

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**SEPTORİNOPLASTİ CERRAHİSİNDEN SONRA
KULLANILAN ÜÇ FARKLI ANALJEZİ YÖNTEMİNİN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur ADIGÜZEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fuat GÜLDOĞUŞ

Samsun-2017

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI

SEPTORİNOPLASTİ CERRAHİSİNDEN SONRA
KULLANILAN ÜÇ FARKLI ANALJEZİ YÖNTEMİNİN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur ADIGÜZEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fuat GÜLDOĞUŞ

Samsun-2017

TEŞEKKÜRLER

Berber çalıştığımız dönem içinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tez çalışmam boyunca araştırmamın her safhasında çalışmama yön veren, destek ve yardımlarını esirgemeyen, Sayın Prof. Dr. Fuat GÜLDOĞUŞ' a,

Uzmanlık eğitimin boyunca bizlere yardımcı olan, yol gösteren, sadece anestezi alanında değil hekimliğin bütün yönlerini anlatan, öğreten başta Sayın Prof. Dr. Ali Haydar ŞAHİNOĞLU ve diğer tüm bölüm hocalarıma,

Tez süresi boyunca önerileriyle yardımcı olan, anlayış gösteren Sayın Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKLER' e, yardımlarından dolayı tüm plastik cerrahi asistanlarına ve servis hemşirelerine,

Asistanlığım boyunca dostluğunu, samimiyetini esirgemeyen, sadece tezimde değil her konuda yanımda olan Dr. Harun DURAN' a, anlayışıyla ve örnek tavrıyla asistanlığımın zor zamanlarında yol gösteren, destek olan gönüllerin abisi Dr. Gökhan KURŞAL' a, asistanlığın en ağır ve en yoğun dönemi; tez döneminde bu yükü benimle paylaşan, çalışmanın başından sonuna kadar emeği geçen Dr. Burçay UŞTU' ya ve birlikte çalıştığımız tüm anestezi asistan ve teknisyen arkadaşlarıma,

Çocuk psikiyatri bölümünün yoğun çalışma şartlarına rağmen tezim için zaman ayırıp emek harcayan, tıp alanında sürekli fikir alışverişinde bulunduğum kardeşim Dr. Öznur ADIGÜZEL' e,

Sadece tez yazarken değil tüm asistanlığımın yoğunluğunda büyük bir sabırla ve güler yüzle yanımda olan, güç olarak hissettiğim sevgili EŞİME

Sonsuz teşekkürlerimle...

SAYGILAR

Dr. Uğur ADIGÜZEL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMA LİSTESİ	IV
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	36
TARTIŞMA	41
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Opioidlerin sınıflandırılması	12
Tablo 2: Opioid reseptörleri	13
Tablo 3: Asetaminofen çocuk dozu (oral)	21
Tablo 4: Demografik Bilgiler	35
Tablo 5: Zamanlara göre VAS değerlerinin gruplara göre Karşılaştırılması	36
Tablo 6: Zamanlara göre ek analjezik miktarlarının gruplara göre karşılaştırılması	38

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyaranların iletimi	4
Şekil 2: Ağrı yolları	7
Şekil 3: Tramadolün kimyasal yapısı	14
Şekil 4: Parasetamolün kimyasal yapısı	19
Şekil 5: Tenoksikamın kimyasal yapısı	28
Şekil 6: Deksketoprofenin kimyasal yapısı	31
Şekil 7: Gruplara göre her bir zaman diliminde VAS değerlerine ait grafik	37
Şekil 8: Zamanlara göre ek analjezik miktarlarının gruplara göre dağılım grafiği	39

KISALTIMA LİSTESİ

ACCS : Analog renkli devamlı skala (Analog chromatic continuous scale)

ASA : American Society of Anesthesiologists

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

BDNF : Beyin türevi nevrotrifik faktör

BUN : Kan üre nitrojeni (Blood Urea Nitrogen)

CrCl : Kreatin klirensi

CSKA : Cerrahi sonrası kronik ağrı

COX : Siklooksijenaz

DEHB : Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

EKG : Elektokardiografi

FS : Yüz skalası (Face Scale)

GFR : Glomerular filtration rate

GGT : Gama glutamil transferaz

GİS : Gastrointestinal Sistem

GÜS : Genitoüriner Sistem

IV : İntravenöz

IM : İntramusküler

MAC : Minimum alveoler konsantrasyon

MAO : Monoamin oksidaz

MSS : Merkezi sinir sistemi

MÖ : Milattan önce

NRS : Sayısal skala (Numerical Rating Scales)

NSAİ : Nonsteroid antiinflamatuvar

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PG : Prostaglandin

RA : Romatoid Artrit

SC : Subkutan

SG : Substantia gelatinosa

SLE : Sistemik Lupus Eritematoz

SNRI : Serotonin Nöradrenalin Gerilim İnhibitörü

SpO2 : Periferik oksijen satürasyonu

SSS : Santral sinir sistemi

SSRI : Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü

TEN : Toksik Epidermal Nekroz

VAS : Visual Analog Scale

VDS : Sözel tanımlayıcı skala (verbal descriptor scale)

ÖZET

Postoperatif ağrı kontrolünün hem hasta açısından hem de çalışan açısından oldukça önemli bir yeri vardır. Özellikle postoperatif ağrı iyi kontrol edildiğinde hastanede kalış sürelerini kısaltmakta ve tedavi masraflarını azaltmaktadır. Cerrahi travmanın başlangıcından itibaren olan bu ağrı, anestezi uzmanları tarafından iyi değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.

Postoperatif ağrıda analjezik seçimi, yapılan cerrahiye, cerrahinin süresine göre ve özellikle anestezi uzmanının deneyimine göre değişiklikler gösterir. Postoperatif ağrı beklentisi az olan cerrahilerde tek bir ajan yeterli olurken bazen de hiç analjezik ilaç ihtiyacı olmaz. Hastanın tıbbi durumu da mutlaka ilaç seçiminde değerlendirilmelidir. Postoperatif ağrıda en sık kullanılan IV ajanlar nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ve opioid grubu ilaçlardır.

Çalışmamızda septorinoplasti cerrahisi geçiren hastaların postoperatif ağrılarını değerlendirdik. Hastaların VAS skoru ve tramadol tüketimlerini takip ederek kullanılan üç farklı analjezik ilacın etkinliğini karşılaştırdık. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar, preoperatif dönemde uygulanacak işlem hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Hastalar üç gruba ayrıldı ve her gruba tramadol ile birlikte farklı analjezik ilaç verildi. Ayılda, postoperatif 8. 16. ve 24. saatteki VAS skorları kaydedildi. VAS skoru dördün üzerinde olan hastalara tramadol 0,5 mg/kg IV yapıldı.

Kliniğimizde sıkça kullandığımız ilaçlar; deksketoprofen, parasetamol, tenoksikam çalışma için seçildi. Deksketoprofen ve parasetamol 8 saat aralıklarla uygulanırken tenoksikam tek doz olarak kullanıldı. Postoperatif dönem takiplerde 0. saat VAS skorlarında, parasetamol ve tenoksikam arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken deksketoprofen verdiğimiz hastalarda ayılma ünitesinde (0.saat) daha düşük VAS skoru elde edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların ek tramadol ihtiyaçları karşılaştırıldığında, deksketoprofen alan hastalarda postoperatif dönem tramadol ihtiyacı diğer iki gruba göre daha az oldu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu yüzden deksketoprofen tramadol kombinasyonunun parasetamol-tramadol ve tenoksikam-tramadol kombinasyonuna göre septorinoplasti cerrahilerinden sonra daha etkin analjezi sağladığı sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif analjezi, Tramadol, Deksketoprofen, Parasetamol, Tenoksikam

SUMMARY

Postoperative pain control has a rather important role both for the patient and the employee. Especially when postoperative pain is controlled well, hospitalization durations are shortened and treatment costs decrease. This pain which is present since the beginning of the surgical trauma should be evaluated and managed well by the anaesthetists.

Selection of the analgesic in postoperative pain changes according to the duration of the surgery and especially the experience of the anaesthetist. While a single agent is enough in surgeries with a low postoperative pain expectation, sometimes it is not required at all. Medical condition of the patient should definitely be evaluated in drug selection. IV agents most commonly used in postoperative pain are non-steroid anti-inflammatory and upload group of drugs.

In our study, we evaluated postoperative pains of the patients who had septorhinoplasty surgery. Following VAS score and tramadol consumptions of the patients, we compared the efficiency of three different analgesic drugs used. All patients participating in the study were informed on the operation to be applied in preoperative period and their written consents were taken. Premedication was not applied for the patients. Separating the patients into three groups, each group was given a different analgesic drug together with tramadol. VAS scores were recorded revival and postoperative 8, 16, 24th hours. 16. Tramadol 0.5 mg/kg IV was given to the patients with a VAS score above 4.

Keywords: Postoperative analgesia, Tramadol, Dexketoprofen, Paracetamol, Tenoxicam

GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı cerrahi travmanın sebep olduğu bir ağrıdır. Hasta konforunu belirleyen temel nedenlerden biridir. Özellikle ilk 24 saat kardiyovasküler ve solunum sistemi başta olmak üzere diğer sistemlerde de etkilidir. Postoperatif dönemde ağrı kontrolü iyi sağlanmış olan hastalar daha erken mobilize olmaktadır. Aynı zamanda ağrı kontrolü hastanede kalış sürelerini de kısaltmakta ve tedavi masraflarını azaltmaktadır. Bu dönemde en sık kullanılan analjezikler opioidler ve NSAİ ilaçlardır. Opioidlerden en sık Tramadol, Meperidin ve Morfin kullanılırken, Deksketoprofen, Diklofenak sodyum, Tenoksikam, Naproksen sık kullanılan NSAİ ilaçlardır. Tenoksikam da uzun etkili olması nedeniyle postoperatif dönemde ağrı kontrolünde tercih edilebilir. NSAİ ilaçların mide üzerine istenmeyen yan etkilerini içermediğinden dolayı Parasetamol de ilk tercihler arasında olan analjezik ilaçlardan biridir. NSAİİ kullanımı analjezik ihtiyacının çok olduğu durumlarda opioid ihtiyacını da azaltmaktadır.

Analjezik seçimi, yapılan cerrahiye, cerrahinin süresine göre ve özellikle anesteziistin deneyimine göre değişiklikler göstermektedir. Kısa süreli, postoperatif ağrı beklentisi az olan cerrahilerde kimi zaman analjezik ilaca ihtiyaç duyulmaz. Derlenme ünitesi olan ameliyathanelerde daha rahat opioid kullanımı olsa da, postoperatif servise çıkacak olan hastalarda uzun etkili ilaçlar daha dikkatli kullanılmalıdır. Hastanın tıbbi durumu da mutlaka ilaç seçiminde değerlendirilmelidir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda çeşitli ilaç kullanımından ve kullanılan ilaçların yüksek dozlarından kaçınılmalıdır.

Tramadol perioperatif dönemde sık kullanılan opioid ilaçlardandır. Hem opioid hem de nonopioid etkileri vardır. Grubun diğer öğelerine göre daha az potent olmasına rağmen daha güvenli olduğu için daha çok tercih edilir. Klinikte hipotansiyon ve bulantı en sık görülen yan etkilerindedir.

Parasetamol COX enzim inhibisyonu yaparak etkili olmaktadır. Analjezik ve antipiretik etkileri vardır, önemli bir antiinflamatuvar etki göstermez. Kolayca ulaşılabilmesi ve ucuz olmasından dolayı sık kullanılmaktadır.

Tenoksikam analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkilerine ek olarak antiromatizmal etkilerde gösterir. Yarı ömrü uzundur, günde tek doz kullanılır ve diğer NSAİ ilaçlar gibi prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. İlaç etkileşimi oldukça düşüktür.

Deksketoprofen orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde etkilidir. Özellikle kemik ve yumuşak doku inflamasyonu olan cerrahilerde tercih edilen potent bir NSAİ ilaçtır. Analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkiler gösterir.

Septorinoplasti ameliyatlarının sayıları son zamanlarda giderek artmaktadır. Hastaların ameliyat nedenleri genellikle estetik amaçlıdır. Bu yüzden postoperatif ağrı kontrolü sosyal açıdan da önem kazanmaktadır. Bunun yanında horlama şikayetleri, solunum problemleri olan hastalarda septorinoplasti ameliyatlarına ihtiyaç duymaktadır. Postoperatif ağrının iyi kontrol edilmesi bu tür cerrahilerde daha da önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda septorinoplasti olan hastalarda, postoperatif dönem ağrılarını değerlendirdik. Hastaları üç gruba ayırdık ve her grup için farklı ilaç kullandık. Hastaların VAS değerini ve tramadol tüketimlerini karşılaştırarak daha etkili olan analjezik yöntemini bulmaya çalıştık.

Çalışmamızda septorinoplasti cerrahisi postoperatif dönem ağrısını değerlendirerek, daha potent olan yöntemin hangisi olduğunu ve ek analjezik kullanımının ne kadar gerekli olduğunu öğrenmeyi ve eğer gereksiz ise fazla ilaç kullanımının önüne geçmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

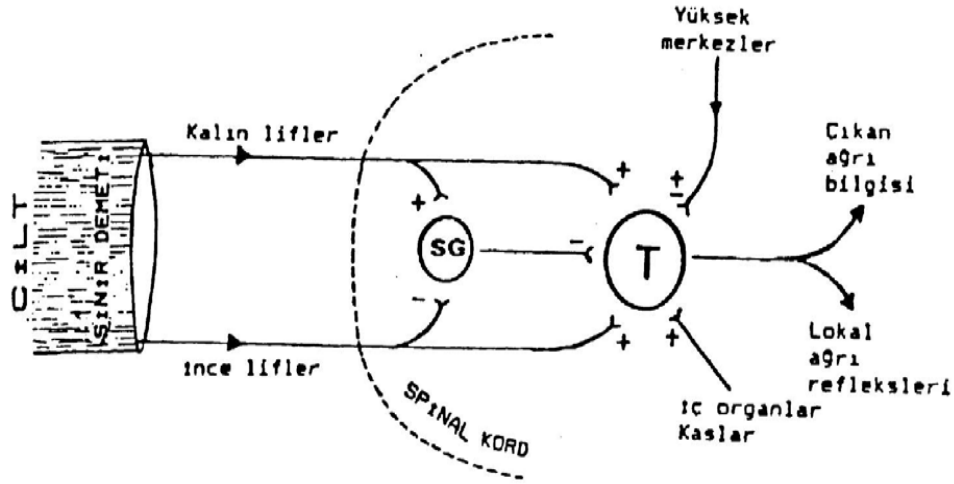
Ağrı

Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili duyuşsal, efektif, hoş olmayan bir duyudur. Kişiyeye özel olduğu için kişiden kişiyeye büyük farklılıklar gösterebilir.

İlk çağlardan beri insanoğlu ağrıyla iç içedir ve ağrıyı tanımlayabilmek için çok çaba harcamışlardır. Yaklaşık üç yüz yıl kadar önce Rene Descartes'in tanımladığı teori 20. yüzyıla kadar birçok hekim tarafından kabul görmüştür. Bu teori etkenin belirli ağrı reseptörlerini uyardığı, spinal yollarla bu uyarının beyne taşındığını beyin tarafından algılandığını ileri sürmektedir.

Ağrı konusundaki araştırmalar uzun süre devam etmiş ve çeşitli teoriler tanımlanmıştır. Von Frey, Goldscheider, Livingston, çeşitli tanımlamalar yapmıştır. Bazı teoriler uzun dönem kabul görse de genellikle yetersiz kalmıştır. [1]

Kapı kontrol teorisi: Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından, 1965 yılında tanımlanan bu teori büyük yankı uyandırmış ve devrim kabul edilmiştir. Bu teoriye göre ağırlı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizmasına uğrar ve ilk nöronunun uzantıları, spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar. Daha sonra, Rexed tarafından tanımlanan laminalar arasında ilerler. 10 adet lamina tanımlanmıştır ve bu laminalar gri cevher içinde bulunur. Substantia gelatinosa (SG), ikinci ve üçüncü laminalardaki küçük hücreler tarafından oluşturulur. Bu hücreler transmisyon hücrelerine fren etkisi yaparak sensorial bilginin beyne iletilmesini düzenler. SG hücrelerinin uyarılması iletimi inhibe ederek kapıyı kapatır. Ağırlı uyarıları taşıyan ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırır. Kalın lifler kapıyı kapatır, ince lifler açar. [2]



Şekil 1: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyaranların iletimi (SG: Substantia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

Ağrının Sınıflandırılması:

1-Nörofizyolojik sınıflandırma: [1] [3]

a-Nosiseptif Ağrı: Nosi, latince zarar veya yaralanma demektir. Deri, kas ve iç organlarda bulunan noksius, uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Nosiseptörler sinir sisteminde bulunmazken diğer tüm doku ve organlarda bulunur. Nosiseptif sınıflama somatik ve visseral olarak ayrılabilir. Somatik ağrı duysal lifler ile taşınırken visseral ağrı sempatik lifler ile taşınır.

b-Somatik Ağrı: Yüzeysel ve derin olarak iki gruba ayrılabilir. Yüzeysel somatik ağrı; cilt, subkutanöz dokular, muköz membranlar gibi daha yüzeysel dokulardan kaynaklanan keskin ve iyi lokalize edilebilen ağrılardır. Derin somatik ağrı ise tam lokalize edilemez kas, tendon, eklem, kemiklerden kaynaklanan künt ağrılardır.

c-Visseral Ağrı: İç organlar veya iç organ kılıfından (plevra, perikard, periton) kaynaklanırlar. Lokalize visseral ağrı, lokalize parietal ağrı, yansıyan visseral ağrı, yansıyan parietal ağrı olarak dört gruba ayrılır. Gerçek visseral ağrılar künt ve yaygın hissedilebilir. Kan basıncı ve kalp hızında değişiklikler gibi sempatik ve parasempatik aktivite eşlik edebilir. Parietal ağrı ise genellikle keskin, organın çevresinde ya da yansıyan uzak bir bölgede hissedilir.

d-Psikojenik Ağrı: Esas sorun psikolojiktir; ancak kişi ağrıdan şikayetçidir. Basit bir doku sorununun nörofizyolojik duyarlılığının artmasına bağlı olarak aşırı şekilde hissedilmesidir. Tüm somatik patolojiler araştırmalarla dışlanmalıdır.

e-Nöropatik Ağrı: Nörolojik bir yapı veya işlevin değişmesi ile ortaya çıkar. Sürekli bir nosiseptif uyarı yoktur. Ağrının nedeni nöronun kendisidir denilebilir. Periferik ve santral sinir sisteminde çeşitli patofizyolojik nedenlerle ortaya çıkar. Patrick Wall tarafından nöropatik ağrı için dört mekanizma tanımlanmıştır.

- 1- Sorunu başlatan fonksiyon bozukluğu
- 2- Mekanik olarak duyarlı hale gelen sinirin ektojik uyarı yayması
- 3- Büyük ve küçük lifler arasında çapraz iletilimlerin oluşması
- 4- Merkezi işlevlerde oluşan hasar

2-Süreye bağlı sınıflandırma: [1] [3]

a-Akut Ağrı: Bir doku yada organın hasarlanması sonucu oluşur. Posttravmatik, postoperatif, obstetrik ağrılar en sık görülen akut ağrılardır. Böbrek taşı, pankreatit, miyokard infarktüsü gibi akut hastalıklarda akut ağrılarla birlikte. Doku iyileşmesi ile birlikte azalabileceği gibi birkaç gün ya da hafta sürebilir. Yeterli iyileşme olmaz ve ağrı devam ederse kronik forma dönüşebilir.

b-Kronik Ağrı: Akut ağrının iyileşmediği durumlarda, ağrının 6 ay yada uzun sürmesi halinde kronik ağrıdan bahsedilebilir. Nosiseptif ya da nöropatik olabileceği gibi kronik ağrılar her iki özelliği de içerebilir. Psikolojik ve çevresel faktörlerde sıklıkla katkıda bulunur. Davranış ve yaşam şeklini etkileyen bir hastalıktır. Uzun süre ilaç kullanımı söz konusudur ve bu süreç hem hastayı hem de hasta yakınlarını etkiler. Feuerstein, kronik ağrının işlevsel tanımını yapmıştır. Bu tanım; ağrının duyumu ve davranışı, hastanın işyerindeki ve evdeki işlevsel durumu, hastanın emosyonel durumu ve somatik preoküpyonu içerir.

3-Etiyolojik sınıflandırma: [1] [3]

Travma, gebelik, kanser, pankreatit, böbrek taşı gibi ağrıya neden olan sebeplere göre sınıflandırma yapılabilir.

4-Bölgesel ağrı: [1] [3]

Omuz, kol, bel, bacak, göğüs, abdomen gibi ağrının özellikle hissedildiği yere göre sınıflandırma yapılabilir.

Ağrı Reseptörleri ve Nosisepsiyon:

Ağrı reseptörleri; cilt, cilt altı dokular ve derin dokularda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörler, ağrı hissine yol açan nöron dizisindeki ilk hücrelerdir. Sadece ağrılı uyarılara cevap verirler. Uyarılma türüne ve verdikleri yanıtların niteliğine göre kategorize edilirler. Nosiseptörlerin temel fonksiyonları gelen uyarıları depolarizasyona dönüştürüp aksiyon potansiyellerini oluşturmaktır. Aksiyon potansiyelleri periferik bölgeden merkezi sinir sistemine iletilir. [4] [5]

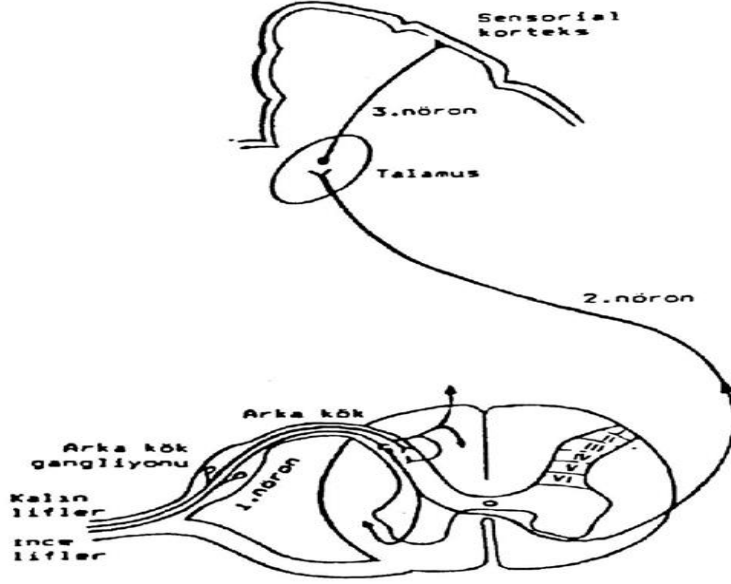
Ağrılı uyarının periferik nosiseptörler tarafından algılanması ile uyarı A delta ve C lifleri ile spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Myelinli A-delta lifleri nispeten hızlı ileten liflerdir. Mekanoreseptör (dokunma, hareket) gibi uyarıların iletiminde görevlidir. Deşarj yoğunluğu doğrusal olarak uyarı derecesine bağlıdır. A-delta lifleri keskin ağrıdan sorumludur. Miyelinsiz C lifleri periferik nosiseptörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Çoğu, termal, mekanik ve kimyasal uyarılara tepki olarak sınıflandırılır. Bunlar yavaş ileten primer afferentlerdir. C lifleri genellikle sızı şeklinde nitelendirilen uzun süreli ağrıya aracılık eder. [4] [6]

Nosiseptörler vücuttan salgılanan çeşitli ağrı yapıcı maddeler tarafından uyarılabilirler. Bu maddelerden bazıları; asetilkolin, prostaglandin, araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler, hidrojen iyonları ve P maddesidir. Bu araçların salınması periferik nosiseptörleri harekete geçirir. Nosiseptörler transdüksiyon ve tranmisyon mekanizmaları ile santral sinir sistemini uyarır ve nörojenik enflamasyon başlar. Ağrılı uyarının periferik nosiseptörler tarafından algılanması ile uyarı A delta ve C lifleri ile spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Bazı uyarılar ise anterior ve anterolateral boynuzdan girerek segmental spinal refleks yanıtı başlatırlar (iskelet kaslarında tonus artışı, frenik sinir fonksiyonunun baskılanması, gastrointestinal sistem motilite azalması). Suprasegmental ve kortikal yanıtlar sonucunda ise ağrı algılanması gerçekleşir. [3] [4]

Ağrı Yolları:

Epidermis ve dermiste bulunan ağrının algılanmasından sorumlu olan iki grup sinir lifi vardır. Bunlar kalın, miyelinli, iletimin hızlı olduğu A beta lifleri ile iletimin yavaş olduğu, ince miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleridir. Uyarı hızı lifin çapı ile doğru orantılıdır. İnce

lifler daha geç uyarılmaktadır. Sürekli devam eden uyarılar olduğu sürece A-alfa ve A-beta lifleri de iletimde rol oynamaya başlar. Bu liflerin uyarıları spinal kordda filtre edilemez. Bu yüzden opioidler bu ağrılarda yetersiz kalmaktadır. [3]



Şekil 2: Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

Ağrı Nörofizyolojisi:

Ağrı, nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar.

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon, dört fizyolojik olayı içerir:

1. Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.
3. Modülasyon; transmisyonun inen nöral yollar ile azaltılmasıdır.
4. Persepsiyon; ağrı algılanmasındaki son aşamadır. Ağrılı uyarının üst merkezlerce algılanmasını içerir. [7]

Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi uyararla başlayan, kısa ya da uzun süreli olabilen bir ağrıdır. Postoperatif ağrının iyi kontrolü, hastanede kalış süresini kısaltabilir ve iyileşmeyi hızlandırır. Perioperatif dönem nosiseptif girdilerle başlatılan ya da sürdürülen bir seri patofizyolojik yanıt ile ilişkilidir. Kontrol altına alınmamış postoperatif ağrı perioperatif patofizyolojileri şiddetlendirebilir ve hasta morbidite ve mortalitesini arttırabilir. Özellikle bazı analjezik uygulamaları postoperatif ağrının azaltılmasında oldukça etkindir. [8] [9]

Nosiseptif uyarının periferden SSS'ne iletimi, lokal inflamatuvar maddeler (örn: sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, tümör nekrozis faktör α ve sistemik mediatörler, nöroendokrin stres yanıtı ile sonuçlanır. Ağrıya karşı oluşan baskın nöroendokrin yanıtlar, hipotalamik-hipofizer-adrenokortikal ve sempatoadrenal ilişkileri içerir. Ağrıya karşı oluşan suprasegmental refleks yanıtlar, artmış sempatik tonus, artmış katekolamin ve katabolik hormon salınımı (örn: kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) ve anabolik hormonların azalmış salınımı ile sonuçlanır. Bu etkiler ödem ve kan glukozunun, serbest yağ asitlerinin, keton cisimlerinin artmasına neden olur. Metabolizma hipermetabolik, katabolik bir duruma girer ve oksijen kullanımı artar, metabolik substratlar depolardan salınır. Stres yanıtının boyutu, anestezi tipi ve cerrahi hasarın şiddeti gibi birçok faktörden etkilenir. Negatif nitrojen dengesi ve protein katabolizması iyileşmeyi geciktirir, ancak stres yanıtının ve postoperatif ağrının azaltılması, hastanın iyileşmesini hızlandırır ve hastanede kalış süresini kısaltır.[8] [10]

Nöroendokrin stres yanıtı, vücudun başka bölgelerindeki yıkıcı fizyolojik etkileri arttırabilir. Stres yanıtı postoperatif hiperkoagulabilite gelişiminde önemli bir faktördür. Artmış koagulasyon, fibrinolizin inhibisyonu ve artmış platelet reaktivitesi ve artmış plazma viskozitesi, derin ven trombozu, vasküler greft reddi, miyokardiyal iskemi gibi postoperatif hiperkoagulabilite ilişkili olayların insidansının artmasına katkıda bulunur. Stres yanıtı ayrıca cerrahi hasarın şiddeti ile ilişkili olarak postoperatif immunsupresyonu potansiyalize edebilir. Stres yanıtına bağlı hiperglisemi, kötü yara iyileşmesi ve immun fonksiyonların baskılanmasına katkıda bulunur. [9] [10]

Kontrol altına alınmamış postoperatif ağrı sempatik sinir sistemini aktive edebilir. Öncelikle miyokardiyal oksijen kullanımını arttırır. Ayrıca sempatik aktivasyon, miyokardiyal iskemi ve enfarkt gelişimini tetikler. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ayrıca postoperatif gastrointestinal motilitenin geri dönüşünü geciktirerek paralitik ileus oluşumuna neden olabilir. Aslında postoperatif ileus santral ve lokal faktörlerden kaynaklanan inhibitör

girdilerin kombinasyonunun sonucudur. Sempatik efferent aktivitedeki artış, kontrol altına alınmamış ağrıda olduğu gibi, gastrointestinal aktiviteyi azaltır ve gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünü geciktirir. [11]

Postoperatif ağrı solunum fonksiyonlarını belirgin olarak etkiler. Frenik sinirin spinal refleks inhibisyonu postoperatif solunum fonksiyonunun azalmasının en önemli nedenidir. Özellikle abdominal ve torasik cerrahiler risk altındadır. Kötü ağrı kontrolü olan hastalar daha yüzeysel soludukları ve yetersiz öksürdükleri için postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişimine daha duyarlıdır. [12]

Postoperatif ağrı hastaların %10-65'inde kronik hale gelebilir. Cerrahi sonrası kronik ağrı (CSKA) şeklinde tanımlanır ve hastaların %2-10'unda şiddetli olur. Ağrının erken dönem kontrol edilmesi CSKA gelişiminde önemli bir prediktör faktördür. Artan deneysel ve klinik kanıtlar akut ağrıdan kroniğe geçişin çok hızlı olduğunu ve önceden sanılanın aksine daha erken dönemde davranışsal ve nörobiyolojik değişikliklerin oluştuğunu desteklemektedir. CSKA, göğüs cerrahileri, ekstremitte cerrahileri ve safra kesesi cerrahisinden sonra daha sık görülür. Her ne kadar CSKA gelişiminde postoperatif ağrı bir etken olsa da, postoperatif ağrı ve bunu izleyen CSKA arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır.[10] [11] [13]

Ağrının Ölçülmesi: [3] [10]

Ağrının tam anlamıyla öznel bir durum olması onun ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Buna rağmen ağrının ölçülmesi için çok sayıda yöntem oluşturulmuştur.

1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

Bu yöntemler ağrının tek boyutundaki, yani şiddetindeki değişiklikleri saptamaktadır. Bu yöntemler arasında VAS (visuel analog scale=görsel skala), sözel tanımlayıcı skalalar (verbal descriptor scales-VDS), NRS (numeric rating scale=sayısal skala), yüz skalası (face scale-FS) sayılabilir.

a. Görsel analog skala (visual analogue scale –VAS):

Genellikle 10 cm uzunluğunda, vertikal olarak çizilen; “Ağrının olmaması ” ile başlayan “Hayal edilebilecek en şiddetli ağrı” ile sonlanan bir çizgiden meydana gelir. Kişi ağrısının boyutunu bu çizginin üstünde işaretledikten sonra, ağrının olmadığı başlangıçtan itibaren işaretlenen nokta arası ölçülerek kayıt altına alınır.

b. Sözel tanımlayıcı skalalar (verbal descriptor scales-VDS):

Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

1. Şiddetli

2. Orta
3. Hafif
4. Yok

c. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS):

Ağrının olmadığı sıfır ile başlayan katlanılmaz ağrı olarak değerlendirilen 10 veya 100 rakamları arasındaki skaladır.

d. Yüz ifadesi skalası (face scale – FS):



e. Analog renkli devamlı skala (Analog chromatic continous scale-ACCS)

f. Dermatomal ağrı çizimi

2. Multiple Ölçütlü Veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

- a. McGill ağrı anketi(McGill pain questionnaire-MPQ)
- b. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ)
- c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial pain assesment card-MPAC)
- d. Ağrı algılama profili (Pain perception profile-PPP)
- e. Karşıt yöntem karşılaştırması (Cross-modality matching-CMM)

Septorinoplasti

Estetik burun cerrahisi son zamanlarda giderek artmaktadır. Çoğu zaman cerrah ve hasta açısından mutlu şekilde sonlanır. Bazen de istenmeyen sonuçlara neden olur ve hastalar birkaç kez daha ameliyat olmak zorunda kalır. Hastalardaki deformitelerin düzeltilmesi için yapılacak olanlar preoperatif dönemde özenle belirlenmelidir. Operasyon sonrası karşılaşılan olumsuzluklar kimi zaman hastaları psikolojik olarak etkilerken kimi zaman da cerrahları zor durumda bırakır. Septorinoplasti ameliyatları estetik amaçlı yapıldığı gibi nazal deviasyonu ve horlama şikayeti olanlarda da yapılmaktadır.

İlk nazal cerrahiler 18. yüzyılda septum üzerine basınç uygulamaları ve küçük tıraşlamalarla başlamıştır. 20. yüzyıl başlarında ise septal deviasyonu olan vakalarda kıkırdak düzeltici işlemler uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde burun tıkanıklığı, epistaksis, septal deviasyon tedavisi, septal perforasyon tamiri ve timpanoplasti gibi cerrahilerde greft elde etmek için uygulanmaktadır. Cerrahi, septuma transoral, ektranazal ve intranazal yaklaşımlarla yapılabilir. Yaklaşımlar deformitenin şekline ve yapılacak septal cerrahi tipine göre değişir. Hemitransfiksiyon insizyonu ile Killian insizyonu en çok kullanılan insizyonlardır. Anteriyordaki septal deviasyonlara en iyi erişimi hemitransfiksiyon insizyonu sağlarken, posterior deviasyonlarda sıklıkla Killian insizyonu uygulanır. Hemitransfiksiyon insizyonu ile daha avasküler bir alanda çalışılır. Killian insizyonunun avantajı ise mukozal flebin daha kolay kaldırılmasıdır. [14] [15]

Estetik amacının yanında, burun tıkanıklığının en sık sebeplerinden biri olduğu için de nazal deviasyon önemlidir. Hemen hemen tek tedavisi cerrahidir. Aynı zamanda nazal deviasyon mukosilier aktiviteyi etkilediği bilinmektedir. Septoplasti cerrahilerinden sonra mukosilier aktivitede olumlu sonuçlar görülmektedir. [16]

Opioid

"Opiat" sözcüğü, morfinden kaynaklanan doğal ve yarı yapay ilaçlar için kullanılmaktadır. Tam yapay morfin benzeri ilaçların sentezlenmesi ile "opioid" yani morfine benzer sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır. Vücutta morfin gibi etki gösteren kimyasal maddeler opioid olarak bilinir. Kullanım amaçları hemen hemen daima analjezidir. M.Ö. 4000'li yıllarda Sümerler de, M.Ö. 2000'li yıllarda Mısır'da, M.Ö. 2700 yılında Orta Asya'da eski Çin ve Hint uygarlıklarında haşhaş ekimi, afyon üretimi ve afyondan yapılan ilaçlarla ilgili ayrıntılı yazılar ve kalıntılara rastlanmaktadır. 19.yy.da ise morfin ve türevleri ortaya çıkmıştır. Morfin 1800'lerin başında afyondan izole edilmiştir. O zamandan beri şiddetli ağrı için en etkili tedavi olmuştur. Ancak fizyolojik bağımlılık yüzünden opioidlerin kullanımı sınırlı kalmıştır. [17] [18]

Opioidlerin etki mekanizması:

Opioidler, merkezi ve periferik mu, kappa, delta ve sigma opioid reseptörlerine etki ederek, nosiseptif girdinin iletilmesini ve ağrı algısının azalmasını sağlarlar. Bu ilaçların çeşitli etkileri reseptörlerin vücuda dağılımı ve dokuda bulunan yoğunluklarına bağlıdır. Opioidler analjezik etkilerini başlıca mü reseptörleri üzerinden gösterirler. Merkezi sinir

sistemi içinde mü reseptörleri, orta beyinde periaquaduktal gri ve spinal kordun dorsal boynuzundaki jelatinosa bölgesinde çok sayıda bulunur. Burada analjezi ve bradikardi, sedasyon, öfori, fiziksel bağımlılık ve solunum depresyonu gibi etkiler göstermektedir. [19]

Mü reseptör üzerindeki etkilerine dayanarak, opioidler genellikle saf agonistlere ve agonist-antagonistlere ayrılırlar.[20]

Opioid tipi	İlaçlar	Terapi ile ilgili notlar
Saf agonistler		
	Kodein	Orta ile şiddetli kanser ağrısı tedavisinin başlıca dayanağı. Doz arttıkça, doz sınırlayıcı yan etkiler gözlenene kadar analjezik etkiler artar. Meperidin ve propoksifen, toksik metabolitlerin potansiyel etkileri nedeniyle tercih edilmez. Metadon dikkatle kullanılmalıdır; uzun ve değişken yarılanma ömrü, öngörülemeyen potens ve uzun QT yapması nedeniyle, ortaya çıkan riskler konusunda bilgili olan klinisyenlerin takibi altında kullanılmalıdır.
	Hidrokodeon	
	Dihidrokodein	
	Morfin	
	Hidromorfon	
	Fentanil	
	Oksikodon	
	Oksimorfon	
	Levorfanol	
	Metadon	
	Meperidin	
Agonist-antagonist		
	Kısmi agonistler:	Düşük intrinsik etkinliği olan müreseptör agonistlerini (kısmi agonistler) ve bir opioid reseptöründe agonist etkilere bir başkasında antagonist etkilere sahip olan ilaçları (karışık agonist-antagonistleri) içerir. Çoğu, bağımlılığı olan bireylerde bırakma amaçlı kullanılmak üzere geliştirildi; bu yüzden kanser ağrısı için kullanımı pek uygun değildir.
	Buprenorfin	
	Karışık agonist-antagonistleri:	
	Butorfanol	
	Dezoksin	
	Nalbuphine	
	Pentazosin	

Saf antagonistler		Mu-reseptörleri üzerinden endojen ve eksojen opioidler ile yarışarak etki gösterir. Opioid etkilerinin önlenmesi veya tersine çevrilmesi için uygulanır. Alvimopan ve metilnaltrekson, opioid kaynaklı bağırsak disfonksiyonunu tedavi etmek için özel olarak geliştirilmiştir.
	Alvimopan	
	Metilnaltrekson	
	Nalokson	
	Naltrekson	
	Nalmafen	
Mix etkili ilaçlar		Mu-reseptöründe agonist etkilere sahip olan ve monoaminlerin geri alımını sağlayan merkezi etkili analjeziklerdir.
	Tramadol	
	Tapentadol	

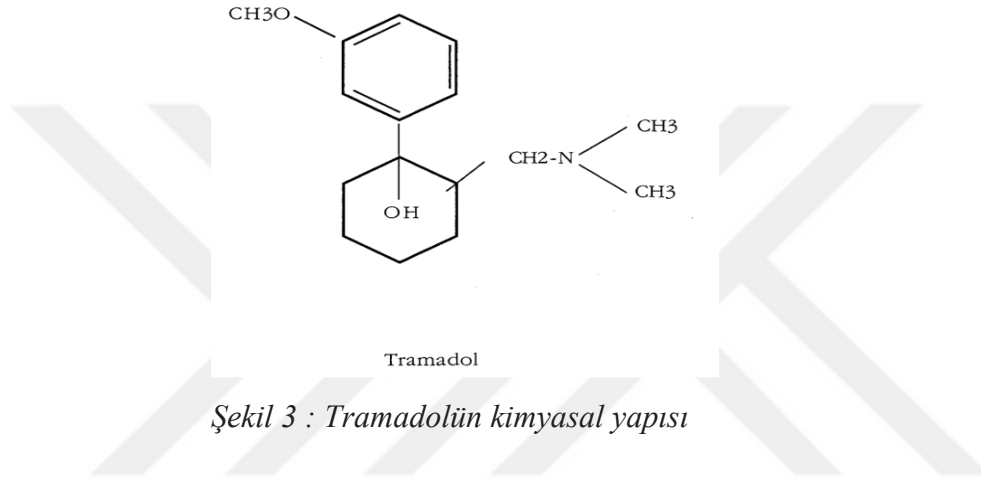
Tablo 1 : Opioidlerin sınıflandırılması

Mu	
	Mu1
	Supraspinal analjezi
	Bradikardi
	Mu2
	Solunum depresyonu
	Öfori
	Fiziksel bağımlılık
Delta	
	Spinal analjezi
	Epileptojenik
Kappa	
	Spinal analjezi
	Sedasyon
Sigma	
	Halusinasyonlar
	Solunum stimülasyonu

Tablo 2 : Opioid reseptörleri

Tramadol

Tramadol, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılır. Analjezik etkinlik olarak kuvvetli opioidler ile periferik etkili analjezik ve kombinasyonları arasındaki bir bölgede yer alır. Santral etkili sentetik bir opioid olan tramadol ilk olarak 1968 yılında sentezlenmiştir. Grünental firması tarafından, IV formu 1977 yılından beri Almanya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1995 yılından beri kullanılmaktadır. Farmakolojik açılımı 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol şeklindedir. [21]



Şekil 3 : Tramadolün kimyasal yapısı

Etki mekanizması : Tramadol MSS'de μ -opioid reseptörlerine bağlanarak ağrı iletiminin önlenmesine neden olur. Ağrı algısını ve tepkisini değiştirir. Ağrının azaltılmasından sorumlu nörotransmitter olan norepinefrin ve serotonin geri alımını engeller. [22]

Farmakodinamik/Farmakokinetik :

Etki başlangıcı maksimum 1 saat içindedir. Peak etki: 2-3 saat

Dağılım: 2,6 L - 2.9 L / kg

Protein bağlama, plazma: ~% 20

Metabolizma: Demetilasyon, glukuronidasyon ve sülfasyon yoluyla karaciğer tarafından aktif metabolitine dönüşür.

Biyoyararlanım: ~% 75 - % 95

Yarım ömrü: 6.3 ± 1.4 saat; uzun etkili kapsüllerde 10 saate kadar uzamaktadır.

Atılım: Değişmemiş ilaç olarak % 30, metabolitler olarak % 60 idrarla atılır. [22]

Doz: Yetişkinlerde dozu, her 4-6 saatte 50-100 mg (maksimum: 400 mg / gün). Bir defalık doz 2 mg/kg'ı geçmemelidir. Hızlı etki başlamasını gerektirmeyen hastalar için, sabah günde bir kez 25 mg olarak başlanır. Günde 4 defa 25 mg'a ulaşına kadar her 3 günde 25 mg doz titre edilerek artırılabilir. Doz, günde 4 kez 50 mg'a erişmek için her 3 günde 50 mg olarak da arttırılabilir. Titrasyondan sonra, ihtiyaç duyulduğunda her 4-6 saatte bir (en fazla: 400 mg / gün) 50-100 mg verilebilir.

Çocuklarda; 4 ile 16 yaş arası 1-2 mg/kg her 4 ile 6 saatte bir kullanılabilir. Maksimum tekli doz 100 mg'dır. Maksimum günlük doz, 8 mg/kg/gün veya 400 mg/gün. 17 yaş üzerindeki hastalarda yetişkinlerdeki gibi maksimum 400 mg/gün olacak şekilde kullanılabilir.

Yaşlı hastalarda; 65-75 yaş arası olanlarda erişkinlerdeki gibi kullanılabilir. 75 yaş üzeri olanlarda ise günlük doz maksimum 300 mg olmalıdır. Bu hastalarda yavaş salımlı tabletler özellikle dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olanlarda kreatin klirensine (CrCl) göre doz ayarı yapılır. CrCl \geq 30 ml/dk ise dikkatli kullanmak yeterlidir doz ayarlamasına gerek yoktur. CrCl <30 ml/dk ise doz aralığı 12 saatte bire çekilmeli ve maksimum doz 200 mg/gün olmalıdır. Diyaliz hastalarında da kullanılabilir. CrCl <30 ml/dk olan hastalarda yavaş salımlı tablet kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda yavaş salımlı tabletler kullanılmamalıdır. Sirozlu hastalarda önerilen doz 12 saatte bir 50 mg'dır. [22]

Uygulama: Oral olarak tek başına veya asetaminofen ile sabit kombinasyon halinde uygulanabilir. Yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Ezmeden, bölünmeden bütün yutulur. Ampul formları IV yavaş enjeksiyon ya da dilüe infüzyon şeklinde kullanılabilir. İM ya da SC yolla da uygulanabilir. Damla formları da mevcuttur. Özellikle çocuklarda az miktarda sıvı veya kesme şekere damlatılarak kullanılır.[23]

Endikasyonları: Akut ve kronik ağrılarda diğer alternatif tedavi seçenekleri yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Huzursuz Bacak Sendromu tedavisinde kullanılabilir ancak henüz ruhsatlı değildir. [22] Nöbet eşliğinin düşürmesinden dolayı kronik nöbet veya epilepsi hastalarında kullanılabildiğini gösteren yayınlarda vardır.[24]

Kontraendikasyonları: Tramadol, opioid agonistleri veya ilaç içeriğindeki bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontraendikedir. Önemli solunum depresyonu, akut veya ciddi astımı olanlarda, gastrointestinal tıkanıklığı olan, bilinen veya şüphelenilen paralitik ileusu olanlarda kullanılmamalıdır. Şiddetli böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. MAO inhibitörü alanlarda kullanımı kontraendikedir. [22]

Yan etkileri:

>%10 daha sık görülenler; [22]

Kardiyovasküler: Kızarıklık

Santral Sinir Sistemi: Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, uykusuzluk

Dermatolojik: Kaşıntı

Gastrointestinal: Kabızlık, bulantı, kusma, dispepsi, ağız kuruluğu

Nöromusküler: Zayıflık

%1 ile %10 arası sık görülenler; [22]

Kardiyovasküler: Ortostatik hipotansiyon, göğüs ağrısı, hipertansiyon, periferik ödem, vazodilatasyon

Santral sinir sistemi: Anksiyete, apati, ataksi, titreme, depresyon, öfori, hipertoni, konfüzyon, sinirlilik, ağrı, hipoestezi, çekingenlik, parestezi, yorgunluk, vertigo

Dermatolojik: Terleme, dermatit, deri döküntüleri

Endokrin ve metabolik: Sıcak basması, hiperglisemi, kilo kaybı

Gastrointestinal: İştah azalması, ishal, anoreksiya, karın ağrısı, boğaz ağrısı

Genitoüriner: Menopoz semptomları, pelvik ağrı, prostat hastalığı, idrar anormalliği, idrar yolu enfeksiyonu, üriner retansiyon

Nöromusküler ve iskelet: Artralji, sırt ağrısı, artmış kreatin fosfokinaz, miyalji, boyun ağrısı, tremor

Oftalmik: Bulanık görme, miyozis, görme bozukluğu

Solunum sistemi: Bronşit, öksürük, nefes darlığı, nazofarenjit, farenjit, sinüzit, hapşırma, solunum sıkıntısı, rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu

<%1 daha az görülenler; [22]

Halüsinasyon, anormal yürüyüş, amnezi, anaflaktoid reaksiyon, anemi, anjiyoödem, apandisit, bradikardi, bronkospazm, katarakt, selülit, ALT-AST değişiklikleri, kolesistit, kolestezi, sağırılık, libido azalması, divertikülit, disfaji, EKG anormalliği, gastroenterit, gastrointestinal kanama, gut, hematüri, hepatik yetmezlik, hepatit, hipersensitivite, hipoglisemi, artmış BUN, artmış GGT, artmış serum kreatinin, iskemik kalp hastalığı, eklem sertliği, konsantrasyon eksikliği, proteinüri, pulmoner emboli, sedasyon, pnömoni, karın ağrısı, kas ağrısı, midriazis, miyokard enfarktüsü, gece terlemesi, otitis, çarpıntı, taşikardi, trombositopeni, kulak çınlaması, toksik epidermal nekroz, ürtiker, nöbet, serotonin sendromu, titreme, ciltte vezikül, konuşma bozukluğu, intihar eğilimleri.

Uyarılar: Gebelik kategorisi C. Tramadol'un doğum sırasında verildiğinde insan plasentasını geçtiği gösterilmiştir. Tramadol, doğumdan önce ve doğum sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında opioidlerin uzun süre kullanılması yenidoğanlarda hayatı tehdit edebilecek yeni doğan geri çekilme sendromuna neden olabilir. Hamile bir kadında opioid kullanımı uzun bir süre gerekliyse, hastaya yeni doğan opioid çekilme sendromu riski konusunda tavsiyede bulunmak gerekir. Opioid maruziyetini takiben yeni doğanda otonomik (ateş, sıcaklık instabilitesi), gastrointestinal (ishal, kusma, zayıf beslenme) veya nörolojik (yüksek perdeli ağlama, artmış kas tonusu, sinirlilik, nöbet, titreme) belirtiler görülebilir. Uzun süreli opioid kullanımı sekonder hipogonadizme neden olabilir, bu da cinsel işlev bozukluğuna veya infertiliteye yol açabilir.

Tramadol anne sütüne geçebildiği için, emzirme döneminde dikkatli kullanmak gerekir. IV yapılan tek 100 mg'lık dozu takiben on altı saat sonra, anne sütünde bulunan tramadol miktarı, annenin dozunun % 0.1'i olarak bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerdeki ciddi yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali nedeniyle, kullananların emzirmesi önerilmemektedir. Büyük miktarda opioid alan anne sütü ile beslenen bebekler apne ve sedasyon açısından izlenmelidir. [22]

İlk doz uygulamasını takiben ciddi anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Kaşıntı, bronkospazm, anjiyoödem, toksik epidermal nekroz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu da

bildirilmiştir. Opioidlere yönelik önceki anafilaktik reaksiyonlar tramadole benzer reaksiyonlar için riskleri artırabilir; bu hastalarda kullanmaktan kaçınmak gerekir.

Fiziksel veya zihinsel yetenekleri bozabilir ve MSS depresyonuna neden olabilir. Hastalar zihinsel uyanıklık gerektiren görevleri yerine getirme konusunda uyarılmalıdır. Hipoglisemi özellikle tramadol başlangıcının ilk 30 gününde bildirilmiştir.

Hipovolemi, kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya hipotansif etkileri artırabilecek ilaçlar (fenotiyazinler veya genel anestezi) kullanırken dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi, hayatı tehdit eden veya ölümcül solunum depresyonu ortaya çıkabilir. Özellikle doz artışı sırasında solunum depresyonunu yakından takip edilmelidir.

Önerilen dozda alındığında bile nöbetler görülebilir; serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), diğer opioidler, trisiklik antidepresanlar ve diğer trisiklik bileşikler (siklobenzaprin, prometazin), nöroleptikler, MAO inhibitörleri alan hastalarda risk artar. Nöbet öyküsü olan hastalar da yüksek risk altındadır.

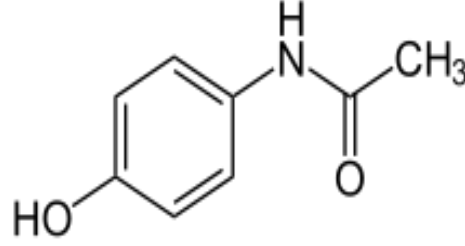
Prostat hiperplazisi, idrar yolu tıkanıklığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Addison hastalığı gibi adrenal yetmezlikli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Uzun süreli opioid kullanımı, ikincil hipogonadizme neden olabilir ve cinsel işlev bozukluğu, infertilite, duyu durum bozuklukları ve osteoporoza neden olabilir. Safra yolları hasarı olanlarda veya akut pankreatitli hastalarda dikkatli olunmalıdır; çünkü opioidler oddi sfinkterinde spazm oluşturabilir.

Kafa travması, intrakranyal lezyonlar veya artan intrakranyal basıncı olan hastalarda dikkatli kullanılmalı. Karaciğer yetmezliği olan, morbid obez, prostat hiperplazisi, depresyon, anksiyete bozuklukları ve psikozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve dozaj azaltılmalıdır. [22]

Atılım: Değişmemiş ilaç olarak % 30'luk kısmı ve metabolitler olarak (% 60) idrarla atılır. [22]

Parasetamol



Şekil 4 : Parasetamolün kimyasal yapısı (4-hidroksifenil)asetamid

Asetaminofen antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinlikleri olmadığı için NSAİ ilaçların dışında değerlendirilmektedir. Parasetamol, ilk kez 1877 yılında p-nitrofenolün asetik asitle redüksiyonu sonucunda sentezlendiğini ortaya koyan Harmon Northop Morse tarafından tespit edilmiştir. Ancak klinik anlamda ilk kez 1893 yılında kullanılmaya başlanmış ve fenasetin alan hastaların idrarında tespit edilmiştir. Parasetamol ABD’de ‘Tylenol’ adıyla 1955 yılın da ve İngiltere’de ‘Panadol’ adıyla 1956 yılında piyasaya sürülmüştür. Güvenli bir analjezik ve antipiretik olarak hızla kullanılmaya başlanmıştır. Siklooksijenaz enzimini ilk olarak 1971’de Dr. John Wyane tanımlamıştır. 1976’ da prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz = COX) enzimi elde edilmiş, böylece NSAİİ’ in etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar artmaya başlamıştır. Bu konuda son gelişme 1990’ların başında COX’ un tek bir molekül olmadığı ve birden fazla izomerinin farklı işlevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuştur. İnsan dokusu DNA’sında COX-1 1991’de, COX-2 1992’de tanımlanmıştır. Sıçan dokusundaki bir çalışmada, değişik organlarda COX-1 ve COX-2 mRNA’ nın değişik seviyelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Parasetamol, Türkiye’de de, terapötik doz aralığında güvenle kullanılabilen bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Birçok ülkede reçeteli ve reçetesiz satılmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. [25]

Grup: Nonopioid analjezik, paraminofenol türevi

Etki mekanizması: NSAİİ’lar gibi merkezi sinir sistemi içinde prostaglandin sentezini inhibe eder. Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi bu yolla açıklanır. Ancak asetil salisilik asitten 10 kez daha düşük bir güçte periferel dokularda zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür. Bu nedenle inflamasyonun gelişiminde rolü olan prostaglandin sentezini fazla etkilemez. Periferdeki inflamasyon üzerine NSAİ ilaçlara göre daha zayıf olan antiinflamatuvar aktivite bu şekilde açıklanabilir. Parasetamolün siklooksijenaz (COX) inhibitörleriyle

farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de, zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Esas olarak COX3 bloke ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle, periferik etki ortaya çıkmaz. Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı tiplerinde asetaminofenin analjezik etki göstermesi onun başka bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Asetaminofen için diğer bahsedilen mekanizmalar; COX enzim inhibisyonu, endojen opioid sistemle etkileşim, L-arjinin/nitrik oksit yolağının etkisi, P maddesi ve N-metil-D aspartat ile olan etkileridir. Son zamanlarda serotonerjik yolak üzerine ve beyinde kanabinoid ile vaniloid reseptörleri üzerine etkisinden bahsedilmektedir. [26] [27]

Farmakodinamik/Farmakokinetik: Asetaminofen, gastrointestinal sistemden hızla emilir. Bağırsakların luminal hücrelerinde ve karaciğerde büyük ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fenasetin uygulandıktan yaklaşık 3 saat içinde büyük ölçüde asetaminofene dönüşür. Normal şartlarda asetaminofen karaciğerde konjuge edilerek glukronillenmiş veya sülfatlanmış inaktif metabolitlerine çevrilir. Asetaminofenin bir kısmı hidrosillenerek N-asetil-benzokinoneimine metabolize edilir. Bu sülfhidril gruplarına bağlanan çok reaktif ve tehlikeli bir metabolittir. Normal dozlarda N-asetil-benzokinoneimin glutatyonun sülfidril grubuyla birleşerek toksik olmayan bileşiklere dönüşür. Asetaminofen ve metabolitleri böbreklerden atılır. Karaciğerde % 80–90 oranında metabolize edilir. Glukronik asit, sülfürik asit ve sistein ile konjugasyon sonucu idrarla atılır. [28]

Doz: Yetişkinlerde oral dozu her 4-6 saatte bir 650 mg; maksimum günlük doz hekim tarafından önerilmediği sürece günlük 3250 mg; hekim denetimi altında, ≤ 4 g günlük dozlar kullanılabilir. Daha yüksek doz gereksinimlerde 6 saatte bir 1000 mg kullanılabilir. Rektal olarak yine her 4-6 saatte bir 650 mg kullanılır. IV dozu 50 kg altındaki hastalarda her 6 saatte 15 mg / kg veya her 4 saatte bir 12.5mg / kg. Maksimum tekli doz: 15 mg / kg / doz (≤ 750 mg / doz); maksimum günlük doz: 75mg / kg / gün (günlük 3.75 g). 50 kg üstü hastalarda her 4 saatte bir 650 mg veya her 6 saatte bir 1000 mg. Maksimum tek doz: 1000 mg / doz; maksimum günlük doz: günde 4 g.

Bebekler, çocuklar ve ergenlerde gerektiğinde her 4-6 saatte 10 ile 15 mg / kg / doz; 24 saat içinde 5 doz aşmamak şartıyla kullanılabilir. Maksimum günlük doz: 75 mg / kg / gün günlük 4 gr'ı geçmemelidir. Süspansiyon ve çiğneme tabletleri bebekler ve 12 yaş altı çocuklarda sıklıkla kullanılır. Dozu seçmek için ağırlık kullanımı tercih edilir. Dozlar her 4

saatte bir tekrarlanabilir, maksimum günde 5 doz. 12 yaş üstü çocuklarda yetişkin doz ayarlamaları kullanılabilir. [29]

Ağırlık (kg)	Ağırlık (lbs)	Yaş	Doz (mg)
2.7-5.3	6-11	0-3 mo	40
5.4-8.1	12-17	4-11 mo	80
8.2-10.8	18-23	1-2 y	120
10.9-16.3	24-35	2-3 y	160
16.4-21.7	36-47	4-5 y	240
21.8-27.2	48-59	6-8 y	320
27.3-32.6	60-71	9-10 y	400
32.7-43.2	72-95	11 y	480

Tablo 3: Asetaminofen çocuk dozu (oral)

Rektal yolla kullanımda; 6 ile 11 aylık bebeklere 6 saatte bir 80 mg, maksimum günlük doz 320 mg. 12 ile 36 ayda her 4-6 saatte bir 80 mg, maksimum günlük doz 400 mg. 3-6 yaş arası çocuklarda her 4-6 saatte bir 120 mg, maksimum günlük doz 600 mg. 6 ile 12 yaş arasında her 4-6 saatte 325 mg, maksimum günlük doz 1625 mg.

Çocuklarda IV kullanımları da oral dozları gibidir. 2 ila 12 yaş arasındaki çocuklarda her 6 saatte 15 mg / kg veya her 4 saatte bir 12,5 mg / kg. Maksimum tekli doz: 15 mg/kg/doz (≤ 750 mg / doz); Maksimum günlük doz: 75 mg / kg / gün (günlük 3.75 g).

Geriatric dozlarında yetişkin dozları gibidir.

Böbrek yetmezliği olanlarda oral kullanımı;

Yetişkinlerde, GFR ≥ 50 mL / dakika / 1.73 m² ise doz ayarlaması gerekli değildir. GFR 10 ile 50 mL / dakika / 1.73 m² ise her 6 saatte bir, GFR < 10 mL / dakika / 1.73 m² ise her 8 saatte bir doz uygulayın. Sürekli renal replasman tedavisi alanlarda her 6 saatte bir doz kullanım uygundur.

Çocuklarda ise, GFR ≥ 10 mL / dakika / 1.73 m² ise doz ayarlaması gerekli değildir. GFR < 10 mL / dakika / 1.73 m² ise her 8 saatte bir uygulayın. Aralıklı hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz tedavisi alanlarda her 8 saatte bir kullanım uygundur. Sürekli renal replasman tedavisi alanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği olanlarda IV kullanımı; çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir. CrCl ≤ 30 ml/dk olanlarda günlük dozun azaltılması ve doz aralıkları uzatılması düşünülür.

Karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalı. Sınırlı, düşük dozlu tedaviler genellikle hepatik hastalığı olanlarda, sirozda iyi tolere edilir. Bununla birlikte günlük 4 gramın altındaki asetaminofen dozlarında bile hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. IV kullanımlarda eğer hafif bir karaciğer hastalığı varsa günlük toplam dozun azaltılması gerekebilir. Ciddi karaciğer hastalıklarında IV kullanım önerilmez. [29]

Uygulama: Kapsül, sıvı, toz, tablet, çiğneme tableti, çözünen tablet, rektal ve IV formları mevcuttur. Çocuklar için daha çok çiğnenebilen, süspansiyon ve suppozituar formları kullanılır. [30]

Endikasyonları: Asetaminofen migren, dismenore, diş ve baş ağrısı, miyalji, eklem ağrıları, orta kulak ağrıları, sinüzit ve cerrahi operasyonlara veya yaralanmalara bağlı ağrılar, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrı gibi akut ve kronik ağrılarda endikedir. Aynı zamanda ateşli durum ile birlikte enfeksiyon ve iltihaplı hastalıklarda, postoperatif analjezide diğer ilaçlarla kombine olarak da kullanılmaktadır. Asetilsalisilik asite duyarlılığı olan hastalarda alternatif ilaç olarak da tercih edilmektedir. [15] [31]

Kontraendikasyonları: Aşırı duyarlılık, karaciğer yetmezliği, renal fonksiyon bozukluğu, kan hastalıkları, kronik malnütrisyon, Gilbert sendromu, alkolizm, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde kullanımı uygun değildir. Bu gibi durumlarda, ilaç, normal doz da organizmada geri dönüşsüz değişikliklere neden olabilir. Angina pectoris, mide ağrıları ve tümöre bağlı ağrılarda da kullanımı kontrendikedir. Aşırı alkollü içecek tüketilmesi karaciğer

hasar riskini artırabilir. IV formun kullanımı ciddi karaciğer yetmezliği veya şiddetli aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Ağır hipovolemisi olan hastalarda IV formu dikkatli kullanılmalıdır. [15] [32]

Yan etkileri:

GİS’de; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GİS kanaması, barsak inflamasyonu

GÜS’de; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiler nekroz

Pulmoner; bronkospazm, astım provokasyonu, pnömonitis

Nöropsikiyatrik; baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit

Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme

Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz

Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği [30]

Uyarılar: Gebelik kategorisi B. Gebelikte parasetamol kullanımı yaygın kabul görmekte ve gebelikte analjezik ve ateş düşürücü tedavide oldukça sık kullanılmaktadır. Yıllardır yaygın kullanımına rağmen, gebelikteki kullanımının güvenliği pek çok araştırma ile değerlendirilmeye devam edilmektedir. Asetaminofen hamile kadınların büyük bir kısmı tarafından kullanılır. Araştırmalar, gebelikte asetaminofen kullanımının anormal fetal nörolojik gelişimle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Prenatal dönemde asetaminofen ile karşılaşan çocuklar çok sayıda artmış davranışsal bozukluk riski altındadır. Ancak gebelerde kullanımı detaylı gözlenmediği sürece, asetaminofen kullanımına bağlı davranışsal problemler tam olarak açıklanamamaktadır. Danimarka’da yapılan bir çalışmada, parasetamol kullanan gebelerin çocuklarında yüksek riskli hiperkinetik bozukluklar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) benzeri davranışlar görülmüştür. Yeni Zelanda’dan da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bir başka çalışma sırasında da, intrauterin parasetamol maruziyetinin erkek üreme gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği hipotezini destekleyen yeni ve ilginç veriler sağlamaktadır. Bu sonuçlarla ilgili kesin bilgilere ulaşmak ve mekanizmaları anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Anne sütünde saptanmıştır. Ancak asetaminofen, önerilen dozlarda kullanıldığında emzirme ile uyumlu kabul edilir. [33] [34]

Hayvan çalışmaları, gebelikte asetaminofen kullanımının nörolojik gelişim için önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Farelerde yeni doğan beyin gelişim döneminde asetaminofen uygulaması beyinde bilişsel işlev ve bozulmuş BDNF (beyin türevi nevrotrofik faktör) düzeylerini etkilemektedir. Nörolojik gelişim için önemli olan endokrin fonksiyonun, kesintiye uğraması bir diğer mekanizma olabilir. Örneğin, gebelikte asetaminofen kullanımı, erkek embriyolarda testiküler fonksiyonu bozmaktadır ve uzun süreli asetaminofen kullanımı, kriptorşidizm riskinde artış ile bağlantılıdır. [35]

ABD’de yeni yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre, parasetamol etken maddesi insanlardaki empati duygusuna zarar verdiği ve hatta bu duyguyu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. ABD’de bulunan Ohio State Üniversitesi’nde ilk defa ağrı kesicilerin duygusal etkilerini inceleyen bir araştırma yapıldı. Parasetamolün zaman içerisinde kişilerin empati kurma yeteneklerini öldürdüğü ortaya kondu. Araştırmada, ağrı kesici kullananların ilacın etkisi devam ederken diğer insanların acılarına karşı daha duyarsız olduğu sonucuna ulaşıldı. [36]

İlaç Etkileşimi:

Alkol (Etil), asetaminofenin hepatotoksik etkisini artırabilir.

Barbituratlar, Karbamazepin asetaminofenin metabolizmasını artırabilir. Buna bağlı olarak asetaminofenin etkisini azaltabilir ve karaciğer hasarı riskini arttırır.

İzoniazid: Asetaminofenin yan etkisini ve toksik etkisini artırabilir.

Nitrik Oksit: Methemoglobinemi ile ilişkili toksisiteyi artırabilir. Nitrik oksit methemoglobinemi gelişimi ile ilişkili diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalar hipoksi, siyanoz açısından takip edilmelidir. Özellikle, lidokain ve prilokain kullanımından kaçınılmalıdır.

Fenilefrin (Sistemik): Asetaminofen, fenilefrinin serum konsantrasyonunu artırabilir.

Prilokain: Asetaminofen prilokain ile birlikte kullanıldığında prilokain toksik etkisini artırabilir. Bu ajanların kombinasyonları önemli methemoglobinemi olasılığını artırabilir.

Sodyum Nitrit: Kombinasyonları önemli methemoglobinemi olasılığını artırabilir.

Vitamin K Antagonistleri (Varfarin): Asetaminofen Vitamin K Antagonistlerinin antikoagulan etkisini artırabilir. Bu durum, üst üste günde 1.3 veya 2 g'ı aşan dozlarda alındığında görülmektedir. [37]

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

NSAİİ, hastalığın altında yatan sebebini gidermekten veya hastalığın ilerlemesini önlemekten ziyade, semptomatik tedavi sağlarlar. Semptomatik iyileşme sağlayan bu ilaçlar halen dünyada en çok reçete edilen ilaçların başında gelmektedir.

Tarihçe: NSAİİ'lerin kısaca tarihçesine bakıldığında; ilk nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, 1763 yılında keşfedilen sodyum salisilatır. İlk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asit tanımlanmış ve ilk Aspirin tablet Felix Hoffman tarafından 1897'de sentezlenmiştir. Asetilsalisilik asit kullanımı ile ilişkili gastrointestinal toksisite (özellikle dispepsi) 1950'lerin başında bir indolasetik asit türevi fenilbutazonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. Non-streoid antiinflamatuvar ilaç isminin ilk kullanılışı, fenilbutazon'un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. Indometazin, fenilbutazonun yerini alması için 1960'larda geliştirilmiştir. 1971'de John R. Vane etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar sonucunda ilk defa siklooksijenaz (COX) enzimini tanımlamış ve bu buluşla Nobel ödülü almıştır. 1976'da ise ilk defa COX enzimi elde edilmiştir. 1990'ların başında bu konu ile ilgili son gelişme COX' un tek bir molekül olmadığı, birden fazla alt gruplarının olduğu ve hepsinin işlevinin de farklı olduğu konusunda bilgiler ortaya koymuştur. COX-1 ve COX-2 enzimleri Simon ve arkadaşları tarafından 1991 yılında bulunmuştur. Takip eden yıllarda, hasta uyumluluğunu artırmak, toksisiteyi azaltmak ve antiinflamatuvar etkiyi artırmak için giderek daha fazla NSAİİ geliştirilmiştir. [10] [38] [39]

Etki mekanizması: Hemostatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumlu olan COX-1 çoğu dokuda yapısal olarak mevcuttur. (gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler) NSAİİ'lar etkilerini yapısal prostaglandinleri inhibe ederek gösterirler. İnflamasyondan sorumlu prostaglandinler COX-2 enzimi ile oluşur. Endotoksinler mitojenler ve sitokinlerce aktive edilen lökositler nöronlarda, damar düz kas hücrelerinde ve romatoid sinoviositlerinde bulunur.

TXA2 Sentezi COX-1 ile olduğundan COX-2 inhibitörlerinde antitrombositler etki görülmez. Klasik NSAİİ'ların yan etkilerinin fazla olmasının sebebi COX-2'ye göre COX-1'i daha fazla inhibe etmesi sonucudur. [40] [41]

Hem prostaglandin aracılı hem de nonprostaglandin aracılı etki mekanizmaları NSAİİ işlevine katkıda bulunur.

Prostaglandin aracılı: NSAİİ'lerin altı ana grubu da, siklooksijenaz'ı inhibe etme özelliğine sahiptir. Bu enzim, araşidonik asitten siklik endoperoksitlerin sentezini katalize eden ve prostaglandinlerin oluşumunu sağlayan enzimdir. Prostaglandinlerin invitro apoptozun önemli inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. NSAİİ kullanımı, immünolojik temelli hastalıkların azaltılmasında önemli olan prostaglandinlerin inhibisyonu yoluyla, daha normal bir hücre döngüsüne dönüşü yeniden sağlayabilir. Ek olarak birçok insan geni COX-1 ve COX-2 metabolizmasına katılır. Sağlıklı gönüllülerde selektif COX-2 inhibitörlerinin metabolizmasının bireyler arasında önemli derecede değişiklik gösterebilir. Bu özellik bireylerdeki yanıtların farklı olabileceğini açıklamaktadır. [42] [43]

Nonprostaglandin aracılı: Bu mekanizmalar genellikle NSAİİ'lerin biyolojik zarlar üzerinden, geniş bir hücre fonksiyonu ve hücre-hücre etkileşimi dağılımı özellikleriyle ilgilidir. Örnek olarak: NSAİİ'lar, nötrofil-endotel hücre aderansına müdahale ederek L-selektinlerin kullanımını azaltıp, granülositlerin iltihaplanma bölgelerine götürülmesinde önemli bir rol oynar. NSAİİ'lar nükleer faktör kappa B'ye (NF-kB) bağımlı transkripsiyonu invitro olarak inhibe eder, bu da mevcut nitrik oksit sentetazında bir azalmaya neden olur. Bir kez sitokinler ve diğer proinflatuar mediatörler tarafından indüklenen nitrik oksit sentetaz, nitrik oksit üretir ve böylece vazodilatasyon, sitotoksosite ve artmış vasküler geçirgenliğe neden olur. [44] [45]

Bazı NSAİİ'ların antinositif etkileri, L-arginin-NO-siklik GMP-potasyum kanal üzerinden gerçekleşmektedir. [45]

NSAİİ'ye maruz kalıdıktan sonra yeni doğanda, duktus arteriozusun prenatal daralması, yeni doğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, oligohidramnios, nekrotizan enterokolit, böbrek yetmezliği ve intrakranyal kanamayı içeren etkiler ortaya çıkmaktadır.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar, ankilozan spondilite ve kanser önlemede kullanıldığına dair bilgiler ortaya çıkarmaktadır. Özellikle COX-2 inhibe eden NSAİİ'ların kardiyovasküler toksisite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. [46]

NSAİİ'ların Etki Mekanizması [41]

1. Prostaglandin sentezini azaltmak (Siklooksijenaz enzim inhibisyonu),
2. Lizozomal enzim salgısını azaltmak,
3. Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu,
4. Serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu,
5. Kininlerin aktivitesini ve artışını baskılamak ve serotonin salgısını azaltmak,
6. Lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak,
7. İnflamatuar hücrelerin fonksiyonlarını, çoğalmalarını baskılamak.

Grup: [41]

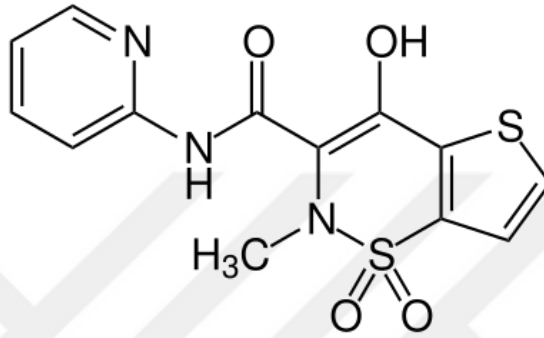
Kimyasal yapılarına göre:

- 1.Salisilatlar: Asetil salisilik asit, Salisilik asit, Sodyum salisilat, Metil salisilat, Diflunisal
- 2.Pirazolon Türevleri: Aminopirin, Propifenazon, Metamizol sodyum, Fenilbutazon, Oksifenbutazon
- 3.Profenler (fenilpropiyonik asit türevleri): İbuprofen, Naproksen, Fenbufen, Tiaprofenik asit, Ketoprofen, Fenoprofen kalsiyum
- 4.Fenilasetik asit türevleri: Diklofenak sodyum, Nabumeton, Fenklofenak
- 5.İndolasetik asit türevleri: İndometazin, Asemetazin, Tolmetin, Ketorolak, Trometamol, Sulindak,
- 6.Fenamik asit türevleri: Mefenemik asit, Flufenamik asit, Etofenamat
- 7.Oksikamlar: Tenoksikam, Piroksikam, Meloksikam, Prokuazon, Azapropazon, Lornoksikam
- 8.Selektif COX-2 inhibitörleri: Selekoksib, Rofekoksib, Valdekoksib, Nimesulid, Meloksikam, Etodolak

Uzun yarı ömürlü olanlar (10-12 saat): Azopropazon, Diflunisal, Perbufen, Nabumeton, Naproksen, Oksaprazosin, Fenilbutazon, Piroksikam

Kısa yarı ömürlü olanlar(6 saat den az): Diklofenak, Etodolak, Fenoprofen, Flufenamik Asit, Flurbiprofen, İbuprofen, Indometazin, Ketoprofen, Pirprofen, Traprofenik asit, Tolmetin

Tenoksikam



Şekil 5 : Tenoksikamın kimyasal yapısı

Grup: Oksikam grubundan non-steroid antiinflamatuvar ilaç

Etki mekanizması: Antipiretik, analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Prostaglandin öncüllerinin oluşumunda azalma ile sonuçlanan siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) enzimlerini inhibe eder. Aynı zamanda NSAİİ'lerin tamamen aydınlatılmamış diğer mekanizmaları olan; kemotaksisi inhibe etme, lenfosit aktivitesini değiştirme, nötrofil agregasyonu ile aktivasyonunu inhibe etme ve proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltmayı içerir. [47]

Farmakodinamik/Farmakokinetik :

Emilim: Oral yolla hızlı emilim

Dağılım: ~ 9.7 L

Protein bağlanması: % 98 ile % 99

Metabolizma: Hepatik

Biyoyararlanım: Oral: ~% 100

Yarılanma ömrü: 72 saat (± 28 saat)

Peak etki zamanı: 0,5 ile 6 saat (ort: 1,25 saat)

Atılım: Birinci yol idrar ile atılım (çoğunlukla metabolit olarak); dışkı [47]

Doz: Günde 10 ile 20 mg arasında kullanılır. Daha yüksek dozlarda yan etki riski yüksektir ve genellikle daha fazla klinik yarar sağlamaz. 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez. 65 yaşın üzerindekielerde daha fazla yan etkiye neden olacağından dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle Gİ kanama ve peptik ülser riskini artıracığından yaşlı hastalarda kullanımı uygun değildir.

GFR 30-60mL/dk/1.73 m² arasında olanlarda dikkatli kullanmak gerekir. Evre IV ve üzeri böbrek yetmezliği olanlarda ve GFR değeri 30mL/dk/1.73 m² altında olanlarda tenoksikam kullanımından kaçınılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmez. [47]

Uygulama: Parenteral veya enteral olarak uygulanabilir. Oral emilimi hızlıdır. Yemeklerden sonra ve her gün aynı saatte alınması önerilir. İntravenöz uygulamasından sonra plazma düzeyleri özellikle ilk iki saatte hızla düşer. Yapılan çalışmalar tenoksikamın, intravenöz ve oral uygulamaları arasında plazma konsantrasyonları açısından bir fark olmadığını göstermiştir. [3]

Endikasyonları : Ankilozan spondilitin, eklem dışı hastalıkların (tendinit, bursit gibi), osteoartrit ve romatoid artrit (RA) semptomatik tedavisinde endikedir. Travmatik olgular, siyatalji ve gut gibi iskelet ve kas sisteminin enflamatuar ve dejeneratif hastalıklarında kullanılır. Postoperatif ağrı da yaygın kullanım alanlarındandır. [48]

Kontraendikasyonları : Tenoksikam veya içeriğindeki herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra astım, ürtiker, rinit veya diğer alerjik reaksiyonları yaşamış olan hastalarda, aktif peptik ülser veya aktif enflamatuar barsak hastalıkları olanlarda kontraendikedir. Böbrek yetmezliği riski yüksek olan veya kanama riskinde artış bulunan hastalarda kullanımı önerilmez. [47]

Yan etkileri:

%1 ile %10 arası sık görülenler; [47]

Kardiyovasküler: Ödem

Santral sinir sistemi: Baş ağrısı, baş dönmesi

Dermatolojik: Kaşıntı, deri döküntüsü

Gastrointestinal: Hazımsızlık, bulantı, epigastrik ağrı, karın ağrısı, kabızlık, mide ekşimesi, diyare, kusma

<%1 daha az görülenler; [47]

Albuminüri, anemi, anoreksiya, şişkinlik, bronkospazm, konfüzyon, konjunktivit, sistit, sağırılık, depresyon, diplopi, hematüri, hepatit, hipertansiyon, kan üre azotu artışı, özofajit, ateş, dispne, sarılık, lökopeni, trombositopeni, sinirlilik, çarpıntı, cilt fotosensitivitesi, kulak çınlaması, ürtiker

Sıklığı tanımlanmamış olan yan etkiler; Nefrotoksisite, akut intertisyel nefrit, bulanık görme, aşırı duyarlılık reaksiyonu [47]

Uyarılar: Gebelik kategorisi C. Üreme çağındaki kadınlarda kronik kullanımı geri dönüşümlü infertiliteye neden olabilir. Düşük yapma riski de bulunmaktadır. Diğer NSAİİ'lar gibi fetüs üzerine teratojenik etkilerde belirtilmiştir. Emziren kadınlarda önerilmemektedir. [47]

Daha önceden maruz kalmayan hastalarda bile anaflaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. "Aspirin triad" (bronşiyal astım, aspirin intoleransı, rinit) olan hastalar artmış risk altındadır.

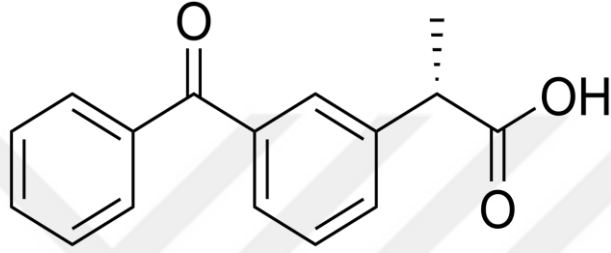
NSAİİ'ler, MI ve felç gibi tromboz riskinde artışa neden olur. Hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kardiyovasküler yan etkileri azaltmak için düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha yüksek risk taşıyan hastalar için alternatif terapiler düşünülmelidir.

Tenoksikam aseptik menenjit riskini artırabilir. Hematolojik bozuklukları, sistemik lupus eritematosus (SLE) veya bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Trombosit adezyonunu ve agregasyonunu bozabilir, kanama süresini uzatabilir. Pıhtılaşma bozukluğu olan veya antikoagülan kullanan hastalar yakından izlenmelidir. [23] [47]

Deksketoprofen

Ketoprofenin aktif enantiomeridir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajandır. Ketoprofen 1973 den beri ağrı kesici, ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır. Deksketoprofen, ketopropene göre etkisi daha hızlı başlar ve gastrointestinal yan etkileri daha azdır. Eklenen trometamol sayesinde deksetoprofenin çözünürlüğü ve oral emilimi artırmıştır. 375.418 g/mol molekül ağırlığına sahip analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etkili bir maddedir. [49] [50]



Şekil 6 : Deksetoprofenin kimyasal yapısı

Grup: Aril-propionik asit grubundan non-steroid antiinflamatuvar ilaç

Etki mekanizması: Deksetoprofen trometamol siklooksijenaz enzimini inhibe eder ve prostoglandin sentezini engeller. Prostaglandin sentezinin inhibisyonuyla kinin gibi diğer mediatörlerin oluşmasında da etkilidir. [51]

Deksetoprofenin hem doğrudan lezyon yerinde hem de merkezi sinir sistemi seviyesinde ağrı kesici etkisi vardır. [50]

Farmakodinamik/Farmakokinetik: [3] [52]

Emilim: Yiyeceklerle birlikte uygulandığında emilim hızı gecikebilmektedir.

Dağılım: <0,25L/kg

Protein bağlanması: %99

Metabolizma: Karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon yarılanma ömrü: 1,65 saat

Peak etki zamanı: 10-45 dk

Doz-Uygulama: Yetişkinlerde her 4-6 saatte bir 12.5mg veya her 8 saatte bir 25 mg kullanılır. Günlük maksimum doz 75 mg'dır. Yaşlılarda maksimum doz günde 50 mg. Parenteral uygulamada ise günlük doz 6-8 saat arayla 50 mg (toplam 150 mg) şeklinde

önerilmektedir. Semptomları kontrol etmede gerekli olan en kısa süre için etkili olan en düşük doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir. Tüm NSAİİ'lar gibi tercihen yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınmalıdır. Ancak, yiyeceklerle birlikte uygulanması ilacın absorpsiyon hızını geciktirebileceği için akut ağrı durumunda yemeklerden en az 30 dakika önce alınması önerilir. Yaşlılar, hafif ve orta dereceli hepatik, renal fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılması gerekiyorsa düşük dozlar tercih edilmelidir. Oral, intramusküler ve intravenöz olarak kullanılabilir. [3] [52]

Endikasyonları: Hafif-orta dereceli ağrının kısa süreli tedavisinde endikedir. Kemik ağrısı, kronik pelvis ağrısı, oral-dental cerrahi, akut kas-iskelet yaralanmaları, akut bel ağrısı, primer dismenore, kanser ağrısı, postoperatif ağrı ve migren ataklarında güvenli ve etkin olarak kullanılabilenği belirtilmiştir. [53]

Kontraendikasyonları: Deksketoprofen, salisilatlarla ve NSAİİ'lara karşı alerjisi olanlarda, hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olanlar, şiddetli kalp yetmezliği olanlar, bronşiyal astım öyküsü olanlar, Gİ rahatsızlıkları olanlar, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, SLE, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı olanlarda kontraendikedir. [52]

Yan etkileri: İstenmeyen etkiler diğer NSAİİ'lar gibidir. En sık dispepsi, bulantı kusma, abdominal ağrı, diyare görülebilir. Uyku bozukluğu, anksiyete, baş dönmesi, ağız kuruluğu, yorgunluk diğer yan etkileridir. Aseptik menenjit ve hematolojik reaksiyonlar özellikle bağ dokusu olan hastalarda bildirilmiştir. [3] [23]

Uyarılar: Gebelik kategorisi C. Gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir. Yapılan sınırlı çalışmalarda, deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği net olarak bilinmemektedir. Ketoprofen ile tedavi süresince diğer NSAİİ'larda görüldüğü gibi peptik ülserasyon ve gastrointestinal kanamalar ciddi olabilir. Özgeçmişinde ülser ya da gastrointestinal kanama öyküsü bulunanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi gerektiren olgularda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarıyla yakın takibi gerekebilir. Tedavi süresince antikoagülan maddeler, aspirin, digoksin ve diüretik alması gereken hastalar dikkatle izlenmelidir. Atılımı idrarla olduğu için böbrek yetmezliği durumlarında ilaç birikimi olabilir ve doz ayarlaması gerekebilir. İlaç etkileşimleri diğer NSAİİ'lar gibidir. [3] [23]

Atılım: Eliminasyon esas olarak glukuronid konjugasyonu ile renal yoldadır. 12 saat içinde %70-80'i atılır. [3] [51]

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (Kod numarası: 2017/174) ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni (Kod numarası: 17-AKD-56) alınarak yapıldı. Septorinoplasti cerrahisi olacak hastalarda, postoperatif dönemde kullanılan üç farklı analjezi yönteminin postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmaya Kılıçkaya ve arkadaşlarının [54] çalışması referans alınarak, alınması gereken asgari olgu sayısını %95 güven aralığında, $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ olacak şekilde saptamak için PASS programı ile “güç analizi” yapıldığında, her grup için asgari olgu sayısı 31 olacak şekilde toplam 93 olarak saptandı. ASA skoru I ve II olan, her iki cinsiyetten olan hastalar dahil edildi. Uzun süreli opioid kullanan, kronik ağrısı olan, karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve kullanılan ilaçlara allerjisi olanlar ve premedikasyon ihtiyacı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar randomize 31 kişilik üç eşit sayıda gruba ayrıldı. (Grup D: deksketoprofen, Grup P: parasetamol, Grup T: tenoksikam) Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Premedikasyon ihtiyacı duyulan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyon öncesinde hastalara çalışma anlatıldı ve hastaların onamı alındı. Tüm hastalara 20-22 G intravenöz kanül ile damaryolu açıldı. Operasyon odasında hastalara EKG, NIBP, puls oksimetre ile monitörize edildi. Tüm hastalara 0.5 mg/kg lidokain IV, 2 mg/kg propofol IV ile indüksiyon uygulandı. Hastalar 0,6 mg/kg rokuronyum ile nöromusküler blok sağlandıktan sonra entübe edildi. Anestezi idamesinde O₂/hava (FiO₂:%40), propofol (100-200 mcg/kg/dk) ve remifentanil (0,1-0,2 mcg/kg/dk) IV infüzyon kullanıldı. Cerrahi başlarken, tüm hastalara cerrahi bölgeye 2 ml volümde Lidokain HCl 20 mg/ml + Epinefrin HCl 0.0125 mg/ml kombinasyonu (jetokain amp) lokal uygulandı. Tüm hastalara 50 mg ranitidin ve vaka bitimine 20 dk kala 0,5 mg/kg tramadol yapıldı. Cerrahi bitiminde propofol ve remifentanil infüzyonu durduruldu ve hastalar 2 mg neostigmin ve 1 mg atropin ile reverse edilerek ekstübe edildi.

Tüm gruplara postoperatif analjezi amacıyla, tramadol ile birlikte farklı ilaçlar uygulandı. Grup-D hastalara operasyon bitimine 20 dk kala 50 mg deksketoprofen IV yapıldı. Postoperatif dönemde 8. ve 16. Saatlerde 50 mg deksketoprofen IV yapıldı. Grup-P hastalara operasyon bitimine 20 dk kala 1000 mg parasetamol IV ve postoperatif dönemde 8. ve 16. saatlerde 1000 mg parasetamol IV yapıldı. Grup-T hastalara ise yine operasyon bitimine 20 dk kala 20 mg tenoksikam yapıldı. Bu gruba postoperatif dönemde ek tenoksikam yapılmadı.

Postoperatif dönem 24 saat boyunca, 8 saat aralıklarla hastaların VAS değerleri takip edildi. VAS değeri 4 ve üzeri olan hastalara 0,5 mg/kg ek tramadol yapıldı. Çalışmaya alınan üç hastada çalışma dışı analjezik kullanıldığı için çalışmadan çıkarıldı. Bu üç hasta çıkarıldığı için toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi.

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) (hiç ağrının olmadığı-0, dayanılamayacak kadar şiddetli ağrı-10) kullanıldı. Hastalar ayılma odasına alındıktan sonra (ayılma VAS skoru: 0. saat VAS skoru) ilk VAS skorları kaydedildi. Postoperatif dönem takip edilen hastaların 8. 16. ve 24. saatlerde VAS skorları kaydedildi. VAS skoru 4 ve üzeri olan hastalara ek tramadol yapıldı. Çalışma sonunda gruplar arasında ek ihtiyaç olan tramadol dozları ve VAS skorları karşılaştırıldı.



İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar içerisinde zamansal olarak değişimlerinin incelenmesinde Friedman testi kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde ise Pearson kıkare testi kullanıldı. Nicel veriler ortanca (min-mak) şeklinde sunulurken nitel verilerin sunumu frekans (yüzde) şeklinde yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 96 hastadan üçünde çalışma dışı analjezik ilaç kullanıldığı için bu üç hasta çalışma dışı kaldı. İstatistiksel olarak analiz edilen olgu sayısı her grupta 31 olmak üzere toplam 93 idi.

Bütün hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, anestezi süreleri) değerlendirildi. Hastaların VAS skorları hem kendi içinde hem de gruplar arasında karşılaştırıldı. Postoperatif tramadol tüketimi hem istek sayısı hem de tüketim miktarı (mg olarak) parametreleri açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Grupların demografik bilgileri:

Tablo 4 : Demografik Bilgiler ve anestezi süreleri

	Grup D (n=31)	Grup P (n=31)	Grup T (n=31)	Test İstatistiği	p
Cinsiyet					
Erkek (n=19)(%)	6 (19,4)	7 (22,6)	6 (19,4)	$\chi^2=0,132$	0,936
Kadın (n=74)(%)	25 (80,6)	24 (77,4)	25 (80,6)		
Yaş (yıl)	26 (21 - 39)	28 (19 - 36)	28 (20 - 38)	$\chi^2=3,4$	0,181
Boy (m)	1,6 (1,5 - 1,8)	1,6 (1,6 - 1,8)	1,6 (1,5 - 1,8)	$\chi^2=6,7$	0,050
Kilo (kg)	58 (48 - 95)	58 (47 - 92)	65 (41 - 87)	$\chi^2=5,0$	0,080
BMI (kg/m²)	22 (17,6 - 29,1)	21,9 (18,4-27,2)	22,7 (15,8 - 29,7)	$\chi^2=2,8$	0,244
Anestezi süresi (dk)	75 (55-110)	75 (60-105)	75 (55-105)	$\chi^2=0,939$	0,625

ortanca (min-mak), χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği

Cinsiyet dağılımı gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,936). Parasetamol grubunda erkeklerin oranı %22,6 iken, Deksketoprofen grubunda %19,4 ve Tenoksikam grubunda ise %19,6'dır.

Yaş ortanca değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,181). Parasetamol grubunda ortanca değer 28 yıl iken, Deksketoprofen grubunda 26 yıl ve Tenoksikam grubunda ise 28 yıldır.

Boy ortanca değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,050). Tüm gruplarda ortanca boy uzunluğu 1,6 m olarak elde edilmiştir.

Kilo ortanca değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,080). Parasetamol ve Deksketoprofen grubunda ortanca kilo değeri 58 kg iken Tenoksikam grubunda 65 kg olarak elde edilmiştir.

Vücut kitle indeksi gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,244). Parasetamol grubunda 21,9, Deksketoprofen grubunda 22, Tenoksikam grubunda 22,7 olarak elde edilmiştir.

Anestezi süreleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,625). Her grupta anestezi ortanca değerleri 75 dk olarak elde edilmiştir.

Grupların görsel ağrı skalası değerleri:

Tablo 5 : Zamanlara göre VAS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Grup D (n=31)	Grup P (n=31)	Grup T (n=31)	Test İstatistiği**	P
0.Saat	3 (2 - 6)bA	4 (2 - 8)aA	5 (2 - 8)aA	$\chi^2=14,9$	0,001
8.Saat	3 (0 - 6)A	3 (0 - 6)B	3 (0 - 6)B	$\chi^2=3,9$	0,144
16.Saat	0 (0 - 4)B	1 (0 - 6)C	1 (0 - 4)C	$\chi^2=3,7$	0,157
24.Saat	0 (0 - 2)C	0 (0 - 6)D	0 (0 - 1)D	$\chi^2=1,2$	0,543
Test İstatistiği*	$\chi^2=63,4$	$\chi^2=60,1$	$\chi^2=76,0$		
p	<0,001	<0,001	<0,001		

ortanca (min-mak), *: Friedman Testi, **Kruskal Wallis Testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-C: Aynı harfe sahip zamanlar arasında grup içinde fark yoktur.
p<0.001 istatistiksel olarak anlamlı.

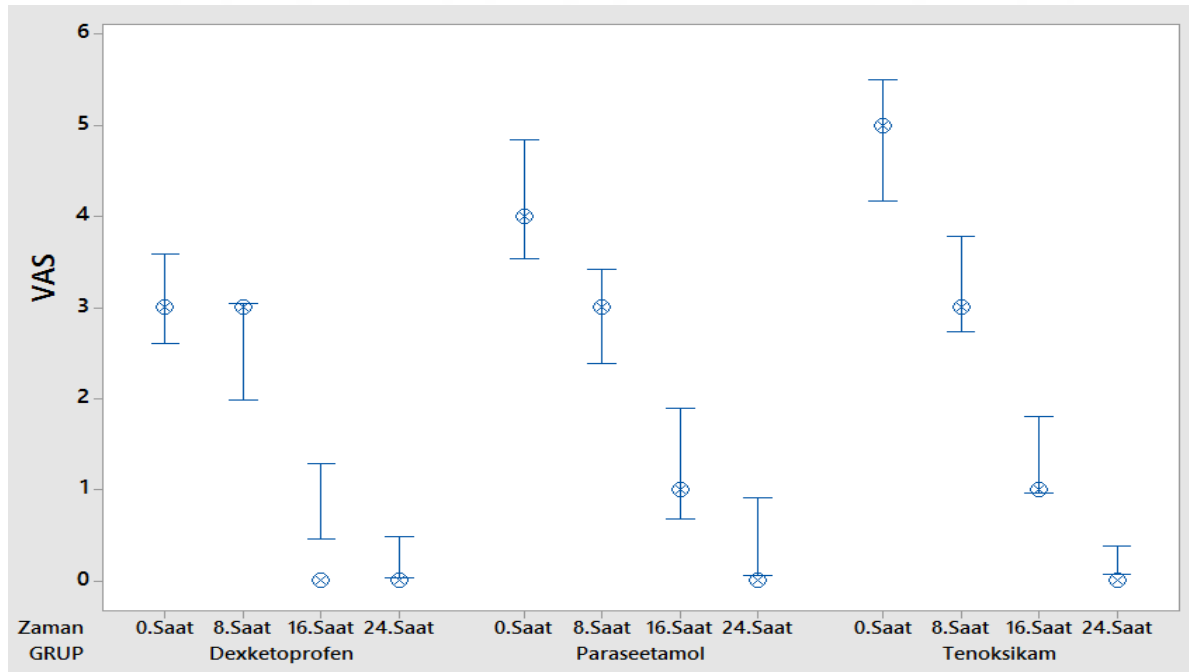
Çalışma sonuçlarına göre 0. saatte ortanca VAS değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,001). Parasetamol grubunda ortanca VAS değeri 4 iken, Deksketoprofen grubunda 3 ve Tenoksikam grubunda ortanca VAS değeri 5 olarak elde edilmiştir. Deksketoprofen grubunda ortanca VAS değeri diğer iki gruptan daha düşük elde edilmiştir. 8. saat, 16. saat ve 24. saatteki ortanca VAS değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur (p değerleri 8.saat; 0,144, 16.saat; 0,157, 24.saat; 0,543). 8. saatte tüm gruplarda elde edilen ortanca VAS değeri 3 iken, 24. saatte bu değer tüm gruplarda 0'a dşmştir.

Parasetamol grubunda zamanla elde edilen VAS değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). 0. saatte ortalama VAS değeri 4 iken 24. saatin sonunda ortalama VAS değeri 0'a düşmüştür. Tüm zamanlarda elde edilen ortalama değerler arasında farklılık vardır. 8. saatte ortalama VAS değeri 3 iken, 16. saatte ortalama VAS değeri 1'e düşmüştür.

Deksketoprofen grubunda ortalama VAS değerleri zamanlara göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). 0. saat ile 8. saatteki ortalama VAS değerleri arasında ve 16. saat ile 24. saatteki ortalama VAS değerleri arasında fark yoktur. 0. ve 8. saatlerdeki ortalama VAS değeri 3 olarak elde edilmiş, 16. ve 24. saatte 0'a düşmüştür.

Tenoksikam grubunda zamanla elde edilen ortalama VAS değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). 0. saatte ortalama VAS değeri 5 iken daha sonraki ölçümlerde giderek azalmıştır. Tüm zamanlarda elde edilen ortalama değerler arasında farklılık vardır. 8. saatte ortalama VAS değeri 3, 16. saatte 1 ve 24. saatte ise ortalama VAS değeri 0 olarak elde edilmiştir.

Şekil 7'de her bir grup içerisinde zamanlara göre VAS değerlerinin dağılımları verilmiştir. Daire şeklinde gösterilen noktalar grubun ilgili zaman dilimindeki ortalama değerini temsil etmektedir.



Şekil 7: Gruplara göre her bir zaman diliminde VAS değerlerine ait grafik

Grupların tramadol tüketim değerleri:

Tablo 6: Zamanlara göre ek analjezik miktarlarının (mg) gruplara göre karşılaştırılması

	Grup D (n=31)	Grup P (n=31)	Grup T (n=31)	Test İstatistiği	P
0.Saat (mg)	30 (25 – 35)	25 (20 – 35)	30 (25 – 40)	$\chi^2=5,6$	0,060
8.Saat (mg)	25 (25 – 40)	25 (20 – 40)	30 (25 – 40)	$\chi^2=2,7$	0,261
Toplam Miktar (mg)	30 (25 – 50)	40 (25 - 70)	35 (25 – 80)	$\chi^2=2,6$	0,267
İhtiyaç olan Tramadol Talep Sayısı	0 (0 – 2)*	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)	$\chi^2=21,5$	<0,001

ortanca (min-mak), χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği,* p<0.001 diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı.

Tramadol tüketimi açısından sadece 0. saat ve 8. saat tramadol tüketimleri gruplara göre karşılaştırılmıştır. 16. saatte Deksketoprofen grubunda 1 hasta ve Tenoksikam grubunda 2 hasta olduğundan karşılaştırma yapılmamıştır. Benzer şekilde 24. saatte tek bir hasta için tramadol ihtiyacı olmuştur, o hastada Parasetamol grubunda yer almaktadır.

Operasyon bitiminde saatte toplam tramadol tüketim miktarları gruplara göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,060). Parasetamol grubunda ortalama olarak 25 mg'lık bir tramadol tüketimi söz konusu iken Deksketoprofen grubunda 30 mg'lık ve Tenoksikam grubunda da 30 mg'lık bir tramadol tüketimi söz konusudur.

Sekizinci saatte toplam tramadol tüketim miktarları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,261). Parasetamol grubunda ortalama olarak 25 mg'lık bir tüketim söz konusu iken Deksketoprofen grubunda 25 mg ve Tenoksikam grubunda ortalama olarak 30 mg'lık bir tramadol tüketimi söz konusudur.

Toplam tüketim miktarları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,267). Parasetamol grubunda ortalama olarak 40 mg'lık bir tramadol tüketimi söz konusu iken Deksketoprofen grubunda 30 mg ve Tenoksikam grubunda ortalama olarak 35 mg'lık bir tramadol tüketimi söz konusudur.

İhtiyaç olan tramadol sayısı gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001). Deksketoprofen grubunda ortalama tramadol tüketim sayısı 0, Parasetamol grubunda 1 ve Tenoksikam grubunda 1 olarak elde edilmiştir. Yani Deksketoprofen grubunda çoğu hastada

TARTIŞMA

Ameliyat sonrası duyulan ağrı, hastanın ağrı eşiğine, cerrahinin türüne, süresine ve ameliyatta kullanılan analjezik ilaçlara bağlıdır. Ameliyat sonrası ağrı yönetiminde tercih edilen analjezi yöntemi önemli olduğu gibi cerrahinin çeşidi ve süresi de oldukça önemlidir. İyi bir postoperatif analjezi iyileşmeyi hızlandırır, morbidite ve mortalite insidansını azaltır.

Postoperatif ağrının değerlendirmesinde kullanılan farklı yöntemler olmasına rağmen erken postoperatif dönemde en sık kullanılanlar VAS ve NRS gibi yöntemlerdir. Subjektif yöntemlerdir ancak oldukça sık tercih edilip kullanılırlar. Birçok çalışmada akut postoperatif ağrıda analjezik ilaç tüketiminin azaltılmasında yardımcı olur. Biz de çalışmamızda hastaların VAS değerlerini takip ettik. Grupların hem VAS değerlerini hem de tramadol tüketimlerini karşılaştırdık.

Cerrahilerden sonra gittikçe yaygınlaşan analjezik yöntemler, tek bir ajanın yerine birden fazla ajanın kullanıldığı yöntemlerdir. Sıklıkla NSAİ ilaçlar kullanılır ve yanına düşük dozlarda opioid grubu ilaçlar eklenir. Cerrahinin büyüklüğüne göre eklenen opioid dozu değişebilir. Postoperatif dönemde, çok ağrılı olacak ameliyatlarda ihtiyaç opioid dozları daha az ağrılı ameliyatlara nispeten daha yüksektir. Septorinoplasti ameliyatlarından sonra beklenen postoperatif ağrı şiddetli değildir [54,55]. Çalışmamızdaki hastalarımızın da geç dönemde şiddetli ağrıları olmadı. Erken dönemde ağrıları oldu ve bu zamanlardaki tramadol tüketimini azaltmak için daha etkin, analjezik potansi daha yüksek NSAİ ilaç kullanmak istedik. Parasetamol ve tenoksikam arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Deksketoprofen grubunda ise diğer iki gruba göre daha az tramadol tüketimi oldu.

Postoperatif analjezide NSAİ ilaçlar farklı şekillerde kullanılır. Oral ve rektal NSAİ ilaç formları olmasına rağmen, postoperatif erken dönemde oral formlar tercih edilmez. Sıklıkla intravenöz formları tercih edilir, günde iki kez kullanılır ve gerektiğinde artırılabilir. Yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında GİS yan etkileri gelir. Biz çalışmamızda NSAİ ilaç verdiğimiz hastalara mide koruyucu medikal tedavi uyguladık. Hastalarımız hiç birinde GİS ile ilgili ciddi bir yan etkiye rastlamadık. Opioidlerin kullanımını kısıtlayan olumsuz etkilerin başında; solunum fonksiyonları üzerine olan etkileri gelmektedir. Tramadol kullandığımız hastaların hiç birinde böyle bir etkiye rastlamadık.

Parasetamolün postoperatif ağrı tedavisinde tek başına yeterli olduğu durum oldukça azdır. NSAİ ilaçlar gibi parasetamol de sıklıkla opioidlerle kombine edilir. Biz de çalışmamızda multimodal analjezi yaklaşımını tercih ederek daha etkin bir analjeziyi hedefledik. Tenoksikamın farmakodinamisinden dolayı etki süresi 24 saat olarak bildirilmiştir. Bu yüzden çalışmamızda tenoksikamı tek doz kullandık. Deksketoprofen ile parasetamolu ise 8 saatlik zaman aralıklarında verdik. Tenoksikamın postoperatif ağrıda 40 mg dozda kullanılabileceği bildirilse de, çalışmalarda tek doz 20 mg'lık dozlarında etkili ve yeterli olduğu görülmüştür [56, 57].

Parasetamolün yeterli dozlarda kısa süreli kullanımı, iyi bilinen bir güvenlik profiline sahiptir. Özellikle GİS şikayetleri olan hastalarda NSAİ ilaçlara göre daha çok tercih edilir. Parasetamolün karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. [58] Gülhaş ve ark. [59] total abdominal histerektomilerde intravenöz deksetoprofen, lornoksikam ve parasetamolün etkinliklerini karşılaştırmış ve benzer etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdi. Berti ve ark. [60] diz artroskopisi uygulanan hastalarda parasetamol ile ketoprofen ve deksetoprofenin analjezik etkilerini karşılaştırmış, her ikisinin de parasetamolden daha etkili olduğu sonucuna varmıştır.

Parasetamolün bir opioid ile karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Uysal ve ark. [61] çocuklarda adenotonsillektomi sonrası postoperatif ağrı kontrolünde parasetamolu tramadol ile karşılaştırmışlar. Ağrı skorları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişler. Akçalı ve ark. [62] ekstrakorporeal şok dalgası ile litotripsi uyguladıkları hastalarda parasetamol, lornoksikam ve tramadolu karşılaştırmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Toğrul ve ark. [63] septorinoplasti operasyonu geçirecek 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; bir gruba 1 gr parasetamol diğer gruba 1 mg/kg tramadol vermişler. Analjezik etkinlik olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Hafif ve orta şiddetli ağrıların tedavisinde zayıf opioidler kadar parasetamolün de etkin olduğunu belirtmişlerdir.

Çakmak ve ark. [55] septoplasti ameliyatlarından sonra parasetamolu tenoksikam ile karşılaştırmış. Altı saat aralıklarla uygulanan 1 gr parasetamolün günde tek doz uygulanan 20 mg tenoksikamdan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Biz çalışmamızda parasetamolu 8 saat aralarla 1 gr, tenoksikamı 20 mg tek doz olarak kullandık. Her ne kadar servislerdeki gözlemlerimiz parasetamolün bir adım daha etkin olduğunu düşündürse de istatistiksel olarak her iki ilaçta benzer sonuçlara sahipti. Ayılmadaki VAS değerleri tenoksikamdan daha düşük

bulunurken 8., 16. ve 24. saatlerde bakılan VAS değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu durumun septorinoplasti cerrahilerinin postoperatif dönem ağrılarının kısa süreli olmasına bağlı olduğunu düşünüyöruz. Tramadol tüketimleri açısından parasetamol ile tenoksikam benzer sonuçlar gösterdi. 0. ve 8. saatlerdeki tramadol tüketimleri (mg olarak) Parasetamol grubunda, tenoksikam grubuna göre daha küçüktü. Ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Cheung ve Rodrigo [64] molar diş cerrahisinden sonra hastalarda parasetamol ve tenoksikam kullanmış, ikisinin etki süreleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.

Sapmaz ve ark. [65] sağ medyolateral epizyotomi ağrılarının azaltılmasında tenoksikam ve parasetamol kullanmış, her iki ilacı da etkili bulmuşlar. Çalışmalarında tenoksikamın süpozituar, parasetamolun ise tablet formunu kullanmışlar. Sonuç olarak tenoksikamı daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Lin ve ark. [66] ise herni onarımlarından sonra tenoksikamın infiltrasyon ve intravenöz formlarını karşılaştırmış. Her iki formunu da 24 saat etkili olarak bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımıza göre ise diğer guruplara göre tenoksikamdan uzun süreli bir analjezi elde edilememiştir.

Deksketoprofen ile ilgili yapılan çoğu çalışmada bizimkine benzer şekilde etkin analjezi elde edilmiştir. Lohom ve ark. [67] elektif kalça artroplastisini takiben deksketoprofenin opioid gereksinimleri ve inflamatuvar yanıt üzerine etkisini araştırmışlardır. 25 mg deksketoprofen uygulamasının postoperatif analjeziyi belirgin şekilde iyileştirdiğini ve kalça artroplastisini takiben morfin gereksinimlerini azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif ağrı çok şiddetli olmadığı için her hastada tramadol tüketimi olmamıştır. Ancak diğer gruplarda kullandığımız yöntemlere göre deksketoprofen grubunda ihtiyaç olan tramadol miktarı daha az olmuştur.

Parasetamol ile deksketoprofen postoperatif analjezide sıkça kullanılmış ve karşılaştırılmıştır. Keskiöglü ve ark. [68] septorinoplasti cerrahisinden sonra iki ilacın etkinliğini karşılaştırmış ve hem VAS değerleri hem de tramadol tüketimi açısından deksketoprofeni daha etkin bulmuştur. Biz de çalışmamızda deksketoprofeni hem VAS değerleri açısından hem de tramadol tüketimi açısından diğer iki ilaca göre daha etkin bulduk. Bir başka çalışmada Kesimci ve ark. [69] parasetamol ile deksketoprofeni lomber disk cerrahisi geçiren hastalarda karşılaştırmış. Opioid olarak morfin tercih etmişler, gruplardaki morfin tüketimlerini değerlendirmişler ve deksketoprofen grubunda tüketilen morfin miktarını daha az olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda da toplam tramadol tüketimi deksketoporofen grubunda daha az olmuştur. Fentanil kullanılan bir çalışmada yine benzer

sonuçlar göstermekte, deksketoprofenin postoperatif analjezi konusunda parasetamolden daha üstün olduğunu belirtmektedir. [70]

Deksketoprofen ile tenoksikamın karşılaştırıldığı çalışmalarda mevcuttur. Çevik ve ark. [71] renal kolik tedavisinde deksketoprofen, tenoksikam ve lornoksikamı karşılaştırmış. Lornoksikamın etki başlangıcını diğerlerinden daha hızlı bulmuşlar. Ancak üç ilacın analjezik etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda özellikle erken zamandaki VAS skorları değerlendirildiğinde deksketoprofenin tenoksikama göre daha etkili olduğu söylenebilir. Ama ilk 24 saate bakılacak olursa tüm gruplardaki VAS skorlarının benzer olduğu görülmektedir. Tüm gruplarda 8. saatte elde edilen ortanca VAS değeri 3 iken, 24. saatte bu değer tüm gruplarda 0'a düşmüştür.

İnal ve ark. [72] laparoskopik kolesistektomi cerrahilerinden sonra kontrol grubu ile deksketoprofen ve tenoksikamın analjezik etkilerini karşılaştırmış ve birbirine yakın sonuçlar elde etmişler. Erken zamanda kontrol grubunun tramadol tketimeinin deksketoprofen ve tenoksikam gruplarına göre daha fazla olduğunu bulmuşlar. Deksketoprofen ile tenoksikam arasında ise anlamlı bir fark olmadığını belirtmişler. Biz ise deksketoprofenin hem 0. saat VAS skorları hemde ihtiyaç olan tramadol tüketim sayısı açısından tenoksikamdan daha etkili olduğu grşndeeyiz.

Çalışmamızda tüm zamanlardaki VAS değerleri arasında anlamlı farklar görülmemiştir. Sadece ayılma ünitesinde bakılan 0. saat VAS değerleri arasında anlamlı farklar görülmüştür. İlerleyen saatlerde yüksek VAS skorları görülseydi bu etki deksketoprofenin hızlı başlangıçlı olmasına bağlanabilirdi. Ama 8. saat ve sonrasındaki VAS değerleri oldukça düşüktür. Bu yüzden 0. saat VAS değerlerindeki anlamlı farklılığı deksketoprofen postoperatif ağrıda daha etkili olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Deksketoprofenin tramadol tüketim ihtiyaı diğer iki gruba göre daha az olmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ek opioid tüketimleri farklı olmayıp VAS değerleri arasında farklı sonuçlara ulaşan çalışmalarda olmuştur. Ceyhan ve ark. [73] jinekolojik laparotomi ameliyatı olan hastalarda postoperatif analjezi için deksketoprofen ve parasetamol kullanmışlar. Bir gruba da hem deksketoprofen hem parasetamol vermişler. Sadece parasetamol ve deksketoprofen verilen gruplar arasında VAS değerleri ve opioid tüketimleri açısından fark gözlenmemiş. Deksketoprofen ve parasetamol verilen grupta ise opioid tketimei açısından diğer iki gruba göre fark olmazken, VAS değerleri açısından diğer

iki gruba göre anlamlı fark gözlenmiş. Sonuç olarak deksketoprofenin daha etkin analjezi sağladığı görüşünü belirtmişler.

Septorinoplasti cerrahisinden sonra bakılan VAS değerleri benzer sonuçlar göstermektedir. Çakmak ve ark. [55] septorinoplasti cerrahisinden sonra tenoksikam ve parasetamol kullanmışlar. Postoperatif 24 saat içinde, ilk olarak da 30. dakikada VAS değerine bakmışlar. Erken dönem VAS değerlerini tenoksikam ve parasetamol için sırasıyla 5.8 ve 3.9 olarak bulmuşlar. Bizim sonuçlarımızda ortanca olarak tenoksikam için 5, parasetamol için 4 olarak çıkmıştır. Bazı hastalarda VAS değerleri 8 olarak bulunmuştur. Bunu da hastanın ağrı eşiği düzeyinin düşük olmasına bağlamaktayız. Tüm gruplarda 16. saat ve 24. saat VAS değerleri hemen hemen 0 olarak bulunmuştur. Yine aynı zamanlarda tramadol tüketimi de sadece 4 hastada (Grup D; 16.saat 1 hasta, Grup P; 24.saat 1 hasta, Grup T; 16.saat 2 hasta) olmuştur. Bu yüzden septorinoplasti cerrahisinden sonraki 16. saatten sonra şiddetli ağrı olmadığı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada plasebo grubu olması tercih edilebilirdi. Bir plasebo grubu dahil etseydik, ilaçların kendi aralarındaki etkinliğini değerlendirdiğimiz gibi ne kadar etkin oldukları konusunda da fikir sahibi olabilirdik. Aynı zamanda septorinoplasti cerrahisi geçiren hastaların postoperatif dönemlerinin ne kadar ağrılı olduğu ve ne kadar analjezik ihtiyacı olduğu konusunda sonuçlar elde edilebilirdi. Ancak etik kısmı tartışılır. Çünkü plasebo grubunda NSAİİ kullanılmayacak ve hastalara ağrısı oldukça tramadol eklenecekti. Buda hem artmış tramadol tüketimi hem de oluşabilecek yan etkiler nedeniyle çok istenilen bir şey değildir. Böyle bir plasebo grubu, daha büyük cerrahilerde, postoperatif dönemde daha şiddetli ağrı beklenen cerrahilerde, sürekli opioid alan hastalarda düşünülebilir.

Benzer çalışmalara bakacak olursak; Alpaslan ve ark. [74] tenoksikamı preoperatif verip postoperatif analjezik etkisini değerlendirmişler. Plasebo grubuna göre tenoksikam grubunda ağrı kontrolünün daha iyi olduğunu görmüşler. Bir başka çalışma da Çağırın ve ark. [75] diş cerrahisi geçiren 40 hastada deksketoprofenin etkinliğine bakmışlar ve plasebo grubuna göre ağrı skorlarını daha düşük bulmuşlar. Hem ağrı skorları hem tramadol tüketimleri değerlendirildiğinde deksketoprofenin plaseboya kıyasla etkin analjezi sağladığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda yan etkiler bakımından benzer sonuçlar görülmektedir. Opioid tüketiminin fazla olduğu gruplarda bulantı, kusma gibi yan etkiler biraz daha fazla görülse de, bu fark birçok çalışmada anlamlı kabul edilmemiştir. Gülhaş ve ark. [76] yaptığı,

deksketoprofen, lornoksikam, parasetamolün kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada, kontrol grubunda ek analjezik olarak kullanılan fentanil daha fazla olmasına rağmen bulantı, kusma açısından farka rastlanmamıştır. Kelsaka ve ark. [77] yaptığı deksketoprofenin plasebo ile karşılaştırıldığı ve ek analjezik olarak tramadol kullanılan çalışmada deksketoprofen grubunda tüketilen toplam tramadol miktarı daha düşük olmasına rağmen yan etkiler gruplar arasında benzer bulunmuştur. Özaçmak ve ark. [78] yaptığı tenoksikam ile plasebonun karşılaştırıldığı, ek analjezik olarak metamizol kullanılan çalışmada da yan etkiler benzer bulunmuştur. Bahsedildiği üzere yapılan bazı çalışmalarda opioid kullanılmasına rağmen bulantı yan etkisi açısından gruplar arasında farka rastlanmamış. Bizim çalışmamızda sadece birkaç hastada bulantı olmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca her üç grupta da bulantı haricinde daha ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmemiştir.

Bu çalışmanın daha faydalı olabilmesi için her grup ilacın farklı kullanım dozları uygulanabilirdi. Aynı ilacın farklı dozlarını vererek VAS değerleri ve opioid tüketimi kendi aralarında değerlendirilebilirdi. Böyle bir çalışma da daha fazla hasta, daha fazla maliyet ve zaman demektir. Zaten bu çalışmanın amacı her analjezik için optimum dozajı belirlemek değildi. Üç farklı ilacın kendi aralarında değerlendirilip etkinliklerini karşılaştırmaktı. Üç farklı yöntem de ameliyathanemizde rutin olarak kullanılmaktadır. Farklı tecrübe ve gözlemler anesteziistlerin seçimini değiştirebilir. Özellikle septorinoplasti gibi hafif ve orta şiddetli postoperatif ağrı beklenen cerrahilerde ilaçların etkinliğinin farklı olabileceğini gördük. Parasetamol ve tenoksikam gruplarında benzer sonuçlar elde ettik. Deksketoprofen grubunda ise analjezik etkinliğin diğer iki gruba göre daha başarılı olduğu sonucuna ulaştık.

SONUÇ

Postoperatif ağrıyı kontrol edebilmek için ideal ağrı tedavisi perioperatif dönemi kapsamalıdır. Aynı zamanda yapılacak tedavilerde, ilaca bağlı yan etkiler olmamalı ya da az olmalı ve böylece hasta memnuniyeti artırılmalıdır.

Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar etkili iki güçlü ajan; deksketoprofen ve tenoksikam ile birlikte kliniklerde sıkça kullanılan parasetamolu, intraoperatif ve postoperatif dönemde kullanarak analjezik etkinliklerini karşılaştırdık. Her gruptan NSAİ ilacı tramadol ile kombine ederek analjezi kalitesini artırmayı hedefledik.

Sonuç olarak septorinoplasti cerrahisi olan hastalarda analjezik amaçla kullanılan üç farklı NSAİ ilaçtan, deksketoprofen verdiğimiz grupta parasetamol grubuna ve tenoksikam grubuna göre daha düşük VAS skorları ve tramadol tüketimi olduğunu gördük. Bu yüzden 50 mg deksketoprofen ile 20 mg tramadolün birlikte kullanımının septorinoplasti cerrahilerinden sonra diğer iki gruba göre daha etkili analjezi sağladığı; 20 mg tenoksikam ile 1000 mg parasetamol kullandığımız gruplarda ise benzer analjezik etkinliğin olduğu sonucuna ulaştık.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. Ağrıya genel yaklaşım. 3.baskı.İstanbul Nobel Kitabevi; 2007;p.37-48.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3.baskı. İstanbul Logos Yayıncılık; 2007; p.922-954.
3. İnan M. Lomber disk cerrahisinde preemtif ve postoperatif uygulanan tenoksikam, deksketoprofen trometamol ve tramadol'ün postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Uzmanlık bitirme tezi. 2014.
4. Miller RD. Miller anestezi. Demet Aydın, İzmir, Güven Kitabevi; 2010: p.2729-2781.
5. McCleskey EW. Ion channels of nociception. Annu Rev Physiol 1999; 61:p.835-856.
6. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003; 97: p.534-540.
7. Çelik S. Preoperatif oral gabapentinin reyonel intravenöz anestezi uygulanan hastalarda turnike ağrisina etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Uzmanlık bitirme tezi. 2011.
8. Christopher LW, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. Lancet 2011; 377: p.2215-2225.
9. Hurley RW. Acute postoperatif pain. Miller's Anesthesia. 7th ed. Güven Kitabevi 2010; p.892-994.
10. Uştu B. Batın İnsizyonu yapılan kadın doğum hastalarında deksketoprofen ile TENS tedavisinin karşılaştırılması;VAS ile Painmatcher korelasyonu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Uzmanlık bitirme tezi. 2017.
11. Kehlet H, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. Lancet 2006; 1615: p.367.
12. James C, Eisenach B. Treating and preventing chronic pain: A view from the spinal cord. Regional Anesth Pain Med 2006; 31; p.146-148.
13. Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87: p.88-98.
14. Shabalina SA, Gris P. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. Human molecular genetics 2009; 18:1037-51.
15. Ducic Y, Hilger PA. Effective step-by-step technique for the surgical treatment of protruding ears. J Otolaryngol 1999; 28: p.59-64.
16. Çukurova İ, Yalçın Y, Kırşen H. Comparison of postoperative mucociliary clearance times in patients who had undergone septoplasty with or without tampon application. J Med Updates 2012; 2: p.15-18.

17. Branham G, Talavera F, Toriumi D, Slack CL, Meyers AD. Rhinoplasty, septoplasty. 2001; Adres <http://www.emedicine.com> (Erişim tarihi:20.05.2005)
18. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Hans W. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267:p.495-499.
19. Erdine S. Ağrı. Ağrı kesiciler. 3.baskı. İstanbul Nobel Kitabevi; 2007; p.48.
20. Koneru A, Sreemantula S, Rizwan S. Endogenous opioids; their physiological role and receptors. *Glob J Pharm* 2009; 3:p.149-153.
21. Kuzucuoğlu T. Yeni opioid analjezik tramadol hydrochlorid. *Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi* 1999; 10: p.775-776.
22. Dayer P, Colart L. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47:p.3-7.
23. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı* 2006; 18: p.5-12.
24. American Geriatrics Society. Updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:p.2227-46.
25. Erfidan MA. Farelerde parasetamol ile indüklenen akut karaciğer hasarı üzerine narın (*punica granatum l.*) etkileri. Afyon kocatepe üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2016.
26. İlkaya F, Yılmaz M, Karakuş O. Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu. *J Exp Clin Med* 2013;30: p.9-14.
27. Köse İ, Koparal M, Alan H, Kırtay M, Çiçek Y. After dentistry oral surgery procedures in most preferred analgesic drugs (nsai) and effectiveness. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Dergisi* 2015; 13: p.113-117.
28. Mycek MJ, Pamela C. Acetaminofen. *Farmakoloji. Nobel Tıp.* 2009; p.413.
29. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (Acetaminophen). *Drugs* 2009; 69:p.101-113.
30. Towheed TH, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Library* 2009; 1:p.44-58.
31. Kuzucuoğlu T, Ozer Ozok A, Yakupoglu S, Alatlı İ, İtal İ. Hasta kontrollü analjezide diklofenak ve parasetamol kullanımının morfin tüketimi ve analjezi kalitesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *MÜSBED* 2011;1:p.117-123.
32. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 6th ed, Glenview, IL: American Pain Society, 2008.

33. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, et al. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod* 2016; 31: p.2642-2650.
34. Şavlı E. Gebelikte parasetamol kullanımı. *J Exp Clin Med* 2012; 29: p.91-94.
35. Stergiakouli E, Thapar A. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: Evidence against confounding. *JAMA Pediatr* 2016; 170: p.964-970.
36. Mischkowski D, Crocker J, Baldwin M. From painkiller to empathy killer: acetaminofen reduces empathy for pain. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11:p.1345-1353.
37. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (Acetaminophen), *Drugs*, 2009, 69:101-13.
38. Daniel H S, Furst DE, Romain P. NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action. Adres: www.uptodate.com (Erişim tarihi: 16.03.2017)
39. Şentürk T. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar. *İç Hastalıkları Dergisi* 2014; 1:p.490
40. Uçar A. Farmakoloji. 2.Baskı. Ankara. Atlas Kitapevi. 2001; p.129-130.
41. Kayaalp O. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. baskı. Ankara 2002; p.960-995.
42. Fries S, Grosser T, Price T, et al. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 2006; 130: p.55-64.
43. Aygün D, Kaplan S, Odacı E, Onger M, Altukaynak E. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of melatonin and diclofenak sodium association. *Histol Histopathol* 2012; 27:p.417-436.
44. Ashok R, Pranav V. The mode of action of aspirin-like drugs: Effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92:p.7926–7930.
45. Mario IO, Granados V, Hernandez G. The NO–cGMP–K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003;76:p.187 –195.
46. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:p.221-6.

47. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 28;p.9
48. Jones R D, Miles W, Prankert R, et al. Tenoxicam IV in major gynaecological surgery Pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28 :p.491-500.
49. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18:p.30-35.
50. Ünal D. Tiyokolşikosid, 3-Demetiltiyokolşisin ve deksketoprofen trometamol'ün analiz yöntemlerinin araştırılması. Erciyes Üniversitesi. Bitirme Ödevi. 2012.
51. Barbanoj MJ, Antonijuan R, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:p.245-262.
52. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008; 31;8:p.11.
53. Kadioğlu AG, Türker G, Gurbet A, Demirci A, Hülagü İ. Elektif laparotomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde preemtif deksketoprofenin analjezik etkinliği. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2013; 41:p.75-9.
54. Kılıçkaya R, Güleç E, Gündüz M. A comparative study of the efficacy of iv dexketoprofen, lornoxicam, and diclophenac sodium on postoperative analgesia and tramadol consumption in patients receiving patient-controlled tramadol. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015; 43: p. 174-80.
55. Çakmak A. A comparison of the effect of intravenous paracetamol and tenoxicam on postoperative pain following septoplasty. *Praxis of ORL* 2013; 1: p. 17-21.
56. Kaplan V, Eroğlu CN. Comparison of the effects of daily single-dose use of flurbiprofen, diclofenac sodium, and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus: a randomized double-blind study. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: p.1946-1956.
57. Kömürcüoğlu A, Şentürk Z, Günerli A, Erkin Y. Total abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezide tenoksikam. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1997; 4: p. 19-22.
58. Pickering G, Libert F, Loriot M, Eschalier A. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:p.371-378.

59. Gülhaş N, Durmuş M, Yücel A, ve ark. Total abdominal histerektomilerde intravenöz deksketoprofen, trometamol, lornoksikam ve parasetamolün etkinliklerinin karşılaştırılması. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2011; 39:p.176-181.
60. Berti M, Casati A, Alberti A, et al. A prospective, randomized comparison of dexketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Minerva Anesthesiol* 1999; 66:p.549-554.
61. Uysal HY, Yaman F, Takmaz FA, ve ark. The efficacy of intravenous paracetamol versus tramadol for postoperative analgesia after adenotonsillectomy in children. *J Clin Anesth* 2011;2:p.53-57.
62. Akcali GE, Demiraran Y, İskender A, et al. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol* 2010;24:p.615-620.
63. Toğrul T, Cengiz M. Comparison of intravenous paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients with septorhinoplasty. *Anestezi Dergisi* 2011;19:213-6.
64. Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent* 1992; 1:p.229-33.
65. Sapmaz E, Altungöl AÇ. Sağ medyolateral epizyotomi vakalarında ağrı kesici olarak tenoksikam ile parasetamolün karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2012; 17:p.76-79.
66. Lin CF, Wong KL, Chan YL, et al. Comparison of local infiltration of tenoxicam and intravenous tenoxicam for postoperative analgesia in herniorrhaphy. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998;36:p.23-9.
67. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002; 88:p.520-526.
68. Keskioglu I, Inal M A, Özlü O. The effectiveness of preemptive analgesic techniques on postoperative analgesia in patients undergoing open septorhinoplasty. *Ağrı* 2016; 28: p.135-142.
69. Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Sen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Ağrı* 2011;23:p.153-159.

70. Akinci N, Bakan N, Karaören G, et al. Comparison of clinical effects of dexketoprofen and paracetamol used for analgesia in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016; 44: p. 13-20.
71. Cevik E, Çınar O, Salman N, ve ark. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. *J Emerg Med* 2012; 30:p. 1486–1490.
72. İnal MA, Polat R, Baran İ, Özlü O. Comparing the effect of preemptive dexketoprofen trometamol and tenoxicam on postoperative tramadol consumption in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016;14:7-13.
73. Ceyhan D, Bilir A, Güleç MS. Evaluation of the analgesic efficacy of dexketoprofen added to paracetamol. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016 Dec; 44:p.312–316.
74. Alpaslan C, Uğar DA. Preoperatif tek doz tenoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkisi. *G. Ü. Diş Hek. Fak. Dergisi* 1992; 9:p.113-120.
75. Çağırın E, Eyigör C, Sezer B, Uyar B. Preemptive analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol on impacted third surgery. *Ağrı* 2014; 26:p.29-33.
76. Gulhas N, Durmuş M, Yücel A, et al. Comparison of analgesic effects of intravenous dexketoprofen trometamol, lornoxicam and paracetamol on postoperative pain after total abdominal hysterectomy. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2011; 39: p. 176-181.
77. Üstün YB, Tür A, Özkan F, Kelsaka E, Ünlü A. Preoperatif intravenöz parasetamol uygulamasinin intraoperatif volatil ajan tüketimine, derlenme kriterlerine ve postoperatif analjeziye etkisi. *J Exp and Clin Med* 2011; 28: p. 150-154.
78. Özçmak İ, Köse H, Köksoy F, ve ark. İnguinal herni operasyonlarında preoperatif prostaglandin sentezi inhibisyonunun postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacına etkisi. *Turk J Surg* 1996; 12:p. 69-72.