

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GÜNÜBİRLİK OPERATİF HİSTEROSKOPİ
OLGULARINDA PREEMPTİF UYGULANAN
PARASETAMOL VE TENOKSİKAMIN POST-OPERATİF
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Serap KARA

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÜNÜBİRLİK OPERATİF HİSTEROSKOPİ
OLGULARINDA PREEMPTİF UYGULANAN
PARASETAMOL VE TENOKSİKAMIN POST-OPERATİF
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Serap KARA

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayten BİLİR

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Serap KARA'ya ait "Günübirlik Operatif Histeroskopi Olgularında Preemptif Uygulanan Parasetamol Ve Tenoksikamın Post-Operatif Analjezik Etkinliklerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayten BİLİR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Mehmet Sacit GÜLEÇ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Tayfun AYDIN

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/....../..... Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında asistanlık eğitimime başladığım günden bu yana, bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Birgül Yelken'e, Prof. Dr. Mehmet Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Ayten BİLİR'e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek CEYHAN'a, Yrd. Doç. Dr. Sema ŞANAL BAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Yeliz KILIÇ'a teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansını bulduğum ve daha sonra emekli olan Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya, aramızdan erken ayrılan çok sevgili hocam Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ŞENTÜRK'e ve büyük özen gösterip eğitimimizle ilgilenen, çok değerli bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, bölümümüzün kurucularından emekli hocam Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye teşekkürü borç bilirim. Ayrıca tez danışman hocalığımı yaparak benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ayten BİLİR'e sonsuz minnetlerimi sunarım.

ÖZET

Kara, S. Günübirlik operatif histeroskopi olgularında preemptif uygulanan parasetamol ve tenoksikamın post-operatif analjezik etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Günübirlik ameliyatlardan sonra yeterli ağrı kontrolü hastaların erken taburcu olmalarında önemlidir. Çalışmamızda, günübirlik operatif histeroskopi geçiren hastalarda preemptif uygulanan intravenöz parasetamol ile intravenöz tenoksikamın postoperatif analjezik etkinliklerini retrospektif olarak karşılaştırmayı planladık. Bu amaçla 01.01.2016- 01.08.2016 tarihleri arasında operatif histeroskopi ameliyatı geçiren ASA I - II grubu, operasyon ve anestezi onamları alınmış, 20-60 yaş arası, 83 hasta dosyası çalışmaya dâhil edildi. Bilgiler hastane elektronik kayıt sisteminden, hasta dosyalarından, anestezi takip formlarından, ameliyathane defterlerinden, post-operatif bakım ünitesinde kullanılan tüm hasta değerlendirme kayıtlarından ve/veya kişiye telefonla ulaşılarak elde edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Operasyondan 30 dk önce iv. 15 mg/kg parasetamol almış olanlar Grup P, operasyondan 30 dk önce iv. tenoksikam 0.5 mg/kg (max. 40 mg) almış olanlar Grup T olarak belirlendi. İntraoperatif hemodinamik bulgular ve postoperatif 15 dk, 30 dk, 1.saat, 2 saat ve 3. saat'lerde Görsel Ağrı Skalası (VAS) ile ağrı şiddeti, sedasyon, bulantı-kusma skorları, hemodinamik parametreler, diğer yan etkiler ve ek analjezik ihtiyaçları incelendi. Görsel Ağrı Skalası skorları Grup T'de postoperatif 15 dk ve 30 dk 'da Grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,00-p=0,021$).. Hastaların postop 3. saatte tenoksikam grubunda parasetamol grubunun aynı dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde daha memnun olduğu tesbit edildi. İki grup arasında yan etkiler açısından postoperatif 30. dk'daki sedasyon düzeyleri parasetamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0,027$). Sonuç olarak günübirlik operatif histeroskopi olgularında preemptif uygulanan tenoksikamın postoperatif analjezide parasetamole göre daha etkin olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Operatif histeroskopi, preemptif analjezi, tenoksikam, parasetamol

ABSTRACT

Kara, S. Retrospective comparison of preemptive administered paracetamol and tenoxicams postoperative analgesic effects in same-day operative hysteroscopy cases. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Specialization, Eskişehir, 2018. Adequate pain management is important on patients early discharge after outpatient surgeries. In our study, we planned to compare postoperative analgesic effects of preemptive administered intravenous paracetamol and intravenous tenoxicams retrospectively. For this purpose, 83 patients files who were taken to operative hysteroscopy surgery between the dates 01.01.2016-01.08.2016, aged 20-60 aged, ASA physical status classification I-II, operation and anesthesia informed consent taken were included to the study. The information was collected from hospital electronic record system, patient files, anesthesia follow-up forms, operating room notebooks, postoperative care unit recordings and or phone calls to the patients. The patients divided into two groups. In Group P, 15 mg/kg paracetamol administered to the patient intravenously 30 minutes before the surgery, in Group T, 0.5 mg/kg (max. 40 mg) tenoxicam administered to the patient intravenously 30 minutes before the surgery. Intraoperative hemodynamic findings and postoperative 15th min, 30th min, 1st hour, 2nd hour and 3rd hour pain severity determined with Visual Analogue Scale (VAS), sedation, nause-vomiting scores, hemodynamic parameters and other side effects and additional analgesic requirements were inspected after obtained from recent recordings. Postoperative 15th min and 30th min Visual Analogue Scale scores of Group T were found statistically significantly lower than Group P ($p=0,00$ - $p=0,021$). The patients in tenoxicam group were statistically significantly more satisfied at postoperative 3rd hour than the patients in paracetamol group. Considering the side effects of two groups, postoperative 30th min sedation levels were found significantly higher in paracetamol group ($p=0,027$). Consequently, tenoxicam administered preemptive was found more effective than paracetamol at postoperative analgesia in same-day operative hysterescopy cases.

Key Words: Operative hysteroscopy, preemptive analgesia, tenoxicam, paracetamol

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ağrının Tanımı	3
2.2 Ağrının Sınıflandırılması	3
2.3 Ağrının Nörofizyolojisi	6
2.3.1 Ağrı Yolları	7
2.3.2 Nosisepsiyonun Fizyolojisi	11
2.4 Postoperatif Ağrı	16
2.4.1 Postop Ağrının Tanımı	16
2.4.2. Postoperatif Ağrının Akut ve Kronik Etkileri	16
2.4.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	19
2.4.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi	22
2.5. Preemptif Analjezi	24
2.6.Parasetamol	27
2.7 Tenoksikam	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Indeks)
CCK	kolesistokinin
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
COX	Siklooksijenaz
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
GABA	γ -aminobutirik asit
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
İnd	İndüksiyon
KAH	Kalp Atım Hızı
LMA	Larigeal Mask Airway
Max	Maximum
Mean	Ortalama
Min	Minimum
NMDA	N-metil D-aspartat
NRM	Nucleus Rafe Magnus
NRS	Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale)
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PGE	Prostaglandin
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SpO2	Periferik O2 Saturasyonu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ss	Standart Sapma
VAS	Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)
VDS	Sözel Tanımlama Skalaları (Verbal Descriptor Scales)
VIP	Vasoaktif intestinal peptid
WHO	Dünya Sağlık Örgütü. (World Health Organization)

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Ağrı Yolakları	6
2.2. Rexed Laminalar	8
2.3 Spinotalamik ve Diğer Asendan Duyusal Yolaklar	9
2.4 Ağrı Oluşum Süreçleri	11
2.5: VAS, VDS, NRS gibi Ağrı Değerlendirme Skalaları	21
2.6 Ağrının Sensitizasyonu	24
2.7: Parasetamolun Kimyasal Yapısı	27
2.8. Tenoksikamın Kimyasal Yapısı	30
4.1 Grup P Vaka Dağılımı	39
4.2 Grup T Vaka Dağılımı	39
4.3 VAS 15. Dk	46
4.4 VAS 30. Dk	46
4.5 VAS 1. Saat	46
4.6 VAS 2.Saat	47
4.7 VAS. 3. Saat	47
4.8 Sedasyon 15.dk	48
4.9 Sedasyon 30.dk	48
4.10 Sedasyon 1. Saat	48
4.11 Bulantı 15. dk	49
4.12 Bulantı 30. Dk	50
4.13 Bulantı 1. Saat	50
4.14 Bulantı 2. Saat	50
4.15 Bulantı 3. Saat	51
4.16 Postoperatif Memnuniyet değerlendirmesi	51

TABLULAR

	Sayfa
2.1 Ağrı Değerlendirme Yöntemleri	20
4.1 Hastaların Gruplar Arası Oransal Dağılımı	37
4.2 Hastaların Demografik verileri	38
4.3 Gruplar Arası Yaş dağılımı	38
4.4 Gruplar Arası Vücut Ağırlığı, Boy, BMI Dağılımı	38
4.5 Anestezi Süreleri Açısından Grupların Dağılımı	39
4.6 İndüksiyon Öncesi Hemodinamik Parametreler (1)	40
4.7 İndüksiyon Öncesi Hemodinamik Parametreler (2)	40
4.8 İndüksiyon Sonrası Hemodinamik Parametreler (1)	40
4.9 İndüksiyon Sonrası Hemodinamik Parametreler (2)	41
4.10 Postoperatif 15. Dk Hemodinamik Parametreler(1)	41
4.11 Postoperatif 15. Dk Hemodinamik Parametreler(2)	42
4.12 Postoperatif 30. Dk Hemodinamik Parametreler(1)	42
4.13 Postoperatif 30. Dk Hemodinamik Parametreler(2)	42
4.14 Postoperatif 1. Saat Hemodinamik Parametreler(1)	42
4.15 Postoperatif 1. Saat Hemodinamik Parametreler(2)	43
4.16 Postoperatif 2. Saat Hemodinamik Parametreler(1)	43
4.17 Postoperatif 2. Saat Hemodinamik Parametreler(2)	43
4.18 Postoperatif 3. Saat Hemodinamik Parametreler(1)	43
4.19 Postoperatif 3. Saat Hemodinamik Parametreler(2)	44
4.20 İntraoperatif ek analjezi tüketimi	44
4.21 Postoperatif ek analjezi tüketimi	45
4.22 Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması	45
4.23 Postoperatif Sedasyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
4.24 Postoperatif Bulantı Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
4.25 Postoperatif Memnuniyet Düzeylerinin Karşılaştırılması	52

1. GİRİŞ

Ağrı, 1979 yılında kurulan ve şu anda Dünya Sağlık Teşkilatından (WHO= World Health Organization) sonraki en büyük tıp teşkilatlarından birisi olan Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilâtı (IASP=International Association for the Study of Pain) tarafından şu şekilde tanımlanmaktadır: "Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan özel bir duydur".

Postoperatif ağrılar cerrahi travma ile başlayıp, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sona eren bir akut ağrı biçimidir (1). Postoperatif ağrı sonucunda nöroendokrin, solunum, kardiovasküler, gastrointestinal sistem fonksiyonları bozularak, mortalite ve morbidite oranları artabilmektedir (2). Uygun ve etkili şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi ile derlenme ve iyileşme hızlanmakta, hastanede kalış süreleri kısalmakta, tedavi giderlerinin azalmasına katkı sağlanabilmektedir (3).

Ağrının oluşumu ve iletilmesinde, doku hasarı sonucu salınan endojen aljezik maddelerin nosiseptörleri uyarması (transdüksiyon), nosiseptörler aracılığıyla kortekse iletilmesi (transmisyon), periferik olarak nosiseptörde, spinal kordda ya da supraspinal yapılarda baskılanması veya artırılması (modülasyon) ve sonuç olarak algılanması (persepsiyon) evreleri rol alır.

Ağrılı uyarana karşı artmış hipersensitiviteden iki mekanizma sorumludur: Birincisi periferik terminallerde nosiseptif afferent eşiğin azalmasına yol açan periferik sensitizasyon, diğeri ise spinal nöronların uyarılabilirliğinin artmasına yol açan santral sensitizasyondur. Preemptif tedavinin temel amacı periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek ağrı oluşumunu önlemeye çalışmaktır. Ancak preemptif tedavinin başarısı için bu işlem doku hasarından yani cerrahi insizyon önce başlamalı, intraoperatif ve postoperatif dönemde de devam ettirilmelidir.

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünülen ve hematolojik parametreler ile trombosit agregasyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermeyen non-opioid bir ajandır (2). Tenoksikam ise çeşitli çalışmalarla postoperatif analjezik etkinliği ve minimum hemotolojik yan etki bakımından güvenilirliği kanıtlanan

diğer bir NSAID'tır. Yan etki insidanslarının düşük olması nedeni ile bu iki ajan kısa süreli cerrahi girişimlerde kliniğimizde en sık kullanılan ajanlardır.(4)

Histeroskopi, distansiyon ajanları aracılığıyla skopi eşliğinde vajen, endoservikal kanal, ve uterin kavitenin görüntülenmesini sağlayan, intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek güvenilir, kolay uygulanabilir ve son yıllarda sıklığı giderek artan bir girişimdir. Histeroskopi prosedürlerinde oluşan ağrı, sıklıkla endoskopun insersiyonu sırasında oluşan servikal dilatasyonuna bağlı olarak ve ardından uterusun distansiyonunda oluşmaktadır. Histeroskop çapının inceliği kadar fleksibitesinin de ağrı oluşumu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Daha iyi görüntü ve daha kısa operasyon süresi sağlayan rijid skopiler daha fazla da ağrıya neden olmaktadır. Tanısal histeroskopik girişimler anestezi uygulanmaksızın ya da lokal anestezi altında gerçekleştirilebilmekteyse de operatif histeroskopik girişimlerde anestezi uygulaması mutlak gerekir (5).

Bu nedenle çalışmamızda, gününbirlik operatif histeroskopi yapılan hastalar da preemtif olarak iv. yol ile uygulanan parasetamol ve tenoksikamın analjezik etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması hedeflenmektedir

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, Latince Poena (ceza, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP=International Association for the Study of Pain) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da potansiyel doku hasarı ya da tehdidi ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (6,7). Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Kişi bu deneyimi, yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı uyaranlarla kazanır (7,8).

Nörofizyolojide birbirlerinin yerine kullanılmakla birlikte ağrı ve nosisepsiyon, birbirini içeren, ama aynı olmayan iki kavram olarak ele alınmalıdır (12). Ağrı, IAPS'nin kabul ettiği şekliyle, duyuşsal ya da nahoş bir deneyimdir ve doku hasarı vardır ya da hasarın yarattığına benzer şekilde algılanmaktadır. Oysa nosisepsiyon, doku hasarı oluşturan bir uyarının (noxious stimulus), özelleşmiş sinir uçları ile algılanması, santral sinir sistemine götürülmesi ve belirli bölge ve nöral yapılarda entegrasyondan sonra gerekli reaksiyonun başlatılmasıdır. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır (13)

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Klinikte ağrı sınıflaması için birçok kriter kullanılmaktadır. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Sınıflaması oldukça karmaşık, tedavisi ise en kötü olasılıkla imkansız, en iyi olasılıkla zordur. Sınıflama sistemleri, gerçeğin karmaşık elemanlarını mantıklı başlıklar halinde toplamaya çalışan araçlardır (9). Buna göre ağrı sınıflaması;

- 1) Nörofizyolojik mekanizma,
 - a) Nosiseptif
 - i) Somatik
 - ii) Visseral
 - b) Nöropatik(Nonnosiseptif),
 - i) Santral,
 - ii) Periferik

- c) Psikojenik.
- 2) Süreye bağlı
 - a) Akut
 - b) Kronik
- 3) Etiyolojik,
 - a) Kanser ağrısı,
 - b) Postherpetik nevralji,
 - c) Orak hücre anemisine bağlı ağrı,
 - d) Artrit ağrısı.
- 4) Bölgesel ağrı,
 - a) Baş ağrısı,
 - b) Yüz ağrısı,
 - c) Bel ağrısı,
 - d) Pelvik ağrı.

Akut ve kronik ağrı sınıflaması; klinik uygulamada en sık kullanılan sınıflamadır.

Akut ağrı; hasarın olduğu yerdeki nosiseptif iletimin aktivasyonu ile aniden ortaya çıkmakta ve lezyon ile arasında yer-zaman ilişkisi açısından yakın bir bağlantı bulunmaktadır. Yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve zamanla kaybolan akut ağrı, bir sendrom veya hastalık olmaktan daha çok bir belirti olarak dikkat çekmektedir (10).

Bir ağrının kronik hale gelmesi için 1-6 aylık bir sürecin geçmesi gerekmektedir. Kronik ağrı; doku hasarının iyileşmesinden sonra ya da akut ağrının normal iyileşme sürecinin ötesinde uzun süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrı neden olduğu ek sorunlar ile bir sendrom haline gelmektedir. Kronik ağrı sendromunda; kilo kaybı, kabızlık, eklem bozuklukları, huzursuzluk, halsizlik, uyku bozukluğu, libido azalması, iştahsızlık ve psikomotor bozukluklar meydana gelmektedir. Kronik ağrıda akut ağrıdan farklı olarak disiplinler arası yaklaşım daha önemlidir. Kronik ağrı kendi içinde kansere bağlı ya da kanser dışı kronik ağrı diye ikiye ayrılmaktadır (10).

Ağrı, oluşum mekanizmalarına göre; nosiseptif, nöropatik ve psikosomatik ağrı diye üçe ayrılmaktadır.

Nosiseptif ağrı, fizyopatolojik olay ya da süreçlerin nosiseptörleri (ağrı algılayıcılar) uyarmasına bağlı oluşmaktadır (16).

Nosiseptif ağrı ikiye ayrılır;

- Somatik
- Visseral ağrı.

Bu ikisi arasındaki temel farklılık, visseral ağrının sempatik liflerle somatik ağrının ise duyuşal liflerle iletilmesidir. Viseral ağrı; iç organlardan veya kılıflarından kaynaklanan, otonomik liflerle iletilen, yavaş başlayan ve ağrı hissi yaygın olduğundan iyi lokalize edilemeyen ağrıdır. Somatik ağrı ise; sinir köklerinin yayılım yerinde hissedilen, duyuşal liflerle iletilen, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilebilen, batma, sızlama ve zonklama tarzında kendini gösteren ağrıdır (9,17).

Nöropatik ağrı primer olarak sinir sisteminden kaynaklanmaktadır. Serebrovasküler enfarkt sonrası gelişen santral nöropatik ağrı, diyabette veya postherpatik nevraljide görülen periferik nöropatik ağrılar örnek olarak gösterilebilirler.

Deaferantasyon ağrısında normalde önce omuriliğe, sonra MSS'e olan ileti; sinir travmasına bağlı olarak kesilmiştir. Bir anlamda sinirin elektriksel desanjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler başlı başına bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır. Brakial pleksus avülsiyonları, travmatik paraplejiler, fantom ağrısı örnek olarak verilebilirler. Bu ağrı tipi daha çok yanıcı özelliğindedir. İlk bir kaç ay içerisinde tedavi edilmediği takdirde çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara yol açabilir (18).

Reaktif ağrı ise vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Miyofasyal ağrı sendromları, refleks sempatik distrofiler reaktif ağrılara örnek verilebilir (19)

Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır.

Son grupta ise psikolojik yönü ağır basan ve esasen hastanın dikkatleri kendi üzerine çekmek ve dolayısıyla ikincil kazanım elde etmek için psikososyal sorunların 'ağrı' diye nitelendirildiği psikosomatik ağrılar bulunmaktadır. Bu gibi hastalarda psikiyatrik tedavi ön plana çıkmaktadır (17). Psikojenik ağrı tanısı koymadan önce, tüm somatik patolojiyi dışlayacak iyi bir araştırma yapmak ve deneyimli bir

iletiminde (0,5-2 m/sn) rol oynarlar. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluşturlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (22).

2.3.1. Ağrı Yolları

Ağrılı uyaranların periferden serebral kortekse iletilmesi üç yolakla olmaktadır.(2)

- I. Primer afferent sensoryal nöron (I. Nöron grubu)
- II. Spinal nöron (II. nöron grubu)
- III. Talamo-kortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu)

Primer Afferent Sensoryal Nöron (I. Nöron Grubu)

Primer afferent nöronların çoğu aksonlarının proksimal ucunu spinal korda; her bir servikal, torasik, lumbal ve sakral seviyede dorsal (duyusal) spinal kök aracılığı ile gönderir.(2) Bazı myelinsiz afferent (C) liflerinin spinal korda ventral sinir kökü (motor) yoluyla girdikleri gösterilmiştir, bu bazı hastaların dorsal sinir kökü transeksiyonu (rizotomi) sonrasında neden ağrı duymaya devam ettiklerini ve ventral kök stimülasyonundan sonrada ağrı oluştuğunu bildiren raporları açıklamaktadır.

Dorsal boynuzla ulaştıktan sonra, ikinci sıra nöronları internöronlarla, sempatik nöronlarla ve ventral boynuz motor nöronları ile sinaps yapabilir. (2)

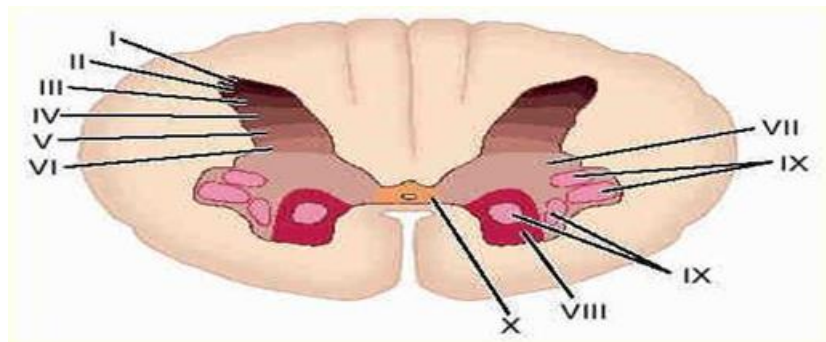
Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları (II. Nöron Grubu)

Ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Ağrı lifleri ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherindeki ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yapmadan önce Lissauer tractusunda birden üçe kadar spinal kord segmenti boyunca asendan ve desendan yönde seyreder. Çoğu durumda ise ikinci sıra nöronlarıyla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar. Spinal kord gri cevheri laminer bir yapıya sahiptir. Bu yapı (10 adet lamina) ilk kez Rexed tarafından ile tanımlanmıştır (2).

İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur, tüm afferent nöral aktiviteyi alır ve asendan ve desendan nöral yolaklarla ağrı modülasyonunun esas bölgesidir. İkinci-sıra nöronları ya nosiseptif-spesifik ya da “wide dynamic range” (WDR) nöronlarıdır. Nosiseptif-spesifik nöronlar sadece noxius uyarılarla ilgilidir, fakat WDR nöronları

A β , A δ ve C liflerinden noksius olmayan afferent uyarıları da alırlar. Nosiseptif spesifik nöronlar somatotopik şekilde düzenlenmiş olarak lamina I'de bulunur ve ayrı somatik algılayıcı alanları vardır, normalde sessizdirler ve sadece yüksek eşikli noksius uyarılara yanıt verirler, şiddeti ayırd etme özellikleri çok zayıftır. WDR nöronları arka boynuzdaki en sık rastlanan hücre tipidir. Dorsal boynuzun her yerinde bulunurlarsa da, lamina V'de WDR nöronları çok daha yaygındır. Tekrarlayan uyarılarda WDR nöronları karakteristik olarak stimulus şiddeti aynı kaldığında bile, ateşleme hızını eksponansiyel şekilde, dereceli bir tarzda (“windup”) arttırmırlar. Reseptif alanları da nosiseptif- spesifik nöronlara göre daha geniştir (2).

Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I-II ve daha az olarak lamina V'deki ikinci-sıra nöronlarına kollateraller gönderir veya orada sonlanır. Buna karşılık, nosiseptif A δ lifleri esas olarak lamina I, V ve daha az olarak lamina X 'da sinaps yapar. Lamina I kutanöz ve derin somatik dokulardan gelen noksius (nosiseptif) uyarılara yanıt verir. Lamina II'ye substansia jelatinoza adı da verilir, pek çok internöron içerir ve kutanöz nosiseptörlerden gelen nosiseptif input'ların işlenmesi ve modülasyonun- da mayor rol oynadığına inanılır. Burası özel ilgi çeken bir bölgedir çünkü opioidler için esas etki bölgesi olduğuna inanılır. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşsal input alır. Lamina VIII ve IX tüm ön (motor) boynuzu oluşturur. Lamina VII'ye intermediolateral kolon adı da verilir ve preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini içerir (2).



Şekil 2.2. Rexed Laminalar (23)

Viseral afferentler esas olarak lamina V'de, daha az olarak da lamina I'de sonlanır. Bu iki lamina somatik ve viseral inputların santral konverjans yaptıkları bölgeleri temsil eder. Lamina V hem noksius hem de noksius olmayan duyuşsal in-

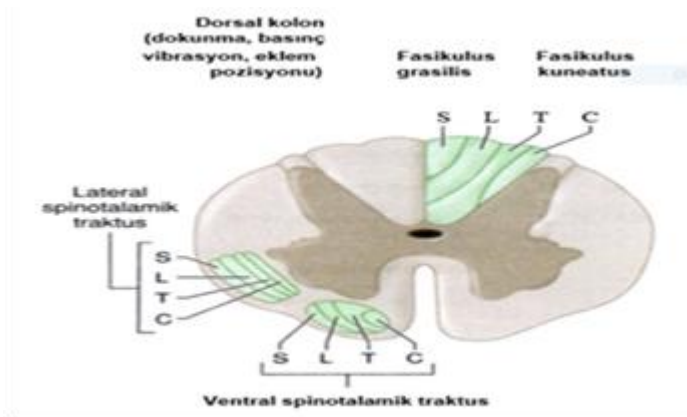
putlara yanıt verir ve hem viseral hem de somatik ağrı afferentlerini alır. Viseral ve somatik duyuşal inputlar arasındaki konverjans fenomeni klinikte yansıyan ağrı olarak ortaya çıkar. Somatik liflerle karşılaştırıldığında viseral nosiseptif liflerin sayısı azdır, daha geniş dağılım gösterirler ve orantısız olarak daha fazla sayıda spinal nöronu aktive ederler ve somatotopik olarak organize olmamışlardır.(2)

Dorsal boynuzda ağrılı sinyallerin iletiminde iki nörotransmitter rol almaktadır. Bunlardan biri glutamattır. Glutamat A-delta terminal uçlarından salgılanabilen, ayrıca motor nöronlarla sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir.

Nosiseptif enformasyonu taşıyan 2. grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C liflerinin eksitasyonu ile meydana gelirler. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, Nörokinin-A, Kolesistokinin, ve Calcitonin-Gen Related Peptid (CGRP) sayılabilir (24,25).

Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

Spinotalamik Traktus: İkinci-sıra nöronlarının çoğu orta hattı çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek (anterior komissürde), spinal kordun kontrlatel tarafına ulaşır ve daha sonra spinotalamik traktusu oluşturarak liflerini talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere gönderirler. Klasik olarak esas ağrı yolağı olarak kabul edilen spinotalamik traktus, spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimdedir (2).



Şekil 2.3 Spinotalamik ve diğer asendan duyuşal yolaklar (Değişik spinal seviyelerden gelen liflerin uzaysal dağılımına dikkat ediniz: servikal (C), torasik (T), lumbal (L) ve sakral (S) (2)

Bu asendan traktus lateral ve medial olarak bölümlenebilir. Lateral spinotalamik (neospinotalamik) traktus esas olarak talamusun ventral posterolateral nukleusuna ağrının yerleşim, şiddet ve süre gibi diskriminatif özelliklerini taşıyan projeksiyonlar yollar. Medial spinotalamik (paleospinotalamik) traktusun medial talamusa yolladığı projeksiyonlar ise ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel algılanmasına ait özelliklerini iletir. Bazı spinotalamik lifler aynı zamanda periakuaduktal gri cevhere de projeksiyon yaparlar ve böylece asendan ve desendan yolaklar arasında önemli bir bağlantı olabilir. Kollateral lifler de retiküler aktive edici sistem ve hipotalamusa projeksiyon yapar; bunlar muhtemelen ağrıya uyarıcı yanıtta sorumludur.(2)

Alternatif Ağrı Yolakları

Epikritik duyuda (noksius olmayan duyu) olduğu gibi, ağrı lifleri diffüz olarak ipsilateral ve kontrlateral taraflardan yukarı çıkar; bu nedenle, bazı hastalar kontrlateral spinotalamik traktusun ablasyonunu takiben de ağrı algılamaya devam ederler. Bu nedenle diğer asendan ağrı yolakları da önemlidir. Spinoretiküler traktusun ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik traktus antinosiseptif, desendan yolakların aktivasyonunda önemli olabilir, çünkü periakuaduktal gri cevhere bazı projeksiyonları vardır. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik traktuslar hipotalamusu aktive eder ve duygusal yanıtlar oluşturur. Spinoservikal traktus lateral servikal nukleusa karşıya geçmeden çıkar, lifleri kontrlateral talamusda sonlanır; bu traktus muhtemelen mayor bir alternatif ağrı yolağıdır. Son olarak, dorsal kolonlardaki bazı lifler (esas olarak hafif dokunma ve propriosepsiyonu taşıyan) ağrıya yanıt verir ve bunlar medial ve ipsilateralden yukarı çıkar.(2)

Sempatik ve Motor Sistemlerle Entegrasyon

Somatik ve viseral afferentler, spinal kord, beyin sapı ve yüksek merkezlerdeki iskelet motor ve sempatik sistemlerle tam olarak entegrasyon içindedir. Afferent dorsal boynuz nöronları hem direkt hem de indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yapar. Bu sinapslar ağrıya ilgili olan refleks kas aktivitesinden (normal veya anormal) sorumludur. Benzer şekilde, afferent nosiseptif nöronlarla intermediolateral kolondaki sempatik nöronların sinapsları sempatik

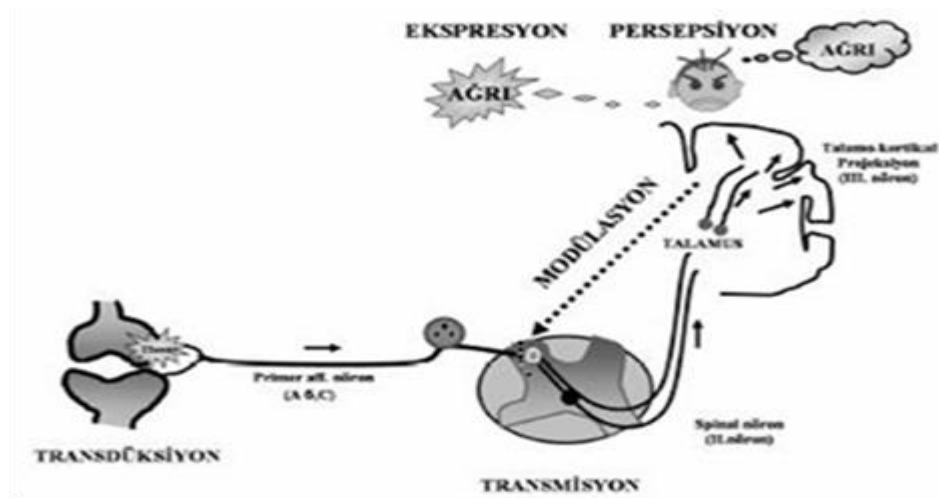
kaynaklı refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı ve hem lokal hem de adrenal medulladan katekolamin salınımına neden olur.

Talamo-Kortikal Projeksiyon (III. Nöron Grubu) ve Rostral Merkezler

Üçüncü-sıra nöronları talamusda bulunur ve sırasıyla, parietal korteksin postsantral girusu ve silvian fissürün süperior duvarındaki somatik duyuusal alanları I ve II'ye lifler gönderir. Ağrının persepsiyonu ve lokalizasyonu bu kortikal bölgelerde oluşur. Lateral talamik nukleuslardan çoğu nöron, primer somatik duyuusal kortekse projeksiyon yaparken, intralaminar ve medial nukleuslar anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve muhtemelen ağrının acı çekme ve duyuusal komponentlerinden sorumludur. (2)

2.3.2 Nosisepsiyonun Fizyolojisi

Nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir. Bu aşamalar, transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (8,26)



Şekil 2.4 Ağrı Oluşum Süreçleri (26)

Transdüksiyon

Serbest sinir uçları olan nosiseptörler doku hasarını tehdit eden veya doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olur ve bu stimulusu aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Özetle bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Bu sinir uçlarının stimülasyonunu sağlayan maddeler; bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P

maddesi, asetil kolin, histamin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddelerdir (27).

Transmisyon

Ağrı impulsunun sensoryal sinir sistemi boyunca, periferden santrale taşınmasını içerir. Özetlenecek olursa her bir primer afferent nöronun bir aksonu innerve ettiği periferik dokuda, diğeri ise spinal kordun dorsal boynuzundadır. Dorsal boynuzda primer afferent nöronlar ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşırlar. İkinci sıradaki nöronlar talamik nükleustaki üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bu üçüncü nöronların projeksiyonları ise, internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşır (28).

Modülasyon

Ağrının modülasyonu periferik olarak nosiseptörde, spinal kordda veya supraspinal yapılarda oluşur. Bu modülasyon ağrıyı durdurabilir (baskılanma) veya arttırabilir (yoğunlaşma) (2).

Ağrının Periferik Modülasyonu

Nosiseptörler ve nöronlar tekrarlayan uyarıyı takiben sensitizasyon gösterir. Sensitizasyon; noksius uyarıya veya noksius olmayan uyarılara yeni kazanılmış yanıt verme durumu olarak ortaya çıkabilir.(2)

A. Primer Hiperaleji

Nosiseptörlerin sensitizasyonu eşikte bir düşme, aynı uyarı şiddetine verilen yanıt frekansında artma, yanıt latensisinde azalma ve uyarı sonlandıktan sonra bile spontan ateşleme (ard-deşarjlar) ile sonlanır. Bu şekilde sensitizasyon sıklıkla hasarlanmayla ve ısı uygulanması sonrasında oluşur. Primer hiperalejiye hasarlı dokulardan noksius maddelerin salınması aracılık eder. Histamin mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerden, serotonin ise mast hücreleri ve trombositlerden salgılanır. Bradikinin, faktör XII aktivasyonunu takiben dokulardan salınır. Bradikinin serbest sinir uçlarını spesifik B1 ve B2 reseptörler aracılığı ile aktive eder.

Prostaglandinler doku hasarını takiben fosfolipaz A2'nin hücre membranlarından salınan fosfolipidler üzerindeki etkisi ile oluşur ve daha sonra araşidonik asiti oluşturur. Siklooksijenaz (COX) yolağı daha sonra bu sonuncuyu endoperoksitlere dönüştürür, bunlar ise prostasiklin ve prostaglandin E2'ye (PGE2) dönüştürülür. PGE2 serbest sinir uçlarını direkt olarak aktive ederken prostasiklin bradikininle oluşan ödemi potansiyalize eder. Lipoksijenaz yolağı araşidonik asiti hidroperoksit bileşiklerine dönüştürür, bunlar ise daha sonra lökotrienlere dönüştürülür. Sonuncunun rolü çok iyi tanımlanmamıştır fakat bazı ağrı tiplerini potansiyalize ettikleri düşünülür. Asetil salisilik asit (ASA veya aspirin), asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAID'ler) gibi farmakolojik ajanlar COX inhibisyonu ile analjezi oluşturur. Kortikosteroidlerin analjezik etkisi muhtemelen fosfolipaz A2 inhibisyonu ile prostaglandin inhibisyonunu baskılamalarından kaynaklanır.(2)

B. Sekonder Hiperalezi

Nörojenik inflamasyona sekonder hiperalezi adı da verilir ve hasarlanma sonrasında periferik sensitizasyonda önemli rol oynar. Bu kendini hasar bölgesinin etrafında kırmızı renkli bir ısı artışı (yangı), lokal doku ödemi ve noksius uyarı duyarlılığı şeklindeki "(Lewis'in) üçlü yanıt" ile belli eder. Sekonder hiperalezi esas olarak substans P'nin (ve muhtemelen CGRP'nin) primer afferent nöronların aksonlarından antidromik salınımı kaynaklıdır. Substans P histamin ve 5-HT degranüle eder, kan damarlarında vazodiltasyon yapar, doku ödeme neden olur ve lökotrienlerin oluşumunu indükler. Bu yanıtın nöral kaynağı aşağıdaki şekilde açıklanır: 1; bir duyuşal sinirin elektriksel stimülasyonu ile oluşturulabilir, 2; denerve ciltte gözlenmez ve) bir lokal anestezi enjeksiyonu ile kaybolur. Jel, krem veya yama şeklinde topikal olarak uygulanan kapsaisin substans P'yi tüketir ve nörojenik inflamasyonu azaltır ve postherpetik nevaljisi olan bazı hastalarda faydalıdır.(2)

Ağrının santral Modülasyonu

Fasilitasyon: Spinal korddaki santral sensitizasyondan en az üç mekanizma sorumludur:

1. İkinci-sıra nöronlarının kurulma (*wind-up*) ve sensitizasyonu. Aynı tekrarlayan uyarı ile WDR nöronları deşarj frekanslarını arttırır ve afferent C lifleriyle input sonlandıktan sonra bile uzun süreli deşarj gösterir.

2. Reseptör alanın genişlemesi. Dorsal boynuz nöronları reseptif alanlarını genişletirler ve yakındaki nöronlar da daha önce yanıt vermedikleri uyarıya (noksus olan ve olmayan) yanıt verir hale gelir.

3. Fleksiyon reflekslerinin hipereksitabilitesi. Hem ipsilateral hem kontrilateral olarak fleksiyon reflekslerinde artış görülür.

Santral sensitizasyonun nörokimyasal mediatörleri arasında substans P, CGRP, vasoaktif intestinal peptid (VIP), kolesistokinin (CCK)1 angiotensin, galaninin yanı sıra eksitator amino asitler L-glutamat ve L-aspartat bulunur. Bu maddeler nöronlar üzerindeki G-proteinle eşleşmiş membran reseptörleri ile etkileşerek membran eksitabilitesini tetikler. Glutamat ve aspartat N-metil D-aspartat (NMDA) ve diğer reseptör mekanizmaların aktivasyonu yoluyla kurulmada (*wind-up*) ve santral sensitizasyonun başlaması ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nitrik oksit sentetazı da indükleyerek nitrik oksit oluşumunu arttırır. Hem prostaglandinler hem de nitrik oksit spinal kordda eksitator aminoasitlerin salınımını kolaylaştırır. Bu nedenle ASA ve NSAID'ler gibi COX inhibitörlerinin spinal kordda önemli etkileri vardır.(2)

Inhibisyon: Spinal kordda nosiseptif input'un transmisyonu kordun kendi içinde segmental aktivitenin yanı sıra supraspinal merkezlerden desendan nöral aktiviteyle de inhibe edilebilir.

I. Segmental inhibisyon—Epikritik duyuya aracılık eden kalın afferent liflerin aktivasyonu WDR nöronlarını ve spinotalamik traktus aktivitesini inhibe eder. Dahası, vücudun komşu olmayan bölümlerindeki noksus uyarının aktivasyonu diğer seviyelerdeki WDR nöronlarını inhibe eder ve bu durum vücudun bir yerindeki ağrının niçin diğer bölümlerindeki ağrıyı inhibe ettiğini açıklayabilir. Bu iki gözlem spinal kordda ağrının işlenmesinde bir "kapı" teorisini desteklemektedir. Glisin ve γ-aminobutirik asit (GABA) inhibitor nörotransmitter olarak görev yapan amino asitlerdir. Bunlar muhtemelen spinal kordda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynar. Glisin ve GABA'nın antagonize edilmesi WDR nöronlarının kuvvetli fasilitasyonuna neden olur ve allodinia ve hiperestezi oluşturur. GABA

reseptörlerinin iki alttipi vardır: GABA A'nın agonisti musimol, GABA B'nin agonisti ise baklofendir. Segmental inhibisyonun GABA B reseptör aktivitesi aracılığı ile olduğu görünmektedir. GABA A reseptörü bir Cl⁻ kanalı gibi işlev görür ve benzodiazepinler bu kanalları aktive eder. Glisin reseptörlerinin aktivasyonu da nöronal hücre membranlarından Cl⁻ iletimini artırır. Glisinin etkisi GABAdan daha karmaşıktır, çünkü glisinin NMDA reseptörü üzerinde fasilitatör (eksitatör) etkisi de vardır. Adenozin de dorsal boynuzda nosiseptif etkiyi modüle eder. Bilinen en az iki reseptörü mevcuttur: A1, adenilsiklazı inhibe eder ve A2, adenilsiklazı stimule eder. A1 reseptörü adenozinin antinosiseptif etkisine aracıdır. Metilksantinler bu etkiyi fosfodiesteraz inhibisyonu ile tersine çevirebilir.

II. Supraspinal inhibisyon—Çeşitli supraspinal yapılar dorsal boynuzda ağrıyı inhibe etmek için spinal korddan aşağı lifler gönderirler. Bu inen yolaklar için önemli kaynak bölgeler arasında periakuaduktal gri bölge, retiküler formasyon ve nükleus rafe magnus (NRM) bulunur. Orta beyinde periakuaduktal gri alanın stimülasyonu insanlarda yaygın analjezi oluşturur. Bu traktuslardan aksonlar presinaptik olarak primer afferent nöronlar ve postsinaptik olarak da ikinci-sıra nöronları (veya internöronlar) üzerinde etki gösterir. Bu yolaklar antinosiseptif etkilerini a₂-adrenerjik, serotonerjik ve opiat (μ, δ, κ) reseptör mekanizmaları yolu ile oluşturur. Ağrı inhibisyonundaki monoaminlerin rolü, katekolaminler ve serotoninin geri alınımını bloke eden antidepressanların analjezik etkisini açıklar. Inhibitor adrenerjik yolaklar esas olarak periakuaduktal gri bölge ve retiküler formasyondan köken alır. Norepinefrin bu etkiye presinaptik veya postsinaptik a₂ reseptör aktivasyonu ile aracılık eder. Periakuaduktal gri bölgeden inen inhibisyonun en azından bir kısmı önce NRM'a ve meduller retiküler formasyona iletilir; NRMdan gelen serotonerjik lifler daha sonra inhibisyonu dorsal boynuz nöronlarına dorsolateral funikulus aracılığı ile iletir. Endojen opiat sistemi (esas olarak NRM ve retiküler formasyon) naloksonla antagonize edilen metionin enkefalin, lösin enkefalin ve β -endorfin aracılığı ile etki gösterir. Bu opioidler presinaptik etki göstererek primer afferent nöronları hiperpolarize eder ve substans P'nin salımını inhibe ederler; bir miktar postsinaptik inhibisyon da yapıyor gibi görünmektedir. Buna karşılık, egzojen opioidler tercihen daha fazla postsinaptik olarak, ikinci-sıra nöronları veya substansia jelatinozadaki internöronlar üzerinde etki gösterir (2).

Persepsiyon

Ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir. Bu deneyim kişinin psikolojisini değiştirerek bir sonraki ağrı duyumu üzerinde olan etkisini de değiştirebilir (29).

2.4. Postoperatif Ağrı Ve Kontrolü

2.4.1. Postoperatif Ağrı Tanımı

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Anesteziyologlar için akut ağrı demek her gün karşılaşılan postoperatif ağrı demektir. Postoperatif ağrı çok farklı şekillerde olabilir. Hastalar tarafından birçok kronik ağrı durumundan daha iyi tolere edilir. Daha kolay ve daha erken tedavi edilebilir. Ancak akut bir ağrı olan postoperatif ağrı; başlangıçta uygun tedavi biçimleri ile dindirilemez ise kronikleşebilir (30,31).

Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalma korkusu, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Postoperatif ağrı ve hastada neden olduğu rahatsızlık hastadan hastaya büyük değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle ağrının derecesini ve etkili faktörleri belirlemek güçtür. Ancak postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler; hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu, farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler, cerrahinin tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri, postoperatif komplikasyonlar, uygulanan anestezi teknikler, postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi olarak sayılabilir. En önemli etken cerrahinin yeridir. En şiddetli ağrı torasik ve üst abdominal girişimlerle birlikte (31).

Cerrahi ağrı; doku travmasından (ör: cerrahi insizyon, diseksiyon, yanıklar) kaynaklan enflamasyona ya da direk sinir hasarına (sinir kesisi, gerilmesi, kompresyonu) bağlı olabilir. Hastalar ağrıyı afferent ağrı yolağı boyunca hisseder ki bu yolak çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenebilir. Doku travması sonrası lokal enflamatuar mediatörler salgılanır. Bu mediatörler çeşitli mekanizmalarla hiperaljeziye ve allodiniye yol açabilirler. Analjeziklerin ağrılı uyarana öncesinde verilmesi ile ağrılı uyarana periferik ve santral cevap süreci değişebilir ve böylece hiperaljezi ve allodini de azaltılabilir (32)

2.4.2. Postoperatif Ağrının Akut Ve Kronik Etkileri

Kontrol edilemeyen postoperatif ağrı bir seri akut ve kronik zarar verici etkiler oluşturabilir. Cerrahi sırasında SSS'de nosiseptif inputun azaltılması ve

perioperatif analjezinin optimizasyonu komplikasyonları azaltabilir ve hastanın erken postoperatif döneminde ve taburcu olduktan sonra iyileşmesini kolaylaştırabilir (33).

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olup, ameliyat sonrası dönemde, daha uzun süre hastanede kalmasını gerektirecek komplikasyonları da ortaya çıkarır. Yetersiz tedavi hastadan, doktordan ya da izlenen tedavi protokolünden kaynaklanmaktadır.

Yetersiz ağrı tedavisinin nedenleri:

1. Hastanın analjezik gereksinimindeki değişiklikler,
2. İlaçların kan düzeyindeki dalgalanmalar,
3. Hastanın ağrıyı cerrahi işlemin kaçınılmaz sonucu olarak görmesi,
4. Ağrı değerlendirmede ideal bir ölçüm metodunun olmaması,
5. Değerlendirmelerin hasta kartına veya hemşire dosyasına işlenmeyişi,
6. Yetersiz tedaviyi saptayacak uzman hekim veya hemşirenin olmamasıdır.

Akut Etkiler:

Perioperatif dönem nosiseptif input ile başlayan ve devam eden patofizyolojik cevapların çeşitliliği ile karakterizedir. Kontrol edilemeyen perioperatif ağrı bazı perioperatif patofizyolojileri başlatabilir.

Postoperatif Ağrıda Stres Yanıt

Nosiseptif stimulusların periferden SSS'ye geçişi nöroendokrin stres cevabına, kombine lokal enflamatuar maddelerin (sitokin, prostoglandin, lökotrien) ve nöroendokrin cevabın sistemik mediatörlerinin salınımına yol açar. Ağrıya dominant nöroendokrin cevap; hipotalamo-pituiter-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerdir. Ağrıya suprasegmental refleks cevap; artmış sempatik tonus, artmış katekolamin ve katabolik hormon sekresyonu (ör: kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) ve azalmış anabolik hormon (insülin ve teststeron) sekresyonudur. Stres cevabın büyüklüğü; anestezinin tipi ve cerrahi travmanın derecesi gibi pek çok faktörden etkilenir. Negatif nitrojen dengesi ve protein katabolizması hastanın iyileşmesini geciktirebilir.

Nöroendokrin stres cevap başka zarar verici etkiler de oluşturabilir. Örneğin postoperatif hiperkoagülabilitenin gelişiminde önemli bir faktördür. DVT, vasküler greft kaybı, miyokard infarktüsü gibi hiperkoagülasyona bağlı olayların insidansında artışa neden olabilmektedir.

Stres cevaba bağlı hipergliseminin de yara iyileşmesinin bozulmasında ve immün fonksiyonun baskılanmasında rolü vardır.

Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar

Solunum sistemine etkiler; Cerrahi travma sonrası aktive olan nosiseptörler çeşitli zarar verici spinal refleks arkları başlatabilir. Postoperatif solunum fonksiyonu özellikle üst abdominal ve torasik cerrahilerde önemli oranda azalmıştır. Frenik sinir aktivitesinin spinal refleks inhibisyonu bu azalmış pulmoner fonksiyonda önemli bir komponenttir. Bu hastalar kötü ağrı kontrolü durumunda derin nefes alamazlar, yetersiz öksürürler ve dolayısıyla postoperatif pulmoner komplikasyonlara adaydırlar.

Kalp damar sistemi üzerine etkileri; Kontrol edilemeyen postoperatif ağrı; morbidite ve mortalitede etkin olacak olan sempatik sinir sistemini aktive eder. Sempatik aktivasyon miyokardiyal oksijen tüketimini artırır ki bu da miyokardiyal iskemi ve enfarktüs gelişiminde etkilidir.

Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri; Sempatik aktivasyon gastrointestinal motilitenin geri dönüşünü geciktirerek paralitik ileusa neden olur. Sempatik tonusta artış nedeni ile idrar retansiyonu da izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir.

Endokrin etkiler; Strese hormonal yanıt katabolik hormonları arttırır (katekolaminler, kortizol ve glukagon) ve ana- bolik hormonları (insülin ve testosteron) azaltır. Hastalarda negatif azot dengesi, karbohidrat into- leransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Kortizoldeki artış renin, aldosteron, angiotensin ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonu, su retansiyonu ve ekstrasellüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur (2)

Hematolojik Etkiler; Stresle oluşan trombosit adezyonunda artış, fibrinolisizde azalma ve hiperkoagulabilite bildirilmiştir.(2)

İmmün Etkiler: Nöroendokrin stres yanıt lökositoz oluşturur ve retiküloendotelyal sistemi deprese ettiği bildirilmiştir. Retiküloendotelyal sistem

depresyonu hastaları enfeksiyona duyarlı hale getirir. Stres-ilişkili bağışıklık baskılanması tümör gelişmesini ve metastazı da arttırabilir

Psikolojik Etkiler: Akut ağrıya sık reaksiyon anksiyete ve uyku bozukluklarıdır. Ağrı süresi uzadıkça depresyon da nadir değildir. Bazı hastalar sıklıkla aile üyeleri, arkadaşları ve tıbbi personele yönlendirilmiş öfke ile reaksiyon verirler.

Kronik Etkiler

Nöroendokrin stres yanıt genellikle sadece periferik (nosiseptif) mekanizmalarla şiddetli tekrarlayan ağrısı olan hastalarda ve parapleji ile ilişkili ağrıda olduğu gibi santral mekanizmaların belirgin olduğu hastalarda görülür. Nöroendokrin stres yanıt kronik ağrılı hastaların çoğunda azalmıştır ya da yoktur. Uyku ve affektif bozukluklar, özellikle depresyon sıklıkla ön plandadır. Hastaların çoğu aynı zamanda iştahta belirgin değişiklik (artma veya azalma) ve sosyal ilişkilerde stresler yaşarlar (2).

2.4.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu hiç şüphesiz hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir.

Hekimin bilmesi gereken; ağrının karmaşık yapılı ve çok boyutlu olduğudur. Ağrı kişiye özgüdür. Sensoriyal-diskriminatif, kognitif, affektif (emosyonel), vejetatif- somatomotor olmak üzere dört komponenti vardır (34).

İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi için;

1. Hasta, hekim tarafından yapılmakta olan ağrı değerlendirmesine aktif olarak katılmalıdır.
2. Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalıdır.
3. Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmelidir.
4. Şayet postoperatif dönemde ağrı şiddetinde beklenmeyen bir artış gözlenirse hasta operasyonu yapan hekim tarafından dikkatlice yeniden değerlendirilmelidir.
5. Kötü ya da yüksek ağrı skorları varsa uygulanmakta olan ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (35).

Ağrı ölçümü;

- Ağrının şiddetinin, niteliğinin ve süresinin belirlenmesinde,
- Ağrıya yol açan patolojinin tanısına varılmasında,
- Gerekli tedavi yönteminin seçilmesinde,
- Değişik tedavi yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılmasında hekimlere yardımcı olur (19).

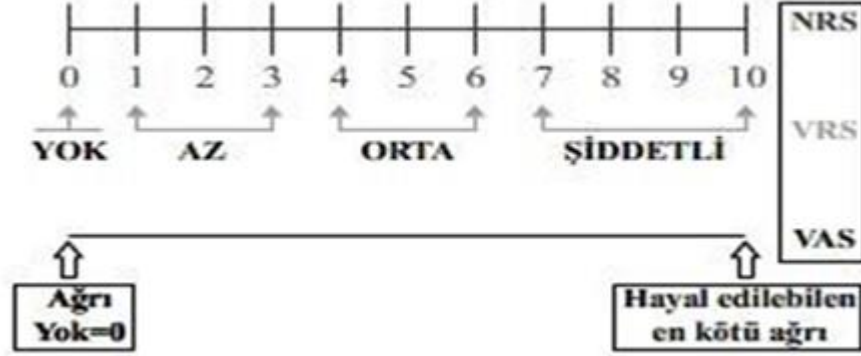
Ağrı şiddeti ve uygulanmakta olan ağrı tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için bir çok skala mevcuttur. Ağrının objektif bir ölçümü yoktur. Ancak hiperaljezi (mekanik çekilme eşiği), stres yanıt (plazma kortizol konsantrasyonları), davranışsal yanıtlar (yüz ifadeleri), işlevsel kayıplar (öksürük, ambulasyon) ya da fizyolojik yanıtlar (kalp hızı değişimleri) gibi ilgili faktörler ek yararlar sağlayabilir. Ayrıca HKA yöntemi ile kullanılan opioid dozları sıklıkla ağrı ölçümünde yardımcı olur.

Ağrı ölçümünde hastanın kendi bildirimini altın standarttır (30).

Tablo 2.1: Ağrı değerlendirme Yöntemleri (33)

1.	TEK Boyutlu Ağrı Değerlendirme Yöntemleri
a)	Sözel Tanımlama Skalaları (Verbal Descriptor Scales, VDS)
b)	Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale, NRS)
c)	Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS):
d)	Analog Renkli Devamlı Skala(Analogue Chromatic Continuous Scale, ACCS)
e)	Yüz ifadesi Skalası (Face Scale, FS)
2.	ÇOK boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
a)	McGill Ağrı Anketi(MPQ)
b)	Dartmouth Ağrı Anketi(DPQ)
c)	Hatırlatıcılı Ağrı Değerlendirme Kartı(MPAC)
d)	Ağrı Algılama Profili(PPP)
e)	Karşıt yöntem karşılaştırılması (CMM)
3.	OBJEKTİF kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri
a)	Davranışsal Ölçümler
b)	Fizyolojik Ölçümler
c)	Nörofarmakolojik Yöntemler
d)	Biyokimyasal Ölçümler
e)	Elektroensefalografik Değerlendirme

Yetişkinde akut ağrı değerlendirilmesinde en yaygın olarak günümüzde sözel tanımlama skalaları (VDS), sayısal değerlendirme skalaları (NRS), görsel analog skala (VAS) kullanılmaktadır



Şekil 2.5 VAS, VDS, NRS gibi Ağrı Değerlendirme Skalaları (30)

VDS ile dört ya da beş kelimelik (yok, hafif, orta şiddetli ve dayanılmaz) tanımlar sıklıkla kullanılmaktadır. Hastadan içinde bulunduğu ağrılı durum için en uygun kelimeyi seçmesi istenir. Kullanılan bu terimler sayısal skorlara çevrilebilir. (Ör: yok: 0, hafif: 2, orta: 5, Şiddetli: 8, dayanılmaz: 10 vb.)

NRS 0'dan 10'a kadar sayıların sıralandığı yatay bir çizgiden ibarettir. 0 "ağrı yok", 10 "hayal edilebilen en kötü ağrıdır. İstatistiksel olarak VAS'dan daha zayıftır. Ancak bunun klinik önemi azdır (30).

VAS ağrı ölçüm uygulamalarında en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle 10 cm'lik yatay bir çizgi kullanılır. Sol ucunda "ağrı yok", sağ ucunda ise "hayal edilebilen en şiddetli ağrı" olarak değerlendirilir. Çeşitli ağrı tiplerinde % 30-35'lik azalma klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir.

VAS'ın avantajları;

1. Hastaların çoğunluğu için hızla uygulanabilen kolay bir yöntemdir.
2. Birçok noktalama ve yüzdeleme seçeneğine izin verir.
3. Beş yaş ve üzeri çocuklar için uygundur.
4. Parametrik istatistiksel testlere izin verir.

VAS'ın dezavantajları;

1. VDS ve NRS'ye göre daha büyük kognitif beceriye ihtiyaç vardır.

2. Hastanın değerlendirmeleri ilaçlar, sıkıntılı uyku ve duygulanım ile etkilenebilir.

VAS'ın temel dezavantajı ise ağrıyı sadece şiddet boyutu ile değerlendirmesidir.

2.4.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Ameliyat öncesi dönemde hastaların en merak ettikleri ve korktukları konu ameliyat sonrasında ağrılarının olup olmayacağıdır. Hatta bazı hastalarda bu durum ameliyatlarını erteletebilen kaygı boyutuna kadar ulaşabilir. Günümüzde postoperatif dönemde yaklaşık % 80 hastada yeterli bir analjezi sağlanamamaktadır. İyi bir ağrı kontrolü sadece hastanın sıkıntılarını rahatlatmakla kalmaz aynı zamanda olası birçok yan etkiyi de önler (30).

Bunların yanı sıra hasta maliyetlerinin sorgulandığı günümüzde yeterli bir postoperatif analjezi daha düşük harcamalara neden olur. Postoperatif dönemde analjezinin sorunlu olduğu üç farklı dönem düşünülmektedir.

1. Postoperatif ilk dönem: Geleneksel olarak analjeziklerin “ihtiyaca göre” yapıldığı dönemdir. İlaç uygulamalarında yetersiz doz ve yetersiz intervaller nedeniyle yetersiz analjezi gelişir. Ancak son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlayan HKA, periferik sinir blokları ve infiltrasyon teknikleri sayesinde daha iyi bir analjezi sağlamak artık mümkündür.

2. Ara dönem (“Analjezik açık ” dönemi): Bu dönem ya major cerrahi geçiren hastalarda parenteral ilaçların ve epidural kateterin çekilmesinden hemen sonra ya da gününbirlik cerrahi uygulanan hastaların taburcu edildiği ilk saatlerde olur. Bu dönemde hastalarda analjezik şemada eksiklikler hasta şikayetlerine neden olur. Birinci grup hastalarda oral uzun dönem opioidlere seçmek uygunken ikinci grupta tramadol ile NSAİİ kombinasyonu yeterli olabilir.

3. Geç dönem: Birçok cerrahi uygulamanın sinir hasarı riski vardır ve postoperatif dönemde akut nöropatik ağrıya neden olur. Örneğin sternotomi geçiren hastaların yaklaşık yarısı erken postoperatif dönemde disesteziden şikayet ederler. Pelvik travma cerrahisi sonrası da alt ekstremitelerde nöropatik ağrı şikayeti oldukça fazladır (30).

Tedavi Yöntemleri

İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik imkanlar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak yöntem belirlenmeye çalışılır (36).

Ağrı tedavileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

Tedaviye başlama zamanına göre;

1. Preoperatif veya preinsizyonel (preemptif),
2. İntraoperatif veya postinsizyonel (preventif),
3. Postoperatif olarak ayrılabilir.

Uygulama tekniğine göre

1. Topikal,
2. İntermittan boluslar,
3. Sürekli infüzyon,
4. Hasta kontrollü analjezi, olarak ayrılabilir.

Kullanılan materyale göre

1. Farmakolojik tedavi
2. Farmakolojik olmayan tedavi

Postoperatif ağrının farmakolojik tedavisinde dört ilaç grubu kullanılmaktadır

- Opioidler
- Nonopioid analjezikler
- Lokal anesteziyeler
- İkincil analjezik etkili ilaçlar

Postoperatif ağrının farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri:

- ✓ Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- ✓ Kriyoanaljezi
- ✓ Akupunktur
- ✓ Psikolojik yöntemler (süreç hakkında bilgi verme, derin soluk alma teknikleri, hipnoz, eğitim vs.)

Uygulama yoluna göre

Postoperatif ağrı tedavisinde; oral, sublingual, intranazal, rektal, intramüsküler, intravenöz, transdermal, subkütan, epidural, intratekal, kaudal,

periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler ve interkostal sinir bloğu yolları ile uygulama yapılabilir (8,15).

Postoperatif ağrının tedavisinde sistemik ve bölgesel analjezik teknikler olmak üzere pek çok seçenek vardır. Hasta tercihi ve bireysel olarak risk ve yararlar gözeticilerle klinisyen her bir hasta için postoperatif analjezi rejimini saptar. Postoperatif analjezi uygulanan hastalarda uygulanması gereken konular tabloda belirtilmiştir.

2.5. Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için rejyonel blok uygulanabileceğini önermiştir (37).

Bilindiği gibi doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür (38).



Şekil 2.6 Ağrının Sensitizasyonu (38)

Ağrılı uyaran sinir sisteminin ardışık uyarılara yanıtını sensitize edebilir. Uyarı yoğunluğuna normal ağrı cevabı yukarıdaki eğri ile gösterilmiştir. Burada güçlü uyarılar bile ağrı olarak algılanmamaktadır. Halbuki travmatik yaralanma eğrinin sola kaymasına sebep olabilir O zaman ağrılı uyaran daha ağrılı (hiperaljezi) ve tipik olarak ağrısız uyarılarda ağrı olarak algılanır (allodini).

Analjeziklerin ağrılı uyaran başlangıcından önce uygulanması olarak kısaca tanımlayabileceğimiz preemptif analjezi; ağrılı uyarana periferik ve santral sinir sisteminin yanıt sürecini değiştirir. Böylece hiperaljezi ve allodiniyi azaltmış olur (32).

Cerrahi kesiden önce yapılan girişim her zaman preemptif anlamına gelmez. Eğer girişim tam değil ise ya da yetersiz ise santral sensitizasyon engellenemeyecektir. Preemptif analjezinin tanımında yalnızca intraoperatif dönem uygun değildir. Çünkü enflamatuar cevap postoperatif dönemde de sürer ve santral sensitizasyonun devamlılığını sağlar. Maksimal klinik yarar postoperatif dönemde rahatsız edici stimulusların tam blokajı olduğunda gözlemlenmektedir (33).

Cerrahi bölgeden gelen uyarılar devam ettiği sürece periferik ve santral sensitizasyon olayının da süreceği göz önünde bulundurulmalı ve preemptif analjezi ile birlikte sürekli postoperatif analjezi dengeli bir biçimde uygulanmalıdır. Etkinlik için en önemli faktör tedavinin zamanlaması ve uyarı süresince devamlılığıdır (39).

Efektif preemptif tekniklerde reseptör aktivasyonunu bloke ederek ya da azaltarak nosiseptör aktivitesini azaltmak ve ağrı nörotransmitterlerinin aktivitesini azaltmak için çoklu farmakolojik ajan kullanılır (33).

Preemptif analjeziye etki eden pek çok faktör bulunabilir. Bu konuda etkili olduğu düşünülen faktörler şunlardır:

1. Deney tasarımının etkisiz olması,
2. İnsan ve hayvanlarda ağrı fizyolojisindeki farklar,
3. İnsan ve hayvan deneyleri arasındaki farklar,
4. Preemptif analjezi tekniğinin yetersizliği,
5. Cerrahi uyarının başlangıcındaki yetersiz sinirsel blokaj,
6. Cerrahi girişim sırasındaki ve sonrasındaki yetersiz sinirsel blokaj,
7. Cerrahi ve anestezi ile ilgili farklı yaklaşımlar,
8. Düşük ağrılı cerrahi,
9. Kontrol grubunda kısmi preemptif etkileşim,

10. Hastaya bağı faktörler (40)

Miyelinsiz C nosiseptörleri kuvvetli mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılara yanıt verirler; “ikinci ağrı” denilen daha geç ortaya çıkan yanıcı ağrı yanıtına sebep olurlar (41)

Cerrahi alanın etrafındaki hasarsız dokuda meydana gelen duyarlılık değişikliklerine sekonder hiperaljezi denir. Santral sensitizasyon ile sekonder hiperaljezi arasındaki ilişkide, “wind-up” fenomeninden söz edilir. Burada sensoriyal nöronların aşırı uyarılması, miyelinsiz C liflerinin tekrarlayan uyarılara orantılı olmayan bir yanıt vermesine yol açar (15).

Bariz doku hasarına eşlik eden uyarılar varsa hem periferik hem de santral ağrı yollarında bir takım değişiklikler ve modülasyonlar başlayabilir. Periferde, doku hasarı sonucunda periferik sinir uçlarından ve ekstrasöral kaynaklardan substance P, prostaglandinler, serotonin, bradikinin, histamin gibi ağrı uyaran (allojenik) maddelerin salınımı ile lokal enflamatuar yanıt oluşur. Bu mediatörler nosiseptörlerin periferik sensitizasyonuna yol açar, yani transdüksiyon bozulur ve santral sinir sistemine doğru nosiseptif uyarıların iletimi artar. Buna ek olarak, nosiseptörlerden gelen ağrı sinyallerinin engellenmesi ile dorsal boynuzda nöronların uyarılabilirliğinde uzun süreli bozulmalar olur. A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıtlar artar (hiperaljezi) ve A-beta liflerindeki nosiseptif olmayan (örneğin dokunma) sinyaller WDR nöronları tarafından ağrı olarak (allodini) yorumlanır. Bu santral sensitizasyon, ilk plandaki değişimleri tetikleyen uyarılara göre daha uzun ömürlüdür ve dolayısıyla bir “ağrı hafızasına” dönüşür (41).

Özet olarak, doku hasarı ile ilişkili ağrı somatosensoriyel sistemde uzun süreli modülasyona yol açar, hem periferik hem de santral ağrı yollarında artmış uyarılabilirlik görülür (43). Deneysel kanıtlar göstermektedir ki; ağrılı uyarının sebep olduğu nörofizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşuktan sonra tedaviye başlamsa böyle değişimleri öngörmek (“pre-empt”) yani oluşmadan önlemek mümkündür ve tercih edilmelidir. Buna uygun olarak, postoperatif ağrıyı önlemek tedavi etmekten daha etkili olabilir (42).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:

- 1- Opioidler (morfin, fentanil, meperidin),
- 2- Nonopioid analjezikler (parasetamol, asetil salisilik asit, metamizol ve NSAİ ilaçlar...)

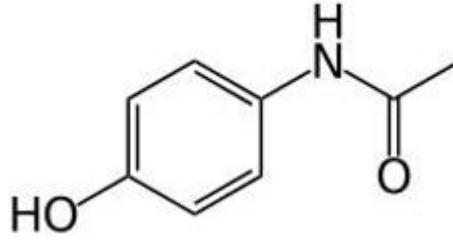
3- Lokal anestezipler (lidokain, bupivakain)

4- İkincil analjezik etkili ilaçlar (NMDA reseptör antagonistleri, α_2 agonistler)

Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

2.6. Parasetamol

İ.V parasetamolün kimyasal yapısı; Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid' dir.Moleküler formülü $C_8H_9NO_2$, molekül ağırlığı 151.2 g/mol'dür



Şekil 2.7: Parasetamolün Kimyasal Yapısı - Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid

Parasetamol; esas olarak MSS üzerinde santral COX inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (44). Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Enjektabl formunun varlığı farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Ağrı kesici etkisini intravenöz uygulamayı takiben 5–10 dakika içinde gösterir. Maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4–6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol NSAİİ'la tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (45). Yakın zaman önce beyin ve kalp gibi spesifik dokularda yüksek oranda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİİ gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3'ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (46).

Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır.

Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotonerjik sistemlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (45).

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

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

Parasetamol karaciğerde glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu olmak üzere iki yolla metabolize olur;. Küçük bir bölümü sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-Asetil benzokinona metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (47).

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

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda değişmez. Bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur. Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve

asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (48). Tek başına kronik parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski taşımaz (49). NSAİİ'dan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. Page ve ark NSAİİ kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Bunun da NSAİİ'nin renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir (50).

Veriler günde 3-4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir. Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (51). Ancak yine de parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Opioidlerin tersine parasetamol reseptörlere bağlanma yoluyla ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. İntravenöz parasetamolün olumlu güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (52). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak hipotansiyon, hepatik transaminazlarda artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anafilaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İntravenöz parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvı da yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İntravenöz parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir (53). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve MSS'de yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin sonucudur. Oral parasetamol pek çok ameliyat

sonrası ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak oral tedavilerin kullanımını öneren düzenlemeler, orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahi uygulamadan 1 – 2 gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

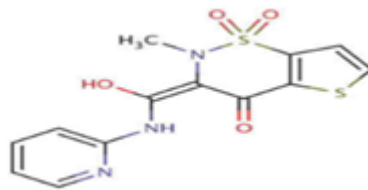
İntravenöz formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif ağrı kontrolünde potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, etkin olduğu, daha uzun etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (54).

2.7 Tenoksikam

Tenoksikam NSAİİ grubunun tipik ilacıdır. Tenoksikam; piroksikam ile ilişkili, NSAİİ'ların oksikam grubuna ait bir tionotiyazin türevidir. İntravenöz uygulanabilen nonselektif bir NSAİİ'dır. Günde bir kez uygulamaya izin veren uzun yarılanma ömrü vardır (55). Bu ilacın IC50 (inhibitör konsantrasyonun % 50 si) COX-2/ COX-1 oranı 1. 34'tür. Parenteral veya enteral olarak uygulanabilir. Bazı avantajlar sunan fakat aynı zamanda yan etki riskini artırabilen uzun bir yarı ömrü (60-75 saat) vardır. Perioperatif ortamda analjezik etkinliği birçok çalışmada bildirilmiştir (56).

Tenoksikam antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik özellikleri olan ve prostaglandin sentezini hem in vivo hem de in vitro olarak inhibe eden bir ilaçtır.. İnsan hücrelerinden hazırlanan siklooksijenaz izoenzimi üzerinde yapılan araştırmalarda tenoksikamın COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini yaklaşık aynı oranda inhibe ettiği, COX-2/COX-1 oranının 1,34'e eşit olduğunu göstermişlerdir.

Lökosit peroksidazın in vitro testleri tenoksikamın inflamasyon bölgesinde aktif oksijen için bir süpürücü gibi davranabileceğini gösterir. Aynı zamanda kartilaj yıkımını indükleyen insan metalloproteinazlarının (stromelysin, kollojenaz) güçlü bir in vitro inhibitörüdür (57).



Şekil 2.8. Tenoksikamın Kimyasal Yapısı (C₁₃H₁₁N₃O₄S₂)

Tenoksikamın oral emilimi hızlı ve tamdır (mutlak biyoyararlanımı %100'dür) rektal uygulamadan sonra yaklaşık %80'i emilir. Oral veya rektal uygulamadan sonra tepe plazma konsantrasyonlarına 2 saat içinde ulaşılır. Yemekle birlikte alındığında tenoksikam aynı etkinlikte emilir, ancak tepe konsantrasyona ulaşmak için geçen zaman uzar.

İntramusküler uygulanımından sonra biyoyararlanımı tamdır, oral uygulamadan ayırtedilmez. İntramusküler enjeksiyon sonrası maksimum konsantrasyonun %90'ına 15 dakika sonra ulaşılır. Önerilen doz rejimi günde bir kez 20 mg olmakla beraber kararlı duruma birikim olmadan 10 ila 15 gün içinde ulaşılır. Günlük 20 mg oral dozlarda verildiğinde tenoksikamın ortalama kararlı durum konsantrasyonu 11 mg/ml'dir. Tek doz kinetiğinde anlaşıldığı gibi kararlı durumda plazma konsantrasyonları tek doz uygulamasında elde edilenlerden altı kat daha fazladır. Tenoksikamın intravenöz uygulamasını izleyen ilk iki saat boyunca ilacın plazma düzeyleri hızla düşer.

Bu kısa zaman diliminden sonra intravenöz ve oral uygulamalar açısından plazma konsantrasyonlarında hiçbir fark görülmemiştir. Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 10-12 litredir. Kanda ilacın %99 undan fazlası albümine bağlıdır. Tenoksikam sinoviyal sıvıya iyi geçer ancak tepe konsantrasyonlarına plazmada olduğundan daha geç ulaşır.

Tenoksikam farmakolojik olarak inaktif metabolitlerine tamamen biyotransformasyon gösterdikten sonra atılır. Oral dozun 2/3 ü idrarla (esas olarak inaktif metaboliti 5-hidroksi tenoksikam olarak) geri kalan kısmı safra ile atılır (belirgin bir kısmı glukoronidat bileşikleri formunda). Uygulanan dozun %1'inden daha azı ise idrarda ana bileşik olarak atılır. Tenoksikamın ortalama eliminasyon yarı ömrü 72 saat (59-74 saat). Total plazma klirensi 2ml/dk dır. Tenoksikamın farmakokinetiği incelenen 10-100 mg doz aralığında lineerdir (57).

Tenoksikam kas iskelet sisteminin ağrılı inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarını izleyen semptomatik tedavi için endikedir. Romatoid artrit, osteoartrit, artroz, ankilozan spondilit, tendinit bursit gibi eklem dışı bozukluklar, post operatif ağrı tedavisinde kullanılır (57).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı en sık görülen yan etki dispepsidir. Dispepsi dışında gastroduodenal ülser ve komplikasyonları, gastrointestinal kanama da görülebilmektedir (58). Gastrointestinal hasarın

mekanizmasında prostoglandin sentez inhibisyonu ile oluşan mukozal hasar epitelyal mukus miktarının, bikarbonat salınımının, mukozal kan akımının ve epitelyal proliferasyonun azalması ve mukozanın hasara karşı direncinin düşmesi rol oynamaktadır (58).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların prostoglandin oluşumunun inhibisyonuna bağlı olarak renal perfüzyonun azaltıp akut intertisyel nefrit ve nefrotik sendroma yol açabilirler. Bu yan etkiler özellikle kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı olanlarda daha önemlidir (59). Önceden var olan renal hastalık, diabetteki bozulmuş renal fonksiyon, hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği, volüm depleasyonu veya potansiyel nefrotoksik ilaçlar, diüretikler ve kortikosteroidler ile tedavi gibi renal yetmezlik gelişim riskini artıran durumları olan hastalara tenoksikam verilirken, hastanın kardiyak ve renal fonksiyonlarının uygun olması gereklidir.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların bir diğer etkilesi de hemostaz mekanizması üzerinedir. Tenoksikam da tromboksan A2 ve prostoglandin endoperoksidazlara etkileyerek trombosit agregasyonunun sekonder fazının güçlü bir geri dönüşümlü inhibibe eder. Bunun sonucunda hemostaz ve koagülasyonu bozarlar ancak fibrinolitik potansiyeli etkilememektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda önemli hematolojik veya biyokimyasal anormallikler ve tenoksikama atfedilir önemli yan etkiler bildirilmemiştir (4,14). Tenoksikam aktive tromboplastin zamanını, protrombin zamanını, koagülasyon zamanını ve koagülasyon faktörlerini kayda değer şekilde etkilemez (57).

Baş ağrısı, yorgunluk, konfüzyon, aseptik menenjit, epileptik nöbet, vertigo, tinnitus NSAİİ 'lerin kullanımıyla birlikte görülebilir. İleri yaştaki hastalar kognitif fonksiyon bozukluğu ve diğer santral sinir sistemi etkilerine karşı daha duyarlıdır.

Alan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada; baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, somnolans, konfüzyon, depresyon, halusinasyon, anksiyete ve deliriyum tenoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ ilaç alan hastalarda gözlenmişse de; yukarıdaki olaylar NSAİİ alan hastalarda plasebo alan hastalardan daha sık bulunmamıştır. Aynı zamanda tenoksikamın bulantı, kusma ve dispepsiyi etkilemediği sonucuna varılmıştır (56).

Her hastada risk yarar oranını değerlendirdikten sonra mümkün olan en kısa zamanda en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Primer dismenore, postoperatif ağrı ve

akut gut hariç bütün endikasyonlarda günlük 20 mg'lık doz verilmelidir. Postoperatif ağrı için günde 20-40 mg'dır. Danou ve arkadaşları total abdominal histerektomi girişimlerinde preoperatif olarak indüksiyondan 10 dakika önce uygulanan intravenöz 20 mg ve intravenöz 40 mg tenoksikamın etkinliğini karşılaştırmışlardır. 40 mg. tenoksikamın VAS skorlarını postoperatif 4.saatte; hasta kontrollü analjezi yöntemiyle uygulanan fentanilin tüketimini postoperatif 4. ve 6. saatlerde azaltma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir. Fakat bu iki durum için gözlenen azalma eğiliminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı altı çizilmiştir. (74)

Bu çalışmada ki tenoksikam tarafından elde edilen olumlu sonuç bizim tenoksikam dozunu max 40 mg seçmemiz için fikir verici olmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ESOĞÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 17.10,2016 tarihli ve 263 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra, 01.01.2016- 01.08.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatan ve operatif histeroskopi ameliyatı geçiren ASA I-II grubu, operasyon ve anestezi onamları alınmış, 20-60 yaş arası, 83 hasta dosyası dâhil edildi. Bilgiler hastane elektronik kayıt sisteminden, hasta dosyalarından, anestezi takip formlarından, ameliyathane defterlerinden, post-operatif bakım ünitesinde kullanılan tüm hasta değerlendirme kayıtlarından ve/veya kişiye telefonla ulaşılarak elde edildi.

01.01.2016 -01.08.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatan ve operatif histeroskopi ameliyatı geçiren ASA I-II, 20-60 yaş hastalardan aşağıdaki kriterleri karşılayanlar araştırmaya dahil edildi.

1. Rutin anestezi uygulamalarında var olan hedeflenen ilaçlarla preemtif analjezi uygulanan hastalar (operasyondan 30 dk önce 15 mg/kg parasetamol veya tenoksikam 0.5 mg/kg i.v. (max. 40 mg), verilmiş olması)

2. Aynı standartta genel anestezi uygulanmış hastalar (indüksiyonda: intravenöz propofol 2-3 mg/kg, 0,5 µg/kg remifentanil sonrasında LMA uygulaması ve idamede sevofluran %2-3 ve %50 N2O/O2 karışımı kullanılmış olanlar)

3. İhtiyaca uygun olarak kliniğimizin rutinleri dahilinde intraoperatif analjezi amaçlı sadece 0,5 µg/kg remifentanil, post-op analjezi amaçlı sadece 0,5 mg/kg tramadol kullanılmış olması.

4. Çalışmamız için hazırlanan veri kayıt formundaki ilgili verilerin tamamını kapsayacak şekilde uygun ve güvenilir kayıtlara/ bilgilere ulaşılanlar

Bu amaçla oluşturulan veri kayıt formu aşağıdaki bilgileri içermektedir

- Hastaların yaş, boy ve ağırlık gibi demografik özellikleri
- Operatif histeroskopinin uygulanış amacı
- Hastaların indüksiyon öncesinden başlayarak intraoperatif sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter (OAB) basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2) (5 dk'lık aralılarla)
- Anestezi süresi (Larigeal mask Airway (LMA) uygulama ve çıkarılması arasındaki süre)

- İntraoperatif ek analjezi ihtiyacının (0,5 mcg/kg remifentanil) olup olmadığı
- Post-operatif dönemdeki sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter (OAB) basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO2), (15. Dk, 30. Dk, 1. Saat, 2. Saat, 3. Saat)

- Postoperatif ek analjezi ihtiyacı olup olmadığı ,
- Bulantı kusma olup olmadığı, (15. Dk, 30. Dk, 1. Saat, 2. Saat, 3. Saat)
- Sedasyon düzeyleri, (15. Dk, 30. Dk, 1. Saat, 2. Saat, 3. Saat)
- Post operatif ağrı değerlendirmesi (15. Dk, 30. Dk, 1. Saat, 2. Saat, 3. Saat)
- Hasta memnuniyeti

Çalışmamıza dahil edilen yukarda bahsi geçen bazı veriler için kliniğimiz postoperatif bakım ünitesinde hasta bakımını iyileştirme amacıyla rutin olarak kullanılan 10 cm'lik ölçeklendirme yapılmış VAS, sedasyon, bulantı-kusma ve memnuniyet skalaları kullanıldı. Bu veriler:

- VAS 0:hiç ağrı yok VAS:10 dayanılmaz ağrı
- Sedasyon 0:Hasta uyanık, 1:Hafif uykulu (sözel uyararla uyandırılabilir), 2:Uykulu (Takdil stimulusla uyandırılabilir), 3:Takdil stimulus ile uyandırılmıyor
- Bulantı-kusma 0:Bulantı yok, 1:Bulantı var, 2: Birkez kusma 3: Birden çok kusma
- Memnuniyet 0: Çok kötü, 1:Kötü, 2: Yeterli, 3: İyi, 4: Çok iyi olarak ölçeklendirilen skalalardan elde edildi.

Sonuçlarda değişkenliğe neden olabileceği düşünülerek aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip hastalar ise çalışma dışında bırakıldı.

1. Yukardaki kriterlerden herhangi birini karşılamayanlar
2. Acil operasyona alınanlar
3. Operasyon sırasında veya sonrasında komplikasyon gelişenler.
4. Çalışma ilaçlarına allerjisi olanlar
5. Bronşiyal astım, renal veya hepatik yetersizliği olanlar,
6. Hematolojik, ,kardiyak hastalığı olanlar,
7. Mide, duodenum ülseri, gastrointestinal kanama ve kronik gastrit öyküsü olanlar
8. Herhangi bir antikonvülzan, steroid, psikotropik veya antihistaminik ilaç kullananlar,

9. Kronik analjezik kullanımı olan veya son 24 saat içerisinde analjezik kullananlar

Çalışma sırasında hastane elektronik kayıt sisteminden ve arşiv edilmiş hasta dosyalarından hastaların yaş, boy, ağırlık gibi demografik verilerine; ASA skorlarına, operasyon tarihlerine ve operatif histeroskopinin uygulanış amacına ulaşıldı. Bu kayıtlara göre hastalar uygulanmış olan preemptif analjezik ajana göre iki gruba ayrıldı.

Grup P (n:42) : operasyondan 30 dk önce 15 mg/kg dozunda i.v. parasetamol uygulananlar ve

Grup T (n:41) : operasyondan 30 dk önce 0.5 mg/kg (max. 40 mg) dozunda i.v. tenoksikam uygulananlar

Hastaların aynı standartta genel anestezi uygulaması almış olmasına mutlak özen gösterildi. Rutin dışı ilaç uygulanmış hastalar çalışma sonuçlarında değişkenliğe neden olabileceği düşüncesiyle çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların intraoperatif sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter (OAB) basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerleri induksiyon öncesinden başlayarak 5'er dakikalık zaman aralıkları ile değerlendirildi. Aynı zamanda LMA uygulama ve çıkarma süreleri, toplam operasyon süresi ve intraoperatif ek analjezi ihtiyacının (0,5 mcg/kg remifentanil) olup olmadığı anestezi takip formları ve ameliyathane defterlerinden edinilen bilgilerle kayıt altına alındı.

Kliniğimiz post-operatif bakım ünitesinde ve kadın hastalıkları doğum servisinde kullanılan hasta takip formlarından post-operatif dönemdeki, 15. dk, 30. dk, 1. saat, 2. saat ve 3. saat sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter (OAB) basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2), ek analjezi ihtiyacı olup olmadığı (0,5 mg/kg tramadol), bulantı kusma olup olmadığı, sedasyon düzeyleri, post operatif ağrı değerlendirmesi ve hasta memnuniyeti gibi veriler bilgiler elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyalarından incelenerek derlendi..

Postoperatif bakım ünitesinde ek analjezi ihtiyacı tramadol (0,5 mg/kg) dışında başka bir ilaç kullanılarak karşılanan hastalar çalışma dışında tutuldu.

4. BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uyan nicel değişkenlerin özet gösterilimi ortalama± standart sapma, uymayanların ise medyan (min-max) olarak belirtilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılması sırasında, verilerin dağılımı normal ise bağımsız örneklem t testi, normal değil ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Fisher Exact ve Continuity Correction (Yates) Ki Kare analizi ile incelenmiştir.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ ve $p<0,001$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmamıza ESOGÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 17.10,2016 tarihli ve 263 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra, 01.01.2016- 01.08.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatan ve operatif histeroskopi ameliyatı geçiren ASA I - II grubu, operasyon ve anestezi onamları alınmış, 20-60 yaş arası, 83 hasta dosyası incelenerek kayıtları değerlendirildi.

Preemptif analjezi amaçlı parasetamol almış olan 42 hasta Grup P (parasetamol) olarak, preemptif analjezi amaçlı tenoksikam uygulanmış olan 41 hasta Grup T (tenoksikam) olarak tüm takip formları ve kayıtları ile değerlendirildi. Hastaların gruplar arası oransal dağılımı Tablo 4.1 de, demografik verileri Tablo 4.2 de verilmiştir. Tablo 4.3 ve 4.4 de demografik verilerin gruplar arası istatistiksel analizleri mevcuttur.

Tablo 4.1 Hastaların Gruplar Arası Oransal Dağılımı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid PARASETAMOL	42	50,6	50,6	50,6
TENOKSIKAM	41	49,4	49,4	100,0
Total	83	100,0	100,0	

Tablo 4.2 Hastaların Demografik verileri

		Min	Max	Mean	Std Deviation
İlaç					
Yaş	Parasetamol	24	60	42,45	9,836
	Tenoksikam	20	60	42,02	10,741
Boy	Parasetamol	1,50	1,78	1,64	0,055
	Tenoksikam	1,5188	1,75	1,63	0,055
Vücut Ağırlığı	Parasetamol	50	125	77,31	17,542
	Tenoksikam	47	134	72,07	15,143
BMI	Parasetamol	18	42	28,74	6,208
	Tenoksikam	18	43	26,29	4,905

Tablo 4.3 Gruplar Arası Yaş dağılımı

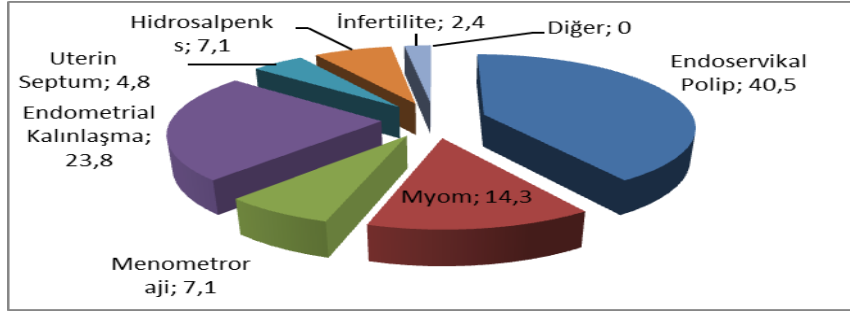
	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
YAS	42,45(±9,836)	42,02(±10,741)	,850
Bağımsız örneklem t test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.4 Gruplar Arası Vücut Ağırlığı, Boy, BMI Dağılımı

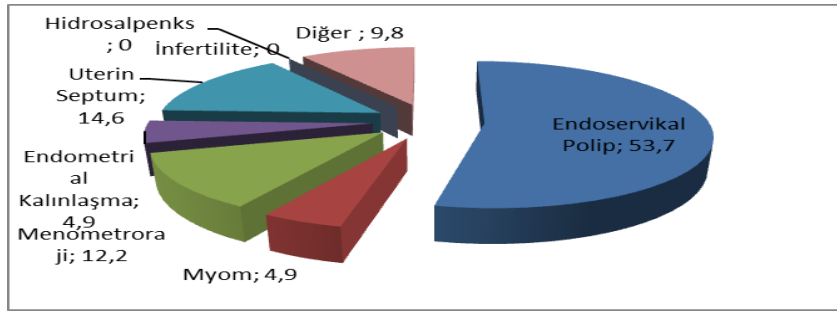
	Grup P (n=42) Med (Min-Mak)	Grup T (n=41) Med (Min-Mak)	p
Vct.Ağırlığı	78,00(65,00-90,00)	73,00(64,50-80,00)	0,133
Boy	1,64(1,60-1,65)	1,64(1,60-1,67)	0,815
BMI	29,00 (24,00-33,00)	26,00 (22,50-29,50)	0,063
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Grup P ve Grup T kendi aralarında değerlendirildiğinde yaş, boy, vücut ağırlığı, BMI gibi demografik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0.005$).

Operatif histeroskopi yöntemi ile farklı amaçlarla cerrahi uygulanmış olan hastaların grup içerisindeki endikasyon dağılım grafikleri aşağıda renkli olarak belirtilmiştir.



ŞEKİL 4.1 Grup P Vaka Dağılımı



ŞEKİL 4.2 Grup T Vaka Dağılımı

Farklı endikasyonlarla benzer cerrahi yöntem uygulanmış hastaların değerlendirilmesinde her iki grubun ortalama anestezi aldığı süreler karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.005$).

Tablo 4.5: Anestezi Süreleri Açısından Grupların Dağılımı

	Grup P (n=42)			Grup T (n=41)			p
	Min	Max	(n=42) Ort±s.s	Min	Max	(n=41) Ort±s.s	
Anestezi Süresi	8	29	18,79(±5,625)	10	34	18,90(±5,504)	0,868
Bağımsız örneklem t test * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı							

Anestezi kayıtları incelendiğinde hemodinamik verilerin değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar aşağıda değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6 İndüksiyon Öncesi Hemodinamik Parametreler (1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=42) Ort±s.s	p
İnd. Öncesi SAB	139,02(±18,154)	136,68(±15,570)	0,531
İnd. Öncesi DAB	80,60(±9,637)	82,61(±12,353)	0,409
İnd. Öncesi OAB	104,81(±14,895)	104,05(±16,325)	0,825
İnd. Öncesi KAH	81,24(±12,635)	81,54(±13,469)	0,917
Bağımsız örneklem t test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.7 İndüksiyon Öncesi Hemodinamik Parametreler (2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
İnd. Öncesi SpO2	99,00 (97,00-100,00)	99,00(97,50-99,50)	0,815
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Grup P ve Grup T arasında indüksiyon öncesi non-invaziv metodlarla ölçümü yapılmış olan sistolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı ve periferik venöz oksijen saturasyonu ortalama değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.8 İndüksiyon Sonrası Hemodinamik Parametreler (1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
İnd. Sonrası SAB	110,79(±20,55)	103,10(±14,13)	0,51
İnd. Sonrası DAB	64,31(±13,87)	62,46(±11,21)	0,50
İnd. Sonrası OAB	82,71(±16,06)	77,34(±12,23)	0,91
Bağımsız örneklem t test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.9 İndüksiyon Sonrası Hemodinamik Parametreler (2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
İnd. Sonrası SpO2	99,00(97,00-100,00)	99,00(97,50-100,00)	0,837
İnd. Sonrası KAH	80,00(71,75-90,00)	82,00 (70,50 -91,50)	0,551
Mann-Whitney U test *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Parasetamol ve tenoksikamın anestezi indüksiyonu için verilen ajanlarla olası etkileşimi göz önünde bulundurularak indüksiyon sonrası değerlerini karşılaştırmalı incelediğimizde gruplar arasında sistolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı ve periferik venöz oksijen saturasyonu ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Ortalama cerrahi süreleri benzer olmakla birlikte grup içerisinde çok farklı oranlarda tamamlanmış cerrahi süreler ve karşılaştırmayı imkansızlaştıran boyutta değişiklik gösteren veri oranları nedeniyle sağlıklı sonuçlar elde edilemeyeceği düşünülerek cerrahi süresince kaydedilen hemodinamik veriler karşılaştırılmadı.

Hastaların postoperatif kayıtları değerlendirildiğinde hemodinamik olarak her iki grupta anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$). Ancak parasetamol ile preemptif analjezisi sağlanmış olan Grup P’de ikinci ve üçüncü saat oksijen saturasyonu değerleri tenoksikam alan gruba göre istatistiksel anlamlı sayılacak şekilde düşük bulundu ($p<0.005$). Bununla birlikte parasetamol grubunda ortalama oksijen saturasyonuna baktığımızda %96 ve %95 gibi klinik olarak yeterli ve güvenli değerlerde bulunduğunu görüldü. Postoperatif dönem ölçümlerinin ortalama ve median değerleri karşılaştırılarak aşağıda tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.10 Postoperatif 15. Dk Hemodinamik Parametreler(1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
Post-op 15. Dk DAB	81.98(±11.659)	77.59(±12.814)	0.106
Bağımsız örneklem t test *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.11 Postoperatif 15. Dk Hemodinamik Parametreler(2)

	Grup P (n=42) Med (Min-Mak)	Grup T (n=41) Med (Min-Mak)	p
Post-op 15. Dk SAB	124,00(116.0-146.0)	119.00(114.0-134.0)	0.394
Post-op 15. Dk OAB	94.00(89.00-100.25)	93.00(86.00-106.00)	0.29
Post-op 15. Dk SpO2	98.00(97.00-99.00)	99.00(98.00-99.00)	0.130
Post-op 15. Dk KAH	76.50(69.00-85.00)	80.00(73.00-84.00)	0.323
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.12 Postoperatif 30. Dk Hemodinamik Parametreler(1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=42) Ort±s.s	p
Post-op 30. Dk DAB	82,36 (±9,286)	79,90(±13,192)	0,329
Post-op 30. Dk KAH	77,36 (±10,869)	77,24(±10,256)	0,961
Bağımsız örneklem t test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.13 Postoperatif 30. Dk Hemodinamik Parametreler(2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Post-op 30. Dk SAB	128,00 (119,0-136,25)	124,00(111,0-134,5)	0,118
Post-op 30. Dk OAB	95,50(91,75-102,50)	93,00(84,50-101,00)	0,247
Post-op 30. Dk SpO2	99,00(98,00-100,00)	99,00(98,00-100,00)	0,650
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.14 Postoperatif 1. Saat Hemodinamik Parametreler(1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
Post-op 1. Saat DAB	81,21(±11,876)	76,12(±13,74)	0,074
Post-op 1. Saat OAB	96,36(±12,99)	92,15(±14,54)	0,168
Post-op 1. Saat KAH	76,71(±10,84)	76,90(±11,14)	0,938
Bağımsız örneklem t test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.15 Postoperatif 1. Saat Hemodinamik Parametreler(2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Post-op 1. Saat SAB	128,00(114,50-140,50)	122,00(111,0-133,0)	0,352
Post-op 1. Saat SpO2	98,00(97,00-99,00)	99,00(98,00-99,00)	0,271
Mann-Whitney U test *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.16 Postoperatif 2. Saat Hemodinamik Parametreler(1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
Post-op 2. Saat DAB	77,83 (±12,57)	74,20(±13,923)	0,215
Post-op 2. Saat OAB	93,57(±13,715)	89,93(±14,52)	0,213
Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.17 Postoperatif 2. Saat Hemodinamik Parametreler(2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Post-op 2. Saat SAB	122,00 (110,0-133,25)	119,00(110,0-130,50)	0,334
Post-op 2. Saat SpO2	96,00(95,00-97,25)	97,00(96,00-98,00)	0,001*
Post-op 2. Saat KAH	75,50(71,75-80,00)	78,00(71,00-81,00)	0,376
Mann-Whitney U test/ *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.18 Postoperatif 3. Saat Hemodinamik Parametreler(1)

	Grup P (n=42) Ort±s.s	Grup T (n=41) Ort±s.s	p
Post-op 3. Saat KAH	75,19 (±8,19)	76,39(±1,12)	0,554
Bağımsız örneklem t test *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.19 Postoperatif 3. Saat Hemodinamik Parametreler(2)

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Post-op 3. Saat SAB	117,50 (110,0-133,0)	115,00(109,0-128,0)	0,341
Post-op 3. Saat DAB	75,50(70,00-82,25)	72,00(62,50-80,00)	0,209
Post-op 3. Saat OAB	90,00(83,00-99,25)	88,00(77,00-95,50)	0,256
Post-op 3. Saat SpO2	95,00(95,00-98,00)	97,00(96,00-98,00)	0,002*
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Kliniğimizin protokolüne göre parasetamol grubundan 7 hastanın (%16) intraoperatif ek analjezi ihtiyacı olmuş ve toplamda 270 mcg remifentanil uygulanmıştır. Tenoksikam grubundan ise 10 hastanın (%24,3) intraoperatif ek analjezi ihtiyacı olmuş ve toplamda 320 mcg remifentanil uygulanmıştır. İntraoperatif dönem ek analjezi ölçümlerine ait median değerleri karşılaştırılarak Tablo 4.20’de sunulmuştur. İki grup arasında ek analjezi tüketimi benzer bulunmuştur ($p > 0.005$). Parasetamol grubunda ek analjezi ihtiyacı olan hasta oranının daha az olduğu görülmüş ancak yapılan iki oran testine göre gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.005$).

Tablo 4.20 İntraoperatif ek analjezi tüketimi

	Grup P (n=42) Med (Min-Mak)	Grup T (n=41) Med (Min-Mak)	p
İntraop.Ek.Analjezi	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-12.50)	0.773
Mann-Whitney U test * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Yine kliniğimizin protokolüne göre Parasetamol grubundan 22 hastanın (%52.38) postoperatif ek analjezi ihtiyacı olmuş ve toplamda 935 mg tramadol uygulanmıştır. Tenoksikam grubundan ise 14 hastanın (%34,14) postoperatif ek analjezi ihtiyacı olmuş ve toplamda 320 mg tramadol uygulanmıştır. Tenoksikam grubunda ek analjezi ihtiyacı olan hasta oranının daha az olduğu görülmüş ancak yapılan iki oran testine göre gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.005$). Postoperatif dönem ek analjezi ölçümlerine ait median değerleri karşılaştırılarak Tablo

4.21’de sunulmuştur. İki grup arasında ek analjezi tüketimi benzer bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 4.21 Postoperatif ek analjezi tüketimi

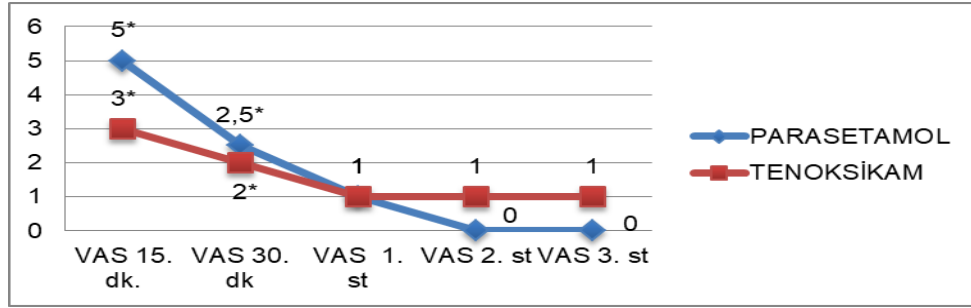
	Grup P (n=42) Med (Min-Mak)	Grup T (n=41) Med (Min-Mak)	p
Postop.Ek.Analjezi	25.00 (0.00-40.00)	0.00 (0.00-32.50)	0.095
Mann-Whitney U test * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Postoperatif üniteye tutulan kayıtlara göre VAS ile hastaların ağrı durumu değerlendirilmiş olup postoperatif ilk 15. ve 30. dakikalarda tenoksikam grubunda istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde parasetamol grubunun aynı dönemlerindeki ağrı tanımlamalarından daha az ağrıları olduğu tesbit edildi ($p<0.005$). Tablo 4.22’de postoperatif takip edilen VAS değerlerinin gruplar arası zamana göre median (min-max) değerleri sunulmuştur.

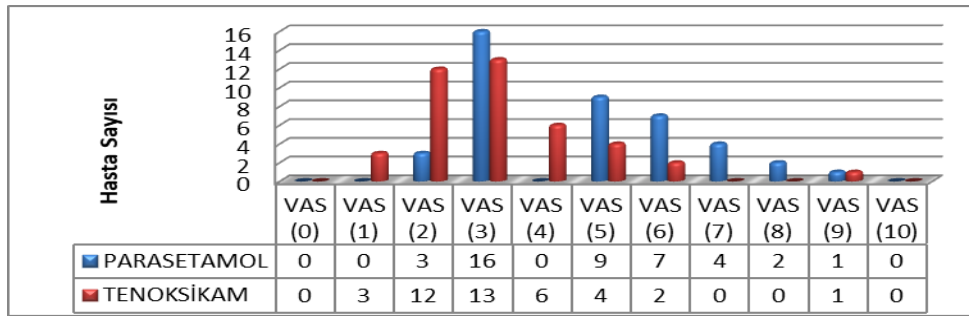
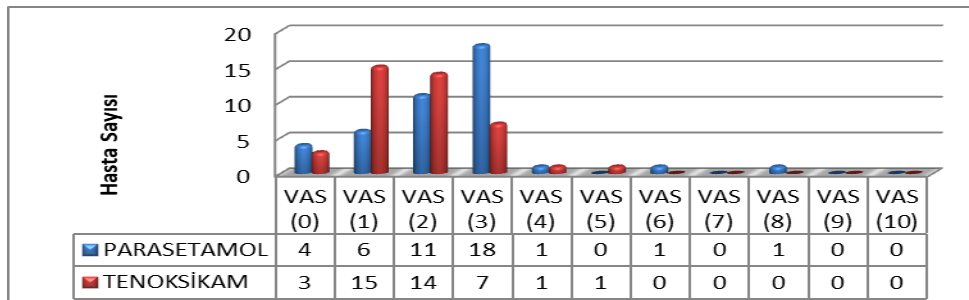
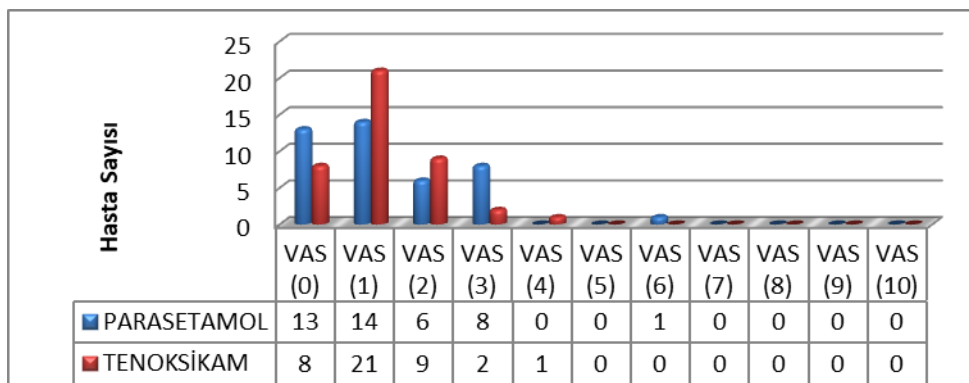
Tablo 4.22 Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

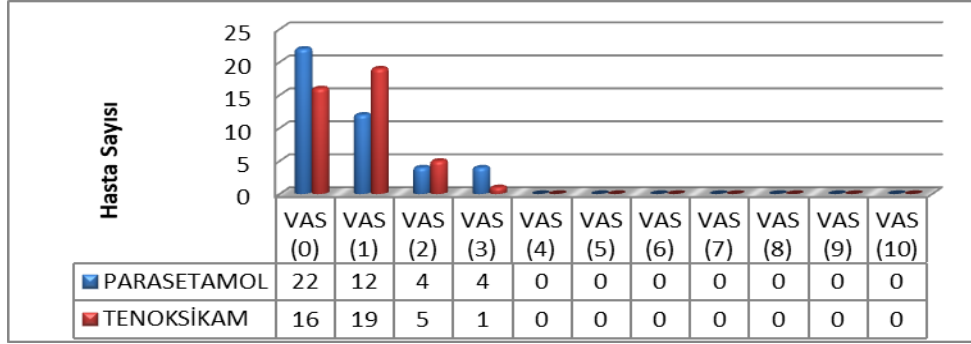
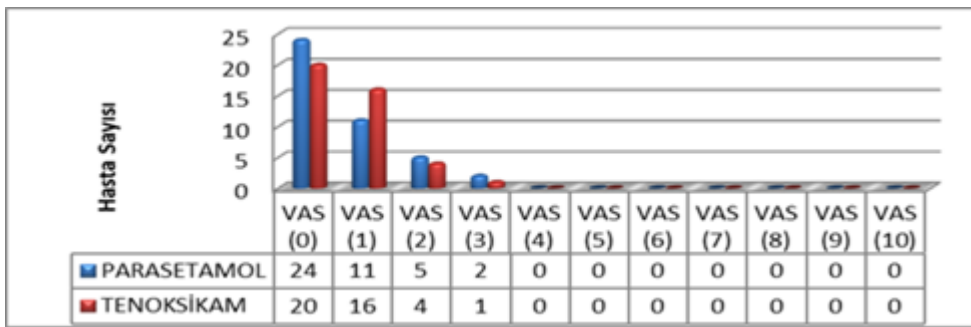
	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
VAS-15.DK	5,00(3,00-5,00)	3,00(2,00-4,00)	0,000*
VAS-30.DK	2,50(1,75-3,00)	2,00(1,00-2,00)	0,021*
VAS-1. Saat	1,00(0-2,00)	1,00(1,00-2,00)	0,969
VAS-2. Saat	0(0-1,00)	1,00(0-1,00)	0,508
VAS-3. Saat	0(0-1,00)	1,00(0-1,00)	0,672
Mann-Whitney U test * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

Hastaların VAS değerlerinin kayıt zamanına göre grup içi dağılımı aşağıdaki grafiklerde sunulmuştur.



Şekil 4.2 VAS Median Değerleri

Şekil 4.3 VAS 15. dk ($p < 0.005^*$)Şekil 4.4 VAS 30. Dk ($p < 0.005^*$)Şekil 4.5 VAS 1. Saat ($p > 0.005$)

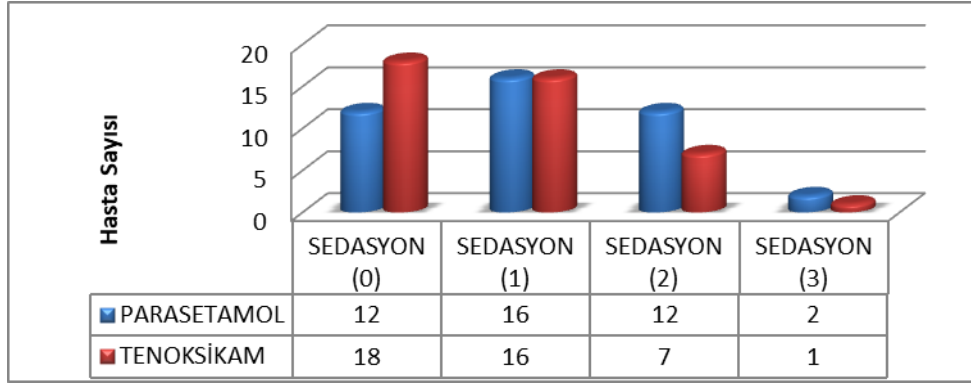
Şekil 4.6 VAS 2.Saat ($p>0.005$)Şekil 4.7 VAS. 3. Saat ($p>0.005$)

Postoperatif üniteye tutulan kayıtlara göre kliniğin takip ettiği sedasyon skalası ile hastaların sedasyon durumu değerlendirilmiş olup Tablo 4.23'te görüldüğü gibi postop ilk 30.dakikada tenoksikam grubunda istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde parasetamol grubunun aynı dönemi ile kıyaslandığında daha az sedatize olduğu tesbit edildi ($p<0.005$).

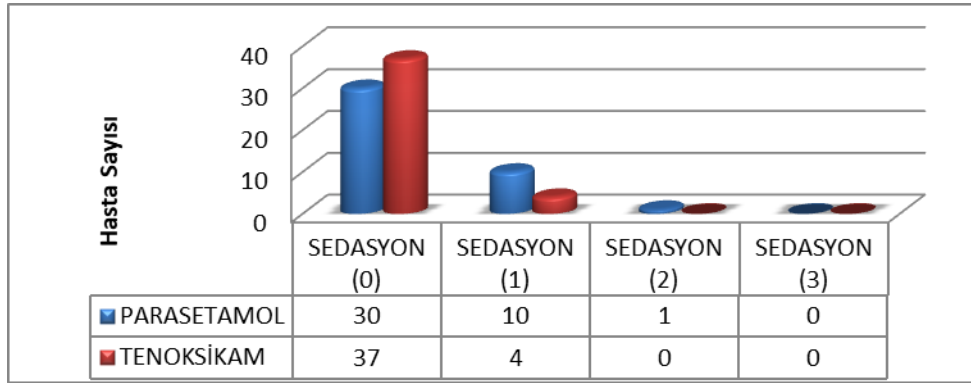
Tablo 4.23 Postoperatif Sedasyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Sedasyon 15.DK	1,00(0-2,00)	1,00(0-1,00)	0,059
Sedasyon 30.DK	0(0-1,00)	0(0-0)	0,027*
Sedasyon 1. Saat	0(0-0)	0(0-0)	0,545
Sedasyon 2. Saat	0(0-0)	0(0-0)	1,0
Sedasyon 3. Saat	0(0-0)	0(0-0)	1,0
Mann-Whitney U test/ Wilcoxon Test $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı			

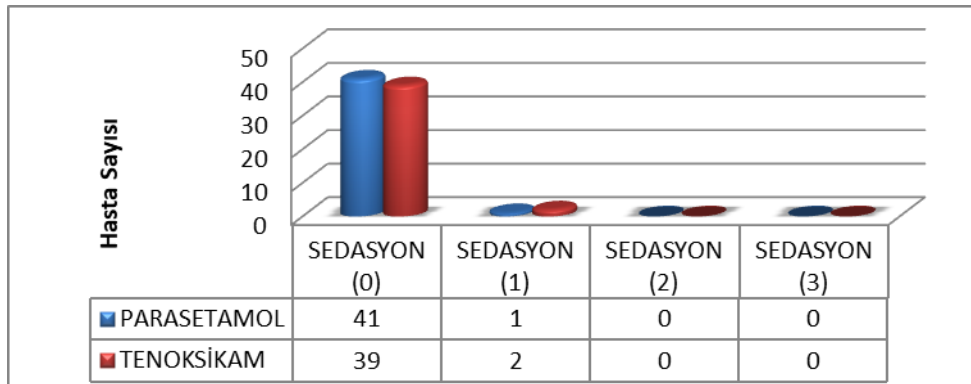
Sedasyon düzeylerine göre hastaların sayısının kayıt zamanına göre grup içi dağılımı aşağıdaki grafiklerde sunulmuştur. Postoperatif 2. saat ve 3. saat kayıtlarında tüm hastaların sedasyon düzeyleri '0' olarak ölçülmüştür.



Şekil 4.8 Sedasyon 15.dk ($p>0.005$)



Şekil 4.9 Sedasyon 30.dk ($p<0.005^*$)



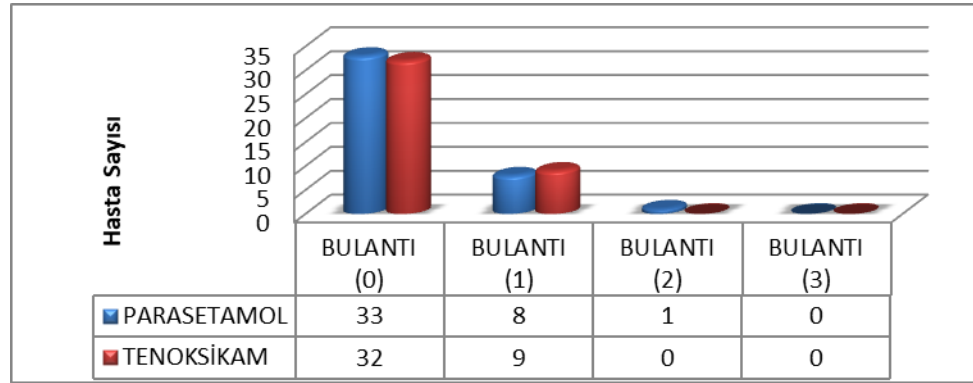
Şekil 4.10 Sedasyon 1. Saat ($p>0.005$)

Postoperatif üniteye tutulan kayıtlara göre kliniğin takip ettiği bulantı kusma değerlendirme protokolü ile hastaların bulantı durumu değerlendirilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastaların sayısının kayıt zamanına göre grup içi dağılımı aşağıdaki grafiklerde sunulmuştur.

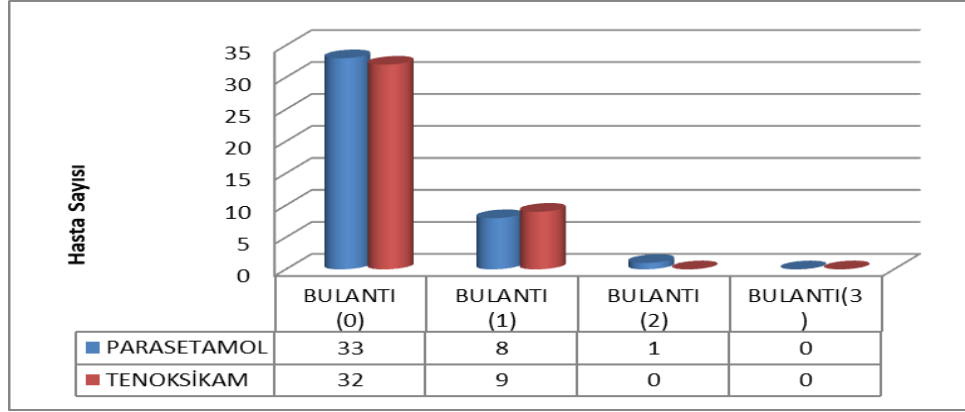
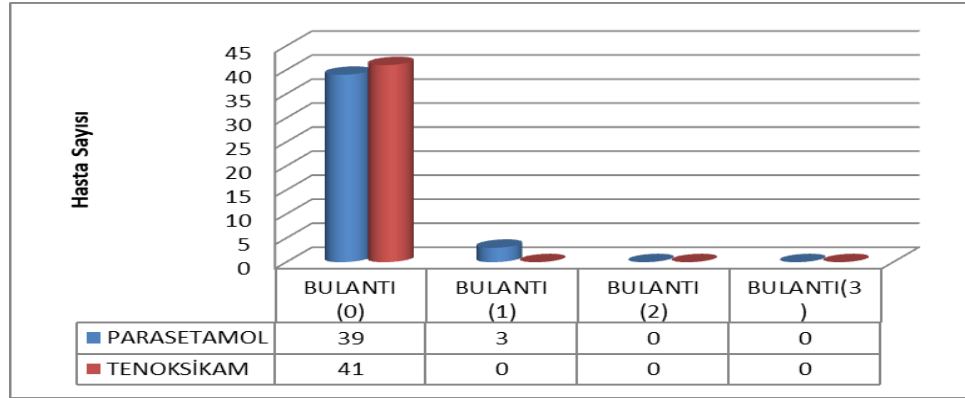
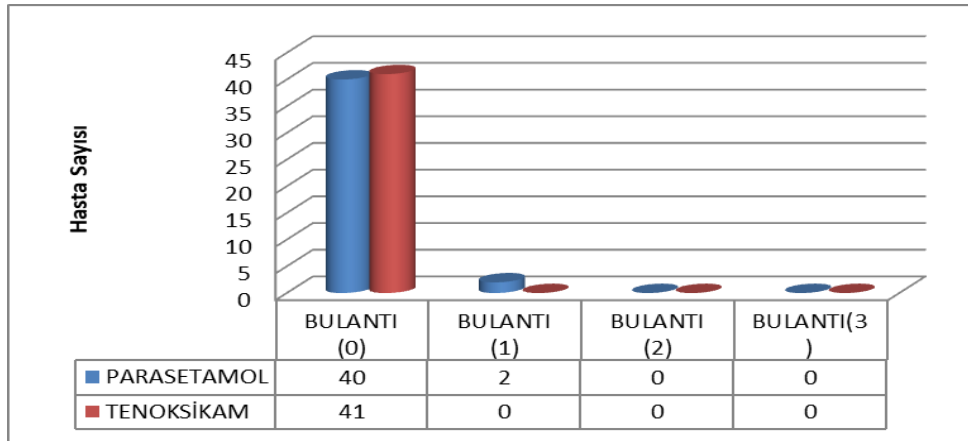
Tablo 4.24 Postoperatif Bulantı Düzeylerinin Karşılaştırılması

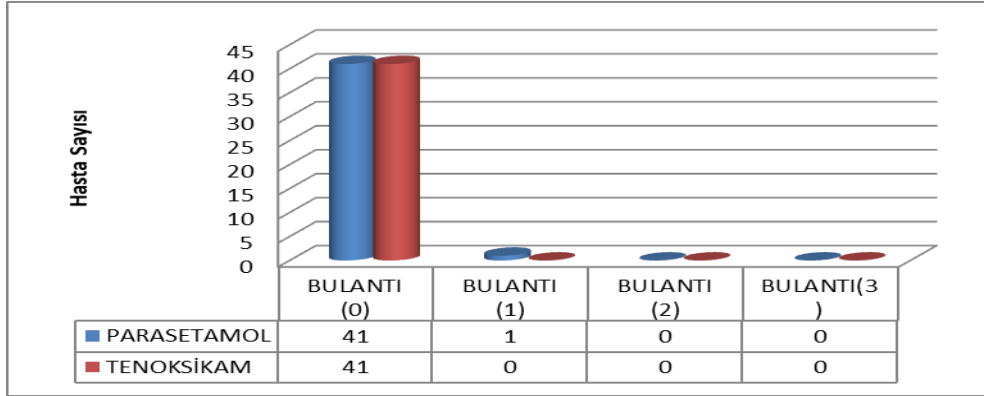
	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
Bulantı 15.DK	0(0-0)	0(0-0)	1
Bulantı 30.DK	0(0-0)	0(0-0)	1
Bulantı 1. Saat	0(0-0)	0(0-0)	0,083
Bulantı 2. Saat	0(0-0)	0(0-0)	0,160
Bulantı 3. Saat	0(0-0)	0(0-0)	0,323
Mann-Whitney U test ($p < 0.05^*$ istatistiksel olarak anlamlı)			

Bulantı düzeylerine göre hastaların sayısının kayıt zamanına göre grup içi dağılımı aşağıdaki grafiklerde sunulmuştur.



Şekil 4.11 Bulantı 15. dk ($p > 0.005$)

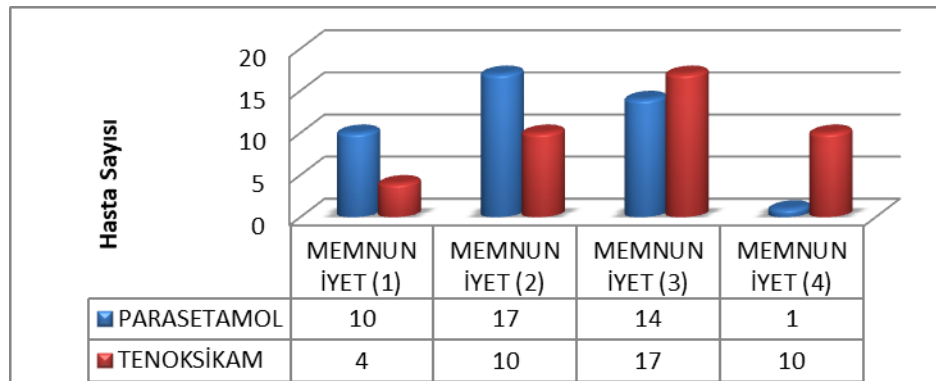
Şekil 4.12 Bulantı 30. Dk ($p>0.005$)Şekil 4.13 Bulantı 1. Saat ($p>0.005$)Şekil 4.14 Bulantı 2. Saat ($p>0.005$)

Şekil 4.15 Bulantı 3. Saat ($p>0.005$)

Postoperatif bakım ünitesinde tutulan kayıtlara göre hastaların memnuniyet durumu değerlendirildiğinde postop 3 saatte tenoksikam grubunda istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde parasetamol grubunun aynı dönemine göre daha memnun olduğu tesbit edildi. Hastaların sayısının kayıt zamanına göre grup içi dağılımı aşağıdaki grafiklerde sunulmuştur ($p<0.005$)

Tablo 4.25 Postoperatif Memnuniyet Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup P n:42 Med (Min-Mak)	Grup T n:41 Med (Min-Mak)	p
MEMNUNİYET 3,SAAT	2,00(2,00-3,00)	3,00(2,00-3,00)	0,001*
Mann-Whitney U test $p<0.05^*$ istatistiksel olarak anlamlı			

Şekil 4.16 Postoperatif Memnuniyet Değerlendirmesi ($p<0.005^*$)

5.TARTIŞMA

Çalışmamız günübirlik operatif histeroskopi olgularında preemptif uygulanan parasetamol ve tenoksikamin post-operatif analjezik etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasını hedeflemektedir

Histeroskopi, distansiyon ajanları aracılığıyla endoskopik yöntemle intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılabilen güvenilir ve son yıllarda sıklığı giderek artan bir girişimdir. Histeroskopi prosedürlerinde oluşan ağrı, sıklıkla endoskopun insersiyonu sırasında oluşan serviksin dilatasyonuna bağlı olarak ve ardından uterusun distansiyonunda oluşmaktadır. Tanısal histeroskopik girişimler anestezi uygulanmaksızın ya da lokal anestezi altında gerçekleştirilebilmekteyse de operatif histeroskopik girişimlerde anestezi uygulaması mutlak gerekir (4).

Her ne kadar Litta P ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada günübirlik operatif histeroskopi ile yaptıkları 217 polipektomi sonrasında, işlem süresinin 15 dk'dan uzun olması halinde, hasta konforunu sağlayabilmek için anestezi ve analjezi verilmesinin gerekliliğinin arttığı belirtilse de biz bu ihtiyacın anestezi süresinden bağımsız olarak her hasta için gerekli olduğunu düşünmekteyiz (60). Nitekim Carabias ve ark. ofis histeroskopi yapılan 3450 hastanın sadece % 8'inde paraservikal anestezi uygulamışlar ve daha tolere edilebilir olmasına rağmen ofis histeroskopi uygulanan bu hastaların %57'sinin orta ve şiddetli ağrı yaşadığını bildirmişlerdir (61).

Histeroskopik müdahalelerin sonrasında ortaya çıkan ağrının giderilmesi için yapılan pek çok çalışma bulunmasına rağmen uygulanacak yöntemler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Asqari Z ve ark. toplam 84 hastada histeroskopik polipektomi sonrası ağrı yönetiminde paraservikal blok, i.v sedasyon ve genel anesteziyi karşılaştırmış ve her üç yönteminde tüm cerrahi prosedürler sırasında ağrıyı azaltmada birbirlerine üstünlüklerini gösterememiştir (62). Cooper NA ve ark. tarafından 2010 yılında yürütülen bir çalışma da, 20 deneme ve 2851 katılımcıyla oluşturulan meta-analiz sonrasında ayaktan histeroskopi olgularında ağrıyı kontrol etmek için uygulanan farklı lokal anestezi (topikal, paraservikal, transservikal ve intraservikal) türlerinin etkisi araştırılmış ve paraservikal enjeksiyonun diğer lokal anestezi yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (63). Brix LD ve ark.'nın 144 hasta ile yaptıkları bir çalışmada bir grup hastaya paraservikal blok+sedasyon uygularken diğer bir gruba genel anestezi uygulamıştır. Karşılaştırmalar sonrasında

postoperatif bakım ünitesinde ve postoperatif bakım ünitesi taburculuğu sonrasında ağrı skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken paraservikal blok+sedasyon uygulanan grupta intraoperatif i.v fentanil kullanımı çok daha az ve postoperatif bakım ünitesinden taburcu olma süresi çok daha kısa olarak bulunmuştur. Tüm bu sonuçlara ek olarak paraservikal blok+sedasyon uygulanan grupta daha fazla hastanın bulantı kusma yaşadığı gözlenmiştir (64). Koçum A ve ark ise yaptıkları çalışma da operatif histeroskopi ameliyatı geçiren 114 hastayı üç gruba ayırmış bir gruba iv. deksketoprofen trometamol, diğer gruba iv. parasetamol ve son gruba ise iv. %0.9 NaCl tek doz olarak uygulamışlardır. Ameliyat sonrası ağrı şiddeti karşılaştırılmış ve iv. deksketoprofenin ameliyat sonrası analjezide parasetamol ve plaseboya göre daha etkin olduğunu görmüşlerdir (65).

Preemptif analjezi, periferik ve santral nosisepsiyonu engellemek için zararlı uyarı ortaya çıkmadan önce bir analjezik müdahalenin başlatılması anlamına gelir. Nosiseptif uyarıların bu afferent blokajı intraoperatif ve post-operatif dönemde korunur. Preemptif analjezinin hedefleri; öncelikle doku hasarı nedenli akut ağrıyı azaltmak, ikinci olarak merkezi sinir sisteminin ağrıya bağlı patolojik modülasyonunu önlemek ve üçüncü olarak postoperatif ağrı kalıcılığını ve kronik ağrı gelişimini önlemektir. Ancak şimdiye kadar hayvan modellerindeki umut verici sonuçlar klinik uygulamaya hedeflendiği kadar dönüştürülemedi. Bu nedenle, klinisyenler etkinliği kanıtlanmış konvansiyonel anestetik ve analjezik yöntemlere, yani ağrı yollarının farklı yerlerinde hareket eden opioidlerin, opioid olmayan analjeziklerin ve periferik veya nöroaksiyal lokal anesteziğin kombinasyonu dahil olmak üzere multimodal bir yaklaşıma güvenmelidir (66). Çalışmamıza dahil edilen her hasta için yürütülmüş olan analjezi uygulamaları bu kriterleri karşılar niteliktedir.

Araştırmamıza dahil edilen ilaçlardan olan parasetamol yetişkinler ve çocuklardaki ağrı ve ateşin tedavisinde birinci basamak ajan olarak dünya çapında önerilen bir analjezik ve antipiretik ajandır. Üstelik ameliyat sonrasındaki ağrının giderilmesi amacıyla da yaygın olarak kullanılmış ve pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar pek çok konuda parasetamolün etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamıştır. Wininger SJ' ve ark.'larının yaptığı ve abdominal laparoskopik cerrahi geçiren 224 hastanın dahil edildiği bir çalışmada intravenöz parasetamolün 2 ayrı doz rejiminin tekrarlayan uygulamalarının plaseboya kıyasla analjezik etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Hastalar dört gruba ayrılarak ilk gruba 6 saat

aralıklarla 1000 mg i.v parasetamol (100 ml), ikinci gruba 4 saat aralıklarla 650 mg i.v parasetamol (65 ml), üçüncü gruba 6 saat aralıkla 100 ml %0.9 NaCl, dördüncü gruba ise 4 saat aralıkla 65 ml %0.9 NaCl uygulanmıştır. Hastalara postoperative HKA uygulanmıştır. Her iki intravenöz parasetamol (1000 mg ve 650 mg) rejimleri, plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı analjezik etkinlik ile ilişkili bulunmuş ve abdominal laparoskopik cerrahiden sonra bu ilacın yetişkinlerde de iyi tolere edildiği yargısına varılmıştır (67). Tuncer S ve ark.'nın sezaryen operasyonu geçirecek ASA I-II grubu 50 hasta dahil ettikleri çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış ve bütün olgulara standart genel anestezi uygulanmıştır. İlk gruba operasyon sonlanmadan 15 dk önce ve operasyon sonrası 6 saat ara ile 100 cc serum fizyolojik, ikinci gruba ise aynı zaman aralıklarında 1gr iv. parasetamol ilk 24 saat süreyle uygulanmıştır. Cerrahinin sonundaysa olgulara iv HKA cihazı ile tramadol uygulanmıştır. Çalışma sonunda ise tramadol tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiş ve ağrı skorları ve tramadol tüketimi parasetamol grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (68).

Araştırmamıza dahil edilen diğer ilaç tenoksikam ise parenteral olarak kullanılabilen, analjezik ve anti-inflamatuar etki açısından yüksek potansiyele sahip bir NSAID'dir. Ayrıca uzun yarı ömrü ve güvenilirliği nedeniyle günde tek doz kullanım avantajına sahiptir. Tenoksikamın da diğer geleneksel NSAID'lerin çoğu gibi hem siklooksijenaz-1 (COX-1) hem de siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim izoformları üzerinde etkisi vardır.(10) Tenoksikam ile yeterli preemptif analjezi elde etmenin önemli bir adımı; preoperatif analjezi uygulamasının zamanlamasıdır. O'Hanlon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; meme biopsisi yapılacak gününbirlik hastaların ilk grubuna preoperatif 30 dakika önce 20 mg. intravenöz tenoksikam; ikinci grubuna ise indüksiyonda insizyondan 5-10 dakika önce aynı doz tenoksikam uygulanmıştır. Bu çalışmada cerrahi öncesi uygulanan preemptif 20 mg. tenoksikamın indüksiyonda uygulanan benzer dozdan daha iyi analjezi sağladığı bildirilmiştir (70). Arıcı S. ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise elektif total abdominal histerektomi yapılacak 90 olgu randomize edilerek eşit üç gruba ayrılmış ve ilk gruptaki olgulara indüksiyondan 30 dakika önce 1 gr iv parasetamol, ikinci gruptaki olgulara cilt insizyonu kapatılmadan önce 1 gr iv parasetamol, üçüncü gruptaki olgulara indüksiyondan 30 dakika önce ve cilt insizyonu kapatılmadan önce 100 ml iv serum fizyolojik verilerek ameliyat sonrası tüm olgulara morfin ile iv hasta

kontrollü analjezi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda total abdominal histerektomi operasyonu olan olgularda uygulanan preemptif 1 gr iv parasetamolün ameliyat sonrası dönemde etkin bir analjezi sağladığı, diğer iki gruba göre ameliyat sonrası morfin tüketimini ve yan etkileri azaltarak, hasta memnuniyetini arttırdığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamız da gününbirlik operatif histeroskopi olgularında preemptif uygulanan parasetamol ve tenoksikamın post-operatif analjezik etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasını hedeflemiştir.

Yapılan çalışma sonrasında hasta grupları arasında demografik veriler, ortalama operasyon süreleri ve terapötik histeroskopi endikasyonları dağılımında anlamlı farka rastlanmamıştır. Genel anestezi indüksiyonun hemen öncesinde ve sonrasında non-invaziv metodlarla kayıt altına alınan sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arteriyal basınçlar, SpO2 düzeyi ve kalp atım hızını içeren hemodinamik veriler de iki hasta grubunda benzer bulunmuştur. Çalışma da karşılaştırılan her iki ilacın da olumsuz hemodinamik etkileri bulunmamaktadır.

Yapılan veritabanı taramalarında operatif histeroskopi vakalarında tenoksikam kullanılan herhangi bir çalışma saptanmadı. Bununla birlikte farklı uygulamalarda tenoksikam ve parasetamolün etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar mevcuttu. Gunusen I. ve arkadaşlarının elektif abdominal histerektomi sonrası postoperatif ağrılı hastalarda parasetamol ve tenoksikamın analjezik etkinliğini ve yan etkilerini plaseboyla karşılaştırdıkları bir çalışma da ameliyatın sonunda parasetamol 1 gr, tenoksikam 20 mg veya plasebo alan 120 hasta randomize olarak üç gruba ayrılmış ve tüm hastalara ameliyat sonrası HKA ile morfin uygulanmıştır. Çalışma sonucunda tek doz 20 mg tenoksikamın, abdominal histerektomiden sonra parasetamol ve plaseboya kıyasla etkili analjezi sağladığı ve total morfin tüketimini azalttığı bulunmuş ve bulantı haricindeki yan etkilerin benzer nitelikte olduğu görülmüştür (71) .

Cheung LK. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise üçüncü molar dış ameliyatından sonra tenoksikamın ağrı giderme için etkinliğini parasetamol ile karşılaştırmışlar, bir grup hastaya 40 mg tenoksikam, diğer gruba ise 1.000 mg parasetamol verilmiştir. Hem parasetamol ve hem de tenoksikam üçüncü molar dış ameliyatı sonrası analjezik olarak etkin bulunurken tenoksikamın parasetamol ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (73) .

Bu çalışmaların aksine Çakmak A. ve ark.'larının yaptığı bir çalışma septoplasti sonrası ağrı yönetiminde intravenöz parasetamol ve tenoksikamın etkinliği karşılaştırmış ve çalışma sonrasında peroperatif ağrı skorları açısından anlamlı fark bulunmazken, postoperatif dönemde VAS skoru parasetamol grubunda 30. dakika 1, 2. ve 6. saatlerde tenoksikam grubundan istatistiksel olarak anlamlı derece de daha düşük bulunmuştur (69).

Bizim çalışmamızda ise hastaların postoperatif dönemdeki 15. dk, 30. dk 1.saat, 2. saat ve 3. saat verileri karşılaştırıldı. Postoperatif ilk 15. ve 30. dakikalarda tenoksikam grubunun VAS ölçümlerinin parasetamol grubunun aynı dönemlerindeki VAS ölçümlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde daha az olduğu tesbit edildi. Diğer zaman dilimlerinde ise VAS değerleri iki grupta benzer bulundu. Çalışmamızda yapılan değerlendirmeler sonucunda her iki grupta da erken postoperatif dönemde VAS değerlerinin 3'ün üzerinde oluşu erken postoperatif dönemde iki ajanında tek başlarına yeterli analjezik etkinlik sağlayamadıklarını düşündürmektedir. Buna rağmen tenoksikam grubuyla parasetamol grubu arasında total tramadol tüketimleri ve ek analjezi ihtiyacı olan hasta oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirse de rakamsal değerler incelendiğinde tenoksikam grubunda her iki veri için daha düşük değerler kayıt edilmiştir. Ayrıca yeterli analjezik etkinlik açısından değerlendirilirse tenoksikamın erken postoperatif dönemde parasetamole oranla daha etkin olduğu görülmüştür. Bu veriler bize tenoksikamın postoperatif ağrı tedavisi için iyi bir alternatif olabileceğini düşündürdü. Ayrıca inceleme de hiçbir hastanın postoperatif 1. saaten sonra ek analjezi ihtiyacı duymadığı görüldü.

Tenoksikamın dahil olduğu NSAİ ilaç grubunun hemostaz üzerine olan yan etkileri bu ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli komplikasyon olsa da bu çalışmaya dahil edilen hiçbir hasta da kanamaya ait yan etki gelişmediği görüldü. Çalışmalarda tenoksikamın 40 mg ve altındaki dozlarda kullanımının kanama ve cerrahi sızıntıyı arttırma etkisinin düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da tenoksikam dozunun 40 mg ve altında olması, bu yan etkiye rastlanmamasının en önemli nedeni olarak düşünülmektedir. Yüksek dozlarda özellikle de büyük cerrahi girişimlerde kanama ile ilgili yan etki açısından tenoksikam kullanımında dikkatli olunması gerektiği düşüncesindeyiz (4,75).

Hastaların postoperatif kayıtları değerlendirildiğinde tüm zaman dilimlerinde hemodinamik olarak her iki grupta anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Ancak parasetamol ile preemptif analjezisi sağlanan grupta ikinci ve üçüncü saat oksijen saturasyonu değerleri tenoksikam alan gruba göre istatistiksel anlamlı sayılacak şekilde düşük bulundu. Bununla birlikte parasetamol grubunda ortalama oksijen saturasyonuna baktığımızda %96 ve %95 gibi klinik olarak yeterli ve güvenli değerlerde bulunduğunu görüldü. Bu durumun postoperatif ek analjezi ihtiyacı duyan hasta sayısının ve postoperatif opioid kullanımının parasetamol kullanılan grupta daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hiçbir hastada nalokson kullanımı gerektiren bir durum ortaya çıkmadı. Çalışmamızda ciddi hemodinamik sorunlarla karşılaşılmasını hastaların ASA I-II seçilmiş olması, hem preemptif hem postoperatif olarak analjezi sağlanması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

İki ilaç grubu arasında postoperatif 30. dk'da sedasyon düzeyleri parasetamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu durumun ek analjezi ihtiyacının postoperatif 15. dk'da en yüksek oluşu ve her ne kadar istatistiksel olarak benzer kabul edilse de parasetamol grubundaki hastaların postoperatif ek analjezi ihtiyacının daha yüksek olmasına ve gruptaki hastalar için oransal olarak çok daha fazla opioid kullanımına bağlanmıştır. Bulantı skorları açısından hiçbir zaman diliminde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi

Hasta bakımını iyileştirme amaçlı postoperatif üniteye tutulan kayıtlara göre hastaların memnuniyet durumu değerlendirildiğinde postop 3 saatte tenoksikam grubunda parasetamol grubunun aynı dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak ölçüde daha memnun olduğu tesbit edildi. Postoperatif kayıtlara bakıldığında VAS>3 olan her hastanın postoperatif analjezi düzeyinin yetersiz olduğu düşünülerek ek analjezi ihtiyacı karşılanmış olmasına rağmen hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında fark olması özellikle de postoperatif erken dönemde duyulan ağrının yoğunluğunun ifadesi olarak değerlendirilmiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaların operasyon sonrası erken dönem ağrılarını tedavi edebilmek, postoperatif analjezik gereksinimlerini azaltmak, patolojik ağrı gelişimini önlemek veya ağrıya bağlı, morbidite gelişimini önleyerek erken taburcu olmalarını sağlamak için uygulanacak ideal ağrı tedavisi; cerrahi öncesi dönemi, cerrahi dönem ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Preemptif analjezi ile ilgili çalışmalara ait sonuçlar; cerrahinin büyüklüğü, girişim yeri, kullanılan ajanlar ve kullanılma zamanları ile ilgili olabilir. Bu konuda kombine tekniklerin kullanıldığı daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; gününbirlik operatif histeroskopi olgularında preemptif uygulanan tenoksikamın parasetamole kıyasla VAS ölçümlerinde istatistiksel anlam taşıyacak şekilde daha düşük düzeyleri sağlaması, tenoksikam grubunda postoperatif total opioid tüketiminin daha az olması, her ne kadar istatistiksel anlam taşımasa da ek analjezi ihtiyacı olan hasta oranının daha düşük olması ve daha yüksek hasta memnuniyeti düzeylerinin elde edilmesi nedeniyle daha etkin olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Erdine S, Ağrı Sendromları, İstanbul 2003; 3-9
2. Morgan GE, Mikhail M.S. Kronik Ağrı Tedavisi, Klinik Anesteziyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi; 2015
3. Rawal N. Ağrı Tedavisi. In: Erdine S. Ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2002:118-135.
4. Jones RD, Miles W, Prankerd R, Lang C, Chilvers M, Lo SK. Tenoxicam i.v. in major gynaecological surgery--pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. *Anaesth Intensive Care*. 2000 Oct;28(5):491-500. PubMed PMID: 11094663
5. Oral Ö, Kayabaşoğlu F. Histeroskopi Klinik Uygulamalar ve Güncel Yaklaşımlar. First ed. İstanbul Tıp Kitabevi;2010
6. Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık.2003;162, 261-280
7. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrı Ölçümü. In: Kanner R, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p:1-6., p: 26-36.
8. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed:Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p:13-31.
9. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım In: Ağrı. Erdine S. ed.,Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007; s: 37-48.
10. Loeser JD. The current issues in pain management. Roenn JH, Paice JA, Preedor, editors. *Current Diagnosis and Treatment of Pain*. Chicago: Mc Graw Hill, 2006;1-10
11. Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Ağrı. Erdine S, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,2007; s: 19-26.

12. Jones SL. Anatomy of Pain. In: Sinatra RS, Hard AH, Ginsberg B, Preble LM editors. Acute Pain Mechanisms and Management. Mosby Year Book, Boston, 1992; p. 8-28.
13. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. In: Ağrı ve Tedavisi, Yegül L (ed), Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993; s. 1-17
14. D. Bird HA, Hill J, Haw WM, Dixon JS, Harris PA, Wright V. A comparison of faecal blood loss caused by tenoxicam and piroxicam in normal healthy male volunteers. Curr Med Res Opin. 1985;9(8):524-8. PubMed PMID: 3875450.
15. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi. 1. Basım. İstanbul: Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 3-5.
16. Güldoğuş F. Ağrı algılama ve iletimi. OMÜ Tıp Dergisi 2005;22: 5-18
17. Alkaya F, Keçik Y. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi, kronik ağrıda hasta değerlendirilmesi, ağrı ölçüm yöntemleri. Editörler: Özatamer O, Batislam Y, Özgencil GE, Alkaya F. Anestezide Güncel Konular II. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi, 2010:439- 456.
18. Erdine S. Ağrı. (3. Baskı), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 20-48,150168,188-201
19. Oya Özatamer Y.B Anestezide Güncel Konular, İstanbul , Nobel Tıp Kitabevleri,2010;439-4767
20. Önal A. Ağrı. In: Algoloji. Önal A, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.
21. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity.In:Bonica's Management of Pain, Loeser JD ed., Philadelphia, Lippincot Williams&Wilkins, 2001, 26-72.,73_152
22. Aydın O.Nuri. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3: 37-48. (parfare19)
23. https://medicine.academic.ru/134796/Rexed_laminae

24. Katz N, Ferrante FM: Nociception. F.M. Ferrante, T.R. VadeBoncouer (eds), Postoperative pain Management, 1st edition Churchill Livingstone USA, 1993;17 – 67.
25. Hoheisel V, Koch K, Mense S, Functional reorganization in rat dorsal horn during experimental myositis. Pain 1994; 59: 111-8.
26. Aydınlı I. Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz. Rehab. Tıp Derg: 51(Özel ek); B8-B13,2005
27. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 1501-1523,1581-1607,1775-1809
28. L. Y.T. Pain Management, Philadelphia, Saunders Elsevier, Vol Dynamics of the Pain Processing system.
29. Willis W.D. and K.N. Westlund. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain, J Clin Neurophysiol, 1997; 14(1): 2-31.
30. Keçik Y. Temel Anestezi, Ankara, Güneş Kitabevi, 2012; 115-117, 1005-1022.
31. Kayhan Z. Klinik Anestezi. (3. Baskı), İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 643-648, 922-959
32. Kelly D.J., M. Ahmad, and S.J. Brull. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, Canadian journal of anaesthesia, 2001; 48(10): 1000-1010.
33. Miller R.D. Miller Anestezi. (6. Baskı), izmir, izmir Güven Kitabevi, 2010; 27292762.
34. Yücel A. Hasta kontrollü Analjezi, Ufuk Reklamcılık ve Matbaacılık 1998
35. Uyar M. Akut Ağrı, Ankara, Güneş Kitabevi, Vol. Akut Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi.
36. Azari L., J.T. Santoso, and S.E. Osborne. Optimal pain management in total abdominal hysterectomy, Obstet Gynecol Surv, 2013; 68(3): 215-27.
37. Crile G.W. The Kinetic Theory of Shock and Its Prevention Through Anociassociation (shockless Operation), 1913.

38. Gottschalk A. and D.S. Smith. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia, *Am Fam Physician*, 2001; 63(10): 1979-84.
39. Katz J., B.P. Kavanagh, A.N. Sandler, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain, *Anesthesiology*, 1992; 77(3): 439-46.
40. Møiniche S., H. Kehlet, and J.B. Dahl. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia, *Anesthesiology*, 2002; 96(3): 725-741.
41. Dahl J.B. and S. Moiniche. Pre-emptive analgesia, *Br Med Bull*, 2004; 71: 13-27
42. Woolf C.J. and M.-S. Chong. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization, *Anesthesia & Analgesia*, 1993; 77(2): 362-379.
43. Woolf C.J. and M.W. Salter. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain, *Science*, 2000; 288(5472): 1765-1768.
44. Eroğlu L, Erdine S, Periferik analjezikler, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 490-92.
45. Carlsson KH, Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. *British Journal of Anesthesia* 1988; 32: 313-26.
46. Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* 2003; 63:1-4.
47. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. , Farmakoloji ders notları, 2.Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi,1996:262
48. Insel PA. Analgesic-antipiretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In:Goodman and Gilman,eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, London, McGraw H.9th edition, 1996;617-57

49. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996;28(Suppl.I):53-6
50. Page J, Henry D. Consumption of NSAID's and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000;160:777-84
51. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeut* 2000; 7(2):143-47.
52. Lange MP, Irene JG, Payen-Champenois C, Ansgar SL. IV acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, paracetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth. Analg* 2005;101:90-6
53. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002: 960-92
54. Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997;14(6): 474-81
55. Nilssen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 16-43
56. Alan F. Merry, Craig S. Webster, Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients – a prospective, controlled, double-blind, multicentre study. *Pain* 2004; 104: 313-322
57. Core Data Sheet V2. 03 April 2007
58. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-6
59. Dunn M, Simonson M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 524-9
60. Litta P, Cosmi E, Saccardi C, Esposito C, Rui R, Ambrosini G. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or

- analgesia: advantages and limits. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139(2):210-4
61. Carabias P, Celades-Filella M, Zapardiel I, Alsina-Maqueda A, Genover-Llimona E. Experience and results of office hysteroscopy at a primary hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Jan;34(1):54-6. doi: 10.3109/01443615.2013.782277. PubMed PMID:24359051.
 62. Asgari Z, Razavi M, Hosseini R, Nataj M, Rezaeinejad M, Sepidarkish M. Evaluation of Paracervical Block and IV Sedation for Pain Management during Hysteroscopic Polypectomy: A Randomized Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2017;2017:5309408. doi: 10.1155/2017/5309408. Epub 2017 Jun 6.
 63. Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c1130. doi: 10.1136/bmj.c1130. Review. PubMed PMID: 20332307; PubMed Central PMCID: PMC2844502.
 64. Brix LD, Thillemann TM, Nikolajsen L. Local Anesthesia Combined With Sedation Compared With General Anesthesia for Ambulatory Operative Hysteroscopy: A Randomized Study. *J Perianesth Nurs*. 2016 Aug;31(4):309-16. doi:10.1016/j.jopan.2015.09.009. Epub 2016 Mar 21.
 65. Koçum A, Sener M, Izmirli H, Haydardedeoğlu B, Arıboğan A. [Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study]. *Agri*. 2014;26(1):15-22 doi:10.5505/agri.2014.85047. Turkish. PubMed PMID: 24481579.
 66. Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar;21(1):51-63. Review. PubMed PMID: 17489219.
 67. Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS, Royal MA, Ang RY, Breitmeyer JB, Singla NK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther*. 2010

- Dec;32(14):2348-6 doi:10.1016/j.clinthera.2010.12.011. PubMed PMID: 21353105.
68. Kiliçaslan A, Tuncer S, Yüceaktaş A, Uyar M, Reisli R. [The effects of intravenous paracetamol on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations]. *Agri*. 2010 Jan;22(1):7-12. Turkish. PubMed PMID: 20209409
 69. Çakmak A, Salihoğlu M, Güngör A. A comparison of the effect of intravenous paracetamol and tenoxicam on postoperative pain following septoplasty *Praxis of ORL*. Yıl: 2013 Cilt: 1 Sayı: 1 17-21 doi: 10.5606/kbbu.2013.69885
 70. Deirdre M. O'Hanlon md et al. Timing of pre-emptive tenoxicam is important for postoperative analgesia *Regional Anesthesia and Pain* september 21, 2000
 71. Gunusen I, Karaman S, Acar A, Sargin A, Firat V. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(1):49-52. PubMed PMID: 22675955.
 72. Arici S, Gurbet A, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri*. 2009 Apr;21(2):54-61. PubMed PMID: 19562533.
 73. Cheung LK1, Rodrigo C. Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent*. 1992 Fall;1(4):229-33.
 74. Fotini Danou, MD, DEAA*, Andia Paraskeva, MD* The Analgesic Efficacy of Intravenous Tenoxicam as an Adjunct to Patient-Controlled Analgesia in Total Abdominal Hysterectomy (*Anesth Analg* 2000; 90: 672–6)
 75. Munro FJ, Young SJ, Broome IJ, Robb HM, Wardall GJ. Intravenous tenoxicam for analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care*. 1998Feb;26(1):56-60. PubMed PMID: 9513669

