzun süreli olduğunu düşündürdü. Yan etki insidansı bakımından her iki çalışmada da gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır.

Zippel ve Wagenitz genel anestezi altındaki diz-kalça replasmanı sonrası iv verilen deksketoprofen ve ketoprofenin etkinlik ve güvenliğini karşılaştırmışlar, her iki ilacın analjezik etkinliğinin eşit olduğu, kurtarıcı analjezi ihtiyacının (morfin, parasetamol) fazla olması nedeniyle bu tip cerrahilerde analjezi için multimodal yaklaşımın gerekli olduğu kanısına varmışlardır (16). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak cerrahi spinal anestezi altında uygulanmış, postoperatif analjezi amaçlı deksketoprofen trometamol ve lornoksikam ile birlikte HKA tekniği kullanılmıştır. Bu tekniğin kullanılması postoperatif opioid gereksinimi tayinini sağlarken, kurtarıcı analjezi ihtiyacının da azalmasını sağlamıştır. Hastaların VAS değerleri ≥ 3 veya VRS değerleri ≥ 1 olması durumunda kurtarıcı analjezik olarak tramadol 20 mg kullanılmıştır. Kurtarıcı analjezi gereksinimi postoperatif 1. saatte ve 24 saat sonunda deksketoprofen trometamol grubunda lornoksikam ve plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az olarak saptanmıştır. Sezaryen

sonrası ağrı yönetiminde de yukarıda belirtildiği gibi multimodal analjezi yaklaşımı kurtarıcı analjezik ihtiyacını azaltmıştır. Yan etki profiline baktığımızda deksketoprofen trometamol grubunda %6.6, lornoksikam grubunda %6.6 ve plasebo grubunda %20 oranında yan etki gözlenmiştir. Zippel ve Wagenitz'in çalışmalarında olduğu gibi (deksketoprofen trometamol grubunda %16, ketoprofen grubunda %21.3) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Plasebo grubunda istatistiksel önemi olmayan yan etki artışı gözlememizin nedeni opioid tüketimindeki artma nedeniyle oluşan opioid bağımlı yan etkilerdir.

Iohom ve arkadaşları elektif kalça artroplasti operasyonlarında deksketoprofen trometamolün perioperatif opioid gereksinimi ve inflamatuvar yanıt üzerine etkisini araştırmışlar ve perioperatif verilen deksketoprofenin belirgin şekilde analjezi sağladığı, opioid gereksinimini ve postoperatif proinflamatuvar yanıtı azalttığı kanısına varmışlardır. Bir gruba cerrahiden 24 saat önce başlayıp, 48 saat sonraya kadar devam eden sürede 8 saat aralıklarla 25 mg deksketoprofen trometamol oral, diğer gruba aynı sürelerde plasebo oral verilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalara spinal anestezi uygulanmıştır. Postoperatif dönemde HKA tekniği ile morfin (bolus: 1 mg ve kilit süresi: 5 dk) uygulanmıştır. Postoperatif ilk analjezik gereksinimi deksketoprofen trometamol grubunda ortalama 1277 dk, plasebo grubunda 642 dk olarak gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ilk analjezi gereksinim sürelerinin daha uzun olması deksketoprofenin preemptif olarak uygulanması ve/veya spinal anestezide hiperbarik bupivakain ve morfin kullanılmasına bağlı olarak analjezi sürelerinin uzaması ile açıklanabilir. Preemptif analjezide NSAİ ilaçların kullanımı postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyacını azalttığı çalışmalarla desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde toplam tramadol tüketimi plaseboya göre anlamlı düzeyde az idi. Çalışmamızdaki yan etki profili bu çalışmaya benzer bulunmuştur (56, 89, 90).

Tuncer ve arkadaşları (14) genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılan hastalarda deksketoprofenin preoperatif ve postoperatif verilmesinin analjezik etkinlik ve postoperatif opioid gereksinimine etkisini plasebo ile karşılaştırmışlar ve deksketoprofenin iyi bir analjezik etki sağlayarak opioid ihtiyacını azalttığı kanısına varmışlardır. Postoperatif dönemde bizim çalışmamızda olduğu gibi HKA cihazı ile tramadol (bolus doz: 20 mg, kilit süresi: 10 dk)

uygulanmış ve benzer şekilde deksketoprofen trometamol grubunda toplam tramadol tüketimi, analjezik isteği ve analjezik sunumu plaseboya göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Vidal ve arkadaşlarının halluks valgus deformitesi nedeniyle opere olan 188 hastada yaptıkları çalışmada oral deksketoprofen trometamol (12.5 ve 25 mg), ketoprofen (50 mg) ve plaseboyu karşılaştırmışlar ve ağrı tedavisinde NSAİ ilaçların tek başına yetersiz olduğu, ancak opioid gereksinimini azalttığı sonucuna varmışlardır. Hastalar orta ve şiddetli ağrıdan yakındıkları zaman ilk doz verilmiş, 8. ve 16. saatlerde aynı dozlar tekrarlanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi aktif tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında plasebo grubunda opioid gereksiniminin (kurtarıcı analjezik; morfin) fazla olduğu gözlenmiştir. Deksketoprofenin iki dozu ve ketoprofen arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (91).

Schreiber deksketoprofen ve tramadolü karşılaştırdığı bir çalışmada; postoperatif ilk saatte deksketoprofen grubunda ağrının %60.85, tramadol grubunda %51.54 oranında azaldığını saptamıştır. Postoperatif ilk 3 günde oral 25 mg deksketoprofenin 50 mg tramadol kadar etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca kurtarıcı analjezik (parasetamol) ihtiyacı her iki grupta da benzer bulunmuştur (91). Biz çalışmamızda tramadolü kurtarıcı analjezik olarak kullandık ve erken postoperatif dönemde deksketoprofenin etkin bir analjezi sağladığını saptadık.

Latarjet genel anestezi altında kalça replasmanı geçiren 177 hastada yaptığı çalışmada oral deksketoprofen 25 mg'ı Dafalgan kodein (parasetamol 500 mg, kodein 22.5 mg) ile karşılaştırmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, deksketoprofen trometamolün erken postoperatif dönemde analjezik etkinliğinin iyi olduğu ve opioid tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır (91).

Dental cerrahide, Jackson ve arkadaşlarının yaptığı rofekoksib ve deksketoprofen trometamolün plasebo kontrollü çalışmasında her iki tedavinin dental ağrıda etkili ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (92). Dental cerrahide oral deksketoprofen trometamol 25 mg ile yapılan başka bir çalışmada (93) çalışmamıza benzer sonuçlar saptanmış ve deksketoprofenin postoperatif 1. saatte ibuprofen 600 mg'dan daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Günübirlük diz artroskopisinde oral deksketoprofen 25 mg (3x1), ketoprofen 50 mg (3x1) ve parasetamol 500 mg (4x1)'in analjezik etkinliğinin karşılaştırıldığı

bir çalışmada; deksketoprofenin ketoprofen kadar etkili ve güvenli olduğu, ayrıca hareket halindeki ağrı azalmasının parasetamolden daha iyi olduğu kanısına varılmıştır (94).

Yukarıda belirtilen postoperatif çalışmalarda deksketoprofen trometamol, ketoprofen, parasetamol, rofekoksib, tramadol ve parasetamol+kodein ile karşılaştırılmış ve analjezik etkinlik benzer bulunmuştur. İbuprofenle karşılaştırıldığında ise deksketoprofen trometamolün cerrahiden 1 saat sonra analjezik ve antiinflamatuvar etkinliğinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak literatürde lornoksikamla karşılaştırmalı yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık.

Lornoksikam (klorotenoksikam) oksikam grubundan bir NSAİ ilaçtır. Diğer oksikamlardan farklı olarak plazma yarılanma ömrü kısadır (3-5 saat) (95). Lornoksikam orta ve şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Oral cerrahiden sonra kullanılan oral 8 mg lornoksikamın ketorolak 10 mg, ibuprofen 400 mg, aspirin 650 mg kadar etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca jinekolojik ve ortopedik cerrahi sonrası ağrıda 8mg lornoksikamın, 50 mg meperidin ve 50 mg tramadol kadar etkili olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (67).

Erdoğan ve arkadaşları miyomektomi operasyonu geçiren 40 hastada yaptıkları çalışmada tek doz 8 mg iv lornoksikamın ağrı tedavisi için güvenilir ve etkin olduğu, yeterli analjezi sağladığı ve morfin tüketimini azalttığı kanısına varmışlardır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak hastalara epidural katater takılmış ve operasyon sonrası morfin HKEA (Hasta Kontrollü Epidural Analjezi) uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi postoperatif opioid tüketimi plasebo ile karşılaştırıldığında lornoksikam ile belirgin şekilde azalmıştır (96).

Tiroidektomi operasyonu geçiren 40 hastada Arslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iv olarak günde 2 defa uygulanan lornoksikam 8 mg ile plasebo karşılaştırılmıştır. Lornoksikamın postoperatif ağrı skorlarını ve opioid (kurtarıcı analjezik; im 100 mg tramadol) gereksinimini azalttığı, ilk analjezik gereksinim süresini uzattığı kanısına varılmıştır. Biz çalışmamızda farklı olarak tramadolü, HKA ve kurtarıcı analjezik olarak iv 20 mg kullandık. Ancak benzer çalışma sonuçları gözlemledik (97).

Lornoksikamın plasebo ile karşılaştırıldığı bu çalışmaların yanı sıra tramadol ile karşılaştırıldığı iki çalışmadan birisinde (66); histerektomi sonrası ağrı tedavisinde

8 mg lornoksikamın 50 mg tramadol kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Lornoksikam ile yan etki insidansı tramadole göre daha düşük, tolerabilite profili ise daha iyi bulunmuştur. Karaca ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise (92) elektif jinekolojik cerrahi sonrası ağrı tedavisinde HKA cihazı ile tramadol ve lornoksikam uygulanmış, her iki ajanla da yeterli postoperatif analjezi sağlanabileceği bildirilmiştir. Ancak postoperatif ilk 12 saatte tramadolün daha etkili olduğu kanısına varılmıştır (98).

Lornoksikam ile rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan deksketoprofenin postoperatif analjezik etkilerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Ancak lornoksikam ile ketoprofenin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Petrova ve arkadaşları (99) onkolojik cerrahide preoperatif ve postoperatif im uygulanan lornoksikam 16mg/gün, ketorolak 60-90mg/gün, ketoprofen 200 mg/gün, ketoprofen 320 mg/gün ile plasebo karşılaştırılmıştır. Lornoksikamın ketorolak ve ketopropene göre opioid ihtiyacını daha fazla azalttığı gözlenmiştir. Karaman ve arkadaşlarının (100) abdominal histerektomi geçiren hastalarda yaptığı plasebo kontrollü çalışmada; operasyondan 60 dk önce im verilen lornoksikam (8 mg) ve ketoprofen (100 mg) karşılaştırılmıştır. Lornoksikam grubunda VAS skorlarının postoperatif dönemde daha düşük olduğu, postoperatif morfin tüketimlerinin plasebo grubundan belirgin düzeyde az olduğu saptanmıştır. Preemptif olarak uygulanan ketoprofen ve lornoksikamın her ikisi de postoperatif ağrıyı azaltmada etkin olmalarına rağmen erken postoperatif dönemde lornoksikamın daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bir başka çalışmada (101) septoplasti sonrası ağrı tedavisinde 200 hastada im lornoksikam 8 mg (günde 2 defa), im diklofenak 75 mg (günde 2 defa), im ketoprofen 100 mg (günde 2 defa), im metamizol 1 gr (günde 3 defa) ve im plaseboyu (günde 2 defa) karşılaştırılmıştır. Tedavi grupları arasında opioid gereksinimleri, VAS skorları ve yan etkiler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş, ancak plasebo grubunda opioid gereksinimi fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk analjezik gereksinim süresini deksketoprofen trometamol grubunda lornoksikam grubundan anlamlı oranda uzun bulduk. VAS değerlerini karşılaştırdığımızda, postoperatif 1. saatte deksketoprofen trometamol grubunda lornoksikam grubundan anlamlı düzeyde az olduğunu gözlemledik. Toplam tramadol

ihtiyacı ve toplam tramadol tüketimleri açısından deksketoprofen trometamol grubu ve lornoksikam grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kurtarıcı analjezik gereksinimi postoperatif 1. saatte ve 24 saat sonunda deksketoprofen trometamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azdı. Deksketoprofen trometamol grubunda ilk analjezik gereksinim süresinin lornoksikamdan uzun olmasını ve 1. saatteki VAS değerlerinin lornoksikamdan düşük olmasını deksketoprofen trometamolün iv formunun analjezik etkinliğinin lornoksikamdan hızlı başlamasına bağladık (53, 67).

Çalışmamızda deksketoprofen trometamol grubunda %3.3, lornoksikam grubunda %6.6, plasebo grubunda %13.3 oranlarında bulantı gözlemedik. Deksketoprofen trometamol ve lornoksikam gruplarında kusma görülmezken plasebo grubunda %6.6 oranında kusma gelişti. Plasebo grubunda bulantı ve kusmanın fazla olmasını tramadol tüketimindeki artışa bağladık. Deksketoprofen trometamol grubunda %3.3 kadar baş dönmesi görülürken diğer gruplarda baş dönmesi ile karşılaşmadık. Hiçbir grupta dispepsi ve allerjik reaksiyon gözlemedik. Diğer çalışmalarla benzer şekilde yan etki profilleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptamadık (14, 102).

Hasta memnuniyetlerine bakıldığında deksketoprofen trometamol uygulanan hastaların %86.6'sı, lornoksikam uygulanan hastaların %56.6'sı, plasebo uygulanan hastaların %33.3'ü tedaviyi çok iyi olarak değerlendirdi. Yapılan çalışmalardan (14, 102) farklı olarak deksketoprofen trometamol grubunda hasta memnuniyeti plasebo grubundan anlamlı düzeyde fazla iken lornoksikam grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Deksketoprofen trometamolün erken postoperatif dönemdeki etkin analjezi sağlamasının hasta memnuniyetini artırdığı kanısına vardık.

Sonuç olarak çalışmamızda sezaryen operasyonlarında postoperatif analjezi sağlamada kullanılan tek doz iv lornoksikam veya deksketoprofenin, HKA tramadol ile kombinasyonunun opioid tüketimini ve buna bağlı potansiyel yan etkileri azaltmada etkili bir multimodal analjezi yöntemi olduğunu saptadık. Lornoksikama göre erken postoperatif dönemde analjezik gereksiniminin daha az olmasını deksketoprofen trometamolün avantajı olarak yorumladık.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Spinal anestezi altında uygulanan sezaryen operasyonu sonrasındaki ağrı tedavisinde, erken dönemde iv deksketoprofen trometamol 50 mg'ın, ilk analjezik gereksinimini geciktirmesi, VAS skorlarını ve kurtarıcı analjezik (tramadol) ihtiyacını azaltması; etkisinin daha erken başladığını ve daha etkin bir analjezik seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Deksketoprofen 50 mg ve lornoksikam 8 mg iv uygulamalarının analjezik potansiyelinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, erken postoperatif dönemde, orta ve şiddetli ağrı süreçlerinde analjezi sağlamada; deksketoprofen trometamol ve lornoksikamın iv formlarına HKA tramadol eklenmesi ile opioid tüketimi ve yan etki insidansı azaltılarak etkin bir analjezi sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, deksketoprofen trometamolün erken postoperatif analjezide lornoksikama göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3.baskı. Logos Yayıncılık Tic.A.Ş 2004; 643, 922-993
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi Uygulama Klavuzları, Postoperatif Ağrı Tedavisi 2006
3. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-Cesarean Delivery Analgesia, Anesth Analg 2005; 101: S62-S69
4. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16(2):42-43
5. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery, Anesth Analg 2002; 94:577-85.
6. White Paul F, PhD, MD, FANZCA. The Changing Role of Non-opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain; Anesth Analg 2005; 101:S5-22
7. Nuutinen LS, Laitinen JO, Salomaki TE. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. Drug Saf 1993; 9(5): 380-93
8. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review. Katzung ve Trevor Farmakoloji Sınav ve Gözden Geçirme. 8th ed. Çeviren: Altan M, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; 1-7
9. Bökesoy A, Onaran O Genel Farmakoloji, Anakara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp A.Ş. Ankara 1999; 1-22
10. Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br. J Anaesth 1993; 70: 434-439

11. Dahl JB, Kehlet H. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br. J Anaesth* 1991; 66: 703-712
12. Lowder JL, Shackelford D, Holbert D, Beste T. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1559-62
13. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1048-56
14. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reislı R, Otelcioğlu S. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı, *Ağrı* Jul 2006; 18(3): 30-5
15. Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of deksketoprofen, *Drugs* 1996; 52(Supp. 5), 24–46.
16. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered deksketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*, 2006; 26(9): 517-28
17. Hitzemberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoksikam in man. *Postgrad Med J* 1990; 66 Suppl 4:22-6.
18. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxycam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 107-20.
19. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, *Acute Pain Management: Scientific Evidence* 2nd Ed, 2005; 1-19

20. Erdine S Ağrı tarihi, In: Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Ed. Tüzüner F, MN Medikal&Nobel Kitabevi, Ankara, 2010; 1501-1512
21. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ Clinical Anesthesiology. Klinik Anestezi. Ağrı Tedavisi 4th ed. Çeviri ed: Tulunay M, Cuhruk H, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008; 359-411
22. Özyalçın S. Akut Ağrı. Akut nörofizyolojisi. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005; 1-24
23. Aydın ON, Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 3(2): 37-48
24. Erdine S Ağrı mekanizmaları. Ağrı sendromları ve Tedavisi 2. Baskı. Gizben, 2003; 33-42
25. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Ronald Kanner, çeviri ed: Özyalçın S. Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus, 2005; 123-129.
26. Önal A. Ağrı. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 1-21.
27. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Serdar Erdine, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 111-120.
28. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA. Ufuk Matbaacılık, 1997; p: 31-53
29. Özatamer O, Alkış N. Anestezide Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 515-530

- 30.** Katz J, Melzack R. Measurement of Pain, In Sandler AN, The Surgical Clinics of North America, Philadelphia, WB Saunders 1999; p: 231-252
- 31.** Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri, analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Ankara 1999 s: 13-31
- 32.** Serdar Erdine: Ağrı 3. Baskı, Ağrı, Ağrılı Hastalarda Ağrı Ölçümü. İstanbul 2007; 133-137
- 33.** Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2003; 17-20
- 34.** Bonica J.J. The management of pain.Vol (1).2.ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1990; p: 461
- 35.** Mitchell RVD, Smith G. The control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia 1989; 63: 147-158
- 36.** Şahin Ş, Owen DO. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi 2006; S: 125-132
- 37.** Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs; .1992; 44(Suppl.5): 14-30
- 38.** Kaya T, Büyükköçak Ü, Başar H, Sağsöz N. Sezaryen sonrası ağrı tedavisinde epidural %0.2 Ropivakain ile %0.2 Ropivakain ve 0.75 µg mL-1 Sufentanil kombinasyonunun karşılaştırılması Ağrı 2008; 20:4 s:30-37
- 39.** Özyalçın S. Akut Ağrı. Akut ağrıda stres yanıt. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005; 25-36
- 40.** Carpenter RL, Abram SE, Bromage PR. Consensus statement on acute pain management. Reg Anaest Pain Med 1996; 21: 152-156

41. Alkış N, Duru FB, Orbey BC. Postoperatif Ağrı, In: Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Ed. Tüzüner F, MN Medikal&Nobel Kitabevi, Ankara, 2010; 1581-1606
42. Erdine S., Yücel A. Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi Ağrı, 2004; ek.14:4.
43. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Ağrı Fizyolojisi ve Tedavi İlkeleri. Nobel Tıp Kitabevi; 2003; 293-306
44. Uçkunkaya N. NSAİ İlaçlar ve Postoperatif Analjezide Kullanımı. 5. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 1999; 11(4): 48-51
45. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Med; 1998; 104: 413-416
46. Erdine S. Analjezikler. Ağrı sendromları ve Tedavisi 2. Baskı. Gizben, 2003; 261-280
47. Erdine S Ameliyat sonrası ağrı tedavisi. Ağrı sendromları ve Tedavisi 2. Baskı. Gizben, 2003; 43-68
48. Spigset O, Hägg S, Analgesics and breast-feeding: safety considerations, Pediatr Drugs, 2000; May-Jun 2(3) 223-38
49. American Academy of Pediatrics Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93: 137-50
50. Dailland P. Analgesia and anaesthesia and breast feeding. In: Reynolds F, ed. Effects on baby of maternal analgesia and anaesthesia. London: WB Saunders, 1993; 268

51. Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin C-E, Steen B: Convulsions in a breast - fed infant after maternal indomethacin. *Lancet* 1978; 2: 215
52. Tajyuan RHF CO Chemical Book Erişim: www.chemicalbook.com/ChemicalProductPropertyEN_CB4854902.htm 2007
53. Barbanoj MJ, Antonijuan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of Deksketoprofen, *Clin Pharmacokinet*, 2001; 40(4), 245–262.
54. Balani M, Gawade P, Maheshgauri S, Ghole S, Shinde V, Sathe V. Results of two multicentric, comperative, randomized, paralel group clinical trials to evaluate the efficacy and safety of dexketoprofen trometamol in the treatment of dental pain and dysmenorrhoea in Indian patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* Oct: 2008; (2): 1086-1091
55. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comperative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular deksketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery, *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 55: 126-133
56. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of deksketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*, 2002; 88(4): 520-526
57. Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, Gene E, Bugarín R, Martín A, Tomás-Vecina S, García D, Serrano JA, Roman A, Mariné M, Mosteiro ML. Comparison of intravenous dexketoprofan and dipyrone in acute Renal colic, *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 751-760
58. .Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J*, 2003; 20: 511-513

59. Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R, Castro A, Camba MA, Busquets Carme, Herrera J. Double blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*, 2002; 104: 103-110
60. Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: Synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007; 52: 291-296
61. Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on gastrointestinal transit in mice. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008; 23: 81-88
62. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol*, 1998; 38 (12): 74-80
63. Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate, *Advances in therapy*, 1996; 13: 67-77
64. Futaki N, Takashi S, Kitagawa T. Anti inflammatory, analgesic, antipiretic and cyclooxygenase inhibitory effect of a NSAID agent, lornoxicam. *Jpn Pharmacol Ther*, 1997; 25: 55-71
65. L.Aabaken, Osnes M Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers, Blackwell science Ltd, 1996: 151-156

66. Ilias W, Jansen. M Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract Jun*, 1996; 50(4): 197-202
67. Julia AB, Andrew F, Lee B. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639-57
68. Radhover S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs of Today*, 2000; 36: 55-76
69. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic Opioid Analgesics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1682-1709
70. Ateş Y, Yücel A. Opioidler, Postoperatif Analjezi 1. Baskı. İstanbul, Mavimer Matbaacılık, 2004 s:39-54
71. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, 1990 s:1, 2, 3, 1918-1919
72. Lee Mc Tavish. Tramadol: A review, *Drugs*, 1993; 46(2) p:313-340
73. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol: A review, *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13): 879-923
74. Scott L, Perry C. Tramadol a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60:139-176
75. Shipton EA Tramadol present and future. *Anaesth Intensive Care*, 2000; 28 p:363-374

76. Keskinbora K, Aydınlı I Atipik opioid analjezik: Tramadol. Review, Ağrı, 2006; 18: 1: 5-19
77. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadolhydrochloride. Pain reviews, 1998; 5: 155-182
78. Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH. Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. Gastroenterology, 1986; 90: 1647
79. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. Anesth Anelg, 1992; 74: 510-514
80. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and petidine. Eur J Anaesthesiol. 1998; 15: 64-68
81. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesth, 1995; 12: 265-271
82. Gasse C. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. Pharmacotherap, 2000; 20: 629-63
83. Ilett KF, Peach MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, Chua S, Chritmas T, Scott KL Use of sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk Br J Clin Pharmacol, 2008; 65: 5 p:661-66
84. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. İstanbul 1993; 249-254
85. Özyalçın S Akut ağrı kontrolünde TENS. Akut ağrı. İstanbul. Güneş Kiatabevi, 2005; 105-110

- 86.** Erdine S. Postoperatif Analjezi. Rejyonel Anestezi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 231-234
- 87.** Mather LE. Pharmacokinetics and patient controlled analgesia. *Acta Anaesth Belg*, 1992; 43: 5-20
- 88.** Moore RA, Barden J. Systematic review of deksketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology*, 2008; 8:11 p:1-11
- 89.** Wnêk W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol*, 2004; 56: 547-552
- 90.** Akarsu T, Karaman S, Akercan F, Kazandi M, Yucebilgin MS, Firat V. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2004; 31(2): 133-6
- 91.** Burke D, Bannister J. Deksketoprofen trometamol in postoperative pain management. *Acute Pain*, 2003; 5: 57-62
- 92.** Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with deksketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*. May; 2004; 92(5): 675-80
- 93.** Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome Villar B. Study of the analgesic efficacy of Deksketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*. 2004; Mar-Apr; 9(2):138-48

94. Berti M, Albertin A, Casati A, Palmisano S, Municino G, da Gama Malcher M, De Ponti A. A prospective, randomized comparison of deksketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Minerva Anestesiol.* 2000; Jul-Aug; 66 (7-8): 549-54
95. Neil M. Skjodt, Neal M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of lornoxicam, *Clin Pharmacokinet* 1998; Jun:34 (6); 421-28
96. Erdoğan İ, Çakan T, Özcan A, Türkyılmaz E, Baltacı B, Dikmen B. Miyomektomi sonrası lornoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkisi, *Ağrı*, 2008; 20:1 s:26-31
97. Arslan M, Tuncer B, Babacan A, Taneri F, Karadenizli Y, Onuk E, Ege B Postoperative analgesic effects of lornoxicam after thyroidectomy: A placebo controlled randomize study, *Ağrı*, 2006; 18:2 s:27-33
98. Karaca M, Kocoglu H, Gocmen A. Comparison of lornoxicam with tramadol in patient-controlled analgesia after gynecological surgery. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006; 27(1): 78-80
99. Petrova VV, Osipova NA, Beresnev VA, Dolgopolova TV, Biriukov VI, Torchinskaia EV, Ivanova LM. Lornoxicam (xefocam) as an agent for the prevention and treatment of postoperative pain among other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesteziol Reanimatol.* 2005; Sep-Oct;(5):39-43
100. Karaman S, Gunusen I, Uyar M, Firat V. The effect of pre-operative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of post-operative patient-controlled analgesia. *J Int Med Res.* 2006; Mar-Apr; 34(2):168-75.
101. Sener M, Yılmaz C, Yılmaz İ, Bozdoğan N, Özer C, Dönmez A, Arslan G Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after

septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron Journal of Clinical Anesthesia, 2008; 20:2 p:103-108

- 102.** İnan N, Takmaz SA, İltar S, Yazıcı I, Başar H. The effects of two different multimodal analgesic regimens in total hip replacement surgery. Ağrı, 2009; 21(2): 69-74