

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

**ALT ABDOMEN CERRAHİSİ UYGULANAN**  
**HASTALARDA LORNOKSİKAM VE KETAMİN**  
**İNfüZYONUNUN PREEMPTİF ANALJEZİ ÜZERİNE**  
**ETKİSİ**

**Dr. Figen KARAKUŞ**

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

**ESKİŞEHİR**

**2010**



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

**ALT ABDOMEN CERRAHİSİ UYGULANAN**  
**HASTALARDA LORNOKSİKAM VE KETAMİN**  
**İNFÜZYONUNUN PREEMPTİF ANALJEZİ ÜZERİNE**  
**ETKİSİ**

**Dr. Figen KARAKUŞ**

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

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ**

**ESKİŞEHİR**  
**2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Figen KARAKUŞ'a ait “ Alt abdomen cerrahisi uygulanan hastalarda lornoksikam ve ketamin infüzyonunun preemtif analjezi üzerine etkisi ” adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih:20/10/2010

Jüri Başkanı Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

Üye Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

Üye Doç. Dr. Ayten BİLİR  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

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

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kişiliği, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya , Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Doç. Dr. Ayten BİLİR'e, Yrd. Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Uzm. Dr. Dilek CEYHAN'a ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Karakuş, F. Alt abdomen cerrahisi uygulanan hastalarda lornoksikam ve ketamin infüzyonunun preemptif analjezi üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010 .** Çalışmamızda alt abdomen cerrahisi uygulanan hastalarda lornoksikam ve ketamin infüzyonunun preemptif analjezi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma, Mayıs 2008 – Aralık 2008 tarihleri arasında, genel anestezi altında histerektomi operasyonu geçiren 18 – 60 yaş arasında, ASA I-II, 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele iki gruba ayrıldı: Grup I'e operasyondan 30 dakika önce 8 mg lornoksikam 100 ml serum fizyolojik içerisinde İV infüzyon ile verildi. Anestezi indüksiyonu sonrası 0,25 mg/kg ketamin bolus yapıldı ardından 0,05 mg/kg/saat olacak şekilde infüzyon başlandı ve cilt kapatılana kadar devam edildi. Cilt insizyonundan 15 dakika sonra 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin yapıldı. Grup II'ye operasyondan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Anestezi indüksiyonunu takiben cilt insizyonundan 15 dakika sonra 8 mg lornoksikam 100 ml serum fizyolojik içerisinde İV infüzyon ile verildi. 0,25 mg/kg ketamin bolus yapıldı ardından 0,05 mg/kg/saat olacak şekilde infüzyon açıldı ve cilt kapatıldıktan 20 dakika sonra sonlandırıldı. Ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin yapıldı. Ameliyattan sonra her iki gruba da hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile morfin başlandı. Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu dakika 0. dakika kabul edilip 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2), RSS, VAS, VRS, morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 1, 4, 8 ve 24. saat VAS değerleri, 4 ve 8. saat VRS değerleri ve morfin tüketimi grup I' de anlamlı olarak daha düşük saptanırken, diğer parametreler açısından fark bulunmadı. Sonuç olarak; preoperatif dönemde başlanan lornoksikam ve ketamin infüzyonunun preemptif analjezi üzerine etkisi olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, preemptif analjezi, lornoksikam,

ketamin, morfin

## ABSTRACT

**Karakuş, F. Effect of lornoxicam and ketamin infusion on preemptive analgesia in patients undergoing lower abdominal surgery. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Specialization, Eskişehir, 2010 .** In our study, we aim to investigate the effect of lornoxicam and ketamin infusion on preemptive analgesia in patients undergoing lower abdominal surgery under general anesthesia. This study was conducted between May 2008 – December 2008, on 40 patients of ASA I-II aged 18-60 years who were scheduled for elective hysterectomy operations. Included patients were randomized into two groups: Ist group received 8 mg lornoxicam in 100 ml physiologic saline solution via IV infusion 30 minutes before operation. After anesthetic induction 0,25 mg/kg ketamin bolus was given and then infusion was started as 0,05 mg/kg/hour until skin closure. 15 minutes after skin incision, 100 ml physiologic saline solution was administered. 3 mg morphin IV was given just before extubation. IInd group received 100 ml physiologic saline solution via IV infusion 30 minutes before operation. After anesthetic induction, 15 minutes after skin incision, 8 mg lornoxicam in 100 ml physiologic saline solution via IV infusion was administered. 0,25 mg/kg ketamin bolus was given and then infusion was started as 0,05 mg/kg/hour. 20 minutes after skin closure, infusion was discontinued. 3 mg morphin IV was given just before extubation. After operation both groups received PCA (patient controlled analgesia) with morphin. When Aldrete Discharge Score become 9, the minute was recorded as 0th minute and at the 1st, 4th, 8th, 12th and 24th hours systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), heart rate (HR) and peripheral oxygene saturations (SpO<sub>2</sub>), RSS, VAS, VRS, morphin consumption and side effects were recorded. After evaluations, 1st, 4th, 8th and 24th hour VAS values, 4th and 8th hour VRS values and morphin consumption was found to be significantly lower in group I; whereas there were no differences between other parameters. In conclusion, preoperative lornoxicam and ketamin infusion had effects on preemptive analgesia.

Key Words: Patient Controlled Analgesia, preemptive analgesia, lornoxicam, ketamin, morphin

## 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 Sınıflaması	3
2.3. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	3
2.4. Postoperatif Ağrı İle Görülen Sistemik Değişiklikler	5
2.5. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	7
2.6. Preemptif Analjezi	8
2.7. Tedavi Yöntemleri	13
2.8. Postoperatif Ağrının Kontrolü	14
2.9. Hasta Kontrollü Analjezi Prensibi	15
2.10. Morfin	17
2.11. Lornoksikam	19
2.12. Ketamin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Anti diüretik hormon
AMPA	2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit
Ark.	Arkadaşlar
ASA	American Society of Anesthesiologists
cAMP	Siklik adenzin
CGRP	Calsitonin gene related peptit
CMM	Cross modality matching
COX	Siklooksijenaz
DKB	Diyastolik kan basıncı
GABA	Gama amino butirik asit
GH	Growth hormon
HKA	Hasta kontrollü analjezi
İASP	International Association for the Study of Pain
İM	İntramusküler
İV	İntravenöz
KAH	Kalp atım hızı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAO	Monoaminooksidaz
MPAC	Memorial pain assesment card
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NRS	Numerical rating scale
OKB	Ortalama kan basıncı
PET	Mono fosfat pozitron emisyon tomografi
PPP	Pain perception profile
RSS	Ramsey sedasyon skoru
SKB	Sistolik kan basıncı
SpO <sub>2</sub>	Periferik oksijen saturasyonu
VAS	Visuel Analogue Scala
VRS	Verbal Rating Scala
WDR	Wide-dynamic-range

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Visüel Analog Skala	7
2.2. Ketamin ve Fensiklidin Yapısı	22
2.3. Ketaminin Stereoisomer Formülleri	22
4.1. Postoperatif SKB değerleri	34
4.2. Postoperatif DKB değerleri	35
4.3. Postoperatif OKB değerleri	36
4.4. Postoperatif KAH değerleri	37

## TABLOLAR

	Sayfa
4.1. Demografik veriler	28
4.2. Anestezi ve operasyon süresi, ketamin tüketimi	28
4.3. Operasyon odasındaki SKB değerleri	29
4.4. Operasyon odasındaki DKB değerleri	30
4.5. Operasyon odasındaki OKB değerleri	31
4.6. Operasyon odasındaki KAH değerleri	32
4.7. Operasyon odasındaki SpO2 değerleri	33
4.8. Derlenme ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri	33
4.9. Postoperatif SKB değerleri	34
4.10. Postoperatif DKB değerleri	35
4.11. Postoperatif OKB değerleri	36
4.12. Postoperatif KAH değerleri	37
4.13. Postoperatif VAS değerlerinin karşılaştırılması	38
4.14. Postoperatif VRS değerlerinin karşılaştırılması	39
4.15. Postoperatif morfin tüketiminin karşılaştırılması	40
4.16. Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası değerlerinin karşılaştırılması	40
4.17. Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılım	41
4.18. Postoperatif bulantı şiddetinin karşılaştırılması	41

## 1. GİRİŞ

Ağrı; cerrahinin beklenen bir sonucudur. Postoperatif ağrı, hastaların taburcu edilmelerini engelleyecek derecede normal aktivitelerini, fizyolojik kapasitelerini ve yaşamlarını sınırlar. Akut ağrının en sık görülen 3 formu postoperatif, posttravmatik ve obstetrik ağrıdır. Tedavi edilmeyen akut postoperatif ağrı kronik ağrıya dönüşebileceği için önemlidir (1).

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar ameliyat sonrasında hastaların %30-75 oranında akut ya da şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (2).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir (3).

Postoperatif ağrı tedavisinde yeni bir yaklaşım; oluşan ağrıyı tedavi etmeye çalışmak yanında, oluşacağını bildiğimiz ağrının önceden önlenmeye çalışılması "Preemptif Analjezi"dir. Preemptif analjezi; önceden verilen opioidler ile dorsal boynuzun uyarılabilirliğinin azaltılması, NSAİİ ile dokuda prostaglandin sentezinin azaltılması, siklooksijenaz enzim inhibisyonunun sağlanması, cerrahi işlemlerin santral duyarlılaştırma etkilerinin yine girişim öncesi kullanılan analjeziklerle önlenmeye çalışılmasıdır (4).

Preemptif analjezi uygulamasında hangi yolun ve hangi ajanın seçilmesinin daha uygun olacağı konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin, ağrılı uyarının arka boynuz hücrelerinin alışılmış cevabını değiştirmeksizin santral hipersensitizasyonu önlediği gösterilmiştir. Bu araştırmalar NMDA reseptör antagonistlerinin preemptif analjezide kullanılabilmesi görüşünü gündeme getirmiştir (5).

İntravenöz opioidler veya ketamin insizyon öncesi verilirse, cerrahi sonrası günler boyunca yara hiperaljezisinde azalmalara yol açabilir (6). Antiinflamatuvar ilaçlar periferde inflamatuvar cevabı azaltarak perioperatif ağrı tedavisinde önemli rol oynarlar. Böylelikle periferik nosiseptörlerin sensitizasyonunu azaltırlar. Bu sayede santral sensitizasyonu azaltmakta da faydalı olabilirler (7,8).

En son geliştirilen yöntemlerden birisi de HKA (hasta kontrollü analjezi) uygulamalarıdır. Bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler HKA gelişmesine olanak tanımıştır. Hastalar bir düğmeye basarak ayarlanmış dozdaki ilacı, uygun olan kullanım yolundan ihtiyaçlarına göre kendi kendilerine uygulayabilirler. İnfüzyon pompasındaki spesifik doz, dozlar arasındaki minimum aralık, maksimum doz doktor tarafından ayarlanır (9).

Şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada ya sadece santral sensitizasyon ya da sadece periferik sensitizasyon engellenmeye çalışılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Başarılı bir preemtif analjezi hem periferik, hem de santral sensitizasyonun önlenmesi ile mümkün olabilir. Bu nedenle çalışmamızda hem santral hem de periferik sensitizasyonun önlenmesi hedeflenmiş ve alt abdomen cerrahisi uygulanan hastalarda bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ve bir NSAİİ olan lornoksikam infüzyonunun preemtif analjezi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na (IASP: International Association for the Study of Pain) göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir. Bu tanımlamada ağrının objektif, subjektif, emosyonel ve psikolojik yönlerinin bir araya getirildiği belirgindir. Ağrı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide de değişik zamanlarda değişebilmektedir (10,11).

### 2.2. Ağrının Sınıflaması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı; fizyolojisi (kliniği), süresi (akut veya kronik), kaynaklandığı bölge (somatik, visseral, sempatik) ve mekanizmalarına göre sınıflandırmak mümkündür (2).

### 2.3. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrılı uyaranların periferden serebral kortekse iletimi nöron yollarıyla olmaktadır. Primer afferent nöronlar arka kök ganglionlarında lokalizedir Aksonları iki dala ayrılır, bir ucu innerve ettiği periferik dokulara giderken diğer ucu spinal kordun arka köküne gider (12).

Ağrı sinyallerinin taşınmasında ilk basamak olan A delta ve C lifleri spinal kordun arka boynuzunda sonlanmakta ve gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (13,14). Bunların aksonları orta hattı çaprazlayarak kontralateral spinotalamik traktus ile talamusa çıkmaktadır. İkinci sıra nöronlar talamik nukleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bunların uzantıları internal kapsül ve corona radiatadan geçerek serebral korteksin postsentral girusuna projekte olur (12) .

Cilt ve diğer organlarda yalnızca ağrılı stimüsları algılayan spesifik reseptörlere nosiseptör denir. Nosiseptörler, myelinli A-delta ve myelinsiz C liflerinin distal uzantıları olup çıplak ve serbest sinir uçlarında yer alırlar ve yüksek şiddetteki mekanik, termal ve kimyasal stimüslara karşı hassastırlar (11).

Nosiseptif ağrı doku hasarını saptama, lokalize etme ve sınırlamaya yarar (15).

Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:

1-Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması

2-Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi

3-Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu

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

A delta lifleri miyelinli olup uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptörler, hem mekanik hem de ısı uyarısına hassas ise mekonotermal nosiseptörler olarak adlandırılırlar. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu ile oluşan afferent sinyaller A delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülüp, keskin iyi lokalize edilebilen ağrıya neden olurlar. Periferik sinirlerdeki primer afferentlerin 3/4'ünü myelinsiz C lifleri oluşturur, uçları polimodal nosiseptör adını alır. Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur ve impulsları 0,5-2 m/sn gibi çok yavaş iletilir. Daha yaygın donuk bir ağrı ve hiperestezi meydana gelir (16).

Transdüksiyonun başlaması ve idamesinde; nosiseptörlerin direkt aktivasyonu, giderek artan nosiseptif aktivite ile nosiseptörlerin sensitizasyonu ve allojenik maddelerin plazmadan damar dışına sızması rol oynar. İnflamatuvar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak substans-P, nörokinin-A, CGRP (calsitonin gene related peptid) salgılanmasına yol açar. Bu peptitlerin salgılanması sensoryel ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılamasına yol açar. Hücre yıkımı sonucu bradikinin, prostaglandin, potasyum ve serotonin gibi kimyasal maddeler salınır. Bu maddeler hem nosiseptör duyarlılığını arttırmakta hem de vazodilatasyona neden olarak daha fazla allojenik maddenin birikimine neden olmaktadır (primer hiperaleji). Duyarlı hale gelen nosiseptörler çevre dokuya substans-P, nörokinin-A ve CGRP gibi taşıkininler salgılayarak ödem ve enflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (sekonder hiperaleji) (13,14).

Arka boynuzda, ağrı sinyallerini iletmede görevli nörotransmitterler glutamat, substans-P, nörokinin-A, CGRP bulunur. Bunlar özellikle C lifleri aktivasyonu ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun depolarizasyona yol açarlar. Arka boynuza gelen uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirmekte ve uyarıların etkisini azaltmaya çalışmaktadır. Opioid, GABA; alfa adrenoreseptör ve glisin reseptörleri ile ağrılı uyarılar modülasyona uğramaktadırlar (16).

İnsan ve diğer memelilerde spinotalamik, spinoretiküler ve spinomesencephalik traktusları içeren anterolateral kadran, vücuttan beyine nosiseptif duyuyu ileten primer yollardır. Spinotalamik traktus ile talamusa, spinoretiküler yol aracılığı ile bulbus ve ponsa, spinomesencephalik yol ile mesencephalonu ulaşmaktadır (16).

Talamik bölgede üçüncü nöronlarla sinaps yapan ağrı lifleri en son olarak korteksin postsantral girusuna ulaşmaktadır. Nöroaksisin çeşitli seviyelerinde ağrı iletimi üzerinde çeşitli inhibitör etkilerin olduğu bilinmektedir. Bu inhibitör etkiler hipotalamus, lokus serelous, periakvaduktal gri madde gibi supraspinal yapılardan kaynaklanmaktadır. İnön kontrol sistemi içinde serotonin, GABA, asetil kolin ve noradrenalin, nörotransmitter görevi görmektedir (16).

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren bir akut ağrı şeklidir (3). Cerrahi yaralanma sonrası sistemik ve lokal faktörlerin salınması hipotalamus tarafından düzenlenen metabolik ve endokrin cevabın aktivasyonu ile sonuçlanır. Kontrol edilmemiş postoperatif ağrının potansiyel etkileri; postoperatif periyotta iyileşmede yavaşlama, morbiditede artma, normal pulmoner fonksiyonlarda bozulma, hareket kısıtlılığı ve bununla ilişkili tromboembolik komplikasyonlar, bulantı, kusma, katekolamin yanıtının artmasına bağlı sistemik vasküler dirençte, kardiyak işte ve myokard oksijen tüketiminde artmadır (16).

## **2.4. Postoperatif Ağrı İle Görülen Sistemik Değişiklikler**

### **2.4.1. Solunumsal Etkiler**

Özellikle üst abdomen ve toraks cerrahisi sonrasında oluşan ağrı, solunumun fizyolojik işlevini kısıtlar. Buna bağlı olarak solunum idamesi dışında diğer solunum



kaslarının da aktif olarak rol aldığı öksürme işlevinin ağrıya neden olması, bronşial sekresyonların birikmesine, akciğer enfeksiyonuna, solunum yetmezliği ve hipoksemiye neden olabilir. Ağrıya bağlı gelişen bu etkiler; tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve vital kapasitede azalma meydana getirir. Sonuçta atelektazi, intrapulmoner şantlaşma ve hipoventilasyon görülür (10,17).

#### **2.4.2. Kardiyovasküler Etkiler**

Sempatik nöronların uyarılması taşikardi, atım volümü, kardiyak iş ve myokardiyal oksijen tüketiminin artması ile sonuçlanmaktadır. Bunların sonucunda myokardiyal iskemi ve infarktüs riski artmaktadır. Fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonundaki artma derin ven trombozu riskini artırır. Uygun postoperatif analjezi teknikleri sempatik aktivasyonu azaltarak bu riskleri azaltabilir (10,17).

#### **2.4.3. Gastrointestinal ve Üriner Etkiler**

Artmış sempatik aktivite sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır. İleus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir (18).

#### **2.4.4. Nöroendokrin ve Metabolik Etkiler**

Doku hasarını takip eden nöroendokrin cevap immünolojik ve hücre içi biyokimyasal sinyallere bağlıdır. En etkili nöroendokrin cevap hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ve sempatoadrenal etkileşime bağlıdır. Hipotalamik stimülasyona bağlı katekolaminler ve kortizol, ACTH, ADH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin II gibi katabolik hormonların salınımı artarken insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Sonuçta negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Ayrıca sodyum ve su retansiyonu oluşur ve ekstrasellüler alanda sekonder genişleme görülür (18,19).

#### **2.4.5. Psikolojik Etkiler**

Hastanede yatan hastada postoperatif ağrı, endişe ve anksiyetenin esas kaynağıdır. Uzamış ve umduğu tedaviyi bulamayan hastalar daha öfkeli ve kızgın

olurlar, hekim ve hemşirelerle tartışırlar. Bazen bu sorunlara uykusuzluk da eklenir. Problemlerin çözümlü için farmakolojik veya psikolojik destek gerekebilir (10,17).

## 2.5. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Ancak bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Tip 1 ölçümler objektif izleme dayanan yöntemlerdir ve üç grupta incelenir;

1- Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme gibi fizyolojik yöntemlerdir.

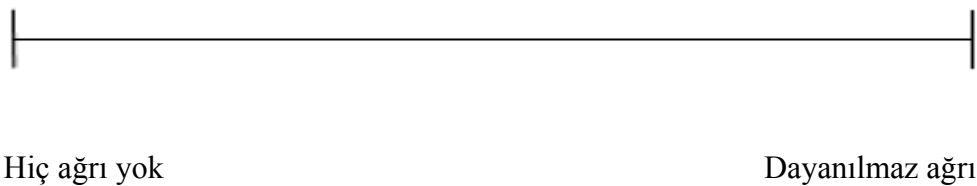
2- Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi) gibi nörofarmakolojik yöntemlerdir.

3- Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET) gibi nörolojik yöntemlerdir.

Tip 2 ölçümler, ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak kullanılan ağrı skalalarıdır (20). Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı şekilde sınıflandırılır.

### 2.5.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

A. Görsel analog skala (visual analogue scale – VAS): Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır.



Şekil 2.1.Görsel Analog Skala

B. Sözel ağrı skalası (verbal rating scale-VRS): Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır.

C. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS): Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 ya da 100) düzeyine varır.

D. Dermatomal ağrı çizimi

### **2.5.2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

A. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire-MPQ): Ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir. Üç tip ölçü; ağrı şiddeti, ağrı tanımı için seçilen kelime, ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınır.

B. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ): McGill ağrı anketine kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

C. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC): VAS'ın daha detaylısıdır, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

D. Ağrı algılama profili (pain perception profile-PPP)

E. Karşıt yöntem karşılaştırması (cross modality matching-CMM) (21).

### **2.6. Preemptif Analjezi**

Yirminci yüzyıl başında Crile, genel anesteziye ek olarak uygulanan reyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde neden olacağı değişikliklere bağlı olarak çıkabilecek intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyeceğini bildirmiştir. Buna göre, cerrahi insizyon öncesi ağrı iletisi kesilirse, postoperatif morbidite ve ayrıca postoperatif ağrının yoğunluk ve süresi azalmaktadır. Bu görüş, ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları ile desteklenebilmiştir ve cerrahi stresin afferent iletide değişiklikler meydana getirdiği ve bu değişikliklerin postoperatif ağrıyı arttıracığı görülmüştür (22).

Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi, afferent iletideki bu değişikliklerin ortaya çıkmasını engellemektedir. Bu bulgular, preemptif analjezi adı verilen nosyonun doğmasına yol açmıştır. Preemptif analjezi, Woolf tarafından sözü geçen hayvan deneyi sonuçlarının bildirildiği 1983 yılından beri, çok tartışılan konulardan biri olmuştur. Gerçekten de, pek çok klinik çalışma, deneysel çalışmaların aksine, preemptif analjezi ile ilgili olumsuz sonuçlar bildirmektedir (23).

Periferik doku hasarı, sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir. Bunlar:

a. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent nosiseptif terminallerin eşğinde

düşmeye yol açar.

b. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarak da adlandırılmaktadır.

Preemptif analjezi cerrahi işlemde önce başlanılan bir tedavidir ve bütün ameliyat boyunca işlevseldir; böylece ameliyat nedeniyle uyarılmış olan nosiseptif iletimin fizyolojik sonuçlarını azaltır. Nosiseptif yollar üzerindeki bu koruyucu etki sayesinde, preemptif analjezinin, cerrahi sonrasında verilen geleneksel analjezik tedavilere göre daha efektif olma potansiyeli vardır. Bunlara ek olarak, postoperatif dönemdeki ağrı azaltılabilir ve kronik ağrı gelişimi önlenir (24).

İnsan vücuduna olan ağrılı veya yaralayıcı uyarılar ortak olarak nosiseptör denilen periferik sinirlerin (primer afferent nöronların) serbest uçları tarafından saptanır. Nosiseptörlerin periferik uçları transduser olarak görev yaparlar; uyarılan bölgedeki kimyasal, mekanik, termal enerjiyi elektriksel enerjiye dönüştürür, bu elektriksel aktivite daha sonra santral sinir sisteminin dorsal boynuzu yoluyla iletilir.

Nosiseptörler; farklı dokulardaki lokalizasyonlarına ve farklı uyarılara cevaplarına göre değişik alt gruplara ayrılırlar. Genel olarak, myelinli A-delta nosiseptörleri mekanik ve termal yaralanmayı saptamak için özelleşmiştir, hızlı keskin ağrı cevabını, “ilk ağrı” olarak tanımlanan iletiyi tetikler.

Myelinsiz C nosiseptörleri kuvvetli mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılara yanıt verirler; “ikinci ağrı” denilen daha geç ortaya çıkan yanıcı ağrı yanıtına sebep olurlar (25).

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 sensoriyel nöronların aşırı uyarılması, myelinsiz C liflerinin tekrarlayan uyarılara orantılı olmayan bir yanıt vermesine yol açar (23).

Dorsal boynuzda, ağrı sinyalleri nosiseptörlerden sekonder nosiseptif nöronlara iletilir. Dorsal boynuz nöronlarından nosiseptif-spesifik nöronlar sadece A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıt verir, bunun yanında geniş-dinamik-aralık (WDR-wide-dynamic-range) nöronları hem A-beta liflerindeki nosiseptif olmayan (örneğin dokunma) sinyallere hem de A-delta ve C liflerinden

gelen ağrı sinyallerine yanıt verir. Dorsal boynuzdaki nosiseptif sinyallerin iletimiyle ilgili eksitatör amino asitler, aspartat ve glutamat, ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) ve 2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit (AMPA) reseptörlerine etki eden Substance-P gibi çeşitli maddeler vardır (25).

WDR nöronları deri, subkutan doku, kas ve iç organlardan gelen primer afferentlerden karışık uyarıları alırlar. Bu nöronların aktivitesi nosiseptif olan veya olmayan periferik sinir liflerinden, lokal devreli eksitatör ve inhibitör nöronlardan, supraspinal bölgelerden gelen inisiyatif tarzda sinyallerin bir karışımı olarak belirlenmektedir (25).

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 inflamatuvar yanıt oluşur. Bu mediyatörler 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 normalde dorsal boynuzdaki nosiseptif-spesifik nöronlar ve WDR nöronları tarafından gerçekleştirilir, bu 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 (25).

Özet olarak, doku hasarı ile ilişkili ağrı somatosensoriyel sistemde uzun süreli modülasyona yol açar, hem periferik hem de santral ağrı yollarında artmış uyarılabilirlik görülür (26). Deneysel kanıtlar göstermektedir ki; ağrılı uyarının sebep olduğu nörofizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşuktan sonra tedaviye başlamaktaansa böyle değişimleri öngörmek (“pre-empt”) yani oluşmadan önlemek mümkündür ve dahası tercih edilmelidir. Buna uygun olarak, postoperatif ağrıyı önlemek tedavi etmekten daha etkili olabilir (24).

### 2.6.1. Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar

a. Lokal Anestezikler: İmpulsların afferent bloğu, preemptif analjezi konseptine uygun olarak görülmektedir. Burada önemli olan, santral sensitizasyon öncesi bloğun oturması ve postoperatif periyoda kadar uzanabilmesidir (23).

b. NSAİİ: Primer etkileri, periferik sensitizasyonu önlemek veya azaltmaktır. NSAİİ uygulaması ile, periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının önlenmesi veya inaktivasyonu amaçlanmaktadır (27). Prostaglandinler tarafından sağlanan bu sensitizasyonun önlenmesinin yanı sıra, NSAİİ'lerin membran stabilize edici etkileri de, yine prostaglandin inhibisyonuna bağlanmaktadır. Santral nöronal dokuların da prostaglandin sentezledikleri ve spinal uygulanan NSAİİ'lerin hiperaljeziyi önledikleri bilinmekle birlikte, sistemik NSAİİ uygulamasında sağlanan analjezinin ne ölçüde santral mekanizmalar üzerinden olduğu bilinmemektedir (28).

c. COX-2 İnhibitörleri: Klasik NSAİİ'lerin başta trombosit agregasyonu olmak üzere, gastrointestinal sistemi de ilgilendiren çeşitli istenmeyen etkileri nedeniyle, perioperatif ve özellikle de preoperatif uygulamalarında önemli kısıtlamalar ile karşılaşılması, bu ilaçların preemptif analjezi amaçlı kullanımını sınırlamaktadır. COX-2 enzimi ise, indüklenen bir enzimdir ve ağrı, inflamasyon ve ateş gibi bulguların en önemli mediatörlerinden biridir (29). Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar (coxibler), COX-1 ve COX-2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ'lerin istenmeyen sistemik etkilerini göstermedikleri için, preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilirler. Trombosit agregasyonu ve gastrik mukoza üzerine etkileri minimal iken, ağrı ve inflamasyon üzerinde major etkileri olduğu gösterilmiştir (30). Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde, coxiblerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri bildirilmiştir (31).

d. Opioidler: Spinal kordda afferent iletinin modülasyonu ya nörotransmitter salınımını azaltarak, ya postsinaptik reseptörleri bloke ederek ya da inhibitör yolları aktive ederek sağlanabilir. Opioid reseptörlerinin buradaki anahtar rolü bilinmektedir: Spinal opioid sistemlerinin farklı şartlar altında güçlendirilebildiği veya baskılanabildiği gösterilmiştir (32). Supraspinal opioid enjeksiyonlarının, naloksona duyarlı analjezi yarattığı bildirilmiştir (33). Bunun dışında, opioidler,

periferik reseptörler aracılığı ile de analjezik etki gösterebilirler, yani opioidler, supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek, hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedirler (23,34).

d. NMDA Reseptör Antagonistleri: Spinal korda yüksek sayıda NMDA reseptörü varlığı gösterilmiştir. Uyarılma mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve uyarılabilmeleri sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir. C lif uyarısı yeterince uzun devam ederse ve frekans ve yoğunluğu yeterince yüksek ise, NMDA reseptörleri aktive olur. Bu aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri, akut ağrıdan daha çok, uzamış inflamatuvar ağrıda, patolojik ağrıda etkilidirler. Dorsal boynuza afferent ileti üzerine etkileri bulunmaz iken, “wind-up” fenomeninin ortaya çıkmasını engelleyerek, güçlenmiş nosiseptif yanıtı normale indirirler (5,23).

e. Diğer İlaçlar: Alfa-2 reseptör agonistlerinin ( klonidin, deksmedetomidin ) hem spinal kord, hem de daha yüksek merkezlerde ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (35). Ayrıca kolesistokinin reseptör antagonistleri; bradikinin, histamin, serotonin antagonistleri ve nitrikoksid sentetaz inhibitörleri ile ilgili de çalışmalar yapılmaktadır (5, 36).

### **2.6.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Arttırabilecek Faktörler**

a. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi

b. Multimodal yaklaşım: Ağrı patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, ağrı oluşumundaki transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon, persepsiyon aşamalarında farklı süreçlerin yaşandığı ve bunun sonucu olarak da farklı ilaçların etkili olduğu görülür. Bu bilginin ışığında farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların kombine edilmesinin, sinerjik bir etki ile hem analjezik ihtiyacını azaltacağı, hem de daha başarılı bir analjezi sağlayacağı düşünülebilir (23).

c. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi: Ameliyatta beklenen ağrılı uyarın yoğunluğu, bu ağrıda doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu gibi faktörlerin ne oranda rol oynadıkları, nosiseptif uyarıların ne kadar süreceği (ameliyatın tipi, süresi, yara iyileşmesi, hastanın karakteri ve ağrı eşiği) gibi faktörler değerlendirilmelidir (36).

d. Hastanın özellikleri: Kişisel farklılıklar, ağrı toleransında rol oynayacaktır.

Ameliyat endikasyonu olan patoloji, beraberinde olan ek patolojiler de preemtif analjezi planlamasında dikkate alınmalıdır (23).

e. Farmakolojik özellikler: Doğru ilaç seçimi gerekliliğinin dışında, bu ilacın hangi yolla (intravenöz, epidural gibi), hangi yöntemle (devamlı infüzyon, intermitant boluslar, hasta kontrollü analjezi gibi) ve hangi dozlarda verileceği de önem taşımaktadır (23).

Preemtif analjezi, sadece bir zamanlama özelliği değildir. Uygun ilaçların, uygun zamanda, uygun doz ve şekilde, uygun süre ile verilmesi gereklidir. Preemtif analjezide amaç, ağrılı uyarana karşı oluşan (oluşacak ) periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek, primer ve sekonder hiperanaljeziyi, alodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır. Santral sensitizasyonun başlama, devam ve yeniden başlama aşamalarını bloke edebilen yöntem ve ilaçların, preemtif analjezide başarılı bir yöntem olabileceği belirtilmektedir (36-38).

## 2.7. Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, ağrıya karşı cevabı artıran anksiyete veya depresyon gibi nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir. Akut ağrı, cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınmalıdır. Uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek, günümüzde artık olasıdır (21).

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal)
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle)
4. Bölgesel sinir blokları (spinal ve epidural blok)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler)



## 6. Bu yöntemlerin kombinasyonu

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap ), biyolojik olarak yararlıdır. Postoperatif devredeki stres cevap ise tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur. Postoperatif ağrının geçirilmesinin, cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı, akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir (21).

## 2.8. Postoperatif Ağrının Kontrolü

Postoperatif ağrı tedavisi ile cerrahlar ve hemşireler yakından ilgilenir. Ancak anestezi uzmanlarının rejyonel ağrı tedavisi tekniklerini uygulayabilmesi, analjezikler konusunda farmakolojik bilgi ve deneyimleri, onların önderliğindeki ekiplerde daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu amaçla anestezi bünyesinde ağrı kontrolünü multidisipliner bir anlayışla çözen ağrı üniteleri oluşturulmuştur.

Postoperatif ağrı genellikle tanısal bir önem göstermez. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısal önem kazanır (39,40).

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

1.Kutanöz komponent: Kutanöz sinirlerin hasarı ve allojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilebilen bir ağrıdır.

2.Derin somatik komponent: Allojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşik düşmesi sonucudur. Fasya, plevra ya da peritonda hasar görmüş sinirlerin katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3.Visseral komponent: Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir (18).

Cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi

olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (41).

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç doğru tedaviye ulaşmaktır. Öncelikle hastanın demografik bilgileri, geçmiş ağrı hikayesi, tedaviler ve genel anamnez değerlendirilmelidir. İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir; hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı, hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı, hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli, ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli, kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir. Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenbilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve inflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler, bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir (cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi). Bu nedenle cerrahi travma öncesi, inflamatuvar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır. Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulanımı ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır (21).

## **2.9. Hasta Kontrollü Analjezi Prensibi**

Ağrılı bir hasta ve analjezik uygulamaya uygun düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde ağrılı uyaran, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte, ortaya çıkan analjezik etki, yan etkiye göre talebini tekrarlamakta ya da

ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşım bu durumun idame edilmesine dayanır. İntravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranasal ya da transkutanöz yollarla uygulanabilir (42).

Hasta kontrollü analjezinin intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü literatürlerce desteklenmektedir. Hasta kontrollü analjezi ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. İntravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Hasta kontrollü analjezi kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. Hasta kontrollü analjezi, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır. Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır (43).

### **2.9.1. İntravenöz HKA'de Temel Değişkenler**

**Yükleme dozu:** Anestezi sonrası bakım ünitesinde titre edilir, ortalama etkin konsantrasyon tespit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi, ortalama etkin ilaç konsantrasyonunun sağlanabilmesi için gereksinilen miktardır.

**Bolus doz:** Optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi, aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur.

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

**İnfüzyon:** Toplam opioid ihtiyacının %50'sinden az olması önerilir, %50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır.

**Saatlik kilit:** Kilitli kalma süreleri, 1 veya 4 saat arasında yapılabilecek maksimum bolus dozların toplamından az olmalıdır, güvenlik sınırı içindedir (43).

### **2.9.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları**

Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek entellektüel kapasiteye sahip olması önemlidir (44).

### **2.9.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları**

Hastanın kabul etmemesi, hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler, aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar, belirgin metabolik bozukluklar (sepsis), şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu, son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalıkları, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi kontrendikasyonlar arasındadır. Bu kontrendikasyonlar mutlak değildir (44).

## **2.10. Morfin**

Morfin; fenantren türevi bir alkaloiddir. HCl tuzu yada sülfat tuzu kullanılır (45).

### **2.10.1. Farmakokinetik Özellikleri**

Morfin % 25 oranında non-iyonize formdadır ve 1/3 'i plazma proteinlerine bağlanır. Santral sinir sistemine penetrasyonu geç olur. Bu nedenle morfinin etkisi geç başlar ve uzun sürer. Morfin yağ dokusunda aşırı miktarda depolanabilir. Ağızdan alındığında barsaktan tam olarak absorbe edilir. Fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede parçalanır. Bu nedenle esas olarak İV, İM, intratekal yada subkutan olarak uygulanır. İM yada subkutan verildiğinde analjezik etkisi 20 dakikada başlar, 4-6 saat devam eder. İV uygulamada etkisi 1-2 dakikada başlar ve kısa sürer. Eğer oral yoldan alınmaya devam ederse ilk geçişte eliminasyon oranı giderek azalır. Burun mukozasından ve solunum yollarından da absorbe olur. Karaciğerde büyük bir kısmı morfin-3-glukuronata dönüşerek inaktive edilir. Bir kısmı morfin-6-glukuronata dönüşür, bu aktif bir metabolittir. Morfinin yarılanma ömrü 2–3,5 saattir. Atılımı, hepatic biyotransformasyonuna (en fazla glukronik asitle konjugasyon, kısmen demetilasyon ve oksidasyon) ve böbreklerden atılımına

bağlıdır. % 5 – 10 kadarı ve metabolitleri feçesle atılır. % 10 kadarı böbrekten değişmeden atılır (46).

### 2.10.2. Farmakolojik Etkileri

Analjezik etki oluşturmada genel anesteziyelere üstündür. Morfin hem spinal (kappa ve delta reseptörleri aracılığı ile) hem de supraspinal ( mü1 reseptörleri aracılığı ile ) düzeyde analjezi oluşturur (45,46). Keskin akut ağrılardan çok kronik künt ağrılara karşı daha etkilidir. Ağrıya karşı mental yanıtları baskılar. Ağrının hastayı rahatsız edici özelliği ortadan kalkmasına rağmen ağrı duyusu tamamen kaybolmuş değildir. Hasta sorulduğunda ağrının yerini gösterebilir (27). Ağrısı olan ya da bağımlı olan hastalara morfin verildiğinde mü reseptörleri ile öfori oluşurken, normal bireylerde kappa ve sigma reseptörleri aracılığı ile disfori yapar.

Morfin mü ve kappa reseptörleri aracılığı ile sedasyon oluşturur. Sedatif etkinin ortaya çıkmasında lokus seruleusun önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Opioidler lokus seruleusun aktivitesini inhibe ederek korku, panik, anksiyete duygularının ortaya çıkmasını engellerler, mental bulanıklık meydana gelir. Çevreye ilgisizlik oluşturur. Bol rüyalı uykuya neden olur. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur aksine konvülsan ilaçlara duyarlılığı artırır. Beyin sapındaki solunum merkezini inhibe ederek solunum depresyonu yapar. Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Karbondioksit birikimi sonucu beyin damarlarında vazodilatasyon, BOS basıncında artış ve asidoz olur.

Safra yolları düz kasını kasıp bilier kolik yapar. Oddi sfinkterinde spazma neden olur. Kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı, kusma yapar. Morfin midenin asit salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. İnce ve kalın barsaklarda tonusu artırır. İtici peristaltik hareketleri inhibe eder. Bunların sonucunda konstipasyon yapar. Mesanede sfinkter ve detrusorları kastiği için miksiyon güçlüğü ve üriner sistem retansiyonu yapar.

Morfin kardiyovasküler sistemde doza bağlı olarak hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, ortostatik hipotansiyon yapar. Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir (46) .

### 2.10.3. Kullanımı

Genel olarak intramuskuler veya subkutan yol tercih edilir. Erişkin dozu ortalama 10 mg'dır. Çocuklara da subkutan 0,1–0,2 mg/kg kullanılır. Erişkinde intravenöz olarak 2,5–20 mg dozunda verilir. Parenteral dozlar 4 saatte bir tekrarlanabilir. Şiddetli ağrılarda 3 mg/kg İV dozda verilebilir. Morfinin oral uygulaması rutin olarak kullanılmaz. Terminal kanser ağrılarında tercih edilir. Morfinin intratekal ve epidural uygulamaları da vardır (46).

### 2.10.4. Kontrendikasyonları

Kafa travmasında solunum depresyonu nedeni ile biriken CO<sub>2</sub> serebral vazodilatasyona neden olur ve kafa içi basıncını artırır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda sonuç fatal olabilir.

Konvülsif hastalık öyküsü olanlar, solunum rezervi düşük olanlarda (KOAHS ve status astmatikus), akciğer fonksiyon bozukluklarında, narkotikler akut solunum yetmezliğine neden olabilirler.

Adrenal yetmezlikte, hipotiroidizmde narkotiklere cevap abartılı bir şekilde ortaya çıkabilir. Karaciğer yetmezliğinde metabolizmaları bozulur ve etkileri artar. Gebelik, MAO inhibitörü ile tedavi sırasında ve ilaç kesildikten iki hafta sonraya kadar, hipovolemi, prostat hipertrofisi olanlarda, safra kanalı ameliyatları ve safra koliğinde, akut kolesistit ve glokomda kontrendikedir (47).

## 2.11. Lornoksikam

Lornoksikam açılımı, 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thieno(2,3)-1,2-tiazine-3 karboksamid-1,1-dioksit'dir (48).

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni nonsteroidal antiinflamatuvar ilacı lornoksikamın, oral ve parenteral formları mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır. Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir.

Analjezik etki nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karakteristiği olan prostoglandinler (PG) üzerine olan etkisinin yanında, endojen dinorfin ve beta endorfin düzeylerinde yükselme yapması ile ilgilidir. Bir siklooksijenaz inhibitörü olarak yüksek potensli olmasına rağmen bileşik 5-lipooksijenazın inhibisyonuna

neden olmaz ve araşidonik asidi bu yolla metabolize ettiği görülmemiştir. Siklooksijenazın bu güçlü inhibisyonu hayvan araştırmalarında kendisini oldukça kuvvetli bir analjezik ve antiinflamatuvar olarak göstermiştir (48).

### **2.11.1. Farmakokinetik Özellikleri**

Lornoksikam, oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir. Emilimi gıda varlığında gecikir ve %20 oranında azalır.

Lornoksikam, diğer oksikam grubu NSAİİ'da olduğu gibi düşük belirgin dağılım hacmiyle (0.2 L/kg) plazma proteinlerine bağlanır (%99). Diğer oksikamların aksine 3–5 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. Sinovyal sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder.

Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir (49-51).

Lornoksikam karaciğerde etkin olmayan 5-hidroksi-lornoksikam metabolitine yüksek oranda metebolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla dışarı atılır. Farmakokinetikleri ileri yaş ve renal bozukluk nedeniyle önemli ölçüde değişmez ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir (52).

### **2.11.2. Farmakodinamik Özellikleri**

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: NSAİİ'ların gastrointestinal yan etkileri orta dereceli dispepsiden, ülserasyon, perforasyon, hemorajiye kadar değişkenlik gösterir. Altta yatan mekanizmalar çok çeşitlidir ve tamamen anlaşılammıştır. Lokal-sistemik, direkt-indirekt etkileri olabilir. Direkt lokal etkileri NSAİİ aracılı lokal prostaglandin üretiminin inhibisyonudur. Buna bağlı olarak gastroduodenal mukozada hasar gelişebilir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan endoskopik çalışmalarda, lornoksikam 16 mg/gün uygulamanın, naproksen 1000 mg/gün uygulamadan daha az gastroduodeal hasara yol açtığı gösterilmiştir (53).

Lornoksikam 8 mg/gün, indometazin 100 mg/güne göre daha az fekal kan kaybına yol açmıştır (54).

Renal sistem üzerine etkileri: Prostaglandinlerin su ve tuz dengesinde önemli rolü vardır. NSAİİ'lerin renal fonksiyonu normal, iyi hidrate hastalarda nefrotoksisite riski azdır. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, böbrek prostaglandinlerinin vazodilatatör etkilerine daha fazla gereksinim olduğundan NSAİİ'lerin indüklediği nefrotoksisite riski artar. Akut ve kronik böbrek yetmezliği, ödem ve elektrolit bozukluğu gibi birçok yan etkileri vardır.

Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda 16 mg/gün lornoksikam 3 hafta süreyle verildikten sonra herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (54).

Hematolojik etkileri: NSAİİ'lar trombosit agregasyonu, agregasyona sekonder hemostaz ve koagülasyon için gerekli olan tromboksan A2 ve prostaglandin endoproteinlerinin oluşumunu inhibe ederler.

### **2.11.3. Tolerabilite**

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı ve kusma) en yaygın görülen istenmeyen yan etkileridir. Bu etkiler NSAİİ'lerin COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflatuar hem de gastroprotektif yararı olan prostaglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (55).

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160 mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (56).

### **2.11.4. Endikasyonları**

Kronik romatizmal hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, eklem dışı romatizmal durumlar, ankilozan spondilit, postoperatif ve travmaya bağlı ağrıların kısa süreli tedavisinde kullanılmaktadır.

Günde 3 kez 4 mg alınan lornoksikamın migren profilaksisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.

Varfarin, oral sülfonilüre, lityum, simetidin, metotreksat, loop veya tiazid diüretigi , digoksin kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (54).



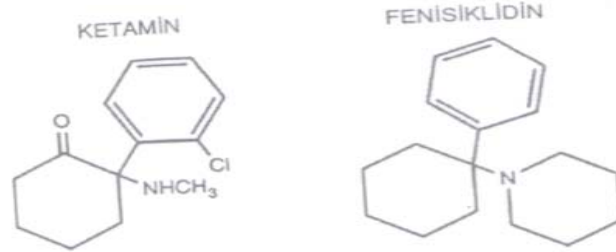
### 2.11.5. Doz ve Kullanım Şekli

Klinik olarak kullanılan en yaygın lornoksikam dozları, artritik koşullar, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için günde 2–3 kez 4 mg veya günde 2 kez 8 mg oraldır. Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg, 8 mg veya 16 mg tek ve tekrar dozlarda oral veya İV yoldan kullanılır (57,58).

### 2.12. Ketamin

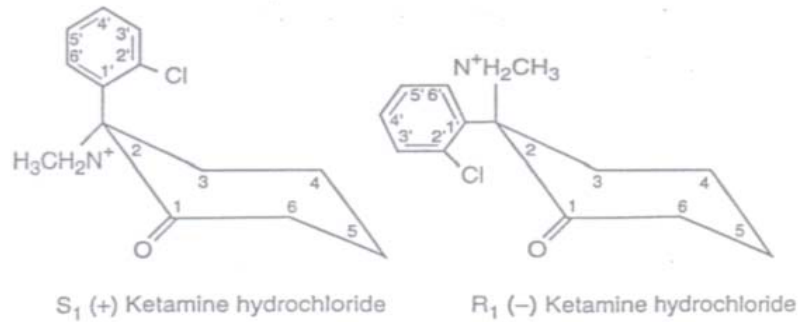
Maddot tarafından sentezlenmiş ve 1958 yılında Greifenstein ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sunulmuştur. Şekil (2.2). 1965 yılında Corsen ve Domino tarafından ilk defa insanda kullanılmıştır. Ketamin 200'e yakın fensiklidin türevi içinden seçilmiştir. 1970 yılında klinik kullanıma girmiştir (59).

Ketamin; moleküler ağırlığı 238 kd olan, kısmen suda çözünebilen pKa değeri 7.5 olan, beyaz tuz oluşturan, berrak, oda ısısında stabil solüsyon halindeki bir bileşiktir (60).



Şekil 2.2. Ketamin ve Fensiklidin Yapısı

S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoisomeri vardır. Şekil (2.3).



Şekil 2.3. Ketaminin Stereoisomer Formülleri

Ketamin santral sinir sisteminde, spinal kordda polisinaptik refleksleri bloke eder. Fonksiyonel olarak talamusu limbik sistemden ‘dissosiyeye’ eder. Beynin bazı nöronları inhibe olurken, diğerleri tonik olarak eksite olur. Hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değildirler (59).

Ketaminin bir N-metil D-aspartat reseptör (bir glutamat reseptör subtipi) antagonisti olduğu gösterilmiştir (61).

Ketaminin yağda erirliği fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zarları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır (60).

Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir. Ana yol, norketamin oluşturan N-demetilasyon’dur. Sonrasında hidroksile olarak hidroksi norketamini oluşturur. Yıkım ürünleri glukoronid ile konjuge edilerek suda erir ve idrarla atılır. Metaboliti norketamin, ketamine oranla düşük aktiviteye sahiptir (59).

Ketaminin intravenöz bolus anestezi dozları 2-2,5 mg/kg, subanestezi dozları 0,25 mg/kg’dır. Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Hızlı dağılım zamanına göre göreceli olarak uzamış yarılanma ömrü 11-16 dakikadır. Yüksek lipid çözünürlüğü dağılım hacminin genişliğinden sorumludur (59).

Vücut klirensi 1,4 lt/dk karaciğer kan akımına eşit olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir (62).

Ketamin santral sinir sistemi üzerinde doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve analjezi sağlar. Anestezi durumu ise dissosiyatif olarak tanımlanır. Kornea, öksürük, yutma reflekslerinin korunmasına rağmen hasta açısından koruyucu olmayabilir (63).

Ketamin uygulanmasını takiben, pupiller hafif-orta dilate olur ve nistagmus meydana gelir. Gözyaşı ve tükürük salgısında artış olur, iskelet kas tonusu artar, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler olur (64).

Ketamin önemli ölçüde postoperatif analjezi sağlar. Merkezi nosiseptif hipersensitizasyonu baskılar. Ayrıca opioid uygulanmasından sonra akut tolerasyonu azaltır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin olarak azaltır (65). Ketamin bazı opioid reseptörlere bağlanarak özellikle mü reseptör aktivitesi sayesinde analjeziye katkıda bulunmaktadır (66).

Serebral sistemde, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Ketamin uyarıcı etkileri nedeniyle, EEG’ de yaygın teta dalgası oluşturur, hipokampus bölgesinde petit-mal nöbetine benzer etki yapar (67).

Ketamin, indüksiyon dozunu takiben geçici olarak solunum sayısında azalma hatta apne yapabilir (59).

Ketamin bronşial düz kasları gevşetir. Reaktif havayolu hastalığı olanlara veya bronkospazm durumunda verildiğinde pulmoner komplians artar. Halotan ile oluşturulan bronkodilatasyon kadar etkilidir. Bronkodilatasyon etkisi ketaminin semptomimetik etkisinden kaynaklanmaktadır. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen astım krizinde kullanılmaktadır (68,69).

Ketamin, diğer anestezi ajanlarından farklı olarak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. İndirekt olarak kardiovasküler etkileri, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanılmaktan kaçınılmalıdır (70,71).

Düşük doz ketamin torasik cerrahi operasyonlarından sonra analjezik olarak kullanılmıştır. NSAİİ’den kaçınmak gerektiğinde ve opioidlerin solunum depresyonu yapıcı etkilerinden uzak durulması gerektiğinde analjezik olarak kullanılacak ajandır (72).

Bebek ve çocuklarda, terapötik, diagnostik işlemler veya tekrarlayan basit cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılır. Boyun ve ekstremitelerde yapılacak girişimler, sık pozisyon değişimi gerektiren, ortostatik hipotansiyon gelişen olgular ve ciddi yanıklı hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (73).

Psikiyatrik bozukluklar, epilepsi, hipertiroidi, anstabil anjina pektoris, intraoküler veya intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır. Üst solunum yollarının duyarlılığı ve sekresyonlarını arttırdığı için, bu bölgenin endoskopik girişimlerinde uygun bir ajan değildir (73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda elektif abdominal histerektomi operasyonu uygulanan, 18-60 yaş arasında, 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Fakültemiz etik kurulunun 16.05.2008 tarih ve 2008 / 245 sayılı kararı ile hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif abdominal histerektomi operasyonu planlanan 18-60 yaş arası, ASA I-II grubu, 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Renal, hepatik, pulmoner , kardiyovasküler sistem problemi, alkol ve opioid bağımlılığı, kronik analjezik kullanımı, allerji hikayesi ve obezitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi. Bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan ve premedikasyon olarak 0.05 mg/kg intramuskuler midazolam uygulanan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı:

Grup I'e ( n=20 ) operasyondan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik içerisinde 8 mg lornoksikam İV infüzyon ile verildi.

Grup II'ye ( n=20 ) operasyondan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi.

Operasyon odasına alınan hastaların EKG, sistolik , diyastolik, ortalama kan basınçları, kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) monitörize edildi. İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası değerleri kayıt edildi.

Grup I'e 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rocuronium bromid ile indüksiyonun ardından 0,25 mg/kg ketamin bolus doz İV olarak verilerek 0,05 mg/kg/saat İV infüzyon başlandı. Anestezi idamesi %1-2 sevofluran ve %50 N2O, %50 O2 karışımı ile sağlandı. Cerrahi insizyon bolus ketamin dozundan 5 dakika sonra başladı. İnsizyondan 15 dakika sonra hastalara 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Ketamin infüzyonu cilt kapatıldıktan sonra sonlandırıldı. İntraoperatif herhangi bir analjezik ajan kullanılmadı.

Grup II'ye induksiyonda 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rocuronium bromid verildi. Anestezi idamesi % 1-2 sevofluran ve % 50 N<sub>2</sub>O, % 50 O<sub>2</sub> karışımı ile sağlandı. Cilt insizyonundan 15 dakika sonra 0,25 mg/kg ketamin bolus doz İV olarak verildi. 0,05 mg/kg/saat dozunda ketamin İV infüzyon ve 100 ml serum fizyolojik içerisinde 8 mg lornoksikam İV infüzyon ile başlandı. Ketamin infüzyonu cilt kapatıldıktan 20 dakika sonra sonlandırıldı. İntraoperatif herhangi bir analjezik ajan kullanılmadı.

Her iki gruba da ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin İV olarak verildi. Anestezi ve cerrahi süreler, ketamin tüketimleri olarak kayıt edildi.

Her iki grupta da postoperatif bakım ünitesine alınan hastalara, Aldrete derlenme skoru 9 olunca, hasta kontrollü analjezi ( HKA ) yöntemi ile morfin infüzyonu başlandı. 100 ml serum fizyolojik içerisine 50 mg morfin koyularak bolus doz 1,5 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılacak doz 10 mg olacak şekilde uygulandı ( Mode 2 ; - / 3 / 10 / 20 / 100 ).

Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu zaman 0. dakika kabul edilip tüm olguların 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde SKB, DKB, OKB, KAH, SpO<sub>2</sub>, VAS, VRS, RSS değerleri, morfin tüketimi ve yan etkiler ( bulantı, kusma, oral sekresyonlarda artış, kötü rüya görme, çift görme, halüsinasyon, ajitasyon ) kayıt edildi. Şiddetli bulantı ve kusma şikayeti olan hastalar 10 mg İV metoklopramid ile tedavi edildi.

### 3.1. Ramsey Sedasyon Skalası

1 = Huzursuz, ajite, tedirgin

2 = Koopere, sakin

3 = Sedatize fakat sesli komutlara uyar

4 = Uyuyor fakat yüksek sesli veya hafif ağırlı uyaranlara yanıt var

5 = Uyuyor, ses veya hafif ağırlı uyarana tembel yanıt

6 = Uyuyor ve uyaranlara yanıtız

### 3.2. Aldrete Derlenme Skorlaması

Aktivite

Bütün ekstremitelerini hareket ettirebiliyor

2

	İki ekstremitte hareketli	1
	Ekstremitte hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Bilinç	Tamamen açık	2
	Verbal uyarılara cevap veriyor	1
	Verbal uyarılara reaksiyon yok	0
Cilt rengi	Normal	2
	Soluk gri, ikterik	1
	Siyanotik	0
Kan basıncı	Normal değerlerden sapma %10 veya daha az	2
	Normal değerlerden sapma %11-20	1
	Normal değerlerden sapma %21 veya daha fazla	0

### 3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirmesi SPSS (Statistic Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım gösteren ve göstermeyen veriler tespit edildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız T testi, normal dağılım göstermeyen nonparametrik veriler için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square testi kullanıldı. Veriler  $\pm$  standart hata olarak verildi ve  $p \leq 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hastaların demografik verileri, anestezi ve operasyon süreleri ile ketamin tüketimleri tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Demografik veriler

	GRUP I (PREEMPTİF)	GRUP II (KONTROL)	p
YAŞ ( yıl )	43.30 ± 8.69	44.45 ± 6.15	0.63
AĞIRLIK ( kg )	69.35 ± 8.12	67.00 ± 6.46	0.32
BOY ( cm )	165.95 ± 8.19	161.70 ± 5.95	0.68

Bulgulara göre olguların demografik verileri olan yaş, ağırlık ve boy açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.2. Anestezi ve operasyon süresi, ketamin tüketimi

	GRUP I (PREEMPTİF)	GRUP II (KONTROL)	p
ANESTEZİ SÜRESİ ( dakika )	98.25 ± 27.54	103.50 ± 31.29	0.58
OPERASYON SÜRESİ ( dakika )	89.50 ± 26.40	94.75 ± 30.97	0.57
KETAMİN TÜKETİMİ ( mg )	23.00 ± 4.19	21.55 ± 2.95	0.21

Gruplar arasında operasyon süresi, anestezi süresi ve kullanılan toplam ketamin miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tüm hastaların operasyon odasında iken alınan induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SKB değerleri tablo 4.3’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Operasyon odasındaki SKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
İNDÜKSİYON ÖNCESİ	131.7 ± 14.1	130.1 ± 11.7	0.7
İNDÜKSİYON SONRASI	110.1 ± 12.0	108.4 ± 12.4	0.7
ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA	135.4 ± 19.9	137.2 ± 24.3	0.8
ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA	115.2 ± 15.7	116.9 ± 13.5	0.7
ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA	110.7 ± 12.9	106.4 ± 13.7	0.3
ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA	113.5 ± 16.2	117.8 ± 17.4	0.4
EKSTÜBASYON SONRASI	128.1 ± 20.8	133.7 ± 19.5	0.4

Operasyon odasında ölçülen SKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Operasyon odasında ölçülen induksiyon öncesi SKB değerlerinin induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SKB değerleri ile grup içerisinde karşılaştırılması yapılmıştır. Grup I ve II’de; induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 5, 30, 60. dakika SKB değerleri, induksiyon öncesi SKB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Entübasyon sonrası 1. dakika ve ekstübasyon sonrası SKB değerleri ile induksiyon öncesi SKB değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tüm hastaların operasyon odasında iken alınan induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SKB değerleri tablo 4.4’ de gösterilmektedir.



Tablo 4.4. Operasyon odasındaki DKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
İNDÜKSİYON ÖNCESİ	75.2 ± 8.8	75.7 ± 10.2	0.9
İNDÜKSİYON SONRASI	66.4 ± 8.6	64.2 ± 12.3	0.5
ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA	80.6 ± 16.1	79.7 ± 19.3	0.9
ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA	68.8 ± 12.1	70.8 ± 12.1	0.6
ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA	66.4 ± 13.8	65.3 ± 10.7	0.8
ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA	66.3 ± 10.9	66.3 ± 10.7	0.2
EKSTÜBASYON SONRASI	74.5 ± 12.6	75.6 ± 11.5	0.8

Operasyon odasında ölçülen DKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Operasyon odasında ölçülen indüksiyon öncesi DKB değerlerinin indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası DKB değerleri ile grup içerisinde karşılaştırılması yapılmıştır. Grup I ve II’de; indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 5, 30. dakika DKB değerleri, indüksiyon öncesi DKB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Entübasyon sonrası 1. dakika ve ekstübasyon sonrası DKB değerleri ile indüksiyon öncesi DKB değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Grup I’ de entübasyon sonrası 60. dakika DKB değeri, indüksiyon öncesi DKB değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0.05$ ), grup II’ de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak iki grup arasında gözlenen bu farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası OKB değerleri tablo 4.5’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Operasyon odasındaki OKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
İNDÜKSİYON ÖNCESİ	94.8 ± 15.2	92.1 ± 12.4	0.6
İNDÜKSİYON SONRASI	78.7 ± 9.2	76.6 ± 12.8	0.6
ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA	102.9 ± 16.1	99.7 ± 21.5	0.6
ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA	86.6 ± 12.6	87.8 ± 12.1	0.8
ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA	86.3 ± 14.9	81.1 ± 11.6	0.2
ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA	86.2 ± 13.3	89.3 ± 13.3	0.5
EKSTÜBASYON SONRASI	91.4 ± 15.9	98.2 ± 14.6	0.2

Operasyon odasında ölçülen OKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Operasyon odasında ölçülen induksiyon öncesi OKB değerlerinin induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası OKB değerleri ile grup içerisinde karşılaştırılması yapılmıştır. Grup I ve II’de; induksiyon öncesi OKB değerleri, induksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 30. dakika OKB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Entübasyon sonrası 1. dakika OKB değerleri, induksiyon öncesi OKB değerlerinden grup I’ de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ), grup II’ de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Entübasyon sonrası 60. dakika OKB değerleri, induksiyon öncesi OKB değerlerinden grup I’ de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0.05$ ), grup II’ de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Entübasyon sonrası 5. dakika ve ekstübasyon sonrası OKB değerleri ise grup I ve II’ de , induksiyon öncesi OKB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). İki grup arasında gözlenen bu farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri tablo 4.6’ da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Operasyon odasındaki KAH değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
İNDÜKSİYON ÖNCESİ	86.9 ± 12.5	85.6 ± 14.9	0.8
İNDÜKSİYON SONRASI	89.4 ± 12.7	84.2 ± 12.2	0.2
ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA	100.6 ± 14.7	98.8 ± 14.6	0.7
ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA	85.8 ± 20.2	85.2 ± 14.2	0.9
ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA	80.9 ± 12.1	74.0 ± 10.6	0.06
ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA	81.1 ± 10.6	75.3 ± 12.4	0.1
EKSTÜBASYON SONRASI	89.3 ± 11.7	83.6 ± 11.0	0.1

Operasyon odasında ölçülen KAH değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Operasyon odasında ölçülen indüksiyon öncesi KAH değerlerinin indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri ile grup içerisinde karşılaştırılması yapılmıştır. Entübasyon sonrası 1. dakika KAH değerleri, indüksiyon öncesi KAH değerlerinden grup I ve II' de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup I ve II' de, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 5. dakika ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri ile indüksiyon öncesi KAH değerleri arasındaki fark ise, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Entübasyon sonrası 30 ve 60. dakika KAH değerlerinin indüksiyon öncesi KAH değerleri ile karşılaştırılmasında ise, grup I' de fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken ( $p>0.05$ ), grup II' de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). İki grup arasında gözlenen bu farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SpO<sub>2</sub> değerleri tablo 4.7' de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Operasyon odasındaki SpO2 değerleri

	GRUP I (Median )	GRUP II ( Median )	p
İNDÜKSİYON ÖNCESİ	98	98	0.3
İNDÜKSİYON SONRASI	100	100	0.3
ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA	100	99	0.4
ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA	99	99	0.4
ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA	99	99	0.7
ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA	99	99	0.7
EKSTÜBASYON SONRASI	99	99	0.8

## Mann-Whitney U Testi

Operasyon odasında ölçülen SpO2 değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Postoperatif dönemde ilk 1 saat ayılma odasında takip edilen tüm hastalara Aldrete derlenme skoru 9 olduğunda morfin ile hazırlanan HKA başlandı. Hastaların Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu ve ilk analjeziğe ihtiyaç duydukları süreler tablo 4.8' de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Derlenme ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri

	GRUP	PERCENTİLES			p
		25	MEDİAN	75	
İLK ANALJEZİK İHTİYAÇ SÜRESİ ( dakika )	I	25	30	40	0.19
	II	20	25	30	
ALDRETE DERLENME SÜRESİ ( dakika )	I	16	20	25	0.66
	II	15	20	25	

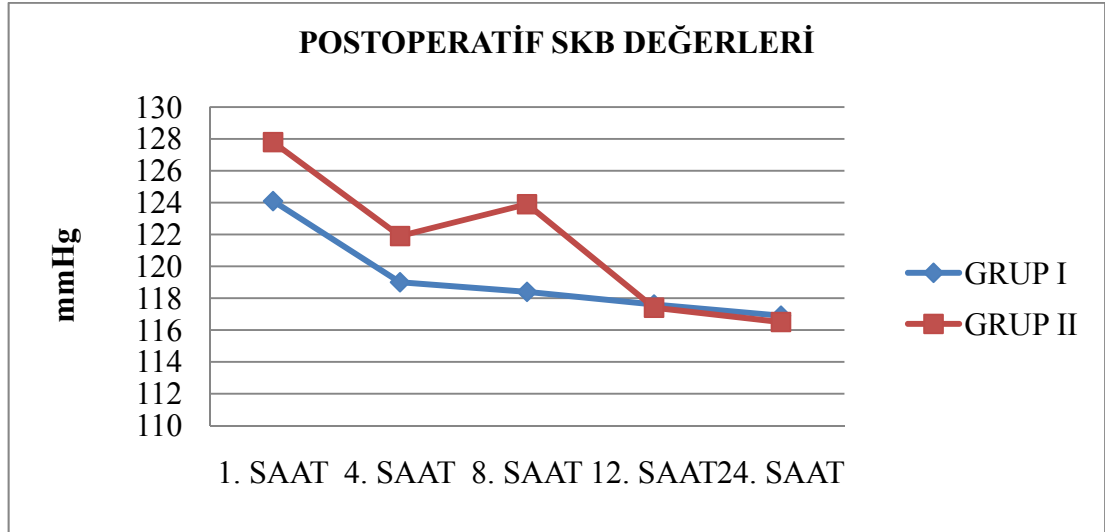
Yapılan değerlendirmelere göre Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu süre ve ilk analjeziğe ihtiyaç duyulan süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen SKB değerleri tablo 4.9' de verilmiştir.

Tablo 4.9. Postoperatif SKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	124.1 ± 17.3	127.8 ± 21.7	0.6
4. SAAT	119.0 ± 16.7	121.9 ± 13.2	0.6
8. SAAT	118.4 ± 12.7	123.9 ± 11.7	0.2
12. SAAT	117.6 ± 14.1	117.4 ± 9.8	0.9
24. SAAT	116.9 ± 9.9	116.5 ± 10.4	0.9

Postoperatif dönemde ölçülen SKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) ( Şekil 4.1 ).



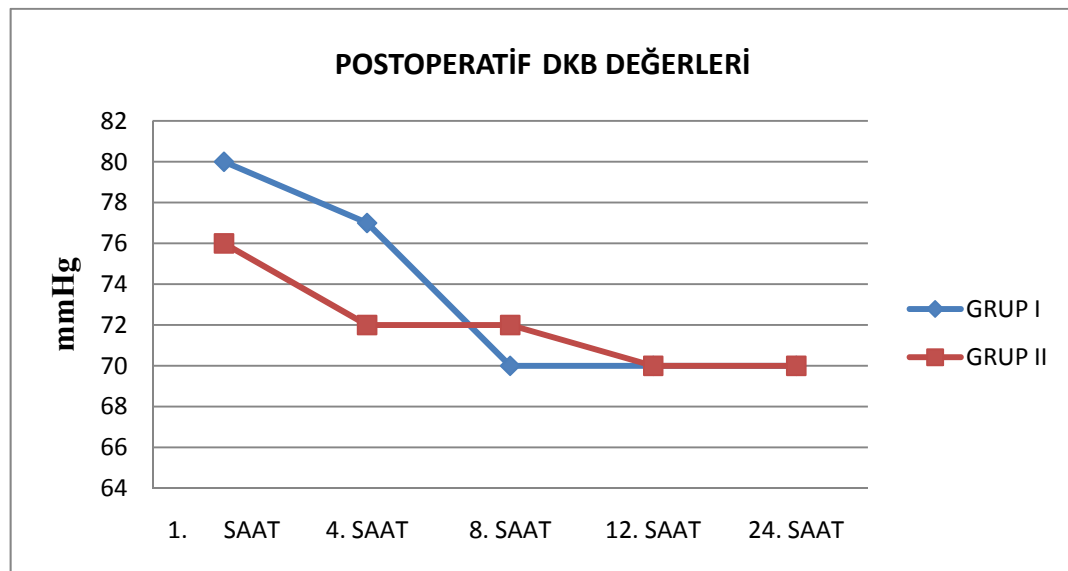
Şekil 4.1. Postoperatif SKB değerleri

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen DKB değerleri tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10. Postoperatif DKB değerleri

		MEDİAN	p
1.SAAT	GRUP I	80	0.6
	GRUP II	76	
4. SAAT	GRUP I	77	0.8
	GRUP II	72	
8. SAAT	GRUP I	70	0.9
	GRUP II	72	
12. SAAT	GRUP I	70	0.8
	GRUP II	70	
24. SAAT	GRUP I	70	0.7
	GRUP II	70	

Postoperatif dönemde ölçülen DKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) ( Şekil 4.2 ).



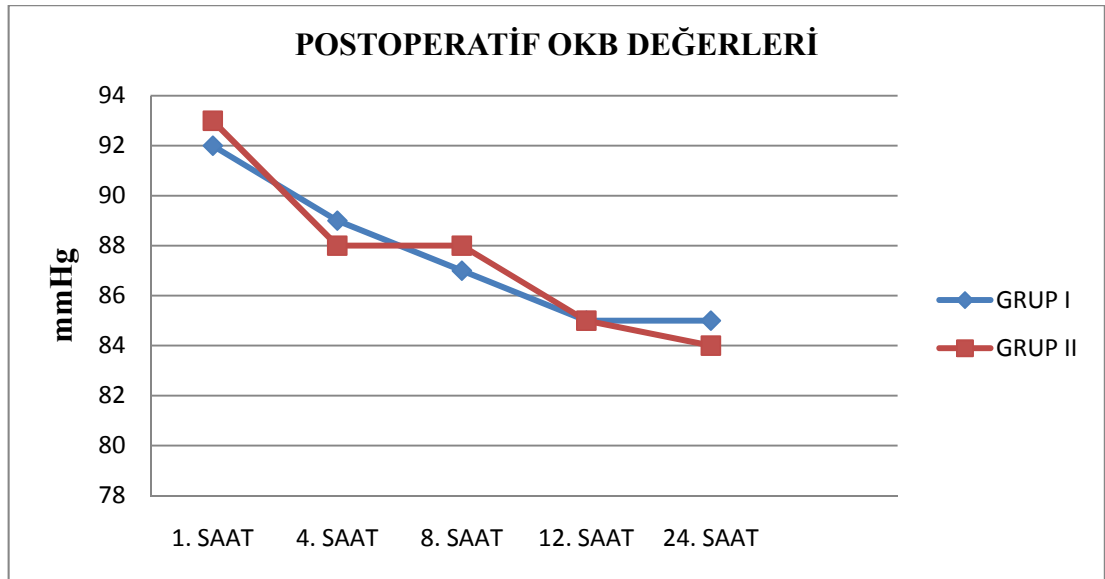
Şekil 4.2. Postoperatif DKB değerleri

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen OKB değerleri tablo 4.11' de verilmiştir.

Tablo 4.11. Postoperatif OKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	92.8 ± 13.5	93.2 ± 17.1	0.9
4. SAAT	89.5 ± 11.8	88.8 ± 8.6	0.8
8. SAAT	87.9 ± 9.8	88.8 ± 8.5	0.8
12. SAAT	85.8 ± 10.3	85.9 ± 9.3	0.9
24. SAAT	85.8 ± 8.3	84.1 ± 9.3	0.6

Postoperatif dönemde ölçülen OKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) ( Şekil 4.3 ).



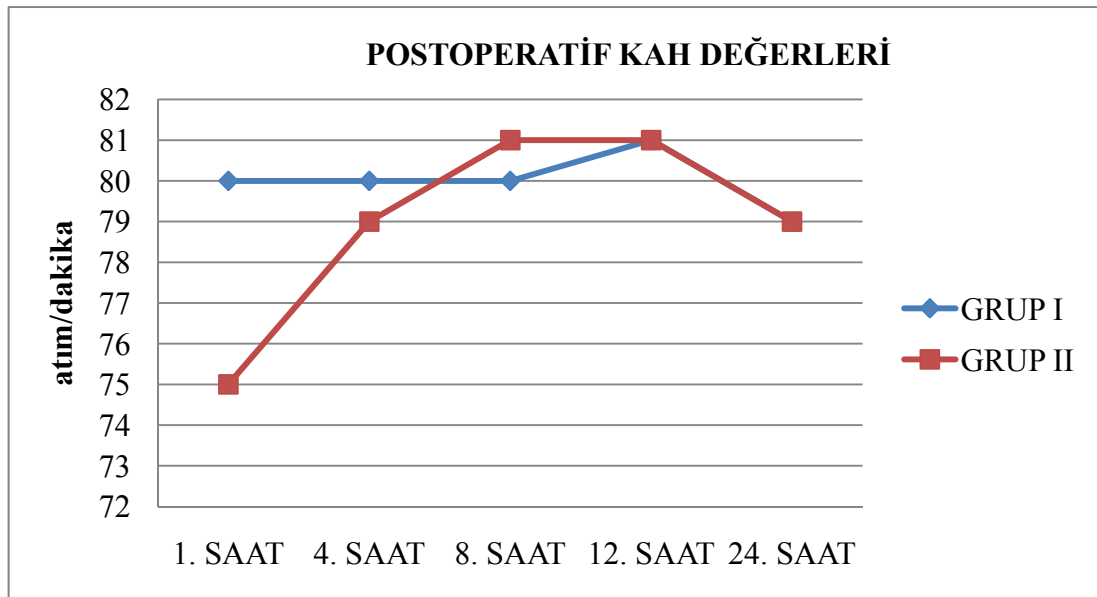
Şekil 4.3. Postoperatif OKB değerleri

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen KAH değerleri tablo 4.12' de verilmiştir.

Tablo 4.12. Postoperatif KAH değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	80.4 ± 9.0	75.3 ± 7.6	0.06
4. SAAT	80.6 ± 10.8	79.0 ± 9.8	0.64
8. SAAT	80.9 ± 8.9	81.8 ± 7.9	0.77
12. SAAT	81.2 ± 9.2	81.1 ± 9.1	0.97
24. SAAT	79.1 ± 6.9	79.0 ± 4.6	0.98

Postoperatif dönemdeki KAH değerleri 1. saatte grup I' de daha yüksek ölçülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Postoperatif 4, 8, 12 ve 24. saatlerdeki KAH karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) ( Şekil 4.4 ).



Şekil 4.4. Postoperatif KAH değerleri

Postoperatif dönemde hastaların ağrıları tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemlerinden VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. VAS değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.13'de verilmiştir.



Tablo 4.13. Postoperatif VAS değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP I ( MEDİAN )	GRUP II ( MEDİAN )	p
1. SAAT	8	9	0.004
4. SAAT	6	7	0.001
8. SAAT	4	6	0.012
12. SAAT	3	3	0.063
24. SAAT	2	3	0.010

Gruplar arasında postoperatif VAS değerleri karşılaştırıldığında 1. ve 4. saatteki VAS değerleri istatistiksel olarak grup I' de grup II' ye göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.01$ ).

Postoperatif 8. ve 24. saatlerdeki VAS değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak grup I' de grup II' ye göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ).

Postoperatif 12. saatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında, grup I ve grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Postoperatif dönemde hastaların ağrıları ayrıca VRS skalası kullanılarak da değerlendirildi. VRS değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Postoperatif VRS değerlerinin karşılaştırılması

SAA T	VRS	GRUP I ( Kişi Sayısı )	GRUP II ( Kişi Sayısı )	TOPLAM ( Kişi Sayısı )	$\chi^2$	p
1.	YOK	0	0	0	4.4	0.106
	HAFİF	1	0	1		
	ORTA	3	0	3		
	ŞİDDETLİ	16	20	36		
4.	YOK	0	0	0	11. 9	0.001
	HAFİF	5	0	5		
	ORTA	13	9	22		
	ŞİDDETLİ	2	11	13		
8.	YOK	0	0	0	6.9	0.027
	HAFİF	11	4	15		
	ORTA	9	13	22		
	ŞİDDETLİ	0	3	3		
12.	YOK	0	0	0	0.6	0.695
	HAFİF	17	15	32		
	ORTA	3	5	8		
	ŞİDDETLİ	0	0	0		
24	YOK	3	2	5	0.2	1.0
	HAFİF	17	18	35		
	ORTA	0	0	0		
	ŞİDDETLİ	0	0	0		

Postoperatif VRS değerlerinin karşılaştırılmasında 1, 12 ve 24. saatlerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). 4. saateki VRS değerleri istatistiksel olarak grup I' de grup II' ye göre ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.01$ ). 8. saateki VRS değerleri istatistiksel olarak grup I' de grup II' ye göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ).

Postoperatif dönemde tüm ölçüm zamanlarındaki morfin tüketiminin karşılaştırılması tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Postoperatif morfin tüketiminin karşılaştırılması

MORFİN TÜKETİMİ ( mg )	GRUP	25	MEDİAN	75	p
1. SAAT	GRUP I	3	3	3	0.013
	GRUP II	3	4,5	4,5	
4. SAAT	GRUP I	6	10	10	0.03
	GRUP II	10	10	10	
8. SAAT	GRUP I	10,875	15	20	0.01
	GRUP II	20	20	20	
12. SAAT	GRUP I	15,375	21	25	0
	GRUP II	27,75	30	30	
24. SAAT	GRUP I	24	30	33,75	0
	GRUP II	45	46	49,75	

Gruplar arasında postoperatif dönemde HKA yöntemiyle kullanılan morfin miktarları (mg olarak) karşılaştırıldığında 1, 4 ve 8. saatlerdeki toplam morfin tüketimi grup I' de grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ). 12 ve 24. saatlerdeki morfin tüketimi ise istatistiksel olarak grup I' de grup II' ye göre çok ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0,001$ ).

Postoperatif dönemde Ramsey sedasyon skalasının karşılaştırılması tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası değerlerinin karşılaştırılması

	RSS	GRUP I ( Kişi Sayısı )	GRUP II ( Kişi Sayısı )	TOPLAM ( Kişi Sayısı )	p
1. SAAT	1	0	3	3	0.11
	2	18	17	35	
	3	2	0	2	
4. SAAT	1	0	1	1	0.2
	2	17	19	36	
	3	3	0	3	
8. SAAT	1	0	0	0	1.0
	2	20	20	20	
	3	0	0	0	
12. SAAT	1	0	0	0	1.0
	2	20	20	20	
	3	0	0	0	
24. SAAT	1	0	0	0	1.0
	2	20	20	20	
	3	0	0	0	

Gruplar arasında postoperatif dönemde Ramsey Sedasyon Skalasında elde edilen puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Postoperatif 24. saatte değerlendirilen yan etkilerin gruplara göre dağılımı tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı

YAN ETKİ	GRUP I ( Kişi Sayısı )	GRUP II ( Kişi Sayısı )	TOPLAM
ÇİFT GÖRME	0	0	0
BULANTI	5	10	15
KUSMA	0	1	1
ORAL SEKRESYON ARTIŞI	0	0	0
KÖTÜ RÜYA	0	0	0
HALÜSİNASYON	0	0	0
AJİTASYON	0	0	0

Postoperatif 24. saatte tüm hastalar yan etkiler açısından sorgulanmış, grup I’ de 5 hastada, grup II’ de 10 hastada bulantı gözlenmiştir. Ayrıca grup II’ de 1 hastada 1 kez kusma saptanmıştır.

Bulantı şiddetinin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 4.18’ de verilmiştir.

Tablo 4.18. Postoperatif bulantı şiddetinin karşılaştırılması

BULANTI	GRUP I (Kişi Sayısı)	GRUP II (Kişi Sayısı)	TOPLAM	$\chi^2$	p
YOK	15	10	25	5.818	0.87
HAFİF	4	7	11		
ORTA	0	3	3		
ŞİDDETLİ	1	0	1		
TOPLAM	20	20	40		

Postoperatif dönemde bulantı şiddetinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Operasyon sırasında oluşan ağrının giderilmesi anesteziistin en önemli görevlerindedir. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastaların rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma ve tedaviyi ekonomik yapma olmalıdır (74).

Ağrılı uyarının iletiminin düzenlenmesinde periferik ve santral yolların öneminin artması preemptif analjezinin de üzerinde önemle durulmasına sebep olmuştur. Ağrının periferik düzenlenmesi, nosiseptörlerde ve bunların nöronlarında olur. Ard arda gelen uyarılar burada hassaslaşmaya sebep olur. Bu hassaslaşma, ağrılı uyarının daha şiddetli algılanmasının yanında, ağrısız uyarılarında ağrılı uyarı gibi algılanmasına sebep olabilir (24).

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de preemptif analjezi uygulamalarıdır. Preemptif analjezi ile ilgili pek çok çalışma yapılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Özyılmaz ve ark. (75)'nin yaptığı bir çalışmada lomber disk cerrahisinde preemptif lornoksikamın analjezik etkinliği araştırılmıştır. Grup-I'e (preemptif grup) induksiyondan hemen önce İV 8 mg lornoksikam, ameliyat sırasında ciltaltı kapatılırken 2 ml serum fizyolojik (SF), Grup-II' ye ( intraoperatif grup) operasyon öncesi 2 ml SF, operasyon bitiminde ciltaltı kapatılırken İV 8 mg lornoksikam verilmiştir. Grup-III' e ( kontrol grubu) operasyon öncesi ve ciltaltı kapatılırken 2 ml SF İV yoldan uygulanmıştır. Postoperatif analjezi, hasta kontrollü İV morfinle sağlanmış ve hastaların ağrı düzeyleri görsel analog skala (VAS) ile belirlenmiştir. Grupların 0, 15, 30, 45, 60. dakika ve 2, 4, 6, 12, 24. saatlerdeki VAS skorları, morfin tüketim miktarları ve 24 saatlik total morfin tüketimi karşılaştırılmıştır. Grup-I'in postoperatif VAS skorları, morfin tüketim miktarları ve 24 saatlik total morfin tüketimi Grup-II ve Grup-III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Grup-II'in VAS skorları geç postoperatif dönemde Grup-III'e göre düşük olmakla birlikte morfin tüketim miktarları ve 24 saatlik total morfin tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada preemptif olarak uygulanmış olan lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiği ve ameliyat sonrası narkotik tüketiminde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu

çalışma sadece periferik sensitizasyonu engelleyerek, preemptif analjezi sağlamayı amaçlamıştır ve lornoksikamın preemptif etkinliği olduğu sonucuna varmıştır.

Trampitsch ve ark. (76)'nın yaptığı çalışmada, 66 jinekolojik operasyon geçiren hastada, lornoksikam preoperatif veya periton kapatılması öncesinde verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Postoperatif dönemde de hastalara her 8 saatte bir 8 mg lornoksikam vermeye devam etmişlerdir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre azalmış ağrı değerleri tespit etmişlerdir. Preoperatif lornoksikam verilen grupta çok az da olsa morfin isteminde azalma tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada da sadece periferik sensitizasyonun engellenmesi hedeflenmiştir.

Tolu ve ark. (77) ise, elektif jinekolojik operasyon geçirecek 48 hastada preemptif lornoksikam uygulamasının postoperatif ağrı tedavisi ve cerrahi stres yanıt üzerine etkilerini araştırmışlar ve bu amaçla Grup I'e operasyondan 1 saat önce plasebo kaşe, grup II'ye ise 8 mg lornoksikam tablet verilip ve tüm hastalara indüksiyondan önce epidural kateter yerleştirilmiştir. Postoperatif analjezi için her iki gruba da epidural morfin hasta kontrollü analjezi yöntemi ile başlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, her iki grup arasında VAS ve VRS değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış, plasebo grubunda analjezik ihtiyacının daha erken olduğu görülmüştür. 24 saatlik toplam morfin tüketimi grup II'de daha düşük olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da stres yanıtla ilişkili parametreler açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışma tek başına periferik sensitizasyonun engellenmesinin preemptif etki oluşturmadığını, ancak postoperatif analjezik tüketiminde azalma sağladığını göstermektedir.

Işık ve ark. (78), lomber disk cerrahisinde preemptif uygulanan lornoksikamın analjezik etkinliğini araştırmışlardır. Grup I'e serum fizyolojik, grup II'ye 8 mg lornoksikam, grup III'e 16 mg lornoksikam preoperatif dönemde İV yolla verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, preemptif olarak verilen lornoksikamın postoperatif analjezik etkinliği olduğu ve 16 mg'lık dozun daha uzun süre analjezi sağladığı kanısına varılmıştır. Bu çalışmada preemptif olarak bahsedilen lornoksikam aslında preoperatif olarak verilen bir analjezik olarak kalmış ve doğal olarak postoperatif dönemde analjezi sağlamıştır. Lornoksikamın 8 mg'lık dozunun da etkin olduğunu vurgulamaktadır.

Şencan ve ark. (79) yaptığı bir çalışmada, preemptif uygulanan tramadol ile lornoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Abdominal histerektomi uygulanacak 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grup I'e anestezi öncesi 8 mg lornoksikam, grup II'ye anestezi öncesi 100 mg tramadol uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda jinekolojik operasyon sonrası oluşan ağrının tedavisinde preemptif olarak uygulanan lornoksikam, tramadol ile eşdeğer bulunmuştur. Bu çalışma da aslında preoperatif analjezik uygulanmasının postoperatif dönemde analjezi sağladığını gösteren bir çalışma olarak değerlendirilebilir. Lornoksikamın opioid kadar etkin analjezi sağladığını göstermiştir.

Karaman ve ark. (80) da benzer şekilde major abdominal cerrahi hastalarında lornoksikamın preemptif analjezik etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında elektif major abdominal cerrahiye gidecek 60 hasta rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Grup I'e (n=20) cilt insizyonundan 20 dakika önce 8 mg İV lornoksikam ve cilt kapandıktan sonra serum fizyolojik verilmiştir. Grup II'ye (n=20) cilt insizyonundan 20 dakika önce serum fizyolojik ve cilt kapandıktan sonra 8 mg İV lornoksikam verilmiştir. Grup III'e (n=20) cilt insizyonundan 20 dakika öncesi serum fizyolojik ve cilt kapandıktan sonra tekrar serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif dönemde tüm hastalara İV tramadol hasta kontrollü analjezi yöntemi ile başlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, grup I ve II zaman çizelgesinin bir çok noktasında anlamlı ölçüde düşük ağrı skorlarına sahip olarak bulunmuş, ayrıca grup I, grup II ve III'e oranla postoperatif tramadol kullanımında zayıf ama anlamlı bir azalma göstermiştir. Bu çalışma, preemptif olarak verilen lornoksikam major abdominal cerrahide, hastalarda postoperatif analjezinin kalitesini düzeltmekte ve daha az tramadol tüketimi sağlamaktadır sonucuna varmıştır. Grup I ve II'de görülen ağrı skorlarındaki düşüklüğün analjezik kullanımı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Grup I'in, grup II ve III'e oranla postoperatif tramadol kullanımında zayıf ama anlamlı bir azalma göstermesini ise preemptif etki ile açıklanabileceği kanısındayız.

Sapolya ve ark. (81), total abdominal histerektomi sonrası lornoksikamın analjezik etkilerini araştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada, 50 hasta rastgele iki gruba ayrılmış; birine oral plasebo diğerine ise lornoksikam 8 mg cerrahiden 1 saat önce verilmiştir. Postoperatif bütün hastalara tramadol hasta kontrollü analjezi yöntemi ile

verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, tek bir preoperatif oral lornoksikam dozu sonrası tramadolün analjezik etkinliği artmış, tramadol tüketimi azalmış, yan etki insidansı azalmış, hastanede kalış süresi kısalmış olarak bulunmuştur. Bunu da preoperatif olarak uygulanan bir analjeziğin postoperatif dönemde uygulanan diğer bir analjezik ihtiyacında azalma yaratması olarak yorumlamanın daha uygun olacağı kanısındayız.

Burada bahsedilen tüm bu çalışmalar, lornoksikamın preemtif analjezik etkinliğini araştırmak üzere yapılmıştır. Lornoksikam bu etkisini, periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önleyerek veya inaktive ederek göstermektedir. Bu durumda sadece periferik nosiseptörlerin duyarlılığını azaltmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda ağrılı uyarandan önce ve sonra lornoksikamı kullandık. Fakat cerrahi travma hem periferik hem de santral sensitizasyonu başlatıyorsa, başarılı bir preemtif analjezi için her iki sensitizasyonun da engellenmesinin daha doğru olacağını düşünerek, ketamine de çalışmamızda yer verdik.

Talu ve ark. (82) preemtif ketaminin ve ropivakainin pediatrik hastalardaki etkinliğini araştırmayı amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla, ASA I-II 60 pediatrik hasta ( 1-12 yaş arası ), rastgele üç gruba ayrılmış, birinci gruba indüksiyon öncesi 0.5 mg/kg ketamin İV yolla, ikinci gruba 0.7 mg/kg %0.2 ropivakain kaudal yolla ve 2 ml serum fizyolojik İV yolla, üçüncü gruba 0.7 mg/kg %0.2 ropivakain kaudal yolla ve indüksiyon öncesi 0.5 mg/kg ketamin İV yolla verilmiştir. Postop analjezi etkinliği objektif ağrı skalası ile değerlendirilmiş ve ek analjezik ihtiyaçları kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda, anestezi sırasında ikinci ve üçüncü grup arasında fentanil tüketimi açısından fark bulunamamış, ama birinci grubun fentanil tüketimi anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. Birinci grubun ağrı skalası değerleri de diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Postop dönemde ise birinci grup ek analjezikleri diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha kısa sürede talep etmiş ve daha fazla asetaminofen kullanmıştır. Çalışma; uygun dozlarda ropivakainin kaudal uygulaması elektif herni onarımına giden pediatrik hastalarda tatmin edici perioperatif ve postoperatif analjezi sağlar, yan etki minimaldir, ancak ketamin, uygulanan bu dozlarda preemtif etki gösterememiştir, sonucuna varmıştır. Bu çalışmada ketamin uygulamasının tek seferle



sınırlandırılmasının preemtif etki açısından çok uygun olmadığını düşünmekteyiz ve bu nedenle çalışmamızda ketamin infüzyonunu uyguladık.

Karaman ve ark. (83), abdominal histerektomi geçiren hastalarda ketaminin preemtif analjezik etkisini araştırmışlardır. Abdominal histerektomi uygulanacak olan 60 hasta, rasgele 3 gruba ayrılmış, grup I'e insizyon öncesi ve sonrası serum fizyolojik, grup II'ye insizyon öncesi 0,4 mg/kg ketamin ve insizyon sonrası serum fizyolojik, grup III'e insizyon öncesi serum fizyolojik ve insizyon sonrası 0,4 mg/kg ketamin uygulanmıştır. Bu çalışma, tek bir doz ketaminin abdominal histerektomiye giden hastalarda hiçbir preemtif etkisi yoktur sonucuna ulaşmıştır. Çalışmamızda da tek bir doz ketaminin preemtif etkisi olmayacağını düşünerek infüzyon uygulanmıştır.

Kim ve ark. (84), histerektomiye giden hastalarda ketamin preemtif analjezisinin postop ağrıya etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla genel anestezi altında histerektomiye giden 60 hasta rasgele 2 gruba ayrılmıştır. Deney grubuna (30 hasta) anestezi indüksiyonu sonrası 0.3 mg/kg ketamin, insizyondan yaklaşık 5 dakika önce verilmiştir. Kontrol grubuna (30 hasta) ketamin verilmemiştir. Postop dönemde tüm hastalara PCA bağlanmıştır. Kan basıncı, nabız, ağrı, anksiyete, PCA düğmesine basma sayıları, verilen ek analjezikler, ketaminin yan etkileri operasyondan 1, 3, 6 ve 24 saat sonra kaydedilmiştir. Gruplar arasında postop 24 saat boyunca kan basıncı, nabız, ağrı, anksiyete açısından istatistiksel fark saptanmamış, PCA düğmesine basma sayıları ve verilen ek analjezikler açısından deney grubu kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ve cerrahiden yaklaşık 5 dakika önce verilen 0.3 mg/kg ketamin PCA düğmesine basma sayıları ve verilen ek analjezikleri azalttığı sonucuna varılmıştır.

Launo ve ark. (85), genel anestezi sırasında verilen preemtif ketaminin laparoskopik kolesistektomiye giden hastalarda postop analjeziye etkisini araştırmışlardır. Bu çalışma ise göstermiştir ki; preemtif düşük-doz ketamin yeterli postop analjezi sağlayabilir, tramadolün analjezik etkinliğini artırabilir.

Dahl ve ark. (86), abdominal histerektomiye giden bayan hastalarda ketaminin preemtif etkisini araştırmışlardır. Grup 1'e cerrahiden hemen önce ve sonra 0.04 ml/kg İV serum fizyolojik verilmiştir. Grup 2'ye cerrahiden hemen önce 0.4 mg/kg İV ketamin ve sonra serum fizyolojik verilmiştir. Grup 3'e cerrahiden

hemen önce serum fizyolojik ve cerrahiden hemen sonra 0.4 mg/kg İV ketamin verilmiştir. Postop ilk saatte VAS ve VRS skorlarında Grup 3, diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha az ağrı duymuştur. Grup 1 ve 2 arasında ağrı skorları, postop analjezik ihtiyacı, bulantı/kusma insidansı açılarından fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, tek doz 0.4 mg/kg İV ketaminin preemtif analjezik etkinliği gösterilememiştir. Herne kadar 0.4 mg/kg ketamin kısa etkili akut analjezik olsa da abdominal histerektomi öncesinde uygulandığında preemtif etki göstermediği sonucuna varılmıştır.

Özgün ve ark. (87), preemtif uygulanan ketaminin tonsillektomi sonrası analjezi ve analjezik tüketimine etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla 5-15 yaş arası 45 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Grup P'ye tonsillektomi pozisyonunda 0,5 mg/kg İV ketamin 2 ml volümde verilmiş ve sonra kanama kontrolüne kadar 6 mcg/kg/dk olacak şekilde infüzyon başlanmış, kanama kontrolünde 2 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. Grup K'ye tonsillektomi pozisyonunda 2 ml serum fizyolojik verilmiş, devamında kanama kontrolüne kadar 10 ml/saat olacak şekilde infüzyon başlanmış, kanama kontrolünde 0, mg/kg ketamin 2 ml volümde verilmiştir. Grup C'deki olgulara ise, tonsillektomi pozisyonunda 2 ml serum fizyolojik verilmiş, devamında kanama kontrolüne kadar 10 ml/saat olacak şekilde infüzyon başlanmış, kanama kontrolünde 2 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. Postoperatif analjezi, ilk 6 saatte tramadol 1 mg/kg İV, 6. saatten sonra parasetamol 40 mg/kg oral olarak verilerek sağlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, grup P'de ağrı skorlarının daha düşük olduğu, postoperatif parasetamol doz sayısının azaldığı ve preemtif uygulanan ketaminin tonsillektomilerde postoperatif analjezide etkili olduğu kanısına varılmıştır.

Görüldüğü gibi ketamin ile yapılan çeşitli çalışmalar, çelişkili sonuçlar elde etmiştir. Ketamin bir N-metil D-aspartat reseptör antagonistidir, ayrıca bazı opioid reseptörlere bağlanarak özellikle mü reseptör aktivitesi sayesinde analjeziye katkıda bulunmaktadır. Spinal korda yüksek sayıda bulunan NMDA reseptörlerinin uyarılabilmeleri sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir ve sonuçta santral sensitizasyona neden olmaktadır. Bu çalışmalar da, ketamini kullanarak, preemtif analjezik etkinliği araştırırken sadece santral sensitizasyonu engellemeyi hedeflemiştir. Daha önce de söylediğimiz gibi, cerrahi travma hem

periferik hem de santral sensitizasyonu başlatıyorsa, başarılı bir preemptif analjezi için, her iki sensitizasyonun da engellenmesinin daha doğru olacağına inanmakta, yine sadece cerrahi öncesi analjezik kullanımını preemptif olarak nitelendirmenin yanlış olacağını, etkin bir preemptif analjezinin preoperatif dönemden başlanıp, postoperatif döneme kadar sürdürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu amaçla da çalışmamızda, hem 8 mg lornoksikam hem de 0,25 mg/kg bolus ketamini ağrılı uyaran öncesi ve sonrası olmak üzere, her iki grupta da kullandık ve bunu cerrahi boyunca 0,05 mg/kg/saat dozunda ketamin infüzyonu, postoperatif dönemde de morfin ile devam ettirdik. Çalışmamızın sonucunda; 1, 4, 8 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri, 4 ve 8. saatlerdeki VRS değerleri, tüm zamanlardaki morfin tüketim miktarları grup I'de anlamlı olarak düşük saptandı. Buna rağmen, her iki grupta da, özellikle postoperatif ilk 8 saatteki VAS değerlerinin nispeten yüksek saptanması, preemptif etkinin olduğu ancak kullanılan ilaç dozlarının yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaların ameliyat 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 dönem, cerrahi dönem ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Bugüne kadar yapılan preemtif çalışmalara ait çelişkili 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, abdominal histerektomi operasyonlarında uygulanan lornoksikam ve ketaminin preemtif analjezik etkinliğe sahip olduğunu klinik ve istatistiksel olarak tespit ettik. İstatistiksel olarak olarak iki grup arasında farklılık saptansa da, her iki grupta da yüksek VAS değerleri görülmüştür. Bu, kullanılan ilaçtan, ilaç dozundan, zamanlamadan, hasta popülasyonundan, cerrahi çeşidinden, hasta bilgilendirilmesindeki eksikliklerden, sosyokültürel düzeyden, değerlendirmedeki hatalardan kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle değişik cerrahi gruplarında, değişik hasta popülasyonlarıyla, daha yüksek hasta sayısı ve ilaç doz ve protokolleri, zamanları ile ilgili yapılacak değişikliklerle, daha düşük VAS ve VRS değerleri olacak şekilde, daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Strassels AS, Chen C, Carr BD. Postoperative analgesia: economics, resource use and patient satisfaction in an Urban Teaching Hospital. *Anesth Analg* 2002; 130-137
2. Erdine S. Postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. Editör: Erdine S. İstanbul Nobel Kitabevi; 2003; 33-43
3. Howard L, Fields M.D. Pain. New York, Mc Graw Hill Book Company. 1987; 520-565
4. Varassı G, Marinangeli F, Cocco C. Nonsteroids in Acute Pain. 7. International Symposium, The Pain Clinic, İstanbul, 1996
5. Özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı Dergisi*. 1995; 7: 5-10
6. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*. 1994; 78: 205-209
7. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993; 77: 1048-1056
8. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994; 79: 1178-1190
9. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. Güneş Kitabevi. 2004; 343
10. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı. 2. Baskı, Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 124-142
11. Önal A. Ağrı. Algoloji. 1. Baskı, Editör: Önal A. Nobel Tıp Kitabevi. 2004; 1-20
12. Benjamin W. Johnson, Jr. Pain mechanisms: Anatomy and physiology. İn: Raj PP (ED). *Practical management of pain*. 2nd ed. St.Louis, Mosby-Year Book, 1992
13. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Fizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi. Editör: Yegül İ. Yapım Matbaacılık. 1993; 1-17
14. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. Güneş Kitabevi. 2004; 312-318

15. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. Klinik Anesteziyoloji. Güneş Kitapevi. 2004; 311
16. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Ağrı. Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 21-29
17. Ready LB. Acute postoperative pain, in Anesthesia. Third edition. Editör: Miller R. Churchill Livngstone İnc, Philedelphia. 1990; 2135-2146
18. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. Klinik Anesteziyoloji. Güneş Kitapevi. 2004; 320
19. Naito Y, Sunao T, Koh S, Kazuo S, et al. Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortizol and cytokines during and after upper abdominal surgery. Anesthesiology. 1992; 77: 426-431
20. Bonica J.J. The management of pain. Vol (1).2.ed.Lea and Febiger. Philadelphia, 1990; 461
21. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea and Febiger. Pennsylvania. 1993; 88-105
22. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. Nature. 1983; 308: 686-688
23. Yücel A. Postoperatif Analjezi. Preemptif analjezi. Editör: Yücel A. İstanbul. 2004; 19-25
24. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993; 77: 362-379
25. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Pre-emptive analgesia. British Medical Bulletin. 2004; 71: 13-27
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science. 288; 1765-1769.
27. Kelly JD, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalites. Can J Anesth. 2001; 48 (10): 1000-1010
28. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on he formalin test in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 1992; 263: 136-146

29. Sinatra R. Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002; 24 (1S): 18-27
30. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med*. 2001; 345: 433-442
31. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*. 2000; 16: 144-156
32. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 193-200
33. Pleuvry BJ. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 119-126
34. Taiwo YO, Levine JD.  $\kappa$ -and delta opioids block sympathetically dependent hyperalgesia. *J Neuroscience*. 1991; 11: 928-932
35. Wang YC, Su CF, Lin MT. The site and the mode of analgesic actions exerted by clonidine in monkeys. *Exp Neurol* 1985; 90: 479-488
36. Kelly JD, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anesth*. 2001; 48 (11): 1091-1101
37. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2002; 96: 725-741
38. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 1138-1143
39. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. *American Journal of Medicine*. 1980; 80: 3-9
40. Kenny G. The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Current opinion anaesthesiology*. 1991; 4: 568-573
41. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı. İstanbul, 2003; 17-20
42. Hug CC. Pain management. *Clinical Anesthesiology*, third edition, Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Editors. McGraw-Hill, New York, 2002; 309-358
43. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (PCA) . Ağrı. 2. baskı Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2000;150-160

44. Dilek U, Yörükoğlu D. Postoperatif PCA. Anesteziye Güncel Konular. Editörler: Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Yörükoğlu D. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2002; 515-530
45. Özyalçın N. Süleyman. Akut Ağrı. 2005; 67-68
46. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları II. Eskişehir. 1996; 245-246.
47. Erdine S. Opioid Analjezikler. Ağrı. 2. Baskı, Editör : Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2000; 494-509.
48. Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam; Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate. Advances in therapy. 1996; 13: 67-77
49. Dickson JF, Wilkens RF. Nonsteroidal anti inflammatory drugs in treatment of rheumatoids. Clin İmmun Ther. 1994; 2185-2191
50. King JS. Dexametasone a helpful adjunct in manegemant after lumbar discectomy. Neurosurgery. 1984; 14: 697-700
51. Radhofer S. Welte. Lornoxicam, A new potent NSAİD with an imroved tolerability profile. Drugs of today. 2000; 55-73
52. Serpell MG, Thomson MF. Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. Br. J. Anaest. 1989; 163: 354-356
53. Aabakken L, Osnes M, Frenzel W. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers. Aliment Pharmacology Therap. 1996; 151-156
54. Julia A. Balfour, Andrew Fitton and Lee B Barradell. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painfull and inflamatory conditions. Drugs. 1996; Apr; 51 (4): 639-657
55. Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwigh E. Pain Relief following herniotomy; a double blind randomized comparison to placebo, acetaminophen plus codein. J Clin. Phar. 1983; 1232: 37-43
56. Dupuis R, Lemoy H, Bushnelle Mc, Duncan GH. Preoperative flurbiprofen in oral surgery, A method of choice in controlling postoperative pain. Pharmacotherapy. 1988; 18: 193-200



57. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. Drugs. Focus on ketorolac. London. 1990; 39: 86-109
58. Prus TP, Stroissnig H, Radhover-Welte S. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assesment of lornoxicam. Postgrad Med J. 1990; 66 (suppl 4): 18-35
59. Ronald D Miller. Nonbarbiturate İntravenous Anesthetics. Miller's Anesthesia. Third Edition. 1990 ; 243-279
60. Esener Z. Klinik Anestezi. İntravenöz Anestezikler. 2004 ; 115
61. Robben T, Skjelbred P, Oye L . Prolonged analgesia effect of ketamine, on N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor , in patients with chronic pain. J pharmacol Ther. 289 : 1060 ; 1999
62. Paul G, Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting. Clinical Anesthesia. İntravenous Anesthetics, Sixth Edition. 2009 ; 444-464.
63. Taylor PA , Towey RM . Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia. Br J Anaest. 1972; 44 (11): 1163-1168
64. Idvall J, Ahlgren I , Aronsen KR , Stenberg P . Ketamine infusions : Pharmacokinetics and clinical effects. Br J Anaesthesia 1979; 51 : 1167-1173
65. Meniaux C , Fletcher D , Dupont X et al. The benefits of intropeative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesthesia analgesia. 2000, 90 ; 129-135
66. Freye E , Latosch L. Pharmacodynamic effects of S(t) ketamine on EEG , evoked potentials and respiration. Anasthesist. 1992 ; 41: 527-533
67. Koyomo Y, Iwana K . The EEG , evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. Anesthesiology. 1977; 36 : 316-328
68. Huber FC Jr , Gutierrez J , Corsen G. Ketamine : İts effect on airway resistance in man. South Med J. 1972; 65 : 1176-1180
69. Hirsman CA , Downes T, Forbood A , Bergman NA. Ketamine block of bronko spazm in experimental canine asthma. Br J.Anesthesia. 1979; 51: 713-718
70. Ronald D Miller. İntravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia. 6. Edition. 2005; 348
71. Morgan GE , Mikhail MS , Murray MJ. Nonvolatil Anestetik Ajanlar. Klinik Anesteziyoloji. 3 baskı. Güneş Kitapevi. 2004 ; 162-175

72. Dick-Nielsen Jo , Svendsen B , Berthelsen P. İntra muskular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain tretment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesial scond.* 1992; 36 : 583-587
73. Esener Z. Klinik anestezi. İntravenöz Anestezikler. 2004; 118
74. Kunt N, Kafalı H, Mimaroglu C, Gürsoy S. Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi.* 1997; Cilt: 9, Sayı: 1: 28-35
75. Özyılmaz M, Ölmez G, Uluç D.G. Lornoxicam administered preemptively appeared to improve the quality of postoperative analgesia and led to reduced consumption of opioid analgesic postoperatively. *Journal of anesthesia.* 2005; 13 (4) : 258- 262
76. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M, Sadjak A, Dorn C, Sittl R, Likar R. Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz.* 2003; Jan; 17(1): 4-10
77. Tolu S. Jinekolojik operasyonlarda preemptif lornoksikam uygulamasının postoperatif ağrı tedavisi ve cerrahi stres yanıt üzerine etkileri. *Türk Anest. Rean. Der. Dergisi.* 2007; 35(6) : 420-429
78. Işık B. Lomber disk cerrahisinde preemptif uygulanan lornoksikamın analjezik etkinliği. *Türk Anest. Rean. Der. Dergisi.* 2006; 34 (1) : 20-26
79. Şencan A. Preemptif uygulanan tramadol ile lornoksikam'ın postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest. Rean. Der. Dergisi.* 2007; 35 (5): 299-304
80. Karaman Y, Kebapçı E, Gürkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery. *International journal of surgery.* 2008 Jun; 6 (3): 193-196
81. Sapolya O, Karamanoğlu B, Memiş D. Analgesic effects of lornoxicam after total abdominal hysterectomy. *Journal of Opioid Management.* 2007 May-Jun; 3(3): 155-159
82. Talu GK, Özyalçın NS, Balsak R, Karadeniz M. The efficacy of preemptive ketamine and ropivacaine in pediatric patients : a placebo controlled, double-blind. *Ağrı dergisi.* Nisan 2008; 20(2): 31-36

83. Karaman S, Kocabaş S, Zincirlioğlu Ç, Fırat V. Abdominal histerektomi operasyonlarında ketaminin preemtif analjezik etkisi varmı. Ağrı dergisi. Temmuz 2006; 18(3): 36-44
84. Kim HY, Yoon HS. The effects of ketamine preemptive analgesia on postoperative pain in patients undergoing a hysterectomy. Taehan Kanho Hakhoe Chi. 2006 Feb; 36(1): 114-126
85. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, Molinino M. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Minerva Anesthesiologica. 2004 Oct; 70(10): 727-34; 734-8
86. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures. Anesthesia and analgesia. 2000 Jun; 90(6): 1419-22
87. Özgün S, Uğur B, Aydın ON, Eyigör H, Erpek G. Preemtif uygulanan ketaminin tonsillektomi sonrası analjezi ve analjezik tüketimine etkisi. Türk Anest. Rean. Der. Dergisi. 2003; 31(5): 247-252