

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

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE PREEMPTİF VE
POSTOPERATİF UYGULANAN TENOKSİKAM,
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL VE TRAMADOL'ÜN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mücella İNAN

Samsun-2014

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

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE PREEMPTİF VE
POSTOPERATİF UYGULANAN TENOKSİKAM,
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL VE TRAMADOL'ÜN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mücella İNAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. B. Binnur SARIHASAN

Samsun-2014

TEŐEKKÜRLER

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tezin oluşturulmasında değerli bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, uzun yıllar bölüm başkanlığı yapmış, aynı zamanda tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. B. Binnur Sarıhasan'a

Desteklerini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. A. Haydar ŐAHİNOĐLU başta olmak üzere çok değerli tüm öğretim üyelerimize,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, uzman olmuş tüm kıdemli ve birlikte çalıştığımız, manevi desteklerini esirgemeyen eş kıdemlilerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte yoğun iş temposunda çalıştığımız anestezi teknisyenlerine,

Tezimin hazırlanmasında yardım ve destek sağlayan, beyin cerrahisi ameliyathane ve serviste çalışan hemşire, teknisyen ve asistan arkadaşlara,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi her zaman bana güvenen, sevgi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

TEŐEKKÜRLER ve SAYGILAR

Dr. Mücella İNAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMA LİSTESİ	IV
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
SUMMARY, KEY WORDS	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	32
TARTIŞMA	46
SONUÇ	62
KAYNAKLAR	63

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I : Grupların Dermografik Özelliklerinin Dağılımı	32
Tablo II : Grupların İntraoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı	33
Tablo III : Grupların İntraoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı	34
Tablo IV : Grupların İntraoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı	35
Tablo V : Grupların İntraoperatif SpO2 Ölçümlerinin Dağılımı	36
Tablo VI : Grupların End-Tidal CO2 Değerleri	37
Tablo VII : Grupların Postoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı	38
Tablo VIII : Grupların Postoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı	39
Tablo IX : Grupların Postoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı	40
Tablo X : Grupların Postoperatif SpO2 Ölçümlerinin Dağılımı	41
Tablo XI : Grupların VAS Değerlerinin Dağılımı	42
Tablo XII : Grupların RSS Değerlerinin Dağılımı	43
Tablo XIII : Grupların Ek Analjezik İhtiyaçlarının Dağılımı	44
Tablo XIV : Grupların Analjezik İhtiyaçları, Hasta Memnuniyet Skorları ve Mobilizasyon Sürelerinin Dağılımı	44
Tablo XV : Gruplarda intraoperatif ve postoperatif yan etki ve komplikasyonların dağılımı	45
Tablo XVI : Gruplarda yan etkiler için uygulanan tedavilerin dağılımı	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Ağrı yolları	9
Şekil 2 : Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyaranların iletimi(SG: Substantia gelatinosa, T: Transmisyon hücresi)	13
Şekil 3 : Visual Analog Scale	16
Şekil 4 : Kategori Derecelendirme Skalası	17
Şekil 5 : Tramadolün Kimyasal Yapısı	19
Şekil 6 : Tenoksikamın Kimyasal Yapısı	22
Şekil 7 : Deksketoprofenin Kimyasal Yapısı	25
Şekil 8 : Grupların Cerrahi ve Anestezi Sürelerinin Dağılımı	32
Şekil 9 : Grupların İntraoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı	34
Şekil 10 : Grupların İntraoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı	35
Şekil 11 : Grupların İntraoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı	36
Şekil 12 : Grupların İntraoperatif SpO2 Değerlerinin Dağılımı	37
Şekil 13 : Grupların End-Tidal CO2 Değerleri	38
Şekil 14 : Grupların Postoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı	39
Şekil 15 : Grupların Postoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı	40
Şekil 16 : Grupların Postoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı	41
Şekil 17 : Grupların Postoperatif SpO2 Ölçümlerinin Dağılımı	42
Şekil 18 : Grupların VAS Değerlerinin Dağılımı	43
Şekil 19 : Grupların RSS Değerlerinin Dağılımı	44

KISALTMA LİSTESİ

NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar drug
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
SG	: Substantia gelatinosa
WDR Nöronları	: Wide dynamic range nöronları
STT	: Spinotalamik traktus
CGRP	: Kalsitonin gene ilişkili peptit
5-HT	: 5-Hidroksi triptamin
COX	: Siklooksijenaz
PG	: Prostaglandin
AA	: Araşidonik asit
ASA	: Asetil salisilik asit
VIP	: Vasoaktif intestinal peptid
CCK	: Kolesistokinin
GABA	: Gama amino butirik asit
NRM	: Nukleus rafe magnus
T Hücreleri	: Transmission hücreleri
VAS	: Visual Analog Scale
NRS	: Numerical Rating Scales
PID	: Pain Intensity Difference
VRS	: Verbal Rating Skala
SPID	: Summed Pain İntensity Difference
TOTPAR	: Total pain relief
MPQ	: Mc Gill Pain Questionnaire
BPI	: Brief Pain İVENTORY
TENS	: Transkutan elektrik stimülasyonu
RSS	: Ramsey Sedasyon Skoru
Cmax	: Maksimum konsantrasyon
EAA	: Eğri altında kalan alan
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ASA	: American Society of Anesthesiologists

EKG	: Elektokardiografi
KAH	: Kalp atım hızı
SAB	: Sistolik arter basıncı
DAB	: Diastolik arter basıncı
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
Et CO₂	: End tidal CO ₂
POBK	: Post operatif bulantı, kusma
PABÜ	: Anestezi sonrası bakım ünitesi
HMS	: Hasta memnuniyet skoru
h	: Saat
mg	: Miligram
Min-maks.	: Minimum-maksimum
SF	: Serum fizyolojik
PCA	: Hasta kontrollü analjezi
NAS	: Nümerik ağrı skalası
P.O	: Per oral

ÖZET

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile azalan bir akut ağrı şeklidir. Ağrının oluşumu ve iletilmesinde, doku hasarı sonucu salınan endojen aljezik maddelerin nosiseptörleri uyarması (transdüksiyon), nosiseptörler aracılığıyla kortekse iletilmesi (transmisyon), periferik olarak nosiseptörde, spinal kordda ya da supraspinal yapılarda baskılanması veya artırılması(modülasyon) ve sonuç olarak algılanması (persepsiyon) evreleri rol alır.

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

Postoperatif ağrı sonucunda nöroendokrin, solunum, kardiovasküler, gastrointestinal sistem fonksiyonları bozularak, mortalite ve morbidite oranları artabilmektedir¹. Uygun ve etkili şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi ile derlenme ve iyileşme hızlanmakta, komplikasyonlar azalmaktadır.

Postoperatif ve preemptif analjezi için opioidler ve NSAİ'lar başta olmak üzere pek çok ilaç ve yöntem kullanılabilir. Birlikte, yan etki olasılığı düşük olan ve etkin analjezi sağlayan en ideal tedavi şeklinin seçilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaç kullanılması ile opioidlere oranla gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünün hızlandığı, bulantı ve solunum depresyonunun azaldığı ve böylece hasta memnuniyetinin arttığı görülmüştür²⁻⁵.

Biz çalışmamızda lomber disk cerrahisinde iki farklı gruptan NSAİ ilaç olan tenoksikam 2x20 mgr ve deksketoprofen trometamol 3x50 mgr ile zayıf bir opioid olan tramadolü 3x1,5 mgr/kg dozunda i.v.olarak preemptif ve postoperatif dönemde uygulayarak postoperatif analjezik etki, hasta memnuniyeti, yan etki, mobilizasyon zamanları bakımından hem her iki NSAİ ilacı birbiri ile hem de opioid etkili olan tramadolle karşılaştırdık.

Elektif lomber disk hernisi cerrahisi planlanan, ASA I-II olan 60 hasta randomize olarak 3 eşit gruba ayrıldı. İleri derecede kardiyopulmoner hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, mide ve duodenum ülseri, opioid bağımlılığı ve kafa travması olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ) <30 olan, tenoksikam, deksketoprofen ve tramadol'e allerjisi bulunmayan hastalar, çalışmaya dahil edildi.

Cerrahi öncesi premedikasyon olarak 5 mgr diazepam ve 40 mgr famotidin tablet p.o. olarak uygulanan hastalara induksiyon öncesi bir gruba tenoksikam 20 mgr, bir gruba deksketoprofen trometamol 50 mgr, diğer gruba da tramadol 1,5 mgr/kg i.v. yavaş infüzyon şeklinde yapıldıktan sonra her üç grupta da lidokain HCl 0,5 mgr/kg, propofol 2-3 mgr/kg, fentanil 1 mcg/kg, cisatrakuryum 0,2 mgr/kg i.v. yapılarak induksiyon sağlandı. Anestezi idamesinde sevofluran 1 MAC(% 1,5-2) ve NO₂/O₂ kullanıldı. Operasyon bitiminden 15-30 dakika önce 10 mgr metoklopramid HCl i.v. yavaş şekilde yapıldı.

Postoperatif dönemde ilk doz induksiyondan önceki olacak şekilde tenoksikam 2x20 mgr, deksketoprofen trometamol 3x50 mgr, tramadol 3x1,5 mgr/kg i.v. yavaş infüzyon şeklinde analjeziye devam edildi. Hastalara postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı olduğunda meperidin 0,5 mgr/kg'ı aşmayacak şekilde iv yapıldı.

Ekstübasyon zamanı postoperatif 0. dk olarak kabul edildi. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve end-tidal CO₂ gibi hemodinamik parametreler ve yan etkiler (bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, kusma, döküntü, idrar retansiyonu, konvülzyon vb.) preoperatif, entübasyon sonrası, intraoperatif 5,10, 30, 60, 90, 120. dakikalarda, ekstübasyondan sonra ve postoperatif 5,10, 20, 30. dk, 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde ölçülerek kayıt edildi. Postoperatif 5,10, 20, 30. dk, 1, 2, 6, 12. ve 24. saatlerde ağrının ve sedasyonun değerlendirilmesi için VAS ve RSS'sı ölçülerek kayıt edildi. 24.saatin sonunda hasta memnuniyeti değerlendirildi ve mobilizasyon zamanı kaydedildi. Postoperatif dönemde ilk analjezik dozu, ek analjezik doz sayısı, ek analjezik toplam dozu belirlendi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda hiçbir hastada hemodinamiyi etkileyecek kadar ağrının olmadığı, VAS açısından deksketoprofen grubunda diğerlerine göre postoperatif 5, 10, 20. dakikalarda daha düşük ölçülmekle birlikte diğer ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Ek analjezik doz sayısı, total yapılan miktar, hasta memnuniyet skorları açısından da gruplar arasında farka rastlanmadı. Mobilizasyon süreleri

tramadol grubunda daha erken bulundu. Postoperatif bulantı tramadol grubunda daha yüksek oranda görülmekle birlikte diğer yan etkiler açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda lomber disk cerrahisinde iki farklı gruptan NSAİ olan tenoksikamın 2x20 mgr i.v. ve deksketoprofen trometamolün 3x50 mgr i.v. dozda preemptif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanılmasının opioid etkili tramadolün 3x1,5 mgr/kg dozunda kullanılması kadar yeterli ve etkin analjezi sağladığı sonucuna varıldı.

AnahtarKelimeler: Preemptif analjezi, Tenoksikam, Deksketoprofen Trometamol, Tramadol, Postoperatif Analjezi

SUMMARY

Postoperative pain is a form of acute pain which is initiated by tissue healing and reduced by surgical trauma. Stages which include the stimulation of nociceptors through endogenous algescic substances which is released as a result of tissue damage (transduction), the transmission of these to the cortex through nociceptors (transmission), the suppression or enhancement of these in nociceptors, spinal cord or supraspinal structures peripherally (modulation) and consequently the perception of these (perception) are involved in the occurrence and transmitting of pain.

Two procedures are responsible for the increased hypersensitivity against painful stimuli: The first one is peripheral sensitization that leads to decrease of the threshold of nociceptive afferent in peripheral terminals, and the other one is central sensitization that leads to increase of excitability of spinal neurons. The main aim of preemptive treatment is to try to prevent formation of pain by preventing the peripheral and central sensitization. However, this process should initiate prior to tissue damage (surgical incision) and it should be continued in the intraoperative and postoperative periods in order to the success of preemptive treatment.

The rates of mortality and morbidity might be increased by disrupting of neuroendocrine, respiratory, cardiovascular and gastrointestinal functions as a result of postoperative pain². Through the treatment of postoperative pain in an appropriate and effective way, recovery accelerates while complications reduce.

Although many drugs and methods, especially opioids and NSAIDs, could be used for postoperative and preemptive analgesia, it is important to select the optimal treatment which has lower possibility of side effects and provides effective analgesia. In the studies, it was observed that the recovery of gastrointestinal functions accelerated, nausea and respiratory depression reduced; thus patient satisfaction increased through the using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs compared to opioid^{6,7,9,10}.

In our study, we compared both NSAIDs with each other and with tramadol which has an opioid effect in terms of postoperative analgesic effect, patient satisfaction, side effects and

mobilization times applying tenoxicam at dose of 20 mg iv twice a day and dexketoprofen trometamol at dose of 50 mg iv three times a day which are NSAIDs and tramadol which is a weak opioid at dose of 1,5 mg / kg three times a day in the preemptive and postoperative period in lumbar disc surgery.

60 ASA I-II patients who were scheduled for elective lumbar disc herniation surgery, were divided into 3 equal groups randomly. Patients with no severe cardiopulmonary disease, liver and kidney failure, stomach and duodenal ulcers, opioid dependence and head trauma, with body mass index (BMI) <30, who have no tenoxicam, dexketoprofen and tramadol allergy, were included in the study.

In the patients who were given 5 mg of diazepam and 40 mg of famotidine tablets p.o. as presurgical premedication; induction was provided by administering lidocaine HCl 0.5 mg / kg, propofol 2-3 mg / kg, fentanyl 1 mcg / kg, cisatracurium 0.2 mg / kg iv to all three groups; after one group was administered with tenoxicam 20 mg, one group was administered with dexketoprofen trometamol 50 mg and the other group was administered with tramadol 1.5 mg / kg iv in a slow infusion before the induction. In the maintenance of anesthesia, sevoflurane 1 MAC (1.5- 2%) and NO₂ / O₂ were used. Metoclopramide HCl 10 mg iv was performed slowly in 15-30 minutes before the end of the operation.

In the postoperative period, analgesia was continued in a slow infusion with tenoxicam 2x20 mg, dexketoprofen trometamol 3x50 mg, tramadol 3x1,5 mg / kg iv in a way which the first dose was administered before induction. Meperidine was administered to patients intravenously without exceeding 0.5 mg / kg when additional analgesic was needed in postoperative period reive made to overcome.

Extubation time was considered to be postoperative 0. min. It was recorded by measuring hemodynamic parameters such as heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), peripheral oxygen saturation (SpO₂) and end-tidal CO₂ and side effects (bradycardia, tachycardia, hypotension, hypertension, nausea, vomiting, rash, urinary retention, seizures, etc.) at 5, 10, 30, 60, 90, and 120 minutes preoperatively, after intubation, intraoperatively; at 5,10, 20, 30 minutes and 1, 2, 6, 12 and 24 hours after extubation and postoperatively. It was recorded by measuring VAS and RSS at 5,10, 20, 30 min and 1, 2, 6, 12 and 24 hours postoperatively to assess the pain and sedation. Patient satisfaction was assessed at the end of 24 h and mobilization time was recorded. In the

postoperative period, additional analgesic requirements, the first analgesic dose, the number of additional analgesic dose, the total dose of additional analgesic was determined.

It was seen as a result of the assessments that there was no pain enough to affect hemodynamics in any patient, and although it was measured lower in postoperative 5, 10, 20 minutes in the dexketoprofen group than the others in order to VAS, there was no statistically significant difference in the other measurement times . No significant difference was also found between the groups in terms of additional analgesic dose number, total amount and patient satisfaction scores. Mobilization period was found significantly lower in the tramadol group. Although a higher rate of postoperative nausea was observed in tramadol group, no significant difference was seen in terms of other side effects.

In our study, it was concluded that the using of tenoxicam which is a NSAID at dose of 20 mg iv twice a day and dexketoprofen trometamol at dose of 50 mg iv three times a day in order to preemptive and postoperative analgesia provide a sufficient and effective analgesia as much as the using of tramadol which has an opioid effect at dose of 1,5 mg / kg the three times in lumbar disc surgery.

Keywords: Preemptive analgesia, Tenoxicam, Deksketoprofen Trometamol, Tramadol, Postoperative Analgesia

GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, hastaların sağlık çalışanlarından en çok yardım istemelerine yol açan çok boyutlu bir deneyimdir¹. Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Postoperatif ağrı hissi nahoş bir duygu olmanın yanında cerrahi travmanın neden olduğu stress yanıt ve hipermetabolizma sonucu nöroendokrin, solunum, kardiovasküler, gastrointestinal sistem fonksiyonlarını bozabilmekte, mortalite ve morbidite oranını artırabilmektedir². Uygun ve etkili şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi ile derlenme ve iyileşme hızlanmakta, hastanede kalış süreleri kısalmakta, tedavi giderlerinin azalmasına katkı sağlanabilmektedir³.

Preemptif analjezi; Periferal doku hasarı sinir sisteminde iki bölgede cevap oluşturur. Periferal sensitizasyon, periferal terminallerde nosiseptif afferent eşiğinin azalmasıdır. Santral sensitizasyon ise spinal nöronların aktiviteye bağımlı olarak uyarılabilirliğinin artmasıdır. Bu iki prosedür postoperatif dönemde görülen hipersensitivite, ağrı eşiğinde azalma ve ağrılı uyarana artmış cevabın sorumlusudur. Preemptif analjezide amaç, cerrahi uyarandan önce santral ve periferik sensitizasyonu önleyerek postoperatif ağrı algılamasını azaltmaktır⁴.

Postoperatif ağrıda inflamasyonun rolü bilinmektedir. NSAİ ilaçlar prostaglandin salınımını inhibe ederek ağrı reseptörünün uyarılmasını önlemektedir. Bu nedenle cerrahi travma başlamadan, enflamatuar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak uygulanmaktadır. Preemptif analjezi için opioidler, NSAİ ilaçlar, NMDA reseptör antagonistleri, alfa 2 agonistler, regional anestezi, psikolojik yöntemler olmak üzere pekçok yöntem ve ilaç kullanılmaktadır^{2,5}.

NSAİ ilaçlar opioidlerden farklı mekanizma ile analjezi sağlayarak multimodal analjezik rejimlerinin bir parçasını oluşturur⁶. NSAİ ilaçlar sistemik tedaviye eklenerek postoperatif analjeziyi artırmakta, opioid ihtiyacında %50'ye varan oranlarda azalma sağlayarak ekonomik olarak maliyetleri düşürmektedirler⁶⁻⁸. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaç kullanılması ile opioidlere oranla gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünün hızlandığı, bulantı ve solunum depresyonunun azaldığı ve böylece hasta memnuniyetinin arttığı görülmüştür^{6,7,9,10}.

Biz bu çalışmada iki ayrı NSAİ ilaç ve bir opioid etkiye sahip ilacı preemptif ve postoperatif dönemde ayrı ayrı uygulayıp hem iki NSAİ ilacı birbiri ile ve hem de opioid grubu ile karşılaştırarak analjezik etki, yan etki, hasta memnuniyeti, postoperatif mobilizasyon zamanları açısından değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ağrı latince “poena”(ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, sık görülen bir semptomdur¹¹. Ağrının gerçek ya da olası doku hasarıyla ilişkili olabilecek sensoriyel ve emosyonel bir deneyim şeklindeki tanımı kabul görmeye devam etmektedir.

Ağrının yetersiz ya da yanlış tedavi edilmesi istenmeyen, pek çok klinik ve fonksiyonel sonuçlara, psikolojik sorunlara, iş ve maddi kayıplara yol açmaktadır. Dikkate değecek tedaviler mevcut olduğu halde akut ağrının yetersiz tedavi edildiğine dair bildirimler mevcuttur^{12,13}. Ayrıca yetersiz tedavi edilen akut ağrı, kronik ağrının ortaya çıkmasına yol açmaktadır^{6,14}.

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı sınıflandırması sabit ve net olmamakla birlikte en sık kullanılan şekli aşağıdaki gibidir^{1,2,12,15}.

1-NÖROFİZYOLOJİK SINIFLANDIRMA

a-Nosiseptif Ağrı: Nosi, latince zarar veya yaralanmadan gelmektedir. Deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan noksius uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

b-Somatik Ağrı: Yüzeysel ve derin olarak iki gruba ayrılabilir. Yüzeysel somatik ağrı; cilt, subkutanöz dokular, muköz membranlardan kaynaklanan iyi lokalize edilebilen, keskin hissedilen ağrılardır. Derin somatik ağrı ise kas, tendon, eklem, kemiklerden kaynaklanan künt, daha az lokalize edilebilen ağrılardır.

c-Visseral Ağrı: İç organlar veya kılıfindan (plevra, perikard, periton) kaynaklanırlar. Dört alt gruba ayrılabilir: Lokalize visseral ağrı, lokalize parietal ağrı, yansıyan visseral ağrı, yansıyan parietal ağrı. Gerçek visseral ağrılar künt ve yaygın hissedilebilir. Bulantı, kusma, 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-Nöropatik Ağrı: Santral veya periferik nöral yapıların travma, metabolik hastalıklara bağlı ya da akkiz anomaliler sonucu hasarlanması ile ortaya çıkar. Diabetik nöropati, postherpetik nevralji, spinal kord yaralanması, multipl sklerozla ilişkili olan ağrılar bu grup içerisinde sayılabilir. Kanser ve kronik bel ağrılarının da nöropatik komponentleri olabilir. Nöropatik ağrılar genellikle yanıcı karakterde ve paroksizmal olabilir. Doku hasarı yokluğunda devam eden ağrı; allodini (ağrısız uyarının ağrılı yanıt oluşturması), hiperpati(ağrılı uyarının artmış yanıtı provoke etmesi) görülmesi; stimulus verildikten sonra ağrının başlamasında gecikme ve uyarı kalktıktan sonra ise uzamış ağrı görülmesi nöropatik ağrının özelliğidir^{6,16-18}. Postoperatif ağrı gibi akut enflamatuvar süreçle ilişkili nöral fonksiyon azalmasına ek olarak kalıcı değişiklikleri provoke eden ciddi zaman faktörü ve çeşitli davranışların yerleşmesi söz konusudur^{12,19-21}. Ağrıya katkıda bulunan emosyonel ve psikososyal faktörler de olduğundan bu tip ağrılar değerlendirilmesi, tedavileri oldukça karmaşıktır.

e-Psikojenik Ağrı: Ağrı söz konusu olabilirse de esas sorun psikolojik olup kişinin nörofizyolojik duyarlılığının artması ile basit bir doku sorununun aşırı şekilde hissedilmesidir.

f-Yansıyan Ağrı: Bazı organlar ve derin dokulardan kaynaklanan ağrıların, uyarı yerinden farklı bir yerde hissedilmesidir. Diafragmatik ağrının sol omuz, kardiak ağrının sol kolda duyulması sık karşılaşılan örnekleridir. Tanı ve tedavideki gecikmeleri önlemek açısından tanınmaları önemlidir. Oluşum mekanizması ile ilgili olarak farklı görüşler olmakla birlikte bir görüşe göre olay anatomik olup endodermal yapıların ağrısı aynı segmentten çıkan dermatoma yansır. Nörofizyolojik olarak ise birçok dermal ve visseral afferent lifin, ağrı yolu üzerinde aynı ikinci nöron üzerine konverjansı söz konusudur.

2-SÜREYE BAĞLI SINIFLANDIRMA

a-Akut Ağrı: Hasarlanma, bir hastalık sonucu veya kas ya da organların anormal fonksiyonu ile oluşan noxius uyarı sonucu meydana gelir. Genellikle nosiseptiftir. En sık görülen formları posttravmatik, postoperatif, obstetrik ağrılardır. Miyokard infarktüsü, pankreatit, böbrek taşı gibi akut hastalıklarla ilgili ağrılar da bu grupta sayılabilir. Çoğu kendi kendini sınırlamakla birlikte tedavi ile birkaç gün ya da haftada geçer. Doku iyileşmesi ile birlikte azalır ve kaybolur. İyileşmede bozukluk veya yetersiz tedavi nedeniyle geçmezse kronik hale dönüşür.

b-Kronik Ağrı: Akut hastalıktan daha uzun süren ağrıdır. Bu süre 1 ile 6 ay arasında değişir. Nosiseptif, nöropatik veya ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Psikolojik ve çevresel faktörler sıklıkla majör rol alır. Kronik ağrının en sık rastlanan çeşitleri, kas-iskelet sistemi bozuklukları, periferik sinirler, sinir kökleri, sinir kökü ganglionlarındaki lezyonlar (kozalji, fantom ekstremitte ağrısı, postherpetik nevralsi), santral sinir sistemi lezyonları (multipl skleroz, spinal kord yaralanması), kanserlerdir. Kronik ağrısı olan kişilerde nöroendokrin stres yanıt genellikle baskılanmıştır veya bulunmaz². Beraberinde uyku veya affektif (mood) bozuklukları eşlik edebilir.

3-ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA

Kanser, postherpetik nevralsi, artrit gibi etyolojik nedenlere bağlı ağrı şeklinde sınıflandırma yapılabilir.

4-BÖLGESEL AĞRI

Baş, yüz, bel, abdomen gibi ağrının lokalize olduğu bölgeye göre sınıflandırma yapılabilir.

AĞRI RESEPTÖRLERİ VE NOSİSEPSİYON

Ağrı reseptörleri cilt, cilt altı dokular ve organlarda bulunan serbest sinir sonlanmaları olup üç grupta sınıflandırılabilirler: Mekanoreseptör (dokunma, hareket), termoreseptör (ısı değişiklikleri), nosiseptör (güçlü mekanik ve termal uyarı).

Dokularda fiziksel hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar, cerrahi uygulamalar, iskemi, toksin, enfeksiyonlar çeşitli aljezik maddelerin açığa çıkmasına yol açarlar.

Ağrı duyulmasına neden olan ve endojen aljezik madde olarak tanımlanan kimyasal maddelerin en başta gelenleri, asetilkolin, hidrojen iyonları (hidroklorik veya laktik asit), potasyum iyonları, lipitler (prostoglandinler) ve lökotrienler gibi araşidonik asit türevleri, nörotransmitterler (serotonin), histamin ve peptitler (bradikinin vb.), nörotropinler (sinir büyüme faktörü) ve P maddesidir^{6,22,23}. 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.

Periferde enflamatuar mediatörlerin devamlı salınımı fonksiyonel nosiseptörleri sensitize ve inaktifleri de aktive etmektedir^{6,24}. Nosiseptörler sensitize olunca uyarılma eşikleri düşer, spontan yanıtlarda artış olur^{6,24}.

AĞRI YOLLARI

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. Kalın lifler daha çabuk uyarılmakta ve uyarı hızı lifin çapı ile doğru orantılıdır. Uyarının şiddeti arttıkça ince lifler de uyarılmaktadır²³. Ayrıca yoğun enflamatuar ağrı ya da düşük yoğunlukta ancak sürekli devam eden uyarı altında, A-alfa ve A-beta lifleri de iletimde rol oynamaya başlar. Bu liflerin uyarıları spinal kordda filtre edilemediğinden opioidler gibi analjezik medikasyonlarla azaltılamamaktadır⁶.

Ağrı iletimi ile ilgili nöronlar

Ağrı, periferden serebral kortekse üç nöronlu yolakla iletilir(Şekil 1). Ağrı iletiminin 1. nöronu arka kök ganglionunda yerleşmiştir. Buradan kalkan lifler spinal korda girerek substantia gelatinosa (SG) da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). İkinci nöronun aksonları orta hattan geçerek karşı tarafta spinotalamik ve spinoretiküloensefalik traktı oluşturur. Spinotalamik traktus yukarı doğru çıkarak talamusun posterolateral nukleusunda sonlanır (3. nöron). Talamustan çıkan uzantılar ise kortekse giderek postsentral girusta sonlanır. Spinoretiküloensefalik traktus ve devamı, ağrıya karşı gelişmiş olan afektif ve otonom cevapları oluşturur²³.

Birinci Sıra Nöronları²

Bu nöronların çoğunun aksonları spinal korda dorsal (duyusal) spinal kök aracılığıyla girer. Dorsal boynuzda ulaşan birinci sıra nöronları, ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yapar. Ayrıca sempatik nöronlar, ventral boynuz motor nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

Kafa ve yüzdten kaynaklanan ağrı lifleri trigeminal (V), fasial (VII), glossofarengeal (IX), vagal (X) sinirlerle taşınır. Gasser ganglionu trigeminal sinirin oftalmik, maksiller, mandibular dallarının duyusal dallarının hücre gövdelerini taşır. Fasial sinirin birinci sıra afferent nöronlarının hücre gövdeleri genikulat ganglionda, glossofarengeal sinirinkiler superior ve periostal ganglionlarda, vagusunki ise juguler ganglionda (somatik) ve ganglion nodozum (viseral)da bulunurlar. Bu ganglionlardaki birinci sıra nöronlarının uzantıları beyin sapı nukleuslarında ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yapmaktadır.

İkinci Sıra Nöronları²

Afferent lifler spinal korda girerken kalın myelinli olanlar mediale, ince myelinsizler ise lateralde yerleşirler. Ağrı lifleri spinal kord segmenti boyunca asendan veya desendan yönde ilerleyerek ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde bulunan ikinci sıra nöronlarıyla sinaps yapar.

Spinal kordun gri cevheri Rexed tarafından 10 adet laminaya bölünmüştür (Şekil 1). İlk altı lamina ise dorsal boynuzu oluşturur ve ağrı modülasyonunda esas bölgeyi teşkil eder.

İkinci sıra nöronları nosiseptif- spesifik ya da 'wide dynamic range'(WDR) nöronları şeklinde sınıflandırılabilir. Nosiseptif- spesifik nöronlar yalnızca noksius uyarılarla ilgilidir, normalde sessizdirler, yüksek eşikli uyarılara cevap verirler ve lamina I'de yerleşiktir. WDR nöronları ise A beta, A delta, C liflerinden noksius olmayan afferent uyarıları da alır. Arka boynuzun en sık görülen hücre tipi olmakla birlikte lamina V'de daha yaygın olarak bulunur.

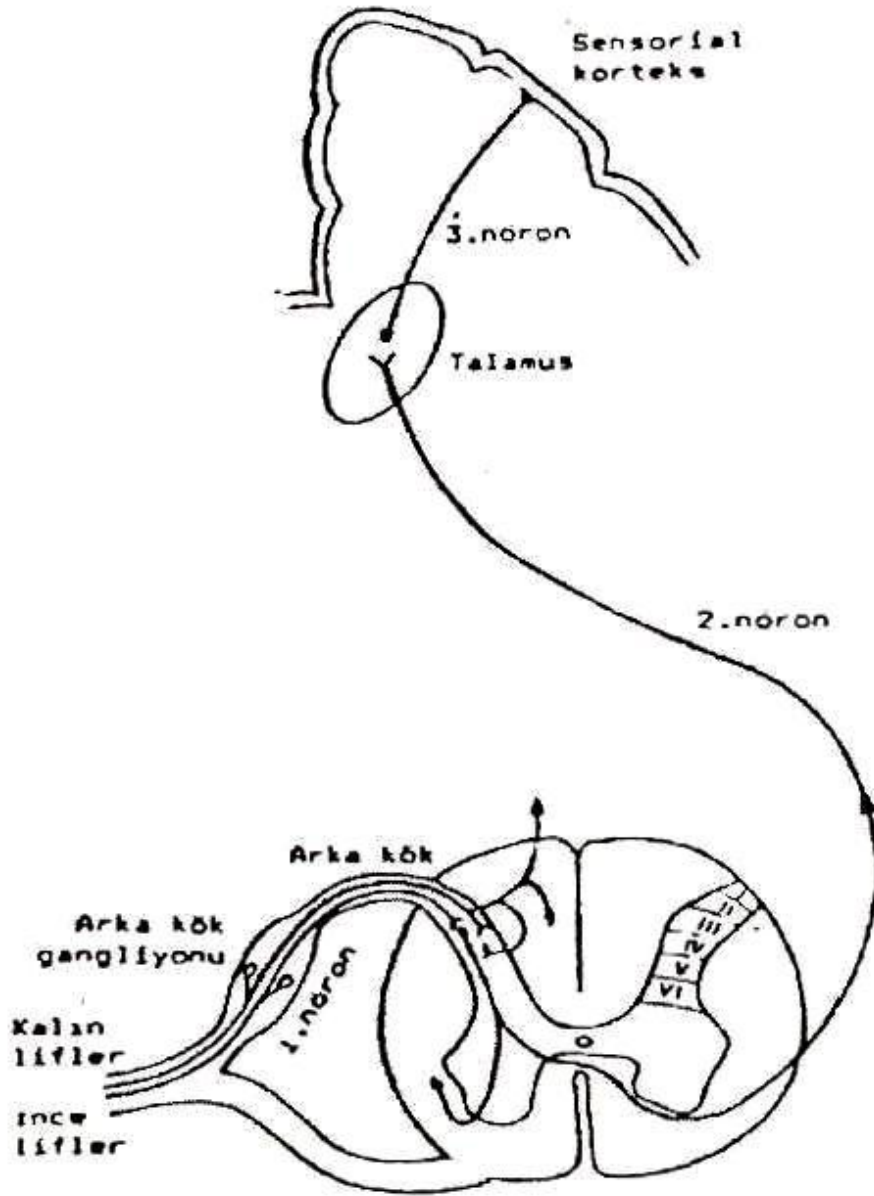
Lamina I kutanöz ve derin somatik dokulardan gelen noksius uyarılara yanıt verir. Lamina II ise ilgi çeken bir bölgedir, substantia jelatinoza adı da verilen bu bölge pek çok internöron içerir, opioidler için esas etki bölgesi olduğu düşünülmektedir.

Lamina III, esas olarak nosiseptif olmayan duyusal uyarıları alır. Lamina VII(intermediolateral kolon da denilir), preganglionik sempatik nöronların hücre gövdelerini taşır. Lamina VIII, IX ise tüm ön, motor boynuzu oluşturmaktadır.

İkinci sıra nöronlarının çoğu anterior komissurde karşı tarafa geçerek spinotalamik traktusu oluşturur. Esas ağrı yolağı olarak kabul edilen STT, spinal kordun beyaz cevherinde anterolateralde yerleşmiştir. STT, lateral ve medial olarak ayrılabilir. Lateral STT(Neospinotalamik), talamusun ventral posterolateral nukleusuna projeksiyonlar salar ve ağrının yerleşim, süre, şiddet gibi diskriminatif, sensoriyel yönleriyle ilgilidir. Medial STT(Paleospinotalamik) ise medial talamusa projeksiyonlar salar ve ağrının otonomik, nahoş algılanmasına ait affektif yönleriyle ilgilidir.

Üçüncü Sıra Nöronları²

Talamusta bulunur ve parietal korteksin postsentral girusu ile silvian fissürün superior duvarındaki somatik duyusal alanlara lifler gönderir. Ağrının persepsiyonundan sorumludur.



Şekil 1:Ağrı yolları(sayılar rexed laminalarını göstermektedir).

Ağrının Komponentleri

Ağrının duyulması (duyusal),algılanması (kognitif),ağrıya yanıt (afektif) şeklinde sınıflandırılabilir. Ağrının kabaca algılanması uyarı hipotalamusa gelince olur. Tam olarak algılanması ise parietal kortekse ulaşınca olur²³. Ağrı duyulunca koruyucu amaçlı istemli (sızlanma, kıvrınma, yüz buruşturma, vücudun belli pozisyona

getirilmesi gibi) ve istemsiz, otonom (solunum merkezinin uyarılması, pituiter hormon sekresyonu, uyanıklık hissi, hafızanın uyarılması gibi) yanıtlar indüklenir²³.

Ağrının Kimyasal Mediatorleri²

Ağrıyı ileten afferent nöronlara çeşitli nörotransmitterler eşlik etmektedir. Bunların başlıcaları substans P, kalsitonin gene-ilişkili peptit (CGRP)dir. Glutamat başlıca eksitator aminoasittir. Substans P, periferde ve dorsal boynuzda birinci sıra nöronları tarafından sentezlenen ve salınan, potent vazodilatator etkili bir peptittir. Nositörleri sensitize ederek mast hücrelerinden histamin, trombositlerden de serotonin (5-HT) degranülasyonuna yol açar.

Ağrının Nörofizyolojisi ve Nöroanatomi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı iletim yolları günümüzde daha detaylı olarak bilinmekte olup ağrı hissi bir sürecin sentezi sonucunda algılanabilmektedir^{2,15,25}.

Ağrılı uyarı dört evreyi izleyerek algılanabilir:

1-Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarmasıdır.

2-Transmisyon: Uyarıların kortekse iletilmesidir.

3-Modülasyon: Ağrı impulsunun periferik olarak noisepörde, spinal kordda ya da supraspinal yapılarda baskılanması (suprese edilmesi) veya artırılması (agreve edilmesi)dir.

4-Persepsiyon: Ağrının bu etkileşimler sonucu algılanmasıdır.

Ağrının Modülasyonu²

Periferik Modülasyon: Nositörler ve nöronları tekrarlayan uyarılar sonucunda sensitize olurlar. Sensitizasyon uyarıya artmış yanıt veya çeşitli uyarılara yeni kazanılmış yanıt verme şeklinde olabilir. Hasarlı dokulardan alojenlerin salınmasıyla primer hiperaljezi meydana gelir. Mast hücreleri, bazofiller, trombositlerden histamin ve serotonin salgılanır. Dokulardan bradikinin salınarak serbest sinir uçlarını uyarır. Prostaglandinler doku hasarını takiben fosfolipaz A2nin etkisi ile aradidonik asitten

oluşur. Daha sonra siklooksijenaz yolu (COX) ile endoperoksitler ve prostasiklin, prostaglandin E2 (PGE2) oluşur. PGE2 serbest sinir uçlarını aktive ederken prostasiklin bradikininle beraber oluşan ödemi potansiyalize eder. AA'den lipooksijenaz yolu ile de lökotrienler oluşur. Lökotrienlerin bazı ağrı tiplerini potansiyalize ettikleri düşünülmektedir. Asetil salisilik asit(ASA), parasetamol ve non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar (NSAID) COX inhibisyonu ile kortikosteroidler ise fosfolipaz A2 inhibisyonu ile analjezik etki sağlamaktadırlar. Hasarlanmayı takiben gelişen nörojenik inflamasyon sonucu gelişen sekonder hiperaljezide hasarlı bölge etrafında ısı artışı, ödem, noxius uyarı duyarlılığı şeklindeki 'üçlü yanıt' görülür. Esas olarak substans P rol oynamaktadır.

Santral Modülasyon: Santral sensitizasyonun mediatörleri arasında başlıca substans P, CGRP, vasoaktif intestinal peptid (VIP), kolesistokinin (CCK), angiotensin, galanin ile eksitator olan L-aspartat, L-glutamat aminoasitleri sayılabilir. Glutamat ve aspartat N-metil D-aspartat (NMDA) ve NMDA olmayan reseptör mekanizmaları üzerinden önemli rol oynamaktadır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile prostaglandinlerin oluşumu indüklenir. Ayrıca nitrik oksit sentetaz aktivasyonu ile de nitrik oksit oluşur. ASA ve NSAID'ler gibi COX inhibitörleri bu nedenle etkin analjezi sağlar.

Nosiseptif uyarılar spinal kordda segmental aktivite ile ve ayrıca supraspinal merkezlerden de inhibe edilerek module edilebilir. Segmental inhibisyonda inhibitör olan glisin ve gama aminobutirik asit (GABA) aminoasitleri rol alır. Glisin ve GABA'nın antagonize edilmesi ise WDR nöronlarında güçlü fasilitasyona yol açarak allodinia ve hiperestezi oluşturur. Adenozin de nosiseptif etkinin modülasyonunda rol alan başka bir maddedir. Supraspinal inhibisyonda ise önemli bölgeler periakuaduktal gri alan, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus (NRM)dur. Orta beyinde periakuaduktal gri alanın stimülasyonu ile analjezi oluştuğu bilinmektedir.

Endojen opiat sistemi pro-enkefalin A, B sistemi ve endorfinler aracılığı ile etki yapar. Bu opioidler presinaptik etki ile substans P salınımını inhibe ederek biraz da postsinaptik inhibisyon ile etki sağlarlar. Egzojen opioidler ise daha çok postsinaptik etki ile ikinci sıra ya da substansia jelatinozadaki nöronlar üzerinde etki göstermektedir.

AĞRI TEORİLERİ

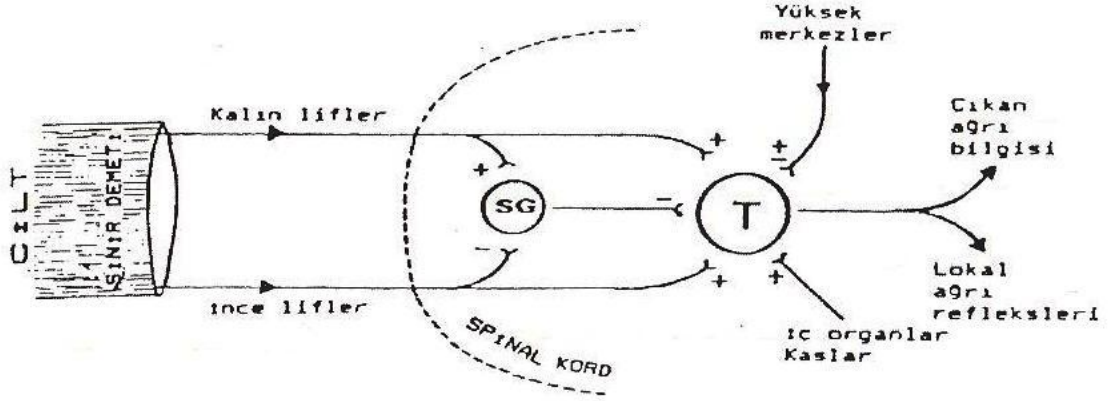
Ağrının iletimi, algılanma ve değerlendirilmesini açıklamaya çalışan birçok teori ileri sürülmekle birlikte hiçbiri tam olarak açıklayamamış ancak katkıları olmuştur. Ağrı hakkında mevcut bütün bilgileri kapsayan en son kabul gören teori ‘Kapı Kontrol Teorisi’dir^{15,23,25}.

Kapı(Gate) Kontrol Teorisi

İlk defa 1965’te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen bu teoriye göre ağrılı uyaranlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları, spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar. Bu lifler, Rexed tarafından tanımlanan 10 adet laminaya (rexed laminaları) ayrılan gri cevher içine girerek laminalar arasında ilerler. Bu laminalardan en önemli olanları 2, 3, ve 5.sidir. İkinci ve üçüncü laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG)yı oluşturur. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu SG’da sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminada bulunan ve sensorial bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmission (T) hücrelerine frenleyici etki yaparak 5. laminaya gidecek uyarıları regüle eder.

Özetle, SG hücrelerinin uyarılması (T) hücrelerinin frenleyici etkisini artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Kapı, kalın ve ince liflerin aktivitesi sonucunda kontrol edilir. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe eder(kapıyı kapatır). Ağrılı uyaranları taşıyan ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırır (kapıyı açar).

Ağrı kaynağındaki kalın liflerin ovma, masaj, stimülatörle uyarılması, kalın liflerdeki iletimi artırarak duyulan ağrı şiddetini azaltmaktadır. Herpes zoster, nöropatilerde ise kalın liflerin selektif dejenerasyonu sonucunda ince liflerin relatif üstünlüğü ile kapı açılır ve şiddetli ağrı duyulur.



Şekil 2 :Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG: Substantia gelatinosa, T: Transmisyon hücresi)

Postoperatif Ağrının Akut ve Kronik Etkileri^{2,6}

İyi kontrol edilmeyen perioperatif ağrı bazı patofizyolojik süreçleri başlatarak mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Bazı analjezik rejimler kullanılarak postoperatif ağrının azaltılması ile mortalite ve morbidite azaltılabilir²⁶.

Nosiseptif uyarı ile birlikte nöroendokrin stres cevabı oluşur ve beraberinde sistemik mediatörler salınır. Sempatik tonus, katekolaminler ve katabolik hormon sekresyonunda (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, aldosteron, renin, anjiyotensin II, glukagon) artış, anabolik hormon sekresyonunda ise azalma görülür²⁷. Su ve sodyum retansiyonu, kanda glukoz, keton, serbest yağ asitleri ve laktat düzeyinde artış olur. Stres yanıtın büyüklüğü cerrahi travmanın derecesi, anestezi tipi gibi pek çok faktörden etkilenmekle birlikte²⁸ ağrı kontrolü sağlanarak stres cevap azaltılabilir.

Nöroendokrin stres yanıt postoperatif hiperkoagulabilite gelişmesinde de rol oynar²⁶. Hiperkoagulabilite, trombosit reaktivitesinde ve plazma viskozitesinde artış derin ven trombozu, myokard infarktüsü, vasküler greft kaybı gibi olayların insidansını artırabilir^{29,30}. Ağrı nedeniyle immobilizasyon ya da yatak istirahati nedeniyle de bu tip komplikasyonların görülme sıklığı artabilir. Stres yanıtına bağlı immun sistemde baskılanma, lenfopeni, lökositoz, infeksiyonlara duyarlılık artışı görülebilir.

Kontrol edilmemiş ağrının sempatik sinir sistemini uarması sonucunda miyokardiyal oksijen tüketiminde artış ve sonucunda iskemi, infarktüs gelişebilir³¹.

Sempatik aktivite artışına bağlı gastrointestinal motilite azalarak paralitik ileusa neden olabilir³².

Postoperatif solunum fonksiyonları özellikle de torakal ve üst abdominal cerrahi geçirenlerde önemli ölçüde etkilenir. Tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasitede azalma olur. Atelektazi, intrapulmoner şantlaşma, hipoksemi olabilir. İyi kontrol edilememiş ağrı nedeniyle yetersiz öksürme, derin nefes almamaya bağlı pulmoner komplikasyonlar gelişebilir³³.

Akut ağrıya bağlı psikolojik bozukluklar gelişebilir. Anksiyete, uyku bozuklukları, süre uzadıkça da depresyon görülebilir.

Kronik Etkiler

İyi kontrol edilemeyen akut postoperatif ağrı cerrahi sonrası uzun dönemde kronik ağrı gelişmesinde bir ön faktördür^{14,34}. Akut ağrının direkt olarak kronik ağrıya neden olma konusu tartışmalı olmakla birlikte klinik ve deneysel verilere dayanarak akutdan kronik ağrıya geçişin çok hızlı olduğu görülmüştür²⁴. Bu nedenle postoperatif ağrı kontrolü iyi sağlanarak ve santral sensitizasyon önlenerek kronik ağrı insidansı azaltılabilir^{35,36}. İyi ağrı kontrolü sağlanarak kişinin yaşam kalitesi artırılır^{37,38}.

Preemptif Analjezi⁶

Preemptif analjezinin tanımı ve klinik olarak uygunluğu konusu tartışmalıdır. Deneysel çalışmalar inandırıcı bulgular gösterse de klinik çalışmalarda durum karışıktır³⁹⁻⁴¹.

Periferik dokuda hasarlanma olunca iki bölgede değişiklik meydana gelir. Birincisi, hasarlı bölgeden salınan inflamatuvar maddelerin nosiseptörleri uarması sonucu ağrı eşiğinde azalmanın görüldüğü periferik sensitizasyon; diğeri ise spinal nöronların uyarılabilirliğinin arttığı santral sensitizasyondur⁴². Ağrı ortaya çıkmadan önce analjezi sağlanarak sensitizasyon oluşmasının önlenmeye çalışılması, ağrı oluşuktan sonra analjezi yapılmasına göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığı düşüncesi preemptif analjezi kavramının temel dayanağını oluşturur⁴²⁻⁴⁵. Nosiseptif uyarı SSS'ne ulaşmadan periferde veya santral olarak önlenirse akut ağrının oluşmasının önlenmesi veya şiddetinin azaltılmasının mümkün olabildiği ileri sürülmüştür^{42,44,46-50}.

Preemptif analjezinin tanımı cerrahi kesiden önce verilerek kesiye bağı santral sensitizasyonu intraoperatif dönemde önlemek veya kesi ve enflamatuar hasara bağı santral sensitizasyonu intraoperatif ve postoperatif dönemde önlemeyi kapsar³⁹. Santral sensitizasyon cerrahi kesi sonrası oluşmakta ve postoperatif ağrı ile birlikte artmaktadır. İnsizyonel ve enflamatuar yaralanmalar santral sensitizasyonun başlaması ve devam eden süreçte önem teşkil etmektedir. Sadece intraoperatif dönem klinik olarak yeterli değildir, çünkü enflamatuar yanıt postoperatif dönemde de devam ettiğinden santral sensitizasyon da sürmektedir. Bu nedenle uygun multimodal analjeziklerle yapılan preemptif analjezi ile cerrahi sonrası kısa dönemde akut postoperatif ağrı giderilmekte, uzun dönemde de kronik ağrı azaltılmaktadır^{14,35}.

Preemptif analjezi amacıyla NSAİD'ler, opioidler, lokal anestezipler, NMDA reseptör antagonistleri, alfa 2 agonistler, diğer analjezik etkili ilaçlar ve psikolojik yöntemler kullanılmaktadır^{2,15,51}.

Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçüm Yöntemleri^{2,15,23}

Ağrı subjektif bir deneyim olmasından dolayı değerlendirilmesi güç olmakla birlikte öncelikle akut ve kronik ayrımı yapılmalıdır. Çünkü akut ağrının kroniğe oranla daha az değerlendirmeye ve ek incelemelere gerek olmadan tedavisi mümkün olabilmektedir. Ancak halen ağrı ölçümünde evrensel bir indeks bulunmamaktadır^{23,52}.

1-Genel Değerlendirme

Ayrıntılı bir anamnez alınması, daha önceki tıbbi muayene ve tedavilerin araştırılması, fizik muayene yapılması, gerekirse görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması ve son olarak da psikolojik değerlendirme yapılması önemlidir.

2-Tip I Ölçümler

Objektif yöntemlerdir. Bir gözlemci tarafından ölçüm yapılır ve gerekirse veriler birbiri ile karşılaştırılabilir.

Fizyolojik Ölçümler:

Plazma katekolamin, kortizol düzeyleri ölçülür, solunumsal ve kardiyovasküler parametreler kaydedilir.

Nörofarmakolojik Ölçümler:

Plazma beta endorfin düzeyi ile ağrı şiddeti arasında ters bir oran söz konusu olduğundan düzeyi ölçülebilir. Cilt ısısı ölçümleri de önemli olabilir.

Nörolojik Ölçümler:

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, EMG ölçümleri yapılabilir.

3-Tip II Ölçümler

Burda hasta kendisi ağrıyı değerlendirir, subjektif ölçümlerdir.

A- Tek Boyutlu Yöntemler

a) VAS(Visual Analog Scale)

Subjektif, basit, etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde hasta, bir ucu ağrısız diğer ucu ise olabilecek en şiddetli ağrı olarak belirlenmiş 10 cm'lik horizontal çizgi üzerinde kendi hissettiği ağrıyı işaretler. Hastanın işaretlediği yerden başlangıca kadar olan mesafe numerik olarak ağrıyı göstermektedir. Dezavantajı ağrının tek boyutlu değerlendirilmesidir.

HİÇ AĞRI YOK I—————**I EN KÖTÜ AĞRI**

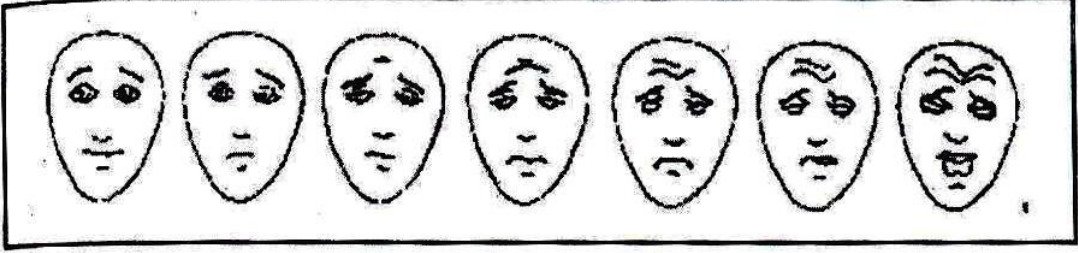
Şekil 3:Visual Analog Scale

b) NRS(Numerical Rating Scales)

Bu sayısal değerlendirme skalasında 0 (ağrı yok)-10 (en şiddetli ağrı) veya 0-100 gibi sayılar üzerinde değerlendirme yapılır.

c) Kategori Derecelendirme Skalaları

Sözel ya da yüz ifadesini göstererek değerlendirme yapılan skalalardır. Sözel olanda hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç, işkence edici gibi kelimeler arasında uygun olanı seçmesi istenir. Sözel olmayanda ise gülen bir yüz(ağrı yok)den aşırı ağrıyı ifade eden mutsuz yüze kadar çeşitli ifadelerin yer aldığı skalada uyanı belirler.



Şekil 4:Kategori Derecelendirme Skalası

d)Kategori ve VAS Skalalarından Türetilen Ölçümler

PID (Pain İntensity Difference) ağrı şiddet farkı, PAR (Pain Relief) ağrı azalması, VRS (Verbal Rating Skalalar kullanılmaktadır. 0: Ağrı yok, 1: Önemsiz, 2: Orta şiddette, 3: Şiddetli, 4: Dayanılmaz şeklinde değerlendirme yapılır. Ölçüm sonucunda SPID (Summed pain intensity difference) toplam ağrı şiddet farkı ya da TOTPAR (Total pain relief) toplam ağrı azalması ölçülür.

B-Çok Boyutlu Yöntemler

a)MPQ (McGill Pain Questionnaire)

Ağrıyı duyuşal, affektif, kognitif yönlerden inceleyen 20'şer setlik tanımlayıcı kelimedenden oluşur. Hasta ağrısına en iyi uyan kelimeleri seçerek bir derecelendirme skalası elde edilir. Tamamlanması 5-15 dakika süren bu yöntem diagnostik açıdan da yarar sağlayabilir.

b)West Haven-Yale Testi

MPQ'dan daha kısa süren, kronik ağrıları değerlendirmek için geliştirilmiş bir testtir. Bunun dışında, BPI (Brief Pain İVENTORY), ağrı günlüğü gibi çeşitli testler de bulunmaktadır.

Ağrıyı değerlendirmede hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın hasta, gözlemci ya da yöntemden kaynaklanan tutarsızlık, yanlı (bias) tutum olabilir²³. O nedenle tüm bulgular bir arada düşünülerek değerlendirilmelidir.

AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ^{15,23}

1-Ağrı Yollarının Kesintiye Uğratılması

a)Geçici Yöntemler: Spinal, epidural, interkostal, paravertebral bloklar ile ganglion ve sinir blokları, tetik noktalara yapılan lokal anestezi veya opioid enjeksiyonları ağrının hem tanı hem de kontrolünde yarar sağlamaktadır.

b)Uzun süreli veya Kalıcı (Ablatif)Yöntemler: Etil alkol, fenol, klorokresol gibi nörolitik maddeler, kriyoterapi, radyofrekans termokoagülasyonu ya da genellikle diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda cerrahi işlemler uygulanarak ilgili ağrı yolu kalıcı şekilde tahrip edilir.

2-Stimülasyon Yöntemleri

Hiperstimülasyon analjezisi, santral elektrik stimülasyonu, transkütan elektrik stimülasyonu (TENS), akupunktur.

3-İlaç Tedavisi

NSAİD'ler, opioidler, yardımcı (adjuvan)ilaçlar

4-Psikolojik ve Destekleyici Tedavi

Psikolojik destek, davranış terapileri, biofeedback, hipnoz yöntemleri

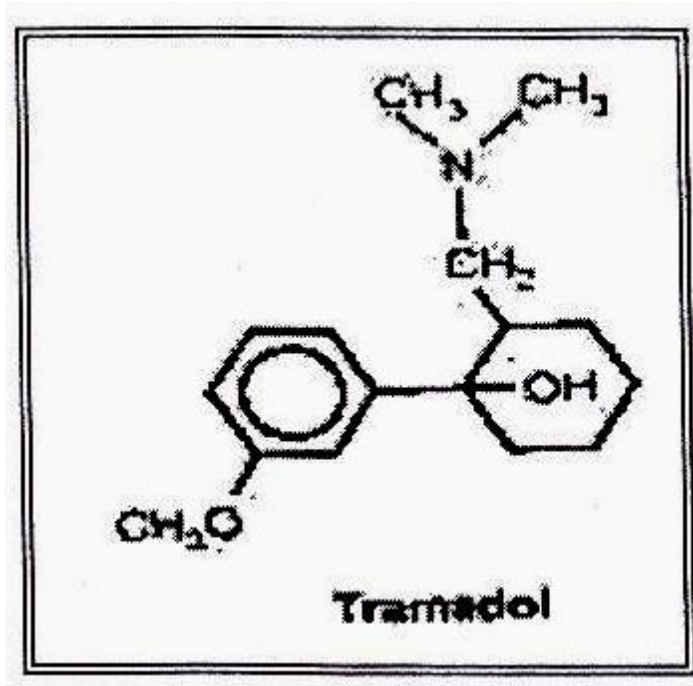
5-Fizyoterapi

RSS(Ramsey Sedasyon Skoru):

- 1:Huzursuz, ajite, anksiyöz
- 2: Sakin, oryante, koopere
- 3:Uyuyor, verbal komutla koopere
- 4:Uyuyor, glabellaya hafif vurmakla veya sesli komutla kolaylıkla koopere
- 5:Uyuyor, glabellaya vurmakla veya yüksek sesli komutla zorlukla koopere
- 6:Uyuyor, kooperasyon kurulamıyor

TRAMADOL¹⁵

Tramadol HCl, fenilsikloheksanol türevi olan sentetik bir analjezik ilaçtır. Farmakolojik açılımı 1-(m-metoksifenil)2- (dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol şeklindedir.



Şekil 5: Tramadolün Kimyasal Yapısı

Farmakodinamiği: Analjezik etkisi morfine göre yaklaşık 10 kez daha düşük olan tramadolün μ reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre 6000 kez daha azdır⁵³. Metaboliti olan O-desmetilin analjezik etkisi ise tramadole göre 2-4 kat daha fazla olup μ reseptörüne afinitesi de 4-200 kat daha fazladır^{54,55}. Tramadolün diğer opioid analjeziklerden farklı olarak analjezik etkisi iki şekilde olmaktadır.

1- μ (mü) reseptörlerine bağlanıp agonistik etki göstererek P maddesi salınımını engeller.

2- Supraspinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alınımını engelleyerek ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Tramadol mü, kappa, delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlanmakla birlikte esas etkisini mü reseptörleri üzerinden göstermektedir⁵⁴. İki yönlü etki mekanizması ile güçlü bir analjezi sağlarken aynı zamanda opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajları vardır⁵⁶. Tramadolün terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermemektedir. Bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Tramadolün antitussif etkinliği mevcuttur ve morfin gibi solunum sistemini deprese etmez. Gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de daha azdır⁵⁶.

Farmakokinetiği: Tramadolün oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir (%80). İki saat içinde kanda en yüksek düzeyine ulaşır ve metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6. 3 \pm 1. 4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16 \pm 0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, iv, im, yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır^{54,56,57}.

Terapotik Etkinlik: Yapılan çalışmalarda tramadolün orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etki sağladığı gösterilmiştir. Orta dereceli postoperatif ağrıda iv 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur⁵⁷. Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, im, hasta kontrollü analjezi cihazı ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında, üreteral taş, diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokard infarktüsü ve anstabil anjina tedavisinde dahi başarı ile kullanılabilir⁵⁵. Kronik ağrı tedavisinde, kanser

ağrılarında, kemik ağrısında kullanılabilir. Ayrıca eklem ağrıları ve nöropatik ağrıda da kullanılabilir^{54,55}

Tolerabilite ve Yan Etkileri: Tramadolün oral veya parenteral kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme ve ağız kuruluğudur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır ve bu yan etkilerin daha çok hızlı enjeksiyon sonrası görüldüğü bildirilmiştir^{54,55}. Tramadol yüksek doz kullanımında dahi morfine oranla daha az solunum depresyonu yapmaktadır. Bu etkiler önerilen doz aralığında görülmemektedir.

Tramadol ile bağımlılık riski düşüktür. Fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları yüksek doz tramadol kullanan hastalarda bildirilmiştir^{54,56}. Dozajı ile ilgili en sık görülen semptomlar letarji, ajitasyon, nöbetler, koma, hipertansiyon, taşikardi, bulantı ve solunum depresyonudur. Naloksan tedavisiyle hastaların % 50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir^{54,56}. SSS'de ise en sık baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk hissi ve baş ağrısına neden olmaktadır. Yüksek oral veya iv doz sonrasında nöbet gelişebilmektedir. Ancak bu etki daha çok epilepsi, kafa travması, metabolik bozukluğu, alkol-ilaç bağımlılığı, SSS enfeksiyonu olan kişilerde tramadol kullanımında gözlenmektedir.

İlaç Etkileşimi: Tramadolü TCA, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile birlikte dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilmektedir^{54,56}.

Kontrendikasyonları: İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, allerjisi olanlarda, MAO inhibitörleri kullananlarda, opioid bağımlılığında, kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta, solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarda, intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır^{54,58}.

Dozu ve Kullanım Şekli: Tramadolün, iv, im, oral, yavaş salınımlı tablet, damla, formları mevcuttur. Bir defalık doz 2 mgr/kg'ı geçmemelidir. Maksimum günlük doz 400 mgr ve 75 yaş üzerinde 300 mg'dır. Yan etkiler açısından iv uygulamada yavaş, dilüe enjeksiyonu önerilmektedir. Renal ve hepatic yetmezliklerde doz ayarlaması yapılmalıdır⁵⁹.

TENOKSİKAM^{60,61}

Tenoksikam NSAD grubundan tipik bir ilaçtır. Tenoksikam, NSAD'ların oksikam grubuna ait bir tionotiyazin türevidir. İntravenöz uygulanabilen nonselektif bir ilaçtır. Günde bir kez uygulamaya izin veren uzun yarılanma ömrü vardır⁶². Parenteral veya enteral olarak uygulanabilir. Bazı avantajlar sunan fakat aynı zamanda yan etki riskini artırabilen uzun bir yarı ömrü (60-75 saat) vardır. Perioperatif ortamda analjezik etkinliği birçok çalışmada bildirilmiştir⁶³. Tenoksikam antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik etkili ve aynı zamanda platelet agregasyonunu da baskılayan bir ilaçtır. Prostaglandin sentezini hem in vivo hem de in vitro olarak inhibe eder. İnsan hücrelerinden hazırlanan siklooksijenaz izoenzimi üzerinde yapılan araştırmalarda tenoksikamın COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini yaklaşık aynı oranda inhibe ettiği, COX-2/COX-1 oranının 1,34'e eşit olduğu gösterilmiştir. Tenoksikam kartilaj yıkımını indükleyen insan metalloproteinazlarının (kollojenaz) güçlü bir in vitro inhibitörüdür⁶⁴.



Şekil 6: Tenoksikamın kimyasal yapısı

Farmakokinetiği: Tenoksikamın oral emilimi hızlıdır (mutlak biyoyararlanımı % 100'dür). Önerilen doz rejimi günde bir kez 20 mg olmakla beraber kararlı duruma birikim olmadan 10 ila 15 gün içinde ulaşılır. Tenoksikamın intravenöz uygulamasını izleyen ilk iki saat boyunca ilacın plazma düzeyleri hızla düşer. Bu kısa zaman diliminden sonra intravenöz ve oral uygulamalar açısından plazma konsantrasyonlarında hiçbir fark görülmemiştir. Kanda ilacın % 99 undan fazlası albumine bağlıdır. Tenoksikam sinoviyal sıvıya iyi geçer ancak tepe konsantrasyonlarına plazmada olduğundan daha geç ulaşır. Tenoksikam farmakolojik olarak inaktif metabolitlerine tamamen ayrıştıktan sonra atılır. Oral dozun 2/3'ü idrarla (5-hidroksi tenoksikama dönüşerek), geri kalan kısmı ise safra ile atılır(glukoronidat bileşiklerine dönüşerek). Uygulanan dozun % 1'inden daha azı ise idrarla atılır. Tenoksikamın ortalama eliminasyon yarı ömrü 72 saat (59-74 saat)dir.

Terapotik Etki: Tenoksikam kas iskelet sisteminin ağırlı inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarını izleyen semptomatik tedavi için endikedir. Romatoid artrit, osteoartrit, artroz, ankilozan spondilit, akut gut, tendinit, bursit, omuz periartriti, kalça periartriti, incinme, burkulma gibi rahatsızlıklar ve post operatif ağrı tedavisinde kullanılır^{61,64}.

Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı en sık görülen yan etki dispepsidir. Dispepsi dışında gastroduodenal ülser ve komplikasyonları, gastrointestinal kanama da görülebilir^{65,66}. Gastrointestinal hasarın mekanizmasında prostaglandin sentez inhibisyonu ile mukozal hasar, mukus miktarının, mukozal kan akımının ve epitelyal proliferasyonun azalması ve mukozanın hasara karşı direncinin düşmesi etkili olmaktadır⁶⁵. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ayrıca prostaglandin oluşumunun inhibisyonu ile renal perfüzyonu azaltarak akut interstisyel nefrit ve nefrotik sendroma neden olabilirler. Bu yan etkiler özellikle kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda daha önemlidir⁶⁷. Önceden renal hastalık varlığı, diabetteki bozulmuş renal fonksiyon, hepatik fonksiyon bozukluğu, siroz, konjestif kalp yetmezliği, potansiyel nefrotoksik ilaçlar, diüretikler ve kortikosteroidler ile tedavi gibi renal yetmezlik gelişim riskini artıran durumları olan hastalarda, hastanın kardiyak ve renal fonksiyonlarının uygun olması gereklidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların bir başka etkileri de hemostazis mekanizması üzerindedir. Tromboksan A2 ve endoperoksidazları etkileyerek trombosit

agregasyonunu baskırlar. Bunun sonucunda hemostaz ve koagülasyon üzerinde olumsuz etkileri olabilir⁶⁸.

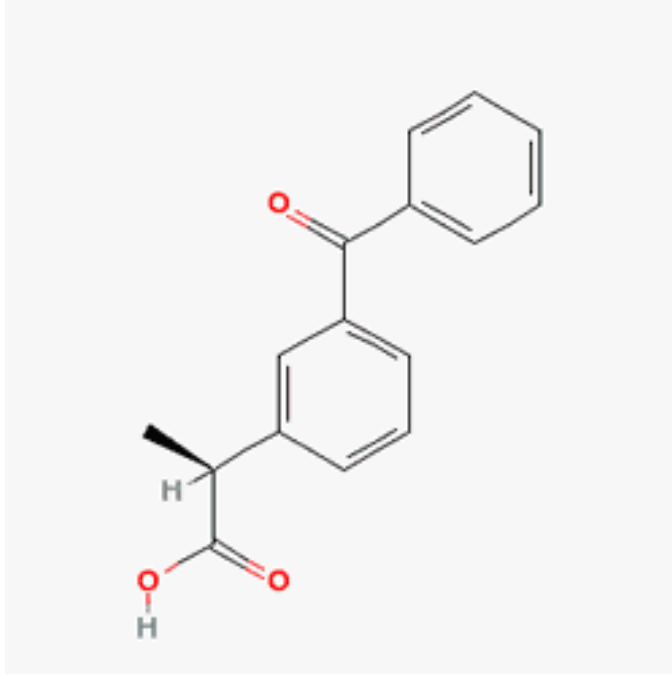
Bas ağrısı, yorgunluk, konfüzyon, aseptik menenjit, epileptik nöbet, vertigo, tinnitus NSAD 'lerin kullanımıyla birlikte görülebilmektedir. Alan ve ark.⁶³'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, somnolans, konfüzyon, depresyon, halusinasyon, anksiyete ve deliryum NSAD alan hastalarda görülmekle birlikte plasebo alan hastalardan daha sık gözlenmemiştir.

Kontrendikasyonları: Tenoksikam veya diğer bileşenlerinden herhangi birisine karşı allerjisi olanlar, salisilat veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlar, aktif mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlar, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Doz ve Kullanım Şekli: Klinik değerlerde kullanılan en yaygın tenoksikam dozları artrit, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için günde tek doz 20 mg, her gün aynı saatte verilmelidir. Postoperatif ağrılar için günde 20-40 mg'dır.

DEKSKETOPROFEN⁶⁹

Deksketoprofen trometamol, arilpropionat grubundan potent bir prostaglandin sentez inhibitörü olan ketoprofenin aktif S (+) enantiyomeri olan NSAİ etkili ilaçtır. Ketopropene göre etkisi daha hızlı başlar, daha potent ve gastrointestinal yan etkileri ve kanama komplikasyonları daha az olduğu için klinikte kullanımı avantaj sağlamaktadır^{70,71}. Ketopropene göre daha lipofilik olan deksketoprofenin moleküle eklenen trometamol (36,9 mgr) nedeniyle çözünürlüğü artmıştır. Bu nedenle etkisi daha hızlı başlar ve gastrointestinal yan etkileri de azalır.



Şekil 7: Deksketoprofenin kimyasal yapısı

Deksketoprofen trometamol, periferik olarak doğrudan lezyon bölgesinde ya da santral sinir sisteminde etki gösterir^{72,73}.

Farmakodinamiği: Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzudur. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Aynı zamanda prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olmaktadır.

Farmakokinetiği: Deksketoprofen trometamol oral alındıktan 30 dakika sonra (15-60 dakika) Cmax.'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, EAA (eğri altında kalan alan) değişmemekle birlikte deksetoprofen trometamolün Cmax'ı düşmekte ve absorpsiyon hızı gecikebilmektedir. Deksetoprofen trometamol uygulandıktan sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerinin görülmesi, insanlarda R-(-) enantiomerine dönüşüm olmadığını göstermektedir. Deksetoprofen trometamolün eliminasyon yarı ömrü 1.65 saattir. Başlıca eliminasyon yolu ise glukuronid konjugasyonu ile renal atılımdır.

Terapotik Etki: Preemptif olarak jinekolojik, ortopedik cerrahiler, diş hekimliği cerrahisinde, postoperatif ağrı tedavisinde oral ya da parenteral kullanımının etkili olduğunu gösteren çalışmalar^{74,75} bulunmaktadır.

Yan Etkiler: Deksketoprofen trometamol ile ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkiler, bulantı ve/veya kusma, abdominal ağrı, diyare, dispepsidir. Diğer NSAİ ilaçların alımında da ortaya çıkabilen, belirgin olarak sistemik lupus eritematozus ya da bağ dokusu hastalığı olanlarda aseptik menenjit; ve hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak da agranülositoz ve meduller hipoplazi) bildirilmiştir.

İlaç Etkileşimleri: Genelde tüm non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) için geçerli olan birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Yüksek doz salisilatlar (≥ 3 g/gün) ve diğer tüm NSAİİ'lerin birlikte kullanılması sinerjik etki ile gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artışa neden olabilir.

- Antikoagülanlar: NSAİİ'ler, varfarin gibi antikoagülan ilaçların etkilerini, deksketoprofenin trombosit fonksiyonunu inhibe etmesi ve gastroduodenal mukoza hasarına yolaçabilmesi nedeniyle arttırabilir. Mutlaka kullanılması gerekiyorsa yakın klinik gözlem ve laboratuvar takibi yapılmalıdır.

- Kortikosteroidler: Birlikte kullanılması gastrointestinal ülser veya kanama riskinde artışa neden olabilir.

- Metotreksat: 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması metotreksatın renal klirensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artışa neden olabilir.

- Hidantoinler ve sulfonamidler: Bu ilaçların toksik etkileri artabilir.

- Diüretikler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Özellikle dehidrate hastalar veya azalmış böbrek fonksiyonlu, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir.

- Sulfonilüreler: NSAİİ'ler, sulfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini artırabilirler.

- Beta-blokerler: NSAİİ' lar prostaglandin sentezinde inhibisyon ile antihipertansif etkilerini azaltabilir.

- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'ların renal prostaglandin aracılı etkileriyle nefrotoksite yapabileceğinden renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir.

- Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları, renal tubuler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya bağlı olarak artabileceğinden deksketoprofen dozunun ayarlanması gerekir.

- Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kalp yetmezliğinde kötüleşme, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşme ve plazma glikozit seviyelerinde artışa neden olabilir.

- Mifepriston: Prostaglandin sentetaz inhibitörleri mifepristonun etkinliğini değiştirebileceğinden NSAİİ'lar mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.

- Kinolonlar: NSAİİ'lar ile birlikte yüksek dozda kullanılmaları konvülsiyon gelişme riskinde artışa neden olabilir.

-Lityum: NSAİİ' lar kan lityum düzeylerini, böbreklerden atılımını azaltarak artırabilirler. Toksik düzeylere ulaşabileceğinden deksketoprofenle tedavi sırasında düzeyleri takip edilmelidir.

Kontrendikasyonları:

- Deksketoprofen, diğer NSAİİ'lar veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlar,

Aktif ya da şüpheli peptik ülser/ kanaması olan veya kronik dispepsi öyküsü olanlar,

- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olanlar,
- Bronşiyal astım öyküsü olanlar,
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlar,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olanlar,
- Gebelik ve laktasyon döneminde(gebelik kategorisi C'dir) kullanılmamalıdır.
- Çocuklarda güvenirliliği tespit edilmemiştir⁷⁶.

Doz ve kullanım şekli:

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz genellikle her 4-6 saatte bir 12,5 mgr ya da 8 saatte bir 25 mg'dır⁷⁶. Parenteral uygulamada ise günlük doz 6-8 saat arayla 50 mgr (toplam 150 mgr) şeklinde önerilmektedir^{69,77}.

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 edilmelidir⁷⁶.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik gözlemsel tipteki bu çalışma, OMÜ Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, 2013 yılında OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. Elektif lomber disk herni cerrahi planlanan, 18–70 yaşları arasında, fiziksel durumu American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II sınıfında, ileri derecede kardiopulmoner hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, mide ve duodenum ülseri, opioid bağımlılığı ve kafa travması olmayan, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) <30 olan, tenoksikam, deksketoprofen ve tramadol'e allerjisi bulunmayan hastalar, bilgilendirilmiş onam ve izinleri alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; hastanın ya da vasisinin reddetmesi, güç entübasyon öngörüsü veya hikayesi olması, çalışmadaki ilaçlardan herhangi birine karşı allerji öyküsü olması ve daha önce geç derlenme öyküsü olması olarak belirlendi.

Çalışmaya alınması gereken asgari olgu sayısını %95 güven aralığında, $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ olacak şekilde saptamak için minitab programı ile “güç analizi” yapıldığında, her grup için asgari olgu sayısı 18 olarak saptandı. Bunun üzerine 3 grupta toplam 60 olgunun çalışmaya alınması planlandı.

Hastalar randomize 3 eşit gruba (Grup Te: Tenoksikam, Grup D: Deksketoprofen ve Grup T: Tramadol) ayrıldı. Hastalara 5 mg diazepam peroral ve 40 mg famotidin peroral ile 8-12 saat önce premedikasyon uygulandı. Tüm hastalara el sırtından 20 G iv kanül ile damar yolu açılarak % 0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Operasyon odasında hastalara üç yollu elektrokardiografi (EKG), noninvazif kan basıncı ölçümü, pulse oksimetri ve entübasyon sonrası kapnograf ile standart monitörizasyon uygulandı. Hastalara grup Te'de 20 mg tenoksikam i.v. yavaş bolus şeklinde anestezi indüksiyonuna başlarken ve ilk dozdan 12 saat sonra postoperatif dönemde; Grup D'de 50 mg deksketoprofen i.v. yavaş bolus şeklinde anestezi indüksiyonuna başlarken ve postoperatif dönemde 8 saat arayla 2 kez; Grup T'de 1,5 mg/kg tramadol i.v. yavaş infüzyon şeklinde anestezi indüksiyonuna başlarken ve postoperatif dönemde 8 saat arayla 2 kez uygulandı. Hastalara anestezi indüksiyonu için 0,5 mg/kg lidokain HCl i.v, 2-3 mg/kg propofol i.v, 1 mcg/kg fentanil i.v ile indüksiyondan sonra 0,2 mg/kg cisatrakuryum i.v yapılarak entübasyon yapıldı. Anestezi idamesinde sevofluran 1 MAC (% 1,5-2) + %50 NO₂+ % 50 O₂ kullanıldı.

Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve end-tidal CO₂ gibi hemodinamik parametreler preoperatif, entübasyon sonrası, intraoperatif 5, 10, 30, 60, 90, 120. dakikalarda, ekstübasyondan sonra ve postoperatif 5,10, 20, 30. dk, 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde ölçülerek kayıt edildi.

Operasyon bitiminden 15-30 dakika önce hastalara POBK'yı önlemek için 10 mg metoklopramid HCl i.v yavaş enjekte edildi. Operasyon sonunda deküarizasyon amacıyla 0.05 mg/kg neostigmin ile 0.02 mg/kg atropin i.v. uygulandı. Hastalar koruyucu refleksleri ve tidal volümleri yeterli olduğunda ekstübe edildi. Hemodinamisi stabil olan hastalar PABÜ'ne alındı. Ekstübasyon zamanı postoperatif 0. dk olarak kabul edildi.

İntraoperatif ve postoperatif yan etkiler (bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, kusma, döküntü, idrar retansiyonu, konvülzyon vb.) kaydedildi. SAB'da bazal değere göre %20'den fazla düşme hipotansiyon kabul edildi ve tedavisinde 5 mg efedrin HCl kullanıldı. Yüzeysel anestezi belirtisi yok iken SAB'da bazal değere göre %20'den fazla artış hipertansiyon olarak kabul edildi ve tedavisinde KAH değerlendirilerek 0,1 mg gliserol trinitrat veya 10 mg esmolol HCl kullanıldı. KAH < 50 atım/dk bradikardi kabul edildi ve 0,5 mg atropin ile tedavi edildi. KAH >100 atım/dk taşikardi olarak kabul edildi ve 10 mg esmolol HCl ile tedavi edildi.

24.saatin sonunda hasta memnuniyeti (1 kötü;2 fena değil;3 iyi;4 çok iyi;5 mükemmel) değerlendirildi. Tüm hastaların mobilizasyon zamanı kaydedildi.

Postoperatif dönemde VAS>3 olan hastalara ek analjezik olarak meperidin 0,5 mgr/kg'ı aşmayacak şekilde iv yapıldı. Postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı, ilk ek analjezik dozu, ek analjezik doz sayısı, ek analjezik toplam dozu belirlendi. Tüm hastaların postoperatif mobilizasyon zamanları kaydedildi.

Ekstübasyon sonrası PABÜ'nde ve beyin cerrahisi servisinde ağrının ve sedasyonun değerlendirilmesi için VAS (Şekil 3) ve RSS kullanıldı. Postoperatif 5,10, 20, 30. dk, 1, 2, 6, 12. ve 24. saatlerde ölçülerek kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz:

Veriler SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences; Chicago, USA) programına aktarıldı. Niceliksel parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında One Way ANOVA Testi, fark bulunan parametrelerin ikili karşılaştırmasında Student T testi, grup içi karşılaştırmasında Paired T Testi; normal dağılıma uymayan parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskall Wallis Testi, fark çıkan parametrelerin ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi, grup içi karşılaştırmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. Niteliksel parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzde, niceliksel verilerin normal dağılıma uyanları ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS), normal dağılıma uymayanları ortaca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

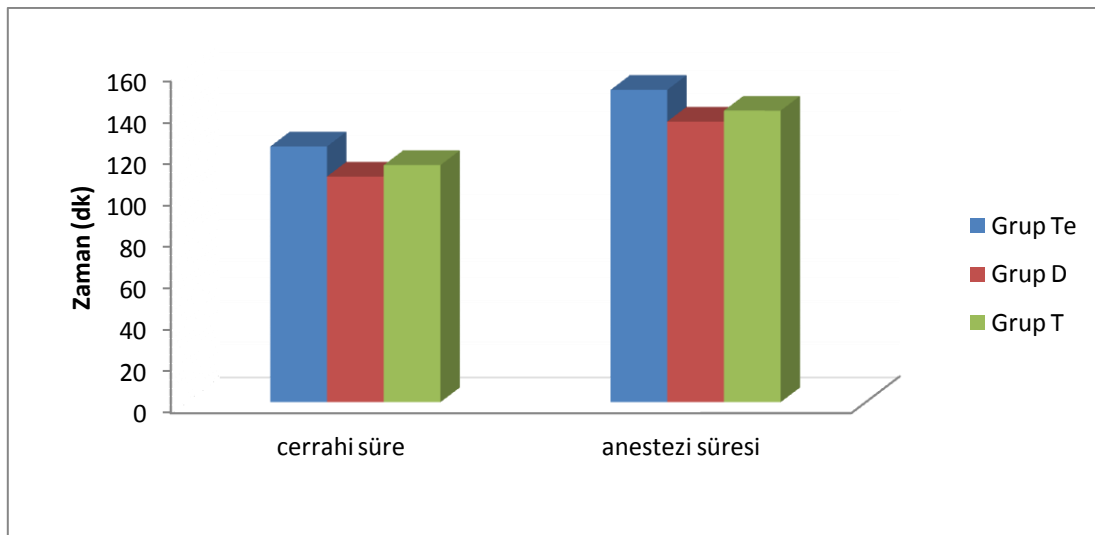
BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların dermografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu özellikler açısından üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1: Grupların Dermografik Özelliklerinin Dağılımı

		Grup Te	Grup D	Grup T	p
Yaş (yıl) ort±S.S		47.90±11.67	50.65±9.18	49.45±11.14	0.819
Cinsiyet n (%)	Kadın	7 (%35. 0)	13(%65. 0)	11(%55. 0)	0.154
	Erkek	13 (%65. 0)	7(%35. 0)	9(%45. 0)	
ASA n (%)	I	10 (%50. 0)	6(%30. 0)	7(%35. 0)	0.400
	II	10 (%50. 0)	14(%70. 0)	13(%65. 0)	
Ağırlık (kg) ort±SS		77. 85±11.87	81.50±13.58	80.15±23.26	1.000
Boy (cm) ort±SS		159.80±36.49	165.60±9.21	166.00±6.64	0.812

Cerrahi ve anestezi süreleri Grup Te’de 123. 25±51.75 dk ve 150. 50±55.55 dk, Grup D’de 108. 75±29.05 dk ve 135. 25±33.26 dk Grup T’de 114. 25±32.08 dk ve 140. 50±34.71 dk. olarak bulundu (Şekil 8). Bu değerler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.155$, $p=0.112$).



Şekil 8: Grupların Cerrahi ve Anestezi Sürelerinin Dağılımı (ort±SS)

Grupların Hemodinamik Parametreleri

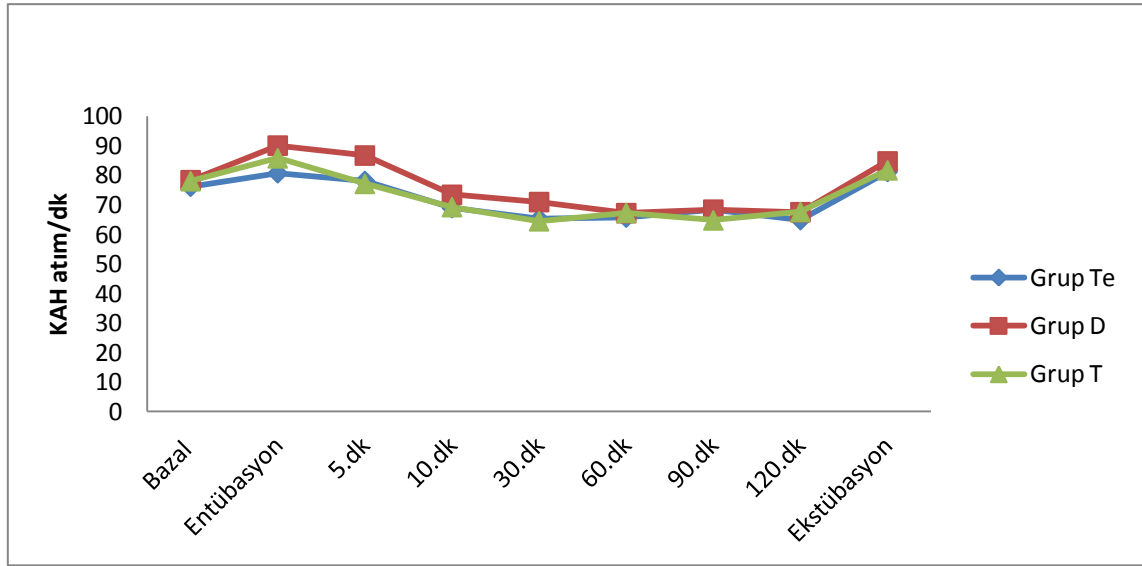
Kalp atım hızı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 2 ve Şekil 9'da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Tablo 2: Grupların İntraoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

KAH (atım/dk)	Grup Te	Grup D	Grup T	p
Bazal	76,20±8,48	78,40±8,82	78,05±12,47	0.467
Entübasyon	80,75±16,21	90,10±17,07*	85,80±16,76*	0.229
5.dk	78,15±14,32	86,75±21,53	77,15±14,48	0.308
10.dk	68,95±12,30*	73,45±13,40	69,30±8,04*	0.495
30.dk	65,25±13,00*	71,00±12,75*	64,50±9,12*	0.154
60.dk	65,75±11,77*	67,25±8,57*	67,35±7,74*	0.510
90.dk	68,31±14,41	68,42±6,24*	64,80±7,06*	0.266
120.dk	64,90±8,41*	67,56±6,12*	67,62±8,38*	0.648
Ekstübasyon	81,20±11,78*	84,75±12,69*	81,73±12,33	0.542

*: $p<0.05$, Bazal değere göre

Grup içi karşılaştırmada KAH açısından Grup Te'de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; ekstübasyon değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Grup D'de bazal değer 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; entübasyon ve ekstübasyon değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Grup T'de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; entübasyon değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).



Şekil 9:Grupların İntraoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

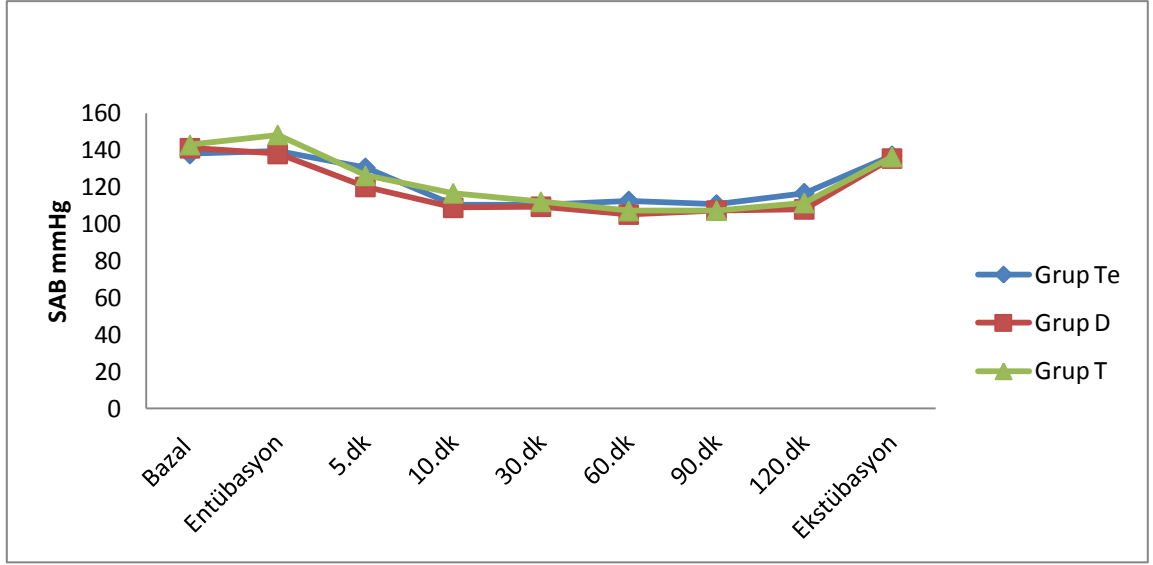
Sistolik arter basıncı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 3, Şekil 10'da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında SAB değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 3:Grupların İntraoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

SAB (mmHg)	Grup Te	Grup D	Grup T	p
Bazal	138,00±23,19	141,10±12,54	142,85±23,05	0.711
Entübasyon	139,55±25,31	138,00±22,28	148,30±29,56	0.644
5.dk	130,50±24,01	120,15±19,18*	126,15±23,75*	0.353
10.dk	110,50±10,92*	108,85±14,29*	116,70±14,98*	0.166
30.dk	110,25±15,53*	109,45±12,20*	112,10±13,40*	0.783
60.dk	112,55±15,81*	105,20±11,76*	107,10±10,75*	0.295
90.dk	110,62±15,89*	107,36±10,11*	107,30±11,06*	0.874
120.dk	116,77±14,64	108,00±10,64*	111,43±12,15*	0.339
Ekstübasyon	137,05±14,40	135,55±10,77	136,31±11,88	0.973

* $p<0.05$ bazal değere göre

Grup içi karşılaştırmada SAB açısından Grup Te'de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk ve 90. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup D'de bazal değer 5. dk, 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup T'de bazal değer 5. dk, 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).



Şekil 10: Grupların İntraoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

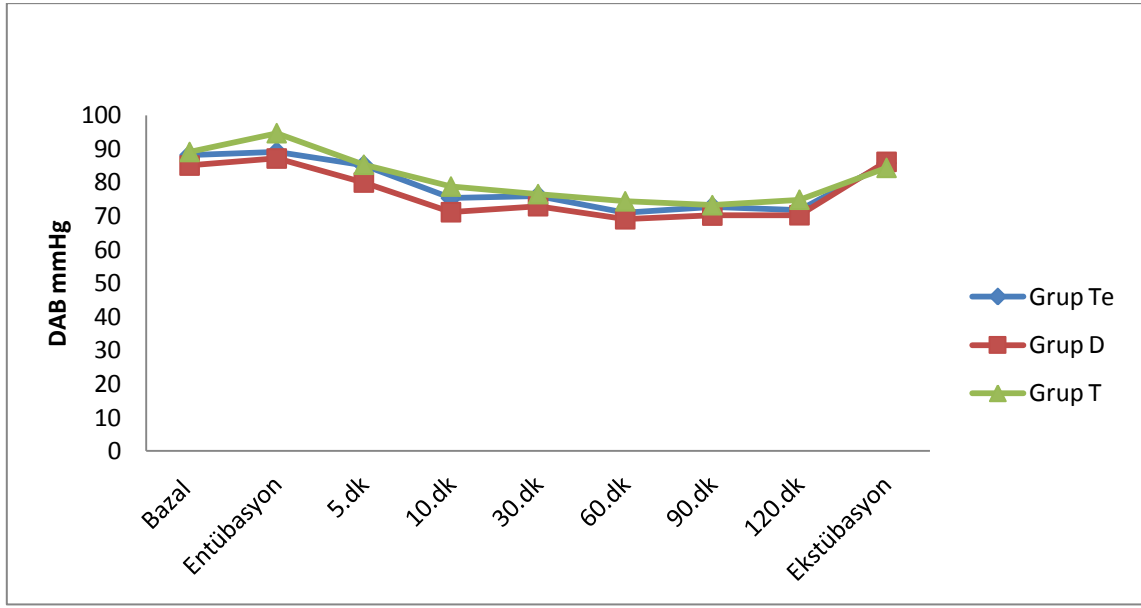
Diastolik arter basıncı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 4, Şekil 11’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında DAB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4: Grupların İntraoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

DAB (mmHg)	Grup Te	Grup D	Grup T	p
Bazal	88,20±15,05	85,05±10,40	89,10±11,05	0.673
Entübasyon	89,15±14,86	87,15±10,99	94,70±13,22	0.153
5.dk	85,10±13,30	80,00±11,27	85,30±14,94	0.424
10.dk	75,35±10,76*	71,15±13,01*	78,80±9,55*	0.061
30.dk	76,00±13,79*	72,90±9,08*	76,55±13,22*	0.803
60.dk	71,05±19,41*	69,05±9,68*	74,40±8,70*	0.218
90.dk	72,75±10,91*	70,15±7,80*	73,25±7,79*	0.560
120.dk	71,77±14,54*	70,25±8,14*	74,87±11,09*	0.485
Ekstübasyon	85,75±10,66	86,15±9,23	84,36±9,91	0.880

* $p<0.05$ bazal değere göre

Grup içi karşılaştırmada DAB açısından Grup Te’de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup D’de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup T’de bazal değer 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).



Şekil 11:Grupların İntraoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

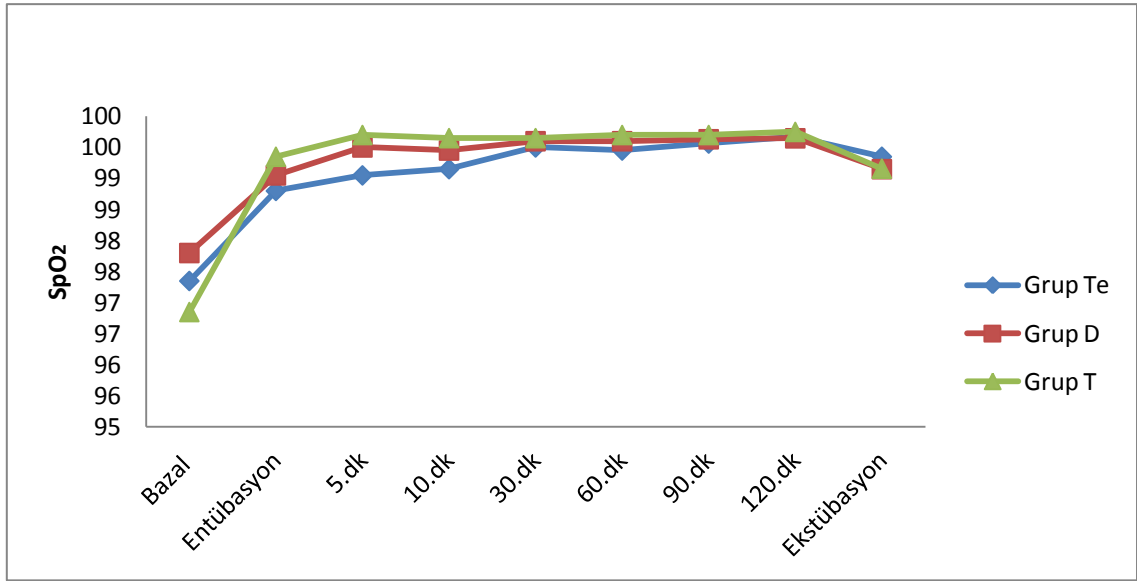
Periferik oksijen satürasyonu ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 5, Şekil 12’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5:Grupların İntraoperatif SpO₂ Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

SpO ₂ (%)	Grup Te	Grup D	Grup T	p
Bazal	97,35±1,81*	97,80±1,73*	96,85±2,45*	0.411
Entübasyon	98,80±1,32	99,05±0,75	99,35±2,45	0.156
5.dk	99,05±1,09	99,50±0,51	99,70±0,57	0.056
10.dk	99,15±1,03	99,45±0,51	99,65±0,58	0.142
30.dk	99,50±0,51	99,60±0,50	99,65±0,58	0.530
60.dk	99,45±0,60	99,60±0,50	99,70±0,57	0.303
90.dk	99,56±0,51	99,63±0,49	99,70±0,57	0.512
120.dk	99,66±0,50	99,64±0,49	99,75±0,57	0.640
Ekstübasyon	99,35±0,98	99,15±1,08	99,15±1,34	0.817

* $p<0.05$ bazal tüm ölçüm zamanlarına göre

Grup içi karşılaştırmada SpO₂ açısından üç grupta da bazal değer entübasyon, 5. dk, 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk, 120. dk ve ekstübasyon değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Olguların hiçbirinde çalışma boyunca SpO₂ % 98’in altına düşmedi.



Şekil 12: Grupların İntraoperatif SpO₂ Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

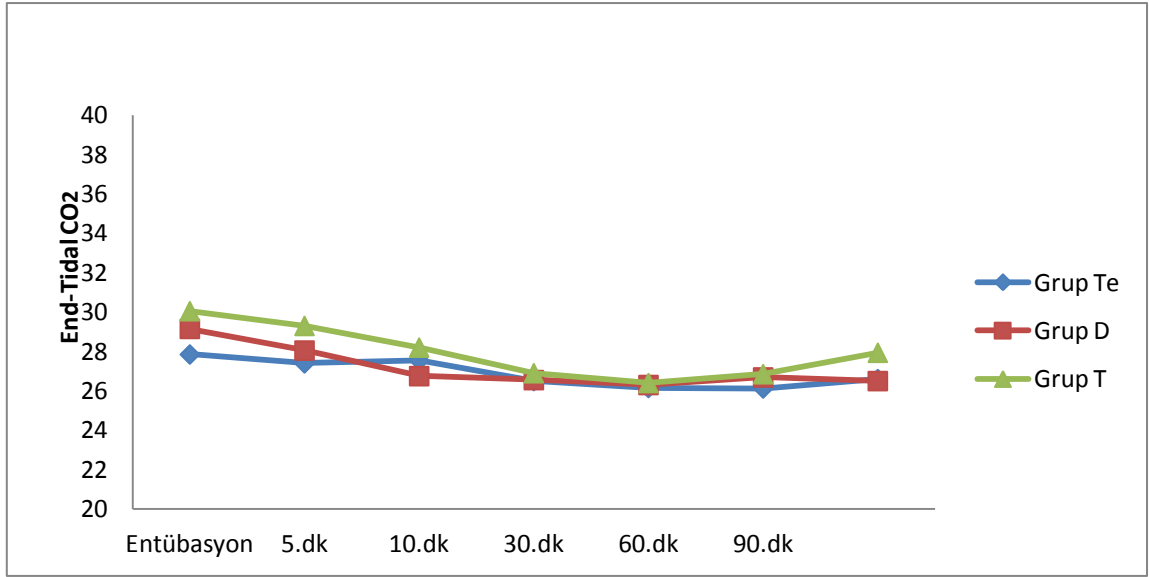
End-tidal CO₂ ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 6, Şekil 13’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05).

Tablo 6: Grupların End-tidal CO₂ Değerleri (ort±SS)

End-tidal CO ₂	Grup Te	Grup D	Grup T	p
Entübasyon	27,85±3,48	29,15±4,01	30,0500±3,99	0.162
5.dk	27,40±3,64	28,05±2,98	29,3000±3,46	0.162
10.dk	27,55±3,18	26,75±2,67*	28,2000±3,17*	0.091
30.dk	26,50±2,32*	26,55±2,37*	26,9000±2,90*	0.517
60.dk	26,15±2,39*	26,30±2,38*	26,4000±2,11*	0.419
90.dk	26,12±2,82*	26,68±2,40*	26,8500±3,01*	0.640
120.dk	26,60±2,98	26,50±2,58*	27,9375±3,12	0.177

*p<0.05 entübasyon değerine göre

Grup içi karşılaştırmada end-tidal CO₂ açısından Grup Te’de entübasyon değeri 30. dk, 60. dk ve 90. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Grup D’de entübasyon değeri 10. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Grup T’de entübasyon değeri 10. dk, 30. dk, 60. dk ve 90. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05).



Şekil 13: Grupların End-tidal CO₂ Değerleri (ort±SS)

Grupların Postoperatif Hemodinamik Parametreleri

Postoperatif kalp atım hızı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 7, şekil 14’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

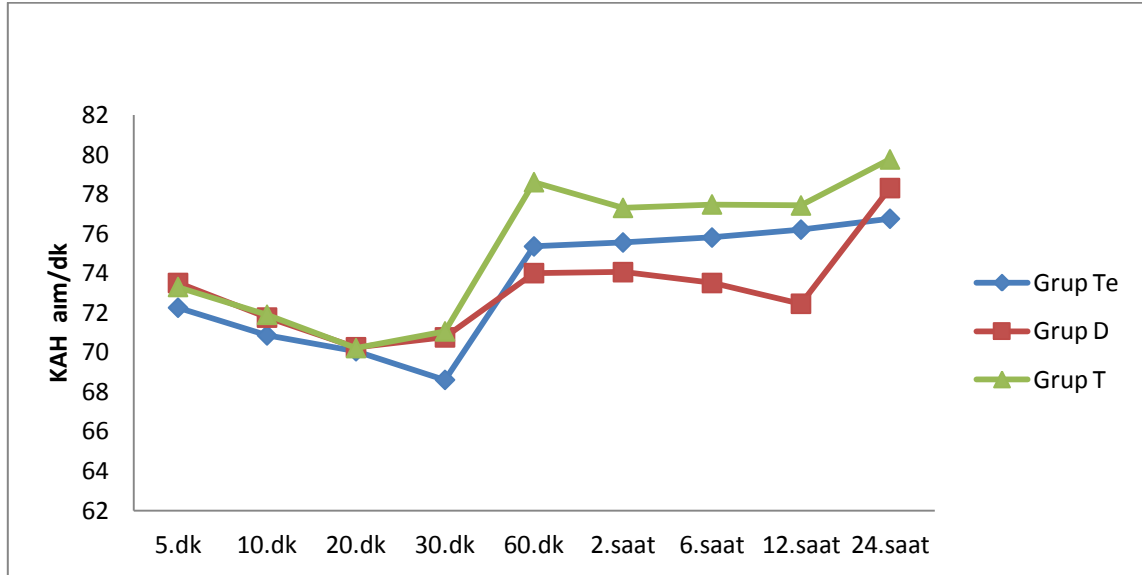
Tablo 7: Grupların Postoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

KAH	Grup Te	Grup D	Grup T	p
5.dk	72,25±12,51	73,50±13,43	73,30±9,46	0.935
10.dk	70,85±12,75*	71,75±13,40*	71,89±9,74*	0.982
20.dk	70,05±11,60*	70,25±12,50*	70,21±9,03*	0.982
30.dk	68,60±10,29*	70,75±11,28	71,05±9,15	0.986
60.dk	75,35±7,11*	74,00±8,87*	78,60±6,23*	0.549
2.saat	75,55±8,24*	74,05±7,14	77,30±6,16	0.817
6.saat	75,80±7,50*	73,50±8,81	77,47±8,19	0.893
12.saat	76,20±9,22*	72,45±8,66	77,42±5,47	0.487
24.saat	76,75±7,87*	78,30±7,42*	79,75±6,12*	0.189

* $p<0.05$ bazal değere göre(5.dk değeri)

Grup içi karşılaştırmada postoperatif KAH açısından Grup Te’de 5. dk değeri ile diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup D’de 5. dk değeri 10. dk, 20. dk ve 60. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; 24. saat değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu

($p < 0.05$). Grup T’de 5. dk değeri 10. dk ve 20. dk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; 60. dk ve 24. saat değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).



Şekil 14: Grupların Postoperatif KAH Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

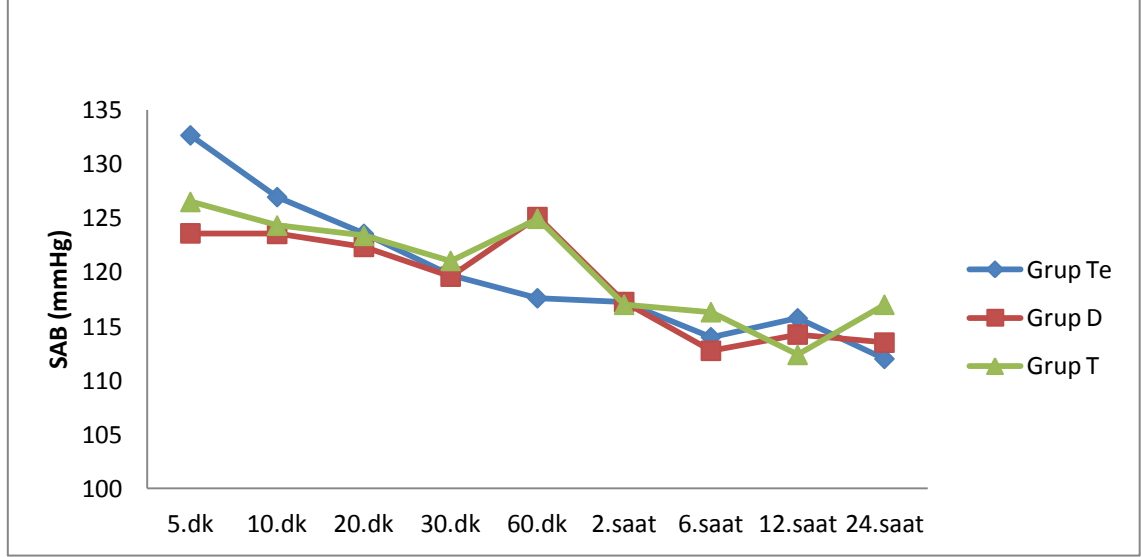
Postoperatif sistolik arter basıncı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 8, şekil 15’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında SAB değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8: Grupların Postoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

SAB (mmHg)	Grup Te	Grup D	Grup T	p
5.dk	132,65±19,41	123,60±15,45	126,50±17,31	0.165
10.dk	126,95±14,93*	123,55±14,03	124,31±15,89	0.483
20.dk	123,55±16,53*	122,35±12,97	123,36±18,25	0.338
30.dk	119,75±12,56*	119,60±10,63	121,05±16,81	0.867
60.dk	117,60±14,50*	125,10±11,24	124,95±16,01	0.162
2.saat	117,25±13,12*	117,25±12,08*	117,00±21,05*	0.926
6.saat	114,00±12,20*	112,75±9,24*	116,31±16,05	0.533
12.saat	115,75±12,27*	114,25±11,38*	112,36±12,51*	0.483
24.saat	112,00±11,05*	113,50±10,01*	117,00±13,80	0.247

* $p < 0.05$ bazal değere göre (5. dk değeri)

Grup içi karşılaştırmada postoperatif SAB açısından Grup Te’de 5. dk değeri ile diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup D’de 5. dk değeri 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup T’de 5. dk değeri 2. saat ve 12. saat değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).



Şekil 15:Grupların Postoperatif SAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

Postoperatif diastolik arter basıncı ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 9, Şekil 16’da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında DAB değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

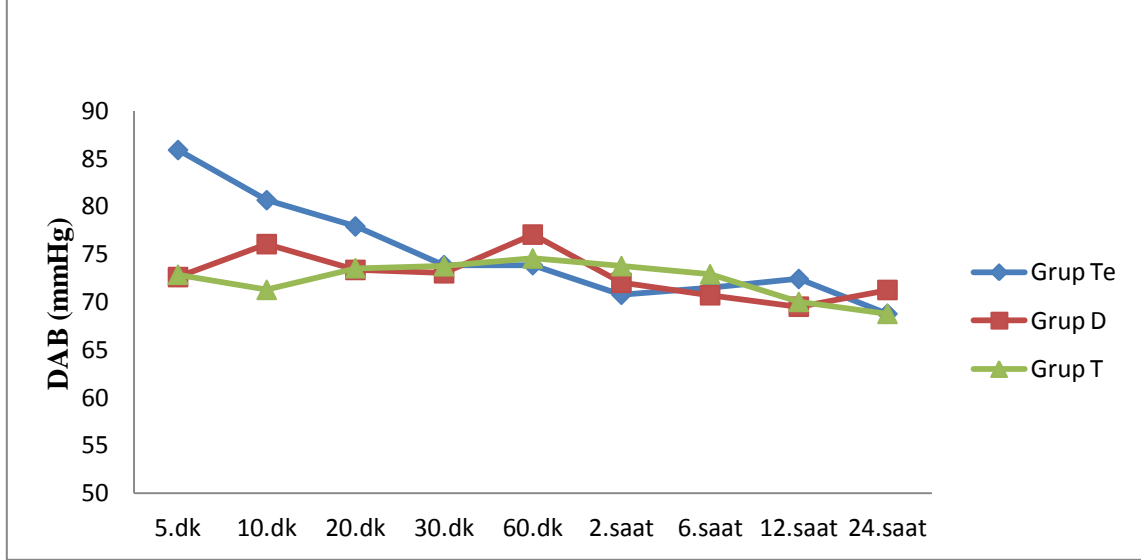
Tablo 9:Grupların Postoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı, (ort±SS)

DAB (mmHg)	Grup Te	Grup D	Grup T	P
5.dk	78,75±8,24	72,60±8,41 ^α	72,85±10,39 ^α	0.067
10.dk	78,95±6,77	76,05±10,56	71,26±11,25	0.083
20.dk	77,90±9,72	73,35±9,33	73,52±8,64	0.338
30.dk	73,85±8,55*	73,00±7,56	73,73±10,01	0.720
60.dk	73,85±9,15	77,05±9,36	74,55±12,36	0.287
2.saat	70,75±7,30*	72,00±8,94	73,75±9,01	0.535
6.saat	71,50±9,47*	70,70±8,22	72,89±10,71	0.538
12.saat	72,40±8,20*	69,50±7,76	70,00±8,16	0.232
24.saat	68,75±9,71*	71,25±8,71	68,75±6,85	0.386

* $p<0.05$ bazal değere göre(5. dk değeri)

^α $p<0.05$ 5.dk tüm ölçüm zamanlarına göre

Grup içi karşılaştırmada postoperatif DAB açısından Grup Te’de 5. dk değeri 30.dk, 2. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup D ve Grup T’de 5. dk değeri ile diğer tüm ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).



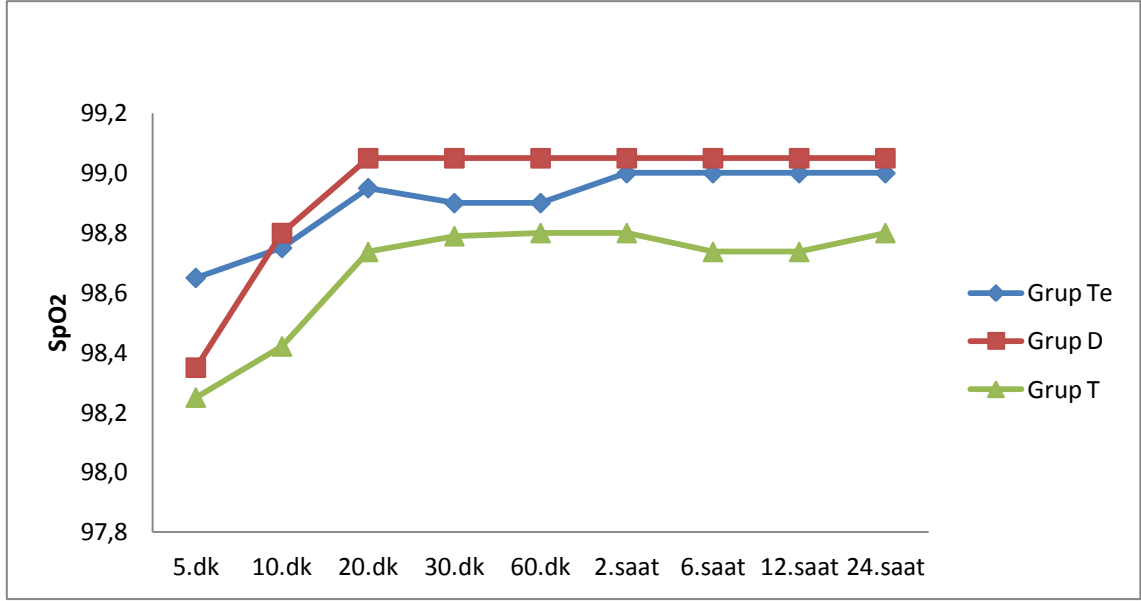
Şekil 16:Grupların Postoperatif DAB Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

Postoperatif SpO₂ ölçümlerinin gruplardaki dağılımları Tablo 10, Şekil 17’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında DAB değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 10:Grupların Postoperatif SpO₂ Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

SpO ₂ (%)	Grup Te	Grup D	Grup T	P
5.dk	98,65±0,81	98,55±1,46	98,65±1,03	0.973
10.dk	98,75±0,78	98,80±1,10	98,42±1,42	0.548
20.dk	98,95±0,88	99,05±0,94	98,73±1,19	0.947
30.dk	98,90±0,91	99,05±0,94	98,78±1,18	0.947
60.dk	98,90±0,91	99,05±0,94	98,80±1,15	0.931
2.saat	99,00±0,92	99,05±0,94	98,80±1,15	0.932
6.saat	99,00±0,92	99,05±0,94	98,73±1,14	0.823
12.saat	99,00±0,92	99,05±0,94	98,73±1,14	0.823
24.saat	99,00±0,92	99,05±0,94	98,80±1,15	0.932

Grup içi karşılaştırmada postoperatif SpO₂ ölçümleri açısından üç grupta 5. dk değeri ile diğer tüm ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



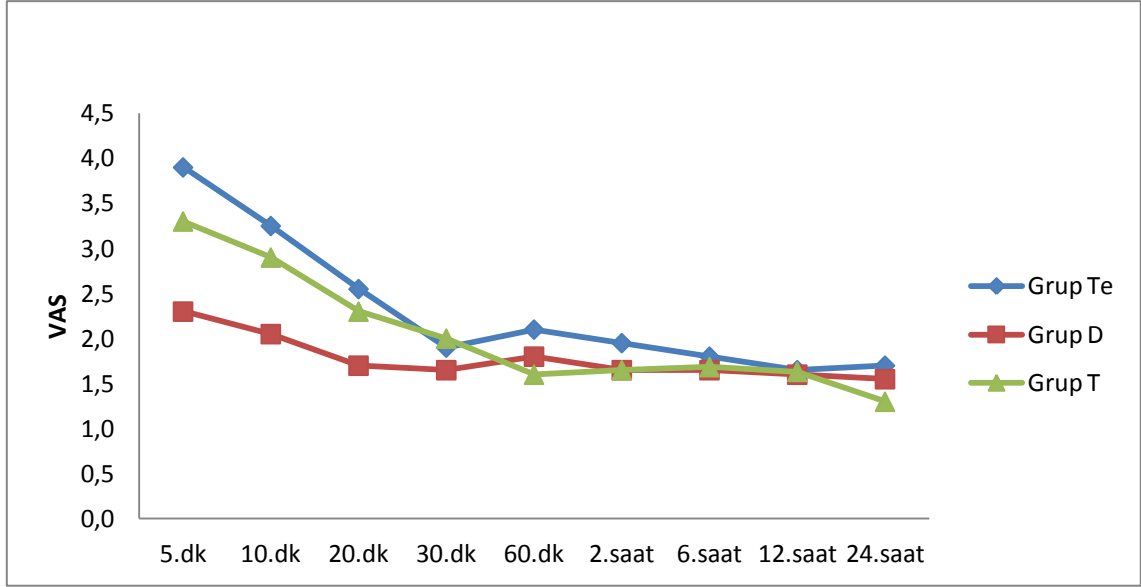
Şekil 17:Grupların Postoperatif SpO₂ Ölçümlerinin Dağılımı (ort±SS)

VAS, Sedasyon Skorları ve Ek Analjezik İhtiyaçları

Grupların VAS değerlerinin dağılımı Tablo 11, Şekil 18’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada 5.dk, 10.dk ve 20.dk’da istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmada Grup D’de bu değer Grup Te ve Grup T’ye göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arası istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11:Grupların VAS Değerlerinin Dağılımı, (ort±SS)

VAS	Grup Te	Grup D	Grup T	P
5.dk	3,90±0,85	2,30±1,12	3,30±1,26	<0.001
10.dk	3,25±0,91	2,05±1,05	2,90±1,11	0.001
20.dk	2,55±0,60	1,70±0,73	2,30±1,03	<0.001
30.dk	1,90±0,30	1,65±0,67	2,00±0,97	0.190
60.dk	2,10±0,78	1,80±0,83	1,60±0,75	0.380
2.saat	1,95±0,82	1,65±0,67	1,65±0,81	0.255
6.saat	1,80±0,76	1,65±0,74	1,68±0,82	0.601
12.saat	1,65±0,81	1,60±0,68	1,63±0,76	0.875
24.saat	1,70±0,73	1,55±0,75	1,30±0,86	0.535

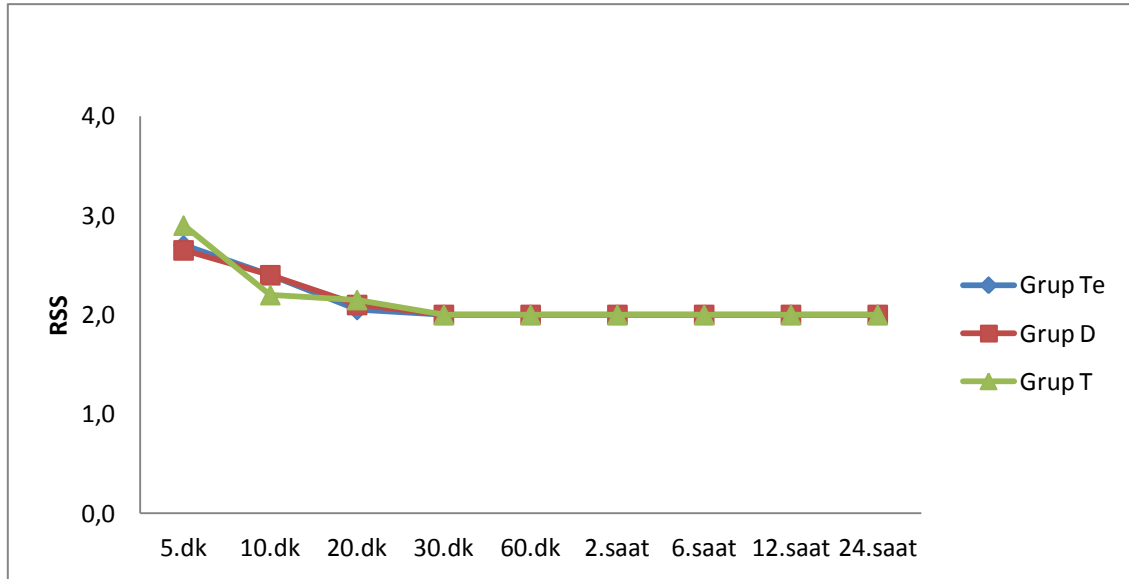


Şekil 18:Grupların VAS Değerlerinin Dağılımı (ort±SS)

Grupların RSS değerlerinin dağılımı Tablo 12, Şekil 19’da gösterilmiştir. Bu değerler açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 12:Grupların RSS Değerlerinin Dağılımı (ort±SS)

RSS	Grup Te	Grup D	Grup T	P
5.dk	2,70±0,65	2,65±0,74	2,90±0,71	0.349
10.dk	2,40±0,59	2,40±0,59	2,20±0,69	0.415
20.dk	2,05±0,22	2,10±0,30	2,15±0,58	0.574
30.dk	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,32	0.362
60.dk	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	-
2.saat	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	-
6.saat	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	-
12.saat	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	-
24.saat	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	-



Şekil 19:Grupların RSS Değerlerinin Dağılımı (ort±SS)

Grupların ek analjezik ihtiyaçları Tablo 13’de gösterilmiştir. Gruplar arasında bu değer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13:Grupların Ek Analjezik İhtiyaçlarının Dağılımı (n, %)

Ek analjezik	Grup Te	Grup D	Grup T
Hiç yapılmamış	11 (%55)	14 (%70)	16 (%80)
1 doz	7 (%35)	5 (%25)	2 (%10)
2 doz	2 (%10)	1 (%5)	2 (%10)

$p=0,400$

Grupların analjezik ihtiyaçları, hasta memnuniyet skorları ve mobilizasyon sürelerinin dağılımı Tablo 14’de gösterilmiştir. Gruplar arasında ilk meperidin dozu, ek doz sayısı, total meperidin miktarı ve hasta memnuniyet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup T’de mobilizasyon süresi diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 14:Grupların Analjezik İhtiyaçları, Hasta Memnuniyet Skorları ve Mobilizasyon Sürelerinin Dağılımı (ort±SS)

	Grup Te	Grup D	Grup T	p
İlk meperidin dozu (mg)	20,75±9,07	21,17±4,85	22,50±6,91	0.813
Total meperidin miktarı (mg) ortanca (min-maks)	32,50 (0-100)	20,00 (0-65)	28,00 (0-90)	0.126
HMS	2,80±1,32	3,35±1,18	3,70±1,08	0.072
Mobilizasyon süresi (h)	21,05±5,06	22,73±1,75	19,15±5,10	0.025

Yan Etkiler

Gruplarda intraoperatif ve postoperatif yan etkilerin görülme sıklıkları Tablo 15’de gösterilmiştir. Grup T’de postoperatif bulantı (%60. 0), Grup Te (%20. 0) ve Grup D (%30. 0)’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer yan etkiler üç grup arasında benzerdi ($p>0.05$).

Tablo15:Gruplarda İntrooperatif ve Postoperatif Yan Etki ve Komplikasyonların Dağılımı, n (%)

	Yan Etkiler	Grup Te	Grup D	Grup T	P
İntrooperatif	Bradikardi	2 (%10. 0)	4 (%20. 0)	2 (%10. 0)	0.562
	Taşikardi	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	-
	Hipotansiyon	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0 (%0. 0)	0.126
	Hipertansiyon	2 (%10. 0)	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0.343
	Döküntü	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0 (%0. 0)	0.126
Postoperatif	Bulantı	4 (%20. 0)	6 (%30. 0)	12(%60. 0)	0.024
	Kusma	2 (%10. 0)	3 (%15. 0)	2 (%10. 0)	0.851
	Hipotansiyon	1 (%5. 0)	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	0.362
	Hipertansiyon	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	-
	Döküntü	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	-
	Bradikardi	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0 (%0. 0)	0.126
	Taşikardi	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0.126
	İdrar Retansiyonu	0 (%0. 0)	1 (%5. 0)	1 (%5. 0)	0.596
	Konvülzyon	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	0 (%0. 0)	-

Yan etki ve komplikasyonlar için uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 16’da gösterilmiştir. Üç grup arasında tedaviler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$).

Tablo 16:Gruplarda Yan Etkiler için Uygulanan Tedavilerin Dağılımı, n (%)

	Tedavi	Grup Te	Grup D	Grup T	P
İntrooperatif	Atropin	1 (%5. 0)	3 (%15. 0)	1 (%5. 0)	0.153
	Efedrin	0 (%0. 0)	1 (%5. 0)	0 (%0. 0)	0.362
	FeniraminMaleat	0 (%0. 0)	2 (%10. 0)	0 (%0. 0)	0.126
Postoperatif	Metoklopramid	4 (%20. 0)	5 (%25. 0)	10 (%50.0)	0.092

TARTIŞMA

Akut ağrı genellikle oluşmak üzere olan veya yeni olmuş doku hasarını işaret eder ve böylelikle bireyin daha fazla hasardan sakınmasına olanak verir. Ağrı aynı zamanda akut bir hastalık veya yaralanma karşısında ilk etapta homeostazı sürdürmeye yardımcı olan kompleks nörohumoral yanıtları başlatır, eğer bu değişiklikler aşırıysa veya gereksiz olarak uzamışsa morbidite veya mortalitede artışa neden olabilir. Cerrahi travma ve diğer zararlı uyarılar bir yara yanıtı veya enflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilir. Enflamatuvar yanıtın bir kısmı, hasarlanmış hücrelerden ve makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri gibi enflamatuvar hücrelerden intraselüler içeriğin salınmasıdır. Nosisseptif uyarılma aynı zamanda nörojenik enflamatuvar yanıtta ve en sonunda yüksek eşik nosisseptörleri sensitize eden kimyasalların salınımına neden olur, bu da periferik sensitizasyon fenomeni ile sonuçlanır.

Travma sonrası periferde meydana gelen değişiklikler periferik sensitizasyon fenomenine ve primer hiperaljezi yol açar. Ancak oluşan sensitizasyon periferdeki değişikliklerle kısmen açıklanabilir. Hasar sonrası, hasar yerini çevreleyen hasarlanmamış dokudaki sekonder hiperaljezi bölgesinde normalde zararsız olan mekanik uyarılara artmış bir duyarlılık vardır. Primer hiperaljezi bölgesine zıt olarak, termal uyarıcı eşğinde bir değişiklik yoktur. Bu değişikliklerin hasarlanma sonrası spinal kord dorsal boynuzda meydana gelen süreçlerin bir sonucu olduğuna inanılır. Bu da santral sensitizasyon fenomenidir.

Santral sensitizasyon olayı ile ilgili değişikliklerin keşfi, bu değişikliklerin meydana gelmesini engelleme çabalarına yol açmıştır. Cerrahi gibi ağrılı bir olay esnasında spinal korda yönelik zararlı girdilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması adımları, spinal korddaki değişiklikleri azaltacağı veya en aza indireceği ve bu şekilde ağrının postoperatif ve uzun vadeli olarak azalmasına yola açacağı umulmaktadır. Bu kavram preemtif analjezi kullanımına olan ilginin artmasına yol açmıştır⁷⁸. Birçok çalışma preemtif analjezinin postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyaçları azalttığını, morbiditeyi düzelttiğini ve hastanede kalım süresini azalttığını göstermiştir^{4,79}.

Ağrının etkili bir şekilde kontrol edilmesinde kullanılan olağan ilaçlardan opioidlerin bulantı, kusma, sedasyon, idrar retansiyonu, solunum depresyonu gibi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımları sınırlanmakta veya düşük dozda kullanımlarından dolayı yetersiz ağrı kontrolü sağladıkları görüşü hakimdir⁸⁰⁻⁸².

NSAID'lerin intravenöz formlarının üretilmesiyle birlikte postoperatif analjezide de giderek yaygın oranda kullanılmaya başlanmıştır^{80,83}. Nonopioid ilaçların yüksek tolerabilite ve ciddi yan etki potansiyellerinin düşük olması tercih sebebi olmalarını sağlar^{80,84}. Ayrıca nonopioid ilaçların minör cerrahilerde yeterli düzeyde analjezi sağladığı, majör cerrahilerde de opioid ihtiyacını azalttığına dair yayınlar mevcuttur^{80,84}.

Ayrıca vertebra cerrahilerinde tedaviye steroid eklenmesiyle analjezik etkide artış olması ağrıda inflamasyonun rolü ve dolayısıyla da NSAID'lerin rolüne dikkat çekmiştir⁸⁵.

Deksketoprofen trometamol, hızlı etki başlangıcına sahip, gastrointestinal yan etki potansiyeli düşük ve intravenöz kullanıma uygun olan bir NSAID'dir^{70,71,80}. Tenoksikam ise NSAID'lerin oksikam grubundan, uzun bir yarı ömre sahip, intravenöz kullanılabilen bir ilaçtır⁶⁰. Biz de bu çalışmada hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkilerinden dolayı bu iki güçlü ve kliniğimizde de sıklıkla kullanılan NSAID' i preemptif ve postoperatif olarak kullanarak bir opioid türevi olan tramadolle analjezik etkinlikleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Hemodinamik veriler açısından tramadolün preemptif uygulandığı birçok çalışmada gruplar ve metodların homojen özellik göstermesinden dolayı indüksiyon ve peroperatif dönemde veriler değerlendirilmemiştir. Değerlendirilmenin yapıldığı bazı çalışmalarda ise parametreler arasında klinik gözlem veya istatistiksel veriler açısından farka rastlanmamıştır^{15,86-88}.

Kesimci ve ark.⁸⁹'nin elektif tek seviye lomber disk cerrahisi geçiren 75 hasta üzerinde yaptığı, hastalar 3 gruba ayrılarak operasyondan 30 dk önce 25mg oral deksketoprofen, 500 mg parasetamol ve plasebo tablet verildiği çalışmada hastaların intraoperatif ortalama arteriyel basınçları, kalp atım hızları, periferik oksijen saturasyon ve end-tidal CO₂ ölçümleri açısından gruplar arası farka rastlanmamıştır.

Yazar ve ark.⁹⁰'nin yaptığı genel anestezi altında lomber disk cerrahisi uygulanan 60 hastada, deksketoprofen'in postoperatif analjezik etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarında da hastaların intraoperatif ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızında iki grup arasında istatistiksel farka rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da indüksiyon ya da intraoperatif dönemde hemodinamik veriler açısından klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Anestezi

ve cerrahi stresin ortadan kalktığı postoperatif dönemde ise ağrı duyan hastalarda bir gösterge olabileceği düşünülerek SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diastolik arter basıncı) ve KAH (kalp atım hızı) değerleri kaydedildi. Tenoksikam verilenlerde intraoperatif olarak 2 hastada KAH'da düşme, 2 hastada SAB'ı ve DAB'da yükselme, postoperatif dönemde ise 1 hastada SAB'ı ve DAB'da düşme görüldü. Deksketoprofen grubuna baktığımızda intraoperatif olarak 4 hastada KAH'da düşme, 2 hastada SAB'ı ve DAB'da düşme, postoperatif dönemde 2 hastada KAH'da düşme görüldü. Tramadol grubunda ise intraoperatif dönemde 2 hastada KAH'da düşme, 2 hastada SAB'ı ve DAB'da yükselme, postoperatif olarak da 2 hastada KAH'da artış kaydedilmekle birlikte hiçbirinde tedaviye dirençli, ciddi sorunlarla karşılaşılmadı. Genel olarak üç grup arasında da anlamlı bir farka rastlanmadı. Tramadolle yapılan çalışmaların bazılarında hemodinamik sorunların görülmesi yüksek dozda ve hızlı verilmesine bağlanmıştır^{86,91}. Çalışmamızda ciddi hemodinamik sorunlarla karşılaşılmamasını hastaların ASA I-II seçilmiş olması, preemptif ve postoperatif olarak analjezi sağlanması, ilaçların yüksek dozda kullanılmaması ve yavaş şekilde enjekte edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Opioidlerin yaygın şekilde kullanımını sınırlayan faktörlerden birisi de solunumu deprese edici etkileridir¹⁵.

Esmâ Coşkun¹⁵'un yaptığı çalışmada postoperatif 24 saatlik süreçte SpO₂ düzeyleri takip edilerek hiçbir hastada solunum komplikasyonu görülmemiş olup SpO₂ ölçümlerinde gruplar arasında fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da SpO₂ ölçümleri intraoperatif ve postoperatif dönemde takip edilerek gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Deksketoprofen, tenoksikam ve tramadolün preemptif analjezik etkinliklerinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır:

Yazar ve ark.⁹⁰'nin yaptığı, genel anestezi altında lomber disk cerrahisi uygulanan 60 hastada, deksetoprofen'in preemptif uygulanarak postoperatif analjezik etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarında; hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış; bir gruba 50 mg deksetoprofen operasyondan 30 dk önce iv olarak uygulanmış, diğer gruba ise serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif 12. saatte ilaçların ikinci dozları yapılarak hemodinamik parametreler, hasta kontrollü verilen tramadol miktarı, ağrı, sedasyon ve hasta memnuniyetleri karşılaştırılmıştır. Deksetoprofen

grubunda postoperatif opioid tüketimi ve VAS skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşük bulunmuştur.

Çağiran ve ark.⁸⁷. ları, 3. molar diş cerrahisi geçirecek toplam 40 hastayı iki gruba ayırarak birinci gruba çekimden önce 50 mgr. deksketoprofen, ikinci gruba da plasebo vererek ağrı skorları (VRS ile değerlendirilmiş), ilk analjezik ihtiyaç zamanı, ek analjezik ihtiyacı, hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılmıştır. İlk 12 saat boyunca deksketoprofen grubunda ağrı skorları daha düşük ($p<0,05$), hasta memnuniyeti daha yüksek ($p<0,05$), plasebo grubunda ise ilk analjezik ihtiyaç zamanı daha erken ($p<0,05$), ek analjezik ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak preemptif intravenöz olarak uygulanan deksketoprofenin plaseboya göre postoperatif ağrı kontrolünde daha etkili olduğu kanısına varılmıştır.

Ozer ve ark.⁸⁸. ları, septorinoplasti yapılan 100 hastayı gruplara ayırarak bir gruba operasyondan 30 dakika önce 50 mgr. deksketoprofen, bir gruba operasyondan 30 dakika sonra 50 mgr. deksketoprofen, bir gruba operasyondan 30 dakika önce 25 mgr. deksketoprofen, bir gruba da operasyondan 30 dakika sonra 25 mgr. deksketoprofen verilmiştir. Diğer bir gruba ise hiçbir şey verilmemiş. Tüm hastalara ayılma odasında tramadolle hasta kontrollü analjezi uygulanmıştır. Deksketoprofen verilen gruplarda kontrol grubuna göre VAS, hasta memnuniyeti açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Postoperatif tramadol ihtiyacı ise kontrol grubunda yüksek bulunmuştur.

Kesimci ve ark.⁸⁹'nın elektif tek seviye lomber disk cerrahisi geçiren 75 hastada yaptığı çalışmada; hastalar 3 gruba ayrılmış ve operasyondan 30 dk önce 25mg oral deksketoprofen, 500 mg parasetamol ve plasebo tablet verilmiştir. Genel anestezi altında opere olan hastalara postoperatif hasta kontrollü iv morfin başlanmış ve hastaların hemodinamik parametreleri, postoperatif ağrı ve sedasyon skorları, morfin tüketim miktarları ve yan etkiler karşılaştırılmıştır. 2, 6, 24. saatlerdeki toplam morfin kullanımı deksketoprofen grubunda belirgin olarak düşük ($p<0,006$) bulunmuştur. Bu çalışmada ilk 24 saatlik süreçte preemptif uygulanan 25 mgr. deksketoprofen trometamolün morfin ihtiyacında %35 oranında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.

Kara ve ark.⁷⁴larının 50 plastik cerrahi hastası üzerinde yaptığı çalışmada bir gruba 25 mgr. deksketoprofen, diğer gruba plasebo tablet cerrahiden 1 saat önce uygulanmıştır. Tüm hastalara cerrahinin sonunda tramadolle i.v PCA hazırlanmıştır. Postoperatif 1, 8, 24. saatde VAS ile ağrı skorları, toplam tramadol tüketimi, hasta

memnuniyeti değerlendirilmiştir. Deksketoprofen grubunda ağrı skorları, tramadol tüketimi belirgin olarak düşük ($p<0,05$), hasta memnuniyetinin daha iyi olduğu ve preemptif uygulanan deksketoprofenin postoperatif tramadol tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Tuncer ve ark.⁷² larının abdominal histerektomi yapılan 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada iki gruptan birisine oral plasebo, diğerine de cerrahiden 1 saat önce ve 8-16 saat sonra 25 mgr. deksketoprofen verilmiştir. Postoperatif dönemde tramadolle i.v PCA hazırlanarak cerrahiden sonra 3, 6,12, 24. saat ağrı skorları, toplam tramadol tüketimi, hasta memnuniyeti 24 saatlik dönemde kaydedilmiştir. Tüm sonuçlar deksketoprofen grubunda plaseboya göre düşük ölçülmüştür ($p< 0,05$). Tuncer ve ark.⁷² larının daha sonra yaptıkları başka bir çalışmada ise abdominal histerektomi cerrahisi geçiren 50 hasta üzerinde hastalar randomize olarak iki eşit gruba ayrılarak bir gruba SF solüsyonu, diğer gruba da 50 mgr. intravenöz deksketoprofen cerrahiden 1 saat önce ve 8-16 saat sonra uygulanmıştır. Tüm hastalara cerrahinin sonunda i.v. morfinli PCA hazırlanarak postoperatif 2, 6, 12, 24. saat ağrı skorları ve morfin ihtiyacı değerlendirilmiştir. Deksketoprofen grubunda kontrol grubuna göre ağrı skorları ve toplam morfin tüketimi düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Preemptif uygulanan i.v. deksketoprofenin postoperatif morfin ihtiyacını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Kelsaka ve ark.⁶⁹ larının lomber disk cerrahisi yapılan 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada operasyondan 10 dakika önce iki gruptan birisine 2 cc SF, diğerine 50 mgr. deksketoprofen i.v olarak uygulanmıştır. Postoperatif tramadolle PCA hazırlanmıştır. Postoperatif 1, 4, 8, 16, 24. saat VAS skorları, hasta memnuniyeti ve toplam tramadol tüketimi değerlendirilmiştir. Özellikle ilk 8 saatte deksketoprofenin analjezik etki sağlayıp toplam tramadol tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Özaçmak ve ark.⁹¹ larının inguinal herni operasyonu geçiren plasebo kontrollü çalışmada operasyondan 2 saat önce 20 kişilik gruba tenoksikam yapılmış, 24 saatlik postoperatif takipte VAS skorları ve ek analjezik (metamizol ampul) gereksinimi değerlendirilmiştir. Tenoksikam grubunda anlamlı fark olduğu sonucuna varılmıştır.

Yağar ve ark.⁹² larının elektif laparoskopik kolesistektomi yapılan 41 hasta üzerinde bir gruba anesteziden 30 dakika önce 40 mgr. tenoksikam, diğer gruba ise cerrahi sonunda aynı dozda tenoksikam uygulanmıştır. Nümerik ağrı skalası (NAS; 0: Ağrı yok,10: Dayanılmaz ağrı) ile ağrı, ilk fentanil gereksinimi ve toplam tüketilen

fentanil miktarı değerlendirilmiştir. NAS skorları cerrahi sonunda tenoksikam uygulanan grupta daha yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. İlk fentanil gereksinimi ve toplam fentanil tüketimi açısından da iki grup benzer bulunmuştur.

Uyar ve ark⁹³' larının yaptığı çalışmada laminektomi yapılan 25 hasta iki gruba ayrılmıştır. Cerrahiden 30 dakika önce bir gruba 1,5 mgr/kg tramadol, diğer gruba ise 1,5 mgr/kg petidin i.m. olarak uygulanmıştır. Postoperatif 0.5, 1, 3, 24. saatlerde VAS ve VRS (verbal rating skala; 4: dayanılmaz ağrı, 0: ağrı yok) takibi yapılmıştır. Ek analjezik ihtiyacı olduğunda ise i.m. olarak 20 mgr. tenoksikam verilmiştir. Gruplar arasında VAS ve VRS değerleri arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte başlangıç değerleri ile kıyaslandığında grup içi 24. saatteki VAS ile 3. ile 24. saatteki VRS değerlerinin anlamlı olarak azaldığı (p<0,05) gözlemlenmiştir. Sonuç olarak tramadol ile petidinin preemptif analjezi amacıyla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Alpaslan ve ark⁹⁴' larının gömülü 3. molar diş cerrahisi yapılan 45 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada plasebo grubundaki 15 hastaya operasyondan 20 dakika önce ve operasyondan hemen sonra ise 1 kapsül plasebo; preoperatif grubundaki 15 hastaya operasyondan 20 dakika önce 20 mgr. tenoksikam, operasyondan hemen sonra ise 1 kapsül plasebo; postoperatif grubundaki 15 hastaya ise operasyondan 20 dakika 1 kapsül plasebo, operasyondan hemen sonra da 20 mgr. tenoksikam kapsül verilmiştir. Postoperatif ilk 7 saat boyunca VAS takibi ve ilave analjezik miktarının değerlendirildiği çalışmada preoperatif uygulanan tek doz tenoksikamın postoperatif tenoksikam ve plaseboya göre daha etkin analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Coşkun E¹⁵' nin yaptığı lomber disk cerrahisi geçiren, kontrol grubunun kullanılmadığı, 60 hasta üzerinde preemptif ve postoperatif uygulanan tenoksikama benzeyen, oksikam türevi olan bir NSAİ olan lornoksikamla tramadolün karşılaştırıldığı çalışmada ise bir gruba ilk doz indüksiyon dozu şeklinde 3x8 mgr/gün, diğer gruba ise 1,5 mgr/kg/gün olacak şekilde tramadol i.v. infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Ek analjezik gerektiğinde ise 1 gr. metamizol yapılmıştır. Postoperatif dönemde 30. dakika, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24. saatlerde VAS, PID (pain intensity difference; ağrı şiddet farkı), hasta memnuniyeti, ilk analjezik ihtiyaç zamanları açısından takip edilmiştir. Sonuç olarak ise preemptif ve post operatif olarak uygulanan 8 mgr. lornoksikamın 1.5 mgr/kg dozunda uygulanan tramadol kadar etkili analjezi sağladığı kanısına varılmıştır.

Görüldüğü üzere yapılan birçok çalışma ve bizim çalışmamızda da olduğu üzere preemptif amaçla yapılan opioid veya NSAİ ilaçların intraoperatif uyarılar sonucu gelişen hipersensitiviteyi azaltabileceği ve etkili bir postoperatif analjezi sağlayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda ilaçların analjezik etkinliğini değerlendirirken postoperatif 5, 10, 20, 30, 60. dakika ve 2, 6, 12, 24. saatlerde VAS skorlarını karşılaştırdık. Plasebo grubu kullanmadığımız çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada 5, 10, 20. dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmış olup deksketoprofen grubunda tenoksikam ve tramadol grubuna göre daha düşük ölçülmekle birlikte diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p > 0,05$).

Karaman ve ark⁹⁹. larının majör jinekolojik cerrahi geçiren 56 hasta üzerinde yaptığı çalışmada operasyon bitiminden 15-20 dakika önce ve 8 saat arayla toplam 3 kez, iki gruptan birisine i.v. 50 mgr. deksketoprofen, diğerine ise 100 mlt. serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı olduğunda verilmek üzere morfinle PCA hazırlanarak VAS ve VRS skorları ile ağrı değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışma sonunda ağrı, morfin tüketimi, yan etkiler, hasta memnuniyeti değerlendirilerek deksketoprofen grubunda ağrı skorları, total morfin tüketiminin daha düşük olduğu ve deksketoprofen uygulanması ile opioid ihtiyacının %40 azaldığı sonucuna varılmıştır.

Hanna ve ark¹⁰¹.’ larının yaptığı majör ortopedik cerrahilerde i.m. 50 mgr. deksketoprofen ile 100 mgr. ketoprofeni plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada deksketoprofen uygulanan grupta postoperatif dönemde morfin tüketiminin daha az, analjezi kalitesinin daha iyi olduğu görülmüştür.

Sivrikoz ve ark¹⁰².’ larının majör ortopedik cerrahi geçiren 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada genel anestezi altında bir gruba i.v. olarak 50 mgr. deksketoprofen, diğer gruba bir oksikam türevi olan NSAİ etkili 8 mgr. dozunda lornoksikam, bir gruba da i.v. olarak serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif dönemde analjezik ihtiyacı olduğunda kullanılmak üzere morfinle PCA hazırlanmıştır. Postoperatif 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24. saatlerde VAS skorları değerlendirilmiştir. İstirahat ve aktif hareketle ağrı skorları deksketoprofen ve lornoksikamda SF verilen plasebo grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte en düşük deksketoprofen grubunda olduğu görülmüştür.

Postoperatif analjezi açısından iki farklı gruba ait NSAİ olan deksketoprofenin lornoksikama göre daha iyi analjezik etki sağladığı sonucuna varılmıştır.

Esmâ Coşkun¹⁵.’un yaptığı preemptif ve postoperatif uygulanan lornoksikam ile tramadolü karşılaştırdığı, plasebonun kullanılmadığı çalışmada ise 30. dakika ve 1. saatte bakılan VAS skorları lornoksikam grubunda anlamlı olarak düşük olmakla birlikte 2, 4, 6, 8, 12, 24. saatte değerlendirilen skorlar arasında istatistiksel olarak bir farka rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise iki farklı gruba ait NSAİ olan deksketorofen, tenoksikam ile opioid etkili olan tramadolü karşılaştırdık. Postoperatif 5, 10, 20. dakikalarda deksketoprofen grubunda VAS skorları istatistiksel olarak daha düşük olmakla birlikte diğer ölçüm zamanlarında farka rastlanmadı.

Koçum ve ark¹⁰³.’larının histeroskopi yapılan 114 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise bir gruba i.v. olarak 50 mgr deksketoprofen, bir gruba i.v. olarak 1000 mgr. parasetamol, diğer gruba da plasebo olarak serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif 15, 30. dakika, 1, 2, 3. saatlerde değerlendirilen VAS skorları deksketoprofen grubunda plaseboya göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Histeroskopi operasyonlarında i.v. olarak verilen deksketoprofenin i.v. parasetamol ve plaseboya göre daha iyi postoperatif analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Tunali ve ark¹⁰⁴.’larının yaptığı lomber disk cerrahisinde 60 hasta üzerinde i.v. olarak verilen 50 mgr. deksketoprofenle i.v. 1 gr. parasetamolün plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda diğer iki gruba kıyasla ağrı şiddetinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Jamdade ve ark¹⁰⁵.’larının herni onarım cerrahisi geçiren 202 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kullanılmayan çalışmada postoperatif dönemde tek doz i.m. olarak 50 mgr. deksketoprofen veya bir başka gruptan NSAİ olan 50 mgr. diklofenak uygulanarak 1, 2, 4, 6, 8. saatlerde VAS skorları değerlendirilmiştir. Deksketoprofen grubunda ağrı şiddetinin daha düşük olduğu görülmüş ve 50 mgr. dozunda verilen deksketoprofenin 50 mgr. dozunda verilen diklofenakla karşılaştırıldığında daha etkili ağrı kontrolü sağladığı sonucuna varılmıştır.

Ekmekçi ve ark¹⁰⁰.’larının laparoskopik kolesistektomi geçiren 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bir gruba 600 mgr. tramadol ve 100 mgr. deksketoprofen diğer gruba ise 600 mgr. tramadol ile 100 mlt. Serum fizyolojik solüsyonu kullanılarak

PCA hazırlanmıştır. Postoperatif dönemde VAS>40 olduğunda ise 8 mgr. lornoksikam uygulanmıştır. Tramadol ve deksketoprofenin birlikte uygulandığı grupta VAS skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür.

Tuncay Kalan⁶⁰, in yaptığı çalışmada diz artroskopisi cerrahisi geçiren 50 hasta, iki gruba ayrılarak bir gruba turnike açılmadan 10 dakika önce NSAİ etkili olan lornoksikam 8 mgr. dozunda diğer gruba ise başka bir NSAİ sınıfından olan tenoksikam 20 mgr. dozunda i.v. olarak uygulanarak postoperatif dönemde VAS skoru 5 ve üzerinde olduğunda ek analjezik olarak 1 mgr/kg tramadol i.v. olarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi plasebonun kullanılmadığı bu çalışmada postoperatif 30, 60, 120, 240. dakikalarda dinlenmekle ve hareketle ağrı VAS skoru ile değerlendirilerek her iki grup arasında istatistiksel olarak farka rastlanmamış olmasına rağmen ağrının zaman içinde anlamlı derecede azaldığı ve her iki NSAİ etkili ilacın iyi bir postoperatif analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Demirgil ve ark¹⁰⁶, 'larının bizim çalışmamızda olduğu gibi lomber spinal cerrahi geçiren ve plasebo kullanmadığı çalışmada 60 hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba i.v. olarak 20 mgr. tenoksikam diğerine ise i.m. olarak 75 mgr. diklofenak sodyum uygulanarak postoperatif dönemde 4, 12, 24. saatlerde VAS değerlendirmesi yapılmıştır. Hem istirahat hem de hareketle tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tenoksikam grubunda ağrı şiddetinin daha az olduğu ve daha etkili analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Yazar ve ark⁹⁷, 'larının yaptığı yukarıda bahsedilen 50 mgr. deksketoprofenle plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda tüm ölçüm zamanlarında VAS skorları daha düşük bulunmuştur. VAS skorlarında 7. saate doğru artış olmasını da deksketoprofenin analjezik etkisinin azalmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır.

Daha önce bahsedilen Çağırın ve ark⁸⁷, 'larının yaptığı, deksketoprofenle plasebonun karşılaştırıldığı 40 hastayı kapsayan çalışmada deksketoprofen grubunda ilk 12 saat boyunca VRS ile değerlendirilen ağrı skorları daha düşük (p<0.05) bulunmuştur.

Tüm bu ve yukarıda sözü geçen çalışmalarda olduğu gibi deksketoprofen kullanılarak yapılan pek çok çalışmada^{69, 72, 74, 88, 90, 96} da görüldüğü üzere postoperatif

ağrı skorları değerlendirildiğinde deksketoprofenin plaseboya kıyasla etkin analjezi sağladığı görülmüstür.

Daha önce bahsedilen Alpaslan ve ark^{94.}' larının tenoksikamı preoperatif, postoperatif olarak plasebo kontrollü olarak uyguladıkları çalışmada ise preoperatif verilen tenoksikam grubunda ağrı kontrolünün daha iyi olduğu görülmüstür.

Tramadol ve farklı etki mekanizmasına sahip başka bir opioid olan petidinin karřılařtırıldıęı⁹³ çalışmada ise gruplar arasında VAS ve VRS skorları arasında anlamlı farka rastlanmamakla birlikte laminektomi operasyonlarında postoperatif analjezi amaçlı her iki ilacın da kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Opioidlerin sedasyon yapıcı etkileri kullanımlarını sınırlayan faktörlerden birisidir. Tramadolün terapotik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini gstermez¹⁵. Bununla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi opioidlerin kullanıldığı birçok çalışmada sedasyon skorları değerlendirilmiştir.

Karaman ve ark^{99.}' larının yaptığı deksketoprofenin plaseboyla karşılaştırıldığı, postoperatif ek analjezik olarak morfin kullanılan çalışmada sedasyon skorları plasebo grubunda 2 ve 12. saatte daha yüksek bulunmuştur.

Özer ve ark^{88.}' larının yaptığı deksketoprofenin 50 mgr ve 25 mgr şeklinde verildiği grupların plaseboyla karşılaştırıldığı ve postoperatif dönemde tramadolle hasta kontrollü analjezi kullanılan çalışmada deksketoprofen uygulanan gruplarda plaseboya göre sedasyon skorları daha iyi bulunmuştur.

Ekmekçi ve ark^{100.}' larının yaptığı bir gruba 600 mgr. tramadol ve 100 mgr. deksketoprofen diğer gruba ise 600 mgr. tramadol ile 100 mlt. serum fizyolojik solüsyonunun kullanıldığı çalışmada postoperatif dönemde VAS>4 olduğunda ise 8 mgr. lornoksikam uygulanmıştır. Sedasyon açısından gruplar arasında farka rastlanmamıştır.

Esmal Cořkun¹⁵un yaptığı i.v. 8 mgr. dozunda lornoksikam ile i.v. 1,5 mgr/kg dozunda verilen tramadolün karşılaştırıldığı çalışmada postoperatif VAS>3 olduğunda i.v. 1 gr metamizol uygulanmıştır. Gruplar arası sedasyon skorları açısından farka rastlanmamıştır (p>0,05). İki farklı gruba ait NSAİ ilaç olan deksketoprofenle tenoksikamın bir opioid olan tramadolle karşılaştırıldığı, ek analjezik ihtiyacı olduğunda

meperidin kullandığımız çalışmamızda ise sedasyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bunu da tramadolün yüksek dozda kullanılmaması ve ek analjezik olarak uygulanan toplam meperidin dozları açısından gruplar arasında fark bulunmamasına bağlayabiliriz.

Gruplara göre ek analjezik ihtiyaç durumuna bakıldığında bizim çalışmamızda planladığımız üzere ek analjezik ihtiyacı, ilk ek analjezik dozu, ek doz sayısı, toplam ek analjezik miktarları karşılaştırıldı. Ek analjezik olarak da postoperatif dönemde VAS>3 olan hastalara meperidin 0,5 mgr/kgr'ı aşmayacak şekilde i.v. yapıldı. Çalışma sonunda istatistiksel verilere bakıldığında bu parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Karaman ve ark⁹⁹.’ larının yukarıda değinilen majör jinekolojik operasyon geçiren hastalarda i.v. deksketoprofenle plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmada, deksketoprofen grubunda ek analjezik olarak kullanılan morfin tüketiminin daha düşük olduğu görülmüş ve deksketoprofen trometamol kullanımının morfin tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Hanna ve ark¹⁰¹.’ larının yaptığı majör ortopedik cerrahilerde i.m. 50 mgr deksketoprofenin 100 mgr ketoprofen ve plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda postoperatif dönemde ek analjezik olarak uygulanan morfin tüketiminin daha az olduğu görülmüştür.

Koçum ve ark¹⁰³.’ larının histeroskopilerden sonra i.v. uygulanan 50 mgr. deksketoprofeni 1000 mgr. parasetamol ve serum fizyolojikle karşılaştırdıkları çalışmada VAS \geq 40 mm olanlara 0,25 mgr/kgr meperidine uygulanmıştır. Ek opioid ihtiyaç oranları deksketoprofen grubunda %34, parasetamolde %60, SFde %63 ($p<0,05$) olarak bulunmuştur. Toplam verilen ek opioid olan meperidin dozları da deksketoprofen grubunda daha düşük bulunmuştur.

Gülhaş ve ark¹⁰⁷.’ larının yaptığı total abdominal histerektomi operasyonlarında i.v. parasetamol, lornoksikam, deksketoprofeni plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada postoperatif ek analjezik olarak kullanılan fentanil tüketimi plasebo grubunda diğer üç gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun gibi yukarıda bahsedilen deksketoprofenin başka analjezikler ve plasebo ile karşılaştırıldığı pek çok çalışmada^{69,72,74,87,88,96,97,102} ve tenoksikamın plasebo ile karşılaştırıldığı⁹¹ çalışmalarda görüldüğü üzere deksketoprofen

ve tenoksikam gruplarında plaseboya göre ek analjezik miktarı daha düşük bulunmuştur.

Sivrikoz ve ark¹⁰².’ larının yaptığı çalışmada ise deksketoprofen grubunda postoperatif morfin ihtiyacı plasebodan daha düşük olmakla birlikte lornoksikam grubundan da düşük bulunmuştur.

Kesimci ve ark⁹⁶.’ larının yaptığı preemtif olarak 25 mgr. oral deksketoprofen, 500 mgr. parasetamol ve plasebo tablet verilen üç grubun karşılaştırıldığı çalışmada postoperatif ek analjezik ihtiyacı olduğunda verilen morfin tüketimi en az deksketoprofen grubunda görülmüştür.

Tunali ve ark¹⁰⁴.’ larının yaptığı çalışmada ise 50 mgr. deksketoprofen, 1 gr. parasetamol ve SF verilen grupların deksketoprofen grubunda ağrı şiddeti daha az olmakla birlikte postoperatif ek analjezik olarak uygulanan morfin tüketimi açısından değerlendirildiğinde bir farka rastlanmamıştır.

Tuncay Kalan⁶⁰,ın yaptığı plasebo kullanılmayan i.v. olarak 8 mgr. lornoksikamla 20 mgr. tenoksikamın kullanıldığı çalışmada ek analjezik olarak i.v. 1 mgr/kgr dozunda uygulanan tramadol tüketimi açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Esmâ Coşkun¹⁵,un yaptığı plasebo kullanılmayan i.v. 8 mgr. dozunda lornoksikam ile i.v. 1,5 mgr/kgr dozunda verilen tramadolün karşılaştırıldığı çalışmada postoperatif VAS>3 olduğunda i.v. 1 gr metamizol uygulanmıştır. Ek analjezik ihtiyacına göre gruplar arasında farka rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da plasebo kullanılmamış olup gruplar arası karşılaştırmada VAS değerleri postoperatif 5, 10, 20. dakikalarda deksketoprofen grubunda istatistiksel olarak düşük bulunmakla birlikte ilk analjezik dozu, ek doz sayısı, total ek analjezik miktarı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0. 05). Bundan da yola çıkılarak iki farklı gruptan NSAİ olan 3x50 mgr i.v. dozda uygulanan deksketoprofen trometamol ile 2x20 mgr i.v. dozda tenoksikamın preemtif ve postoperatif kullanılmasının 3x1,5 mgr/kgr i.v. dozda opioid etkili tramadol kadar etkili analjezi sağladığı sonucuna varılabilir.

Analjezinin yeterliliği konusunda karar verebilecek kişinin hastanın kendisi olduğu düşünülerek memnuniyetleri değerlendirilmiştir:

Çağiran ve ark^{87.}' larının yaptığı, alt 3. molar diş cerrahisinde 50 mgr. deksketoprofenle plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda hasta memnuniyeti daha yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur.

Kara ve ark^{74.}' larının yaptığı, plastik cerrahi hastalarında preemtif olarak uygulanan 25 mgr. oral deksketoprofenin plasebo tablet ile karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda hasta memnuniyeti daha yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur.

Ekmekçi ve ark^{100.}' larının yaptığı, laparoskopik cerrahi hastalarında tramadol-deksketoprofen grubuyla tramadol-serum fizyolojik grubunun karşılaştırıldığı çalışmada ilk grupta hasta memnuniyeti daha yüksek bulunmuştur.

Kelsaka ve ark^{69.}' larının yaptığı, lomber disk cerrahisi uygulanan hastalarda 50 mgr. deksketoprofenle plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada deksketoprofen grubunda hasta memnuniyeti yüksek bulunmuştur.

Esmâ Coşkun^{15.}' un yaptığı plasebonun kullanılmadığı, i.v. 8 mgr. dozunda lornoksikam ile i.v. 1,5 mgr/kgr dozunda verilen tramadolün karşılaştırıldığı çalışmada memnuniyet düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da preemtif ve postoperatif olarak 3x50 mgr dozunda deksketoprofen, 2x20 mgr dozunda tenoksikam, 3x1,5 mgr/kgr dozunda tramadol i.v. olarak uygulanarak postoperatif 24. saatin sonunda hasta tarafından memnuniyet değerlendirilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunmamıştır. Fark bulunmaması ilaçların preemtif olarak uygulanması ve postoperatif dönemde tekrarlanmalarına bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde analjezinin ve hasta memnuniyetinin bir göstergesi olabileceği düşünülerek mobilizasyon zamanları açısından da değerlendirme yapıldı. Postoperatif mobilizasyon zamanlarına baktığımızda tenoksikam grubunda $21,05 \pm 5,06$; deksketoprofende $22,73 \pm 1,75$ saat; tramadolde ise $19,15 \pm 5,10$ saat olarak kaydedilmiştir. Görüldüğü üzere tramadol grubunda mobilizasyon süresi diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak ağrı skorları, ek analjezik dozları ve toplam yapılan miktarlar, hasta memnuniyet skorları açısından anlamlı farka rastlanmamış olmasına rağmen

mobilizasyon açısından anlamlı fark görülmüştür. Çalışmamızda kullandığımız iki farklı NSAİ ilaçla tramadolün yer aldığı çalışmalar incelendiğinde mobilizasyon zamanları açısından bir yayına rastlayamadık. Bu konuda yeni çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Deksketoprofen, tenoksikam ve tramadolle yapılan pek çok çalışmada yan etkiler açısından da izlem yapılmıştır:

Karaman ve ark⁹²'lerinin yaptığı plasebo ile deksetopropfenin karşılaştırıldığı çalışmada ek analjezik olarak opioid etkili morfin kullanılmış olması ve deksetopropfen grubunda morfin tüketiminin daha düşük olmasına rağmen yan etkiler açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.

Gülhaş ve ark⁹³'lerinin yaptığı i.v. deksetopropfen trometamol, lornoksikam, parasetamolün kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada kontrol grubunda ek analjezik olarak kullanılan fentanil daha fazla olmasına rağmen yan etkiler ve bulantı, kusma açısından farka rastlanmamıştır.

Barden ve ark⁹⁴'lerinin oral tek doz ketoprofen ve deksetopropfenin plasebo ile karşılaştırıldığı 21 çalışmayı inceledikleri çalışma sonucunda yan etkiler açısından fark görülmemiştir.

Demir ve ark⁹⁵'lerinin koroner arter cerrahisinde diklofenak sodyum, deksetopropfen trometamolün plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada yan etkiler, bulantı, kusma açısından fark bulunmamıştır.

Tunali ve ark¹⁰⁴'lerinin yaptığı deksetopropfen, parasetamolün plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada ek analjezik olarak morfin kullanılmış. Ancak gruplar arasında yan etkiler açısından fark bulunmamıştır. Aynı şekilde Kesimci ve ark⁸⁷'lerinin yaptığı deksetopropfen, parasetamolün plasebo ile karşılaştırıldığı ve ek analjezik olarak morfin kullanılan çalışmada da deksetopropfen grubunda morfin kullanımı düşük olmasına rağmen yan etkiler gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Jamdade ve ark¹⁰⁵'lerinin yaptığı çalışmada iki farklı gruptan NSAİ olan deksetopropfen ile diklofenak karşılaştırılmış. Bu çalışmada da yan etkiler benzer bulunmuştur.

Tuncer ve ark⁷²'lerinin yaptığı, deksketoprofenin plasebo ile karşılaştırıldığı, ek analjezik olarak morfin kullanılan çalışmada da morfin tüketimi deksketoprofen grubunda düşük olmasına rağmen yan etkiler açısından farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Kelsaka ve ark⁶⁹'lerinin 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 ark⁹¹'lerinin yaptığı tenoksikam ile plasebonun karşılaştırıldığı, ek analjezik olarak metamizol kullanılan çalışmada da yan etkiler benzer bulunmuştur.

Tuncay Kalan⁶⁰'ın yaptığı çalışmada ise iki farklı NSAİ olan tenoksikam ile lornoksikam karşılaştırılmış olup ek analjezik olarak tramadol kullanılmış. Ek analjezik ihtiyaçları benzer bulunan çalışmada bulantı, kusma açısından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Yağar ve ark⁹²'lerinin yaptığı tenoksikamın preoperatif ve postoperatif uygulandığı, ek analjezik olarak fentanil kullanılan çalışmada gruplar arasında fentanil kullanımı ve yan etkiler benzer bulunmuştur.

Esmâ Coşkun¹⁵'un yaptığı lornoksikam ile tramadolün karşılaştırıldığı, ek analjezik olarak da metamizol uygulanan çalışmada bulantı, kusma her iki grupta da en sık görülen yan etki olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kara ve ark⁷⁴'lerinin yaptığı deksketoprofenin plasebo ile karşılaştırıldığı, ek analjezik olarak tramadol kullanılan çalışmada ise plasebo grubunda tramadol tüketimi daha fazla, bulantı, kusma yan etkileri de fazla oranda görülmüştür.

Ekmekçi ve ark¹⁰⁰'lerinin yaptığı tramadolün deksketoprofenle birlikte kullanıldığı grupta tramadolün tek başına kullanıldığı çalışmada ise hipotansiyon, bradikardi, sedasyon yan etkileri gruplar arasında benzer bulunmakla birlikte tramadolün tek başına kullanıldığı grupta 4 hastada bulantı, 3 hastada ise kusma yan etkisiyle karşılaşılmıştır. Bizim çalışmamızda ise deksketoprofen trometamol, tenoksikam, tramadol karşılaştırılmış olup ek analjezik olarak meperidin kullanılmıştır. Yan etkilere baktığımızda ise en sık görüleni bulantı olup görülmesi beklendiği üzere en fazla tramadol grubunda postoperatif dönemde, %60 oranında, 12 hastada ortaya

çıkılmıştır. Deksketopropende %30 oranında görülürken en az tenoksikam grubunda %20 oranında karşılaşılmıştır.

Yukarıda bahsedildiği üzere yapılan bazı çalışmalarda opioid kullanılmasına rağmen bulantı yan etkisi açısından gruplar arasında farka rastlanmaması, diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda ise fark görülmesi postoperatif dönemde birçok faktörün etkili olmasına bağlanabilir. Bu faktörler arasında cinsiyet, sigara, migren öyküsü, cerahinin tipi ve süresi, inhalasyon anesteziği kullanılması, proflaktik antiemetik kullanılması, kullanılan opioid miktarı sayılabilir^{92,96}. Çalışmamızda tüm hastalarda proflaktik olarak antiemetik kullanılması ve ilaçların i.v. yavaş infüzyon şeklinde uygulanmış olmasına rağmen opioidlerin beklenen yan etkisi olan bulantı, en yüksek oranda da tramadol grubunda görülmüştür. Yapılan pek çok çalışmanın aksine bulantı yan etkisinin fazla görülmesi nedeniyle bulantıyı etkileyen diğer faktörlerin de incelendiği daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Diğer yan etkilere baktığımızda ise çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). İntraoperatif dönemde tenoksikam grubunda 2 hastada bradikardi, 2 hastada hipertansiyon; deksketopropen grubunda 4 hastada bradikardi, 2 hastada hipotansiyon, 2 hastada cilt döküntüsü; tramadol grubunda ise 2 hastada bradikardi, 2 hastada hipertansiyon görülmüştür. Postoperatif döneme baktığımızda ise tenoksikam grubunda 4 hastada bulantı, 2 hastada kusma, 1 hastada hipotansiyon; deksketopropen grubunda 6 hastada bulantı, 3 hastada kusma, 2 hastada bradikardi, 1 hastada idrar retansiyonu; tramadol grubunda da 12 hastada bulantı, 2 hastada kusma, 2 hastada taşikardi, 1 hastada idrar retansiyonu görülmüştür. Yan etki ve komplikasyonlar uygun şekilde tedavi edilmiş olup gruplar arasında tedaviler açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka rastlanmamıştır. Ayrıca her üç grupta da tedaviye dirençli bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır.

SONUÇ

Hastaların ameliyattan sonra erken dönemde ağrılarını tedavi edebilmek ve analjezik gereksinimlerinin azaltılmasının sağlanması ağrıya bağlı morbidite ve mortalite gelişmesini önlemek ve hastanede kalış sürelerini kısaltabilmek açısından son derece önemlidir. Bunun için yapılacak ideal ağrı tedavisi cerrahi öncesi, cerrahi dönem ve cerrahi sonrası dönemi kapsamalıdır. Aynı zamanda yapılacak tedavi, ilaca bağlı yan etkileri önlemeli ya da azaltabilmeli ve böylece hasta memnuniyeti artırılmalıdır. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaç kullanılması ile opioidlere oranla gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünün hızlandığı, bulantı ve solunum depresyonunun azaldığı ve böylece hasta memnuniyetinin arttığı görülmüştür^{6,7,9,10}.

Yaptığımız bu çalışmada, lomber disk cerrahisinde iki farklı gruptan NSAİ olan tenoksikamın 2x20 mgr i.v. ve deksketoprofen trometamolün 3x50 mgr i.v. dozda preemptif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanılmasının opioid etkili tramadolün 3x1,5 mgr/kg dozunda kullanılması kadar yeterli ve etkin analjezi sağlayacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1-Raj P. Ağrı Taksonomisi. In: Erdine S. Ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2000: 12-19.
- 2-Morgan GE, Mikhail M.S. Ağrı Tedavisi, Klinik Anesteziyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi; 2010: 359-412.
- 3-Rawal N. Ağrı Tedavisi. In: Erdine S. Ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2002: 118-135.
- 4-Woolf CJ, Chong M.S. Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia- Analgesia. 1993; 77(2): 362-379.
- 5-Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Erdine S.(ed), ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2000: 111-119.
- 6-Miller Ronald. D. Miller anestezi. İzmir, Güven Kitabevi; 2010: 2729-2781.
- 7-Grass J, Sakima NT, Valley M. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient- controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. Anesthesiology. 1993; 78 (4): 642.
- 8-Philip BK, Reese PR, Burch SP. The economic impact of opioids on postoperative pain management. J. Clin. Anesth. 2002;14 (5): 354-364.
- 9-Ballantyne J. C. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management. Probl Anesth, 1998; 10: 23.
- 10-Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. Anesth-Analg. 1998; 87 (2):368-72.
- 11-Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2004; 922.
- 12-Miller R.D. Miller Anestezi. 2010; 2763.
- 13-Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analges. 2003; 97 (2): 534-540.

- 14-Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. 2000; 93 (4): 1123-1133.
- 15-Coşkun E. Lomber disk cerrahisinde preemtif ve postoperatif uygulanan lornoksikam ve tramadolün postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
- 16-Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. Anesth Analg. 2003; 97: 1108-1116.
- 17-Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. Neurology, 59 (2).
- 18-Backonja MM. Defining neuropathic pain. Anesth Analg. 2003; 97 (3): 785-90.
- 19-Basbaum A. Spinal mechanism of acute and persistent pain. Reg Anesth Pain Med. 1999; 24 (1):59-67.
- 20-Sidall PJ, Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Introduction to pain mechanisms: İmplications for neural blockade. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1998; 675.
- 21-Okifuji A, Turk DC. Philosophy and efficacy of multidisciplinary approach to chronic pain management. J. Anesth. 1998; 12: 142-152.
- 22-Julius D, Basbaum AL. Molecular mechanisms of nociception. 2001: 13; 413 (6852): 203-10.
- 23-Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Nobel Kitabevi. 2004; 922-954.
- 24-Carr DB, Goudas LC. Acute pain. Lancet, 1999; 353 (9169): 2051-8.
- 25-Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevi; 2002: 20-29.
- 26-Liu S, Carpenter R, Neal J. Epidural anesthesia and analgesia: their role in perioperative outcome. Anesthesiology. 1995; 82; 1474-506.
- 27-Kehlet H, Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Modification of responses to surgery by neural blockade. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia: Lippincott. 1998; 129-175.

- 28-Desborough J. The stress response to trauma and surgery. *Br, J, Anaesth.* 2000; 85 (1): 109-17.
- 29-Rosenfeld B, M. D. Benefits of regional anesthesia on thromboembolic complications following surgery. *Reg Anesth.* 1996; 21 (6): 9-12.
- 30-Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesthesia- Analgesia.* 2000; 91 (5): 1232-42.
- 31-Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 2000; 92: 253-259.
- 32-Livingston EH, Passaro EP. Postoperative ileus. 1990; 35 (1): 121-32.
- 33-Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology.* 1994; 81 (3): 737-59.
- 34-Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br, J, Anaesth.* 2001; 87: 88-98.
- 35-Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduced long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth.* 1999; 46 (12): 1127-32.
- 36-Schug SA, Burrell R, Payne J, Tester P. Preemptive epidural analgesia may prevent phantom limb pain. *Reg Anesth.* 1995; 20 (3): 256.
- 37-Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, Grugan KF, Seifert HB, Cheurg AT, Malkowicz SB, Gutsche BB, Wein AJ. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy. *JAMA.* 1998; 279: 1076-82.
- 38-Carli F, Mayo N, Klubien K, Schrickler T, Trudel J, Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology.* 2002; 97 (3): 540-9.
- 39-Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology.* 2000; 93 (4): 1138-43.
- 40-Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology.* 1996; 84 (5): 1015-9.

- 41-Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief-the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 96, 725-741.
- 42-Bariş S. İntravenöz ve epidural preemptive analjezi yöntemlerinin stres yanıtı ve postoperative ağrıya etkileri. 1997.
- 43-Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988; 33: 289-290.
- 44-McQuay HJ. Preemptive analgesia. *Br, J, Anaesth*. 1992; 69: 1-3.
- 45-Wilson RJ, Leith S, Jackson IJ, Hunter D. Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anesthesia*. 1994; 49 (7): 591-3.
- 46-Woolf CJ, Chong MS. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77 (2): 362-79.
- 47-Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br. J Anaesth*. 1993; 70 (4): 434-9.
- 48-Wilson PR, Lamer TJ. Pain mechanisms; anatomy and physiology. In: *Practical management of pain*, second edition, Raj PP, Mosby Year Book, st Louis. 1992; 65-77.
- 49-Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br, J, Anaesth*. 1989; 63: 139-146.
- 50-Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN, Nierenberg H, Roger S, Boylan JF, Laws AK. Multimodal analgesia before thoracic surgery does not reduce postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1994; 73 (2): 184-9.
- 51-Collins VJ. Principles of Anesthesiology. In: *Third editions Lea&Febiger*, Pennsylvania 1993; 88-105.
- 52-Tulunay M, Tulunay FC. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. In: Erdine S. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2000; 110.
- 53-Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. 1994; 47 (1): 3-7.
- 54-Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. 2000; 60 (1): 139-76.

- 55-. Lewis K, Han N. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54: 643–652.
- 56-Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji.* İstanbul, Nobel Kitabevi 2007; 810.
- 57-. Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs.* 1993; 46: 315-40.
- 58-Nightingale SL, *JAMA.* Important new safety information for tramadol hydrochloride. 1996; 275: 1224.
- 59-Ommatı R. *Vademecum.* 2007: 472.
- 60-Kalan T. Diz artroskopilerinden sonra i.v uygulanan lornoksikam ile tenoksikamın postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Çukurova Üni. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD;* 2010.
- 61-Ommatı R. *Vademecum.* 2007: 968.
- 62-Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 16–43.
- 63-Alan FM, Webster CS. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients- a prospective, controlled, double-blind, multı centre study. *Pain,* 2004; 111: 313-322.
- 64-Core Data Sheet V2. 03 April, 2007.
- 65-Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal antiinflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch intern med,* 1996; 156 (14): 1530-6.
- 66-Wolfe M, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340 (24): 1888-99.
- 67-Dunn MJ, Simonson M, Davidson EW, Scharschmidt LA, Sedor JR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *J Clin Pharmacol.* 1988; 28 (6): 524-9.
- 68-Warrington SJ, Lewis Y, Dawnay A, Johnston A, Kovacs IB, LambE et al. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J.* 1990; 66 (4): 35-40.
- 69-Kelsaka E, Güldoğan F, Çetinoğlu E. Lomber disk cerrahisi uygulanan olgularda intravenöz deksketoprofen kullanımının ameliyat sonrası analjezik tüketimine etkisi. *Ağrı,* 2014; 26 (2): 82-86.

- 70-Barbanoj MJ, Antonjoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*, 2001; 40 (4): 245-62.
- 71-Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery. A multicentre, double-blind, randomised, paralel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*. 2006; 26 (9): 517-28.
- 72-Tuncer S, Reisli R, Keçecioğlu M, Erol A. The effect of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Ağrı*, 2010; 22 (3): 98-102.
- 73-Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*, 1996; 52 (5): 24–46.
- 74-Kara I, Tuncer S, Erol A, Reisli R. The effects od preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption. *Ağrı*, 2011; 23 (1): 18-21.
- 75-Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*. 2004; 92 (5): 675-80.
- 76-Ommaty R. *Vademecum*. 2007; 332-333.
- 77-Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008; 31; 8: 11.
- 78-Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. İn: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) *Ağrı tedavisi el kitabı*. London: Churchill Livingstone. 2006; 13-31.
- 79-Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *B J of Anaesthesia*. 1993; 70 (4): 434–439.
- 80-Koçum A, Şener M, İzmirli H, Haydardedeoğlu B, Arıboğan A. Günübirlık operatif histeroskopilerden sonra intravenöz parasetamol ile deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma. *Ağrı*, 2014; 26 (1): 15-22.
- 81-Sener M, Yılmazer C, Yılmaz I, Bozdoğan N, Ozer C, Donmez A, Arslan G. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: A comparison with diclofenac, ketoprofen and diprrone. *J Clin Anesth*. 2008; 20 (2): 103-8.
- 82- Sener M, Yılmazer C, Yılmaz I, Çalışkan E, Donmez A, Arslan G. Patient-controlled analgesia with lornoxicam vs. dipyrrone for acute postoperative pain relief after septorhinoplasty. *Eur J Anaesthesiol*. 2008; 25 (3): 177-82.

- 83-Yılmaz I, Sener M, Yavuz H, Yılmaz C, Erkan A, Çağıcı C, Gencay S, Çalışkan EE, Ozluoglu LN. Postoperative pain management in clinics of otolaryngology. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg.* 2006; 16 (1): 1-6.
- 84-White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth- Analg.* 2005; 101: 5-22.
- 85-Yener Y. Lomber Disk Cerrahisinde Postoperatif Ağrı Tedavisi İçin Lornoksikam ve Tramadol Uygulamalarının Karşılaştırılması. *Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,* 2005.
- 86-Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011; 23 (3): 193-7.
- 87-Çağiran E, Eyigör C, Sezer B, Uyar M. Preemptive analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol on impacted third surgery. *Ağrı,* 2014; 26 (1): 29-33.
- 88-Ozer AB, Erhan OL, Keles E, Demirel I, Bestas A, Gunduz G. Comparison of the effects of preoperative and intraoperative intravenous application of dexketoprofen on postoperative analgesia in septorhinoplasty patients: Randomized, double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* 2012; 16 (13): 1828-33.
- 89-Kesimci E, Gümüş T, Izdes S, Sen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Ağrı,* 2011; 23 (4): 153-9.
- 90-Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı,* 2006; 18 (3): 30-5.
- 91-Özaçmak İ, Köksay F, Köse H, Soybir G, Aker Y, Baloğlu M. İnguinal herni operasyonlarında preoperatif prostaglandin sentezi inhibisyonunun postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacına etkisi. *Turkish Journal Surgery,* 1996; 12 (1): 69-72.
- 92-Yağar S, Turan KS, Ayık İ, Güçlü YÇ, Koç M, Kantaroğlu S, Özgök A. Comparative Study of Pre-Emptive and Postoperative i.v. Tenoxicam in Laparoscopic Cholecystectomy. *Turkish Anaesth. Rean,* 2011; 39 (1): 19-24.
- 93-Uyar M, Derbent A, Günüşen İ, Saklıyan M, Kurdoğlu E. The effect of pre-emptive analgesia in patients undergoing laminectomy. *Ege Tıp Dergisi,* 2002; 41 (3): 151-55.
- 94-Alpaslan C, Uğar AD. Preoperatif tek doz tenoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkisi. *G. Ü. Diş Hek. Fak. Der.* 1992; 9 (2): 113-20.

- 95-Akan B, Kırdemir P, Albayrak D, Göğüş N. Erişkinlerde preemtif analjezi için tramadol ve diklofenak sodyum kullanımı. *Anestezi Dergisi*. 2005; 13 (3): 169-72.
- 96-Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Sen, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Ağrı*, 2011; 23 (4). 153-9.
- 97-Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011; 23 (3): 193-7.
- 98-Unlugenç H, Ozalevli M, Guneş Y, Guler T, Isık G. Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after majör abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2003; 91 (2). 209-13.
- 99-Karaman S, Günüşen İ, Ceylan A, Eyigör C, Sargin A. Majör jinekolojik cerrahide deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. *Ege Journal of Medicine*. 2013; 52 (1): 1-6.
- 100-Ekmekçi P, Kazak BZ, Kazbek BK, Öziş SE, Taştan H, Süer AH. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Ağrı*, 2012; 24 (2): 63-8.
- 101-Hanna HM, Elliot MK, Stuart-Taylor M, Roberts RD, Buggy D, Arthurs G. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after majör orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55 (2): 126-133.
- 102-Sivrikoz N, Koltka K, Güreşti E, Büğət M, Sentürk M, Özyalçın S. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: A randomized, controlled study. *Ağrı*, 2014; 26 (1):23-8.
- 103-Koçum A, Sener M, Izmirli H, Haydardedeoğlu B, Arıboğan A. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ağrı*, 2014; 26 (1): 15-22.

- 104-Tunali Y, Akçil EF, Dilmen OK, Tutuncu AC, Koksall GM, Akbas S, Vehid H, Yentur E. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013; 25 (2): 143-7.
- 105-Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV, Erram SS, Kamat VV, Karmarkar PS, Bhagtani K, Dhorepatil S, Irpatgire R, Bhagat H, Kolte SS, Shirure PA. Efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen in postoperative pain management following hernia repair surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011: 579038.
- 106-Demirgil TB, Tuğcu B, Adilay U, Günel M, Postalıcı L, Bilgiç S. Lomber spinal cerrahide postoperatif analjezik etkinlikte tenoksikam ile diklofenak sodyumun karşılaştırılması. *Düşünen Adam Dergisi*, 2004; 17 (2):94-98.
- 107-Gülhaş N, Durmuş M, Yücel A, Şahin T, Erdil AF, Yoloğlu S, Ersoy MÖ. Total abdominal histerektomilerde intravenöz deksketoprofen trometamol, lornoksikam ve parasetamolün etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Dergisi*, 2011; 39 (4): 176-81.
- 108-Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7 (4): CD007355.
- 109-Demir A, Öztürk B, Bektaş Ş, Yalçinkaya A, Dilber E, Kadiroğulları E, Elhan HA, Erdemli Ö. Hızlandırılmış toparlanma protokolü uygulanan atan kalpte koroner revaskularizasyon olgularında ameliyat sonrası ağrı sağaltımı: Randomize, plasebo kontrollü çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 2011; 19 (2): 163-169.
- 110-Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006; 102 (6):1884-98.