

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SPİNAL CERRAHİDE PREEMPTİF LORNOKSİKAMIN  
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet BEŞİR

TRABZON - 2008

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SPİNAL CERRAHİDE PREEMPTİF LORNOKSİKAMIN  
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet BEŞİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ÖZEN

TRABZON - 2008

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrı.....	3
2.2. Ağrı Nörofizyolojisi.....	3
2.2.1. Nöroseptörler.....	5
2.3. Ağrı Patofizyolojisi.....	5
2.3.1. Ağrının Modülasyonu.....	6
2.4. Ağrı Sınıflaması.....	7
2.4.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması.....	8
2.4.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması.....	8
2.4.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması.....	8
2.4.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması.....	8
2.5. Ağrı Ölçüm Yöntemleri.....	9
2.5.1. Tek Boyutlu Ağrı Ölçüm Yöntemler.....	9
2.5.2. Çok Boyutlu Ağrı Ölçüm Yöntemler.....	11
2.5.3. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	11
2.6. Postoperatif Ağrı.....	11
2.6.1. Nöroendokrin Yanıt.....	12
2.6.2. Sempatoadrenal Yanıt.....	12
2.6.3. Hedef Organlarda Etkiler.....	12
2.6.4. Etkin Ağrı Tedavisini Önleyen Faktörler.....	13
2.7. Postoperatif Ağrı Tedavisi.....	13
2.7.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Önemi.....	14

2.7.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntem ve İlaçlar .....	14
2.8. Preemptif Analjezi.....	15
2.8.1. Preemptif Analjezi Uygulamasında Kullanılan Yöntem ve İlaçlar .....	16
2.8.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Yöntemler.....	20
2.9. Lornoksikam (Klortenoksikam) .....	21
2.10. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) .....	22
2.10.1. HKA Cihazının Programlanması .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	24
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	45
7. ÖZET .....	46
8. SUMMARY.....	47
9. KAYNAKLAR.....	48

## KISALTMALAR LİSTESİ

NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
ASA	: American Society of Anesthesiologists
NMDA	: N-metil D-aspartat
VAS	: Vizüel Analog Skala
NRS	: Numerik Raiting Skala
COX	: Siklooksijenaz
INOS	: Nitrik oksit sentetaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: İnternational normalizasyon ratio
SGOT	: Serum glutamat-oksalasetat transaminaz
SGPT	: Serum glutamat-piruvat transaminaz
BUN	: Kan üre azotu
CR	: Kreatin
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
KAH	: Kalp atım hızı
SS	: Solunum sayısı
SPO <sub>2</sub>	: Periferik oksijen satürasyonu

# 1. GİRİŞ

Ameliyat sonrası ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir (1). Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanıma girmesine rağmen birçok hasta ameliyat sonrası ağrıdan yakınmaktadır (2). Bu ağrı, hastaların %20-40'ında orta şiddette, %50-70'inde ciddi ağrı şeklindedir (3).

Cerrahi sonrası ağrı kontrolünün etkin olarak yapılmasıyla ameliyat sonrası derlenme hızlandı, hastanede yatış süresinin kısaldığı, tedavi giderlerinin, mortalite ve morbiditenin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Ameliyat sonrası ağrıyı gidermede hedef, en az yan etki ile en etkin ağrı tedavisi sağlamaktır. Bu amaçla opioidler sıklıkla kullanılmakta birlikte solunum depresyonu, sedasyon, konstipasyon, üriner retansiyon, kaşıntı, bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin olması kullanımlarını kısıtlamaktadır (5). Diğer yandan, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) santral ve periferik analjezik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar özelliklerinin de olması ve opioidlerde görülen yan etkilerin olmaması onları avantajlı duruma getirmektedir. Ayrıca göreceli olarak opioidlere göre daha iyi tolere edilmeleri, NSAİİ'leri preemptif ve postoperatif analjezide tercih edilen bir seçenek haline getirmekle birlikte giderek daha yaygın olarak kullanılmalarına neden olmaktadır (6).

Ameliyat sonrası ağrının patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin artmasıyla bu yöndeki çalışmalar artmış ve bir çok analjezi yöntemi geliştirilmiştir. Preemptif analjezi yöntemi, ağrılı uyarandan önce analjezik ilaç veya tekniğin uygulanması ile ağrının azalması ya da engellenmesidir. Bu amaçla preemptif analjezide opioid, NSAİİ gibi ilaçlar intravenöz (iv), epidural, subkutan (sc) yolla kullanılmaktadır (7).

Lornoksikam; santral analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri olan, oksikam grubu NSAİİ ilaçlardır. Ameliyat sonrası ağrı ve inflamasyonun ön planda olduğu kronik ağrılarda etkin olduğu gösterilmiştir (8). Tramadol bağımlılık riski minimal, tolerans ve solunum

depresyonu potansiyeli oldukça düşük olan zayıf opioid analjeziktir ve özellikle postoperatif iv hasta kontrollü analjezi (HKA)'de sıklıkla kullanılmaktadır (9).

Nöroşirurjik girişimlerin önemli bölümünü oluşturan spinal cerrahi girişimleri ve enstrümantasyon uygulamalarında ameliyat sonrası analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu olgularda da etkin bir ağrı tedavisi sağlamak amacıyla günümüzde preemptif analjezi uygulamaları ve HKA uygulamaları yapılmaktadır (10).

Biz bu tez çalışmasında spinal cerrahi uygulanan erişkin ASA I-II risk grubunda hastalarda iv yolla uygulanan preemptif lornoksikamın postoperatif analjeziye katkısını, etkinliğini ve güvenilirliğini plasebo ile karşılaştırmalı olarak araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoriyal, affektif, hoş olmayan bir duydur. Bu tanıma göre ağrı, hoş gitmeyen bir duyum olduğundan her zaman öznel dir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir. İnsanların dini, dili, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. Objektif uyaranların yanı sıra bu subjektif özellikleri onun ağrı eşiği adını verdiğimiz, ağrıya karşı yanıtında önemli rol oynar. Bu sebepten dolayı da ağrılı bir uyarana karşı yanıtta da kişiden kişiye farklılıklar gözlenir.

“Nosisepsiyon” terimi nosi (Latince zarar veya yaralanma)’den gelir ve travmatik veya noksiyus (ağrılı) uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur fakat tüm ağrılar nosisepsiyon kaynaklı değildir. Hastaların çoğu noksiyus uyarı olmasa da ağrı deneyimi yaşarlar. Bu nedenle klinik olarak ağrıyı akut (primer olarak nosisepsiyona) ve kronik (hem nosisepsiyona hemde psikolojik ve davranışsal faktörlere) olarak iki kategoriye ayırabiliriz (11).

### 2.2. Ağrı Nörofizyolojisi

Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılaması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar. Normal fizyolojik koşullarda ağrının rolü, organizmayı zararlı bir saldırıdan korumaktır. Buna göre ağrı, doku hasarında uyarıcı olabileceği gibi, akut bir rahatsızlığın tanısının konulmasında veya tedavinin değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir.

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir;

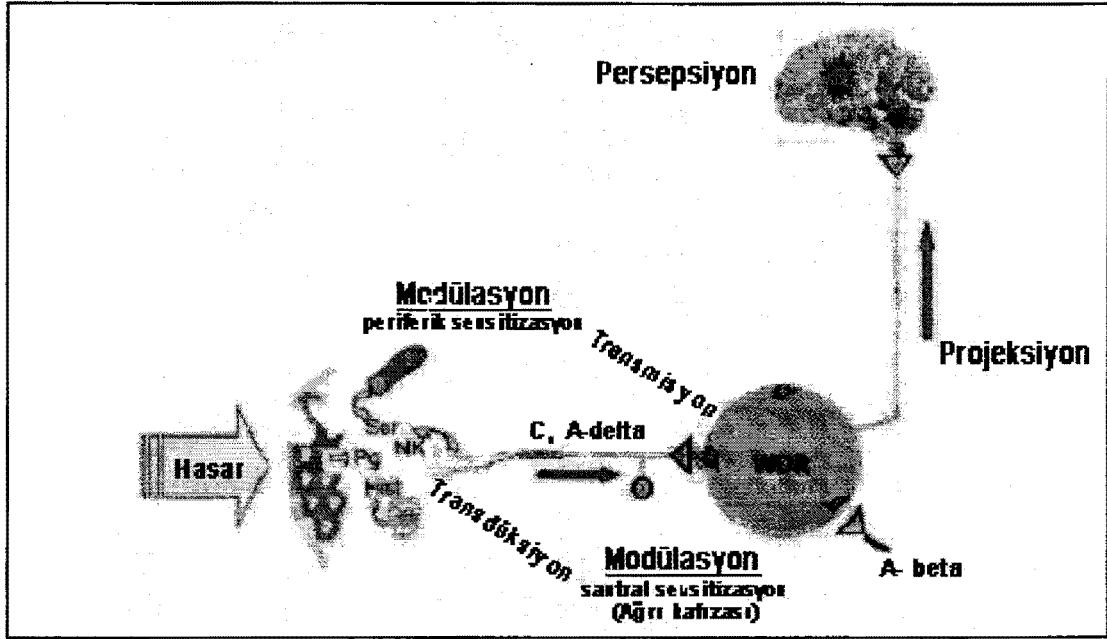


**1. Transdüksiyon;** sensoryal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

**2. Transmisyon;** ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yollar 3 bileşenden oluşur; (i) spinal korda ulaşan primer sensoryal aferent nöronlar, (ii) spinal kordun beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve (iii) talamokortikal projeksiyon. Bu iletimde miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler.

**3. Modülasyon;** transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır.

**4. Persepsiyon;** transdüksiyon, transmisyon, ve modülasyon birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır.



**Şekil 1:** Ağrılı uyarının üst merkezlere iletirme yolları

Anatomik olarak transdüksiyon periferde, transmisyon; periferde, spinal kordda ve talamokortikal dağılımda, modülasyon; spinal kordda ve persepsiyon; üst merkezlerde gerçekleşir.

### 2.2.1. Nosiseptörler

Nosiseptörler cilt, subkutanöz yapılar, periost, eklemler, kaslar ve visseral dokularda bulunan kimyasal, mekanik ve termal uyarı ile aktive olan yapılardır. Bazıları tek tip stimulusla (yüksek eşik mekanoreseptörler), bazıları ise birden fazla stimulusla (polimodal nosiseptörler) uyarılır. Normal şartlarda uyarılması çok zor olan ve sessiz nosiseptör adını alan bir grup ise, enflamasyon gibi bir etki ile duyarlılaşır ve kolaylıkla uyarılacak hale gelirler. Nosiseptörlerin aktivasyonu stimulusun şiddeti veya sürmekte olan stimulusun frekansı ile orantılıdır.

Sinir lifleri A (alt grupları;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\Delta$ ), B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifi ise miyelinsizdir. Nosiseptörler A-delta ve C liflerinin uçlarıdır ve nosiseptif bilgiyi spinal korda taşırlar. Miyelinli ince A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptör adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşturur. Miyelinsiz C liflerinin uçları olan polimodal nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyaranlarla aktive olarak yavaş ileti hızı ile künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşturur (12).

Buldukları yerlere göre nosiseptörler üçe ayrılır (13).

1. Kütanöz Nosiseptörler
2. Derin Nosiseptörler
3. Visseral Nosiseptörler

### 2.3. Ağrı Patofizyolojisi

Doku bütünlüğünü mekanik, termal veya kimyasal olarak tehdit eden uyaranlar, nosiseptif nöronlardan daha fazla ektopik deşarj çıkışına neden olurlar (13). Nosiseptörler stimulusa duyarlılık gösterdikleri oranda deşarj oluşturur. Yüksek eşikli nosiseptörler ise, uyarım duyarlılık eşliğini aştığı zaman yanıt verir. Doku hasarı ile nosiseptörler aktive olur ve çeşitli mediyatörler immün hücrelerle desteklenmiş olarak lokal bir inflamatuvar yanıt başlatır. Bu mediyatörler, fonksiyonel nosiseptörleri duyarsızlaştırır ya da sessiz durumdaki nosiseptörleri aktive eder. Bu duyarsızlaşma durumunun inflamatuvar mediatörlerle indüklendiği, aynı zamanda mediatörlerin diğer enflamasyon belirtilerinden

(ödem, ateş, kızarıklık) de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu birinci temel patolojik süreç, **periferik sensitizasyon** olarak tanımlanır.

İkinci temel patofizyolojik süreç, **santral sensitizasyon** olup, beyin ve spinal saha nöronlarında, duyuşsal uyarımlara karşı aşırı duyarlılaşma olarak tanımlanır. Doku hasarı sonrasında normal aferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt santral hipereksibilite olarak adlandırılmakta ve bu iki süreç, postoperatif dönemde görülen hipersensitiviteden sorumlu tutulmaktadır.

İnflamatuvar ağrı, periferik dokuda insizyon, yanık gibi travmaların sonucu ortaya çıkan bir ağrı olarak tanımlanırken, nöropatik ağrı ise, sinir kesisi gibi sinir dokusunun hasarlandığı durumlarda görülen bir ağrıdır. Her ikisi de sinir sistemi duyarlılığında hem akut hem de kronik değişiklikler yapabilmektedir (12).

### 2.3.1. Ağrının Modülasyonu

Ağrı modülasyonu; nosiseptörlerde, spinal kordda veya supraspinal yapılarda ağrının baskılanması (supresyon) veya şiddetlendirilmesi (agrevasyon) olarak tanımlanır.

#### a) Periferik Ağrı Modülasyonu

Nosiseptörler ve bunların nöronları tekrarlanan uyarı ile sensitizasyon göstermektedir. Bu sensitizasyon ağırlı uyarana artmış bir yanıt olarak ortaya çıkabileceği gibi, ağrısız uyarılar da dahil olmak üzere uyarıların geniş bir alanda akut olarak yeni bir yanıt oluşturacak şekilde de ortaya çıkabilir (11).

#### ▪ Primer Hiperaleji

Doku hasarı oluştuktan sonra hasara uğrayan bölgeden histamin, serotonin, bradikinin, prostoglandin, lökotrien ve tromboksan A2 gibi allojenik maddeler salınır. Allojenik maddelerin açığa çıkması nosiseptörlerde eşğin düşmesine, aynı şiddetteki stimulusun oluşturduğu yanıt frekansının artmasına, non-noksiyus stimulusların yanıt nedeni haline gelmesine, stimulus sona erse bile elektriksel deşarjın devam eder hale gelmesine neden olur ki bu artmış sensitizasyon durumuna **primer hiperaleji** denir (13).

#### ▪ Sekonder Hiperaleji

Doku hasarı oluşan bölgenin etrafındaki hasarsız bölgede, vazodilatasyon, kızarıklık, ödem şeklinde "üçlü yanıt" meydana gelir. Hem hasara uğrayan bölgede, hemde komşu normal dokudaki nosiseptörlerde primer alejide oluşan değişiklikler oluşur. Sonuçta

hasarlı bölge ve normal olan komşu bölgelerdeki nosiseptif ve nonnosiseptif uyarılar ağrı olarak algılanmaya başlar ve çok küçük uyarılar bile ağrı olarak algılanır. Bu duruma **sekonder hiperaljezi** veya **nörojenik inflamasyon** denir (13). Allodini ise, normal şartlarda ağrısız olan bir uyarı ile ortaya çıkan ağrı duyusu (mispersepsiyon) olarak tanımlanır (14).

#### **b) Santral Ağrı Modülasyonu**

Fasilitasyon; arka köke A delta ve C lifleri ile gelen nosiseptif uyarılar nöropeptidler (substans P, kalsitonin, VIP, kolesistokinin) veya eksitatuvar aminoasit (aa)'ler (glutamin, aspartat) yolu ile 2. duysal nöronun stimüle edilmesini sağlarlar. Nosiseptif aferent uyarıların tekrarlayıcı nitelikte olması bu nöropeptid ve eksitatuvar aa'lerin G-proteine bağlı reseptörleri ile N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve non-NMDA reseptörler üzerinden etki ederek hücre içinde oksidatif fosforilasyonun oluşmasına, kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) konsantrasyonunun artmasına, potasyum ( $K^+$ ) konsantrasyonunun düşmesine, araşidonik asit metabolitlerinin üretilmesini artırarak postsnaptik uçta depolarizasyon ve spontan deşarj oluşumuna neden olur (13).

Lokal anestezi ilaçları ile aferent lifler bloke edilerek preemtif analjezi sağlanmaktadır. Böylece cerrahi uyarıya bağlı ağrılı uyarının omuriliğe ulaşması engellenmekte ve santral sensitizasyonun önüne geçilmiş olmaktadır (11).

İnhibisyon; kalın myelinli liflerle gelen uyarılar ya inhibitör ara nöronları aktive ederek yada wide dynamic range (WDR) nöronları inhibe ederek ağrı iletiminin azalmasını sağlar. Vücudun karşı yarısından gelen stimullarda diğer yarıdaki inhibitör ara nöronları aktive ederken WDR nöronlarını inhibe eder. Böylece ağrı impulslarının üst merkezlere iletilmesi engellenmiş olur. Bu olayda GABA, Glisin, Adenozin gibi inhibitör nörotransmitterler rol oynar. Buna "kapı kontrol teorisi" denilir (13).

#### **2.4. Ağrı Sınıflaması**

Ağrının sınıflaması ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisi olup; fizyolojik-klinik, süresine, kaynaklandığı bölgeye ve mekanizmalarına göre sınıflandırmak mümkündür.

### 2.4.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması

Fizyolojik ağrı, ateş ya da vücuda zarar verecek bir tahribata yol açacak uyaranlardan kaçınmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte başlayan bir süreçtir. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir koruma hem de uyarı sistemidir.

### 2.4.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

**Akut Ağrı:** Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkisinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı bir sendrom yada bir hastalık değil bir semptom olup, hastanın hekime başvurması için uyarı işlevi görür.

Akut ağrının hem tıbbi hem de toplumsal sonuçları vardır. Özellikle postoperatif ağrının dindirilememesi; hastanın hastanede kalış süresini uzatır, üretkenliğini azaltır ve uzun süre toplum dışı kalmasına neden olurken, solunum yetersizliği ve bunun sonucu oluşabilecek komplikasyonlar, kardiyak yükün artması ile de kan basıncının yükselmesi ve hayati organların kanlanması bozukluklara da neden olabilmektedir.

**Kronik Ağrı:** Ağrının üç ila altı aydan daha uzun süren, kişinin hayat kalitesini etkileyen, gerek klinik gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol aldığı kompleks bir tablodur. Sempatik tonus ve nöroendokrin fonksiyon artışı belirgindir. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel, fiziksel ve ekonomik stresler yükler.

### 2.4.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması

- Somatik Ağrı
- Visseral Ağrı
- Sempatik Ağrı

### 2.4.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

- Nosiseptif Ağrı
- Nöropatik Ağrı

- Deafferentasyon Ağrısı
- Reaktif Ağrı
- Psikosomatik Ağrı (15).

## 2.5. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Hastayı hekime getiren nedenlerin başında gelen ve insan hayatında çok önemli olumsuz etkileri olabilen ağrının ortak bir dil ile ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ağrının objektif olarak değerlendirilebilmesi en önemli parametredir. Ağrı subjektif olduğu ve kişiden kişiye değişiklik gösterdiği için, objektif ölçümü çok zordur. Ölçümde asıl olan hastanın belirttiği ağrı şiddetini kabul etmektir. Ağrı şiddetinin ölçümü genellikle kişinin entellektüel düzeyi de göz önüne alınarak geçmişteki deneyimlerinden yararlanılarak yapılır.


### 2.5.1. Tek Boyutlu Ağrı Ölçüm Yöntemler

Doğrudan ağrıyı ölçmeye yönelik olup, olgunun kendisi değerlendirmeyi yapar. Kullanımı daha çok etyolojisi belli olan akut ağrıda uygundur.

#### 1) Sözel Tarif Skalaları (VDS)

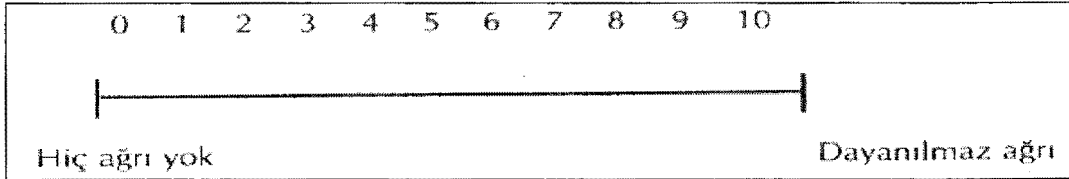
- Kategori Skalaları
- Sözel Değerlendirme Skalaları
  - 0: Hiç ağrı yok
  - 1: Hafif ağrı
  - 2: Orta şiddette ağrı
  - 3: Şiddetli ağrı
  - 4: Çok şiddetli ağrı
  - 5: Dayanılmaz ağrı

#### 2) Görsel Analog Skala (VAS)


<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>Hiç ağrı yok</span> <span>Dayanılmaz ağrı</span> </div>

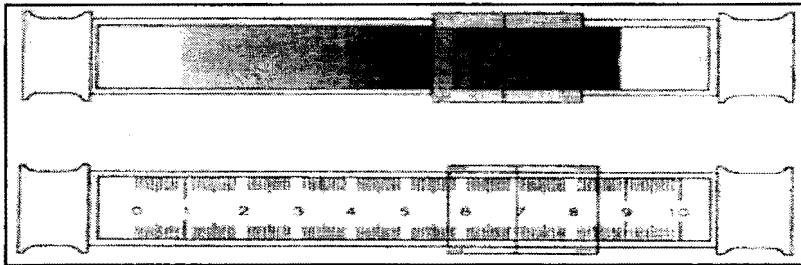
### 3) Sayısal Değerlendirme Skalaları (NRS)

Ağrının şidetini değerlendirmeye yönelik bu yöntem hastanın ağrısını sayılar ile açıklamayı sağlar. Subjektif ağrı değerlendirmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolay anlaşılır. Hem yazılı hemde sözlü olarak uygulanır.

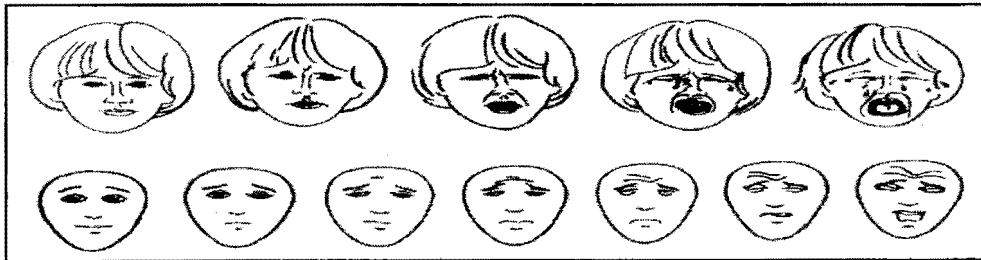


### 4) Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Renkli Devamlı Skala-ACCS)

Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel, diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan bir şerit vardır. Ağrısızlıkla, dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçüler ile değerlendirme yapılabilmektedir.



### 5) Yüz İfadesi Skalası (FS)



### 6) Dermatomal Ağrı Çizimi

### **2.5.2. Çok Boyutlu Ağrı Ölçüm Yöntemler**

Sadece ağrı şiddeti değil, ağrının yapısını, yerini ve bazı durumlarda ağrının aktivite veya ruh hali üzerindeki etkisini ölçmeye yarayan testlerdir. Özellikle kronik ağrı değerlendirme yöntemidir.

- 1) Mc Gill Ağrı Anketi (MPQ)
- 2) Darmaouth Ağrı Anketi (DPQ)
- 3) Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (MPAC)
- 4) Ağrı Algılama Profili (PPP)
- 5) Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (CMM)

### **2.5.3. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri**

Objektif değerlendirme yöntemleri, daha inanılır sonuçlar vermesi yanında kooperasyon kurulamayan mental yetersizliği olan erişkin ve çocuklar için kullanılan bir yöntemdir.

- 1) Davranışsal Ölçümler
- 2) Fizyolojik Ölçümler
- 3) Nörofarmakolojik Yöntemler
- 4) Biyokimyasal Ölçümler
- 5) Elektroensefalografik Değerlendirmeler (16).

### **2.6. Postoperatif Ağrı**

Postoperatif ağrı akut ağrının farklı bir tipi olup, temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir ve bu süreç yara iyileşmesi olarak tanımlanır (17).



### 2.6.1. Nöroendokrin Yanıt

Yaygın doku hasarından sonra nörojenik uyarılar hem hipotalamusu hem de hedef sekretuar organları etkileyerek nöroendokrin cevaplarda önemli değişikliklere yol açar. Bunlar katabolik hormonların (kortizol, glukagon, katekolaminler) sekresyonunda artma, anabolik hormonların (insülin, testosteron) sekresyonunda ise azalmayla karakterizedir. Bu değişiklikler sonucu hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi oluşur. Cerrahi sonrası stres yanıt sonucu protein kaybı nedeniyle kaslarda zayıflama, immünglobulin sentezinde azalmaya bağlı fagositoz yetersizliği sonucu enfeksiyona eğilim artmaktadır (17).

### 2.6.2. Sempatoadrenal Yanıt

Sempatik sistem cevapları uzun sürerse bölgesel kan akımında değişiklikler, hedef organ fonksiyonlarında azalma, renin-angiotensin sistemi aktivasyonu, refleks aferent hiperaktivite gibi patolojik değişiklikler gelişir.

Katekolaminlerin salgılanma süresi cerrahinin büyüklüğü ile doğru, hastanın yaşı ile ters orantılıdır. Büyük cerrahi girişimlerden sonra adrenalın postoperatif 12-24 saatte normale dönerken, noradrenalin 4-5 gün süreyle yüksek kalır (17).

### 2.6.3. Hedef Organlarda Etkiler

**Kardiyak Etkiler:** Postoperatif dönemde miyokard infarktı, kardiyak yetersizlik ve aritmiler sonucu kardiyak disfonksiyon en sık rastlanan ölüm nedenidir. Postoperatif miyokard iskemisinde; hipotermi, anemi, anksiyete, reentübasyon, sekresyonların aspirasyonu, yeterli analjezinin sağlanamaması gibi faktörler önemli rol oynar (18).

**Pulmoner Fonksiyonlar:** Akut ağrı nedeniyle pulmoner fonksiyonlar önemli ölçüde etkilenir. Üst abdominal cerrahi sonrası dönemde solunum sayısı artmakta, tidal volüm ( $V_T$ ), vital kapasite (VC), birinci dakika zorlu ekspiratuar volüm ( $FEV_1$ ) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalmaktadır. Bu değişiklikler akut restriktif pulmoner hastalığın özelliklerinden olup hipoksi ve hipokapniye neden olmaktadır. Komplikasyonlar genellikle VC ve FRC'nin azalmasına ve öksürükle sekresyonların temizlenmesinin güçleşmesine bağlıdır (17).

**Vasküler Sistem:** Postoperatif yetersiz ağrı tedavisi öldürücü pulmoner embolilere neden olabilen derin ven trombozu (DVT) gelişmesine uygun bir ortam hazırlar. Stres cevap sonrası salgılanan katekolaminler ve angiotensin, trombosit-fibrinojen aktivasyonu sonucunda hiperkoagülopatiyeye neden olur. Ayrıca şiddetli akut ağrı hastanın hareket etmesini önleyerek venöz dönüşte azalmaya yol açar (17).

**Merkezi Sinir Sistemi:** Nosiseptif uyarı merkezi sinir sistemi (MSS)'ni tüm düzeylerde etkiler. Yüksek kortikal merkezlerden ve limbik sistemden gelen cevaplar sonucu ağrı şiddeti modüle edilir, emosyonel stres ve anksiyete artar ve özellikle davranışsal bozukluklar gelişebilir (17).

#### **2.6.4. Etkin Ağrı Tedavisini Önleyen Faktörler**

Postoperatif ağrı ile baş etmenin en sık kullanılan yolu, gerektiğinde intramusküler opioid uygulamasıdır. Bu yöntemin yetersizlikleri iyi bilinmektedir. Analjezik ilaçların kan düzeylerindeki dalgalanmalar, kandaki düzey arttığında sedasyon veya diğer istenmeyen etkilerin oluşmasına, bir sonraki enjeksiyondan önce kandaki ilaç düzeyinin düşmesi ise yetersiz analjeziye yol açmaktadır.

Etkin postoperatif ağrı tedavisini engelleyen diğer faktör hastanın ağrıyı cerrahi sonrası dönemin kaçınılmaz bir sonucu olarak kabul etmesi ve uyku uyutmayacak kadar şiddetli ağrıların bile hasta tarafından belirtilmemesidir (19).

#### **2.7. Postoperatif Ağrı Tedavisi**

Cerrahi operasyon geçirmiş bir hastadaki akut ağrı; önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır.

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleriyle gelen aferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluşuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç kullanımı gerektirir. Ancak profilaktik olarak uygulanan düşük doz analjezikler bu santral hipereksitabiliteyi önemli ölçüde ortadan kaldırır.

Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek önem kazanmıştır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) prostoglandinlerin (PG) salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Özellikle cerrahi travma öncesi inflamatuvar mediatör salınmadan önce proflaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanması çok iyi sonuçlar vermektedir.

Hastanın fiziki durumu, ağrının şiddeti ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getirebileceği riskler, personel ve teknik olanaklar dikkate alınarak ağrı tedavisinde uygun yöntemin seçilmesi oluşabilecek komplikasyonların büyük bir çoğunluğunu önlemektedir (20).

### **2.7.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Önemi**

Postoperatif ağrı; hayatı tehdit eden sorunlara, anksiyete ve uykusuzluğa, cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitede artışa neden olarak hastanın hastanede kalış süresini uzatır.

Ağrının meydana geliş mekanizmasının anlaşılması, emniyetli ve etkin ağrı tedavi yöntemlerinin bulunması ve uygulama ile ilgili sorunların çözümü için kolaylıkların sağlanması postoperatif analjezik etkinliğini artırır. Böylelikle postoperatif analjezi, sadece hastanın konforunu sağlamak için değil aynı zamanda postoperatif ağrıdan etkilenen sistemlere olan olumsuz etkilerini önlemeye de yöneliktir (21).

### **2.7.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntem ve İlaçlar**

Postoperatif analjeziyi sağlayabilmek için yapılacak girişimlerin üç dönemde değerlendirilmesi gerekir.

#### **A. Preanestezi Dönem**

- Premedikasyonda opioid kullanımı,
- Rejyonel anestezi uygulanması,
- Hasta kontrollü analjezi (HKA) kullanımı.

## B. İntraoperatif Dönem

- Opioidlerin anesteziyle kombinasyonu,
- İntravenöz (iv) ön yükleme ve aralıklı dozlarla idame.

## C. Postoperatif Dönem

1. **Parenteral Yöntemler:** İntravenöz, İntramusküler, Subkütan

2. **Non-Parenteral Yöntemler:** Gastrointestinal (oral, rektal) transdermal, transmukozal, intraplevral yol.

3. **Rejyonal Yöntemler:** Periferik bloklar (infiltrasyon, yüzeysel, selektif), sinir blokları, operasyon sahasında uygulanan analjezi, santral bloklar (epidural, intratekal)

4. **Non-Farmakolojik Yöntemler:** Stimülasyon yöntemleri (TENS, akupunktur), kriyoanaljezi.

Bu amaçla; postoperatif ağrı tedavisinde; opioid ve non-opioid analjezikler, azot protoksit, lokal anestezi ve NMDA reseptör antagonistleri kullanılabilir (21).

## 2.8. Preemptif Analjezi

Preemptif analjezi, santral ve periferik sensitizasyonu engelleyerek, postoperatif ağrının neden olacağı değişiklikleri önlemek amacıyla taşıyan bir antinosiseptif tedavidir. Bu şekilde ağrılı uyarının sinir sisteminde oluşturduğu yanıtın ve ağrı hafızasının geriletebileceği, hatta ortadan kaldırılabilirliği düşünülmektedir (14,22).

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar ışığında preemptif analjezinin en çok kabul gören tanımlaması; antinosiseptif tedavinin ya operasyon başlamadan önce ya da ağrıya santral sensitizasyon başlamadan önce yapılmasıdır. Yetersiz bir preemptif analjezi insizyon öncesi yapılmış olsa bile yeterli analjezik etkinlik sağlayamayacaktır. Bu nedenle uygulanan yöntemin insizyon öncesi analjeziyi etkin olarak sağladığından emin olunmadan operasyon başlatılmamalıdır (23).

Preemptif analjezinin postoperatif etkinliğinin sağlanmasında inflamatuvar mediatörlerin salınımının durdurulması veya nosiseptif uyarının blokajının doku hasarıyla birlikte postoperatif inflamasyonu da kapsayacak şekilde yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Preemptif analjezi ile santral sensitizasyon engellenemez ise süreç inflamatuvar faza kadar ilerleyecektir. Sekonder inflamatuvar mediatör salınımının durdurulamadığı

nosiseptif blokaj yetersizliğinde, klinik fayda sağlanamadığı ve sadece insizyon ağrısının blokajının geç santral sensitizasyonu durdurmadığı gösterilmiştir (23).

Bu nedenle preemptif analjezi her zaman yeterli olamamaktadır. Şiddetli noksiyus uyarılar cerrahi işlem sonrasında doku hasarına bağlı salınan kimyasal maddeler nedeniyle de oluşabilir ve buna bağlı santral sensitizasyon gelişebilir. Bu yüzden noksiyus uyarıların etkili bir şekilde blokajına cerrahi girişimden önce başlanmalı, perioperatif ve postoperatif dönemde de devam edilmelidir (24).

### 2.8.1. Preemptif Analjezi Uygulamasında Kullanılan Yöntem ve İlaçlar

Preemptif analjezik ilaç uygulamaları tek başına veya kombinasyonlar şeklinde uygulanabilmektedir (23). Bu amaçla kullanılan ilaçlar;

**a) Lokal Anestezikler (Lokal Anestezi):** Lokal anestezikler preemptif analjezik konseptine uygun olarak tüm impulsların aferent blokajına neden olmaktadır. Blok sensitizasyon öncesi oluşmakta ve postoperatif döneme kadar devam etmektedir (14). Postoperatif analjezide, preemptif olarak kullanılan lokal anesteziklere genellikle bir adjuvan ajan ilave edilerek preemptif analjezinin etkin bir yöntem olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (23).

Ayrıca lokal anesteziklerin, insizyon bölgesine infiltrasyonu ile yapılan preemptif analjezi çalışmalarında da postoperatif analjeziye olumlu etkileri olduğu ve ek analjezik ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (23).

**b) Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar:** Analjezik etkilerini hem lokal hem de santral düzeyde göstermekte olup (25) amaç NSAİİ uygulaması ile periferik nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının önlenmesidir (26). NSAİİ'lar farklı derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. NSAİ ilaçların doku hasar bölgesinde ve santral sinir sisteminde PG sentezini inhibe ederek etki gösterdikleri bilinmektedir. PG'ler, araziidonik asitten siklooksijenaz (COX) enziminin de katıldığı bir dizi süreç sonucu sentezlenirler. Enflamasyonu ve postoperatif ağrıları tedavi etmede kullanılan NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe ettiği bilinmektedir. COX'un yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2) iki izoformu mevcuttur. COX-1 normal fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu iken, COX-2 inflamasyon ve ağrı oluşumundan sorumludur. Yani COX-2 inflamasyon, ağrı ve ateş

oluşturan PG'lerin üretiminde rol oynar. COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve hiperaljezi ile ilgili PG'lerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle GİS, böbrekler ve damarlardaki PG oluşumlarını engellemek ve normal fonksiyonların korunmasını sağlamaktır. Terapötik dozlarda kullanıldıklarında NSAİ ilaçların birçoğu hem COX-1 hem COX-2'yi nonspesifik olarak inhibe etmektedirler. Bu nonspesifik inhibisyon sonucunda, başta GİS olmak üzere, renal, hematolojik ve aşırı duyarlılık gibi önemli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (27).

Bu ilaçların tavan etkilerinin olduğu ve uygulanan dozun belli bir düzeyin üzerine çıkarılması durumunda analjezik etki süresi biraz uzasa da, etki gücünde artış görülmemektedir. Tolerans ve solunum depresyonu gibi yan etkilerinin olmaması nedeniyle avantajlıdır. NSAİ ilaçların yan etkileri genellikle COX-1 inhibisyonu ile ortaya çıkarken, antiinflamatuvar ve analjezik etkinlik COX-2 inhibisyonu ile olmaktadır (27).

NSAİ ilaçların primer etkileri periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının önlenmesi ile periferik sensitizasyonu engellemek veya azaltmaktır (22).

#### ▪Asidik NSAİ ilaçlar

Salisilat, arilpropionik asit, arilasetik asit ve oksikamlar bu grupta olup hem antiinflamatuvar hem de analjezik etki gösterirler. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanırlar ve asidik etkinliğe sahiptirler (pKa: 3.5-5.5). Karaciğer, kemik iliği ve dalakta yüksek konsantrasyonlara çıkabilir ve özellikle inflamasyonlu doku, GİS üst kısmı ve böbrek tubulusları gibi asidik ekstraselüler ortamlarda yüksek oranda görülebilirler. Bu dengesiz birikime bağlı olarak o bölgedeki siklooksijenazlar tamamen inhibe olur. Bu özellik nedeniyle, GİS'de ülserasyonlar, kanda trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve böbreklerde su ve potasyum retansiyonu gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır (28).

#### ▪Non- Asidik NSAİ ilaçlar

Sadece analjezik etki gösteren bu grupta; parasetamol, fenazon türevleri, metamizol ve seçici COX inhibitörleri bulunmaktadır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar ve nötral pKa değerlerine sahip olduklarından tüm dokulara eşit miktarda dağılırlar. Bu grupta antiinflamatuvar aktivite, GİS ve renal toksisite gözlenmez (28).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre sekiz gruba ayrılırlar;

1. **Salisilatlar:** Asetil Salisilik Asid, Sodyum Salisilat, Diflunisal
2. **Paraaminofenol Türevleri:** Asetaminofen (antiinflamatuvar etkileri yoktur)
3. **Pirazolon Türevleri:** Aminopirin, Propifenazon, Metamizol Sodyum, Fenil Butazon, Oksifen Butazon
4. **Profenler:** İbuprofen, Naproksen, Fenbufen, Tiaprofenik Asid, Ketoprofen
5. **Fenilasetik Asid Türevleri:** Diklofenak Sodyum, Nabumeton
6. **İndolasetik Asid Türevleri:** İndometazin, Tolmetin, Ketorolak Trometamol, Sulindak, Etodolak
7. **Fenamik Asid Türevleri:** Mefenamik Asid, Flufenamik Asid
8. **Oksikamlar:** Piroksikam, Tenoksikam, Meloksikam, **Lornoksikam** (28).

**NSAİİ'ların Yan Etkileri:** İstenmeyen etkilerin büyük bir bölümü PG sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır.

**Gastrointestinal Yan Etkiler:** Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozada yüzeysel erezyonlar, peptik ülser alevlenmesinden perforasyon ve kanamalara kadar uzanır. Aspirin gibi zayıf asidik ilaçlar hızlı iyonize olduklarından daha fazla hasar getirebilirler. Yaş, sigara, kafein, alkol kullanımı, cinsiyet, steroid kullanımı ile nonsteroidlerin ülser oluşturması arasında ilişkiler olabilir.

**Böbrekler Üzerine Etkiler:** Akut böbrek yetmezliği (ABY), hiperkalemi, interstisyel fibrozis, sıvı elektrolit dengesizliği, periferik ödem, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve nefrotik sendrom sayılabilir. Özellikle yaşlılarda dikkatli kullanılması gerekir.

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:** Hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjina ve sıvı retansiyonu görülebilir.

**Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:** Baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menenjit, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo, nöropati, korneada geçici opasite gelişebilir. Santral sinir sistemine ilişkin yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür. Kulak çınlaması ve işitme kaybı salisilatların yüksek dozunun habercisidir.

**Karaciğer Üzerine Etkileri:** Hepatotoksisite ve hepatit görülebilir. Kronik tedavide özellikle ilk sekiz hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

**Hematolojik Etkiler:** Trombosit sayısının düşmesi ve anemi görülebilir.

**Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:** Aspirin ve benzeri ilaçlar, vazomotor rinit, ödem, ürtiker, bronşial astım ve şoka benzer reaksiyonlara yol açabilir.

**Asit-Baz Dengesi üzerine Etkileri:** Aspirin yüksek dozlarda asidoz ve solunum yetersizliği gelişmesine yol açabilir (29).

**c) Opioidler:** Uygulamalarının nisbeten kolaylığından ve ucuz olmalarından dolayı ağrı tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkileri dikkate alınarak üç grupta sınıflandırılabilir:

▪ **Morfin, Kodein ve Yarı Sentetik Türevler (Opioidler):**

\***Fenantren grubu:** Morfin, kodein, tebain

\***Benzilizokinolon grubu:** Papaverin, noskapin (morfin benzeri etkileri bulunmaz)

▪ **Sentetik Agonistler:** Meperidin, metadon, fentanil, alfentanil, sulfentanil

▪ **Agonist- Antagonist Opioidler (Karma Etkili Opioidler):** Pentazosin, buprenorfin, nalbufin, nalorfin

Opioid reseptörlerinin aktive edilmesi ile, nosiseptif nöronlardan salgılanan asetilkolin ve substans P gibi eksitatör nörotransmitterlerin presinaptik ve postsinaptik yanıtları inhibe edilir. Böylelikle ağrı impulslarının iletimi, spinal kord arka boynuz düzeyinde engellenmiş olmasına karşın, periferik sinir iletimi etkilenmemektedir.

Gruplara özel farklı farmakolojik etkiler oluşturan opioid reseptörleri (mü, kapa, delta) bulunmaktadır. Santral sensitizasyonun, başlangıç, devam ve yeniden başlangıç aşamalarında terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin yan etkileri göz önüne alındığında, uygulama alanında sınırlamalar getirmektedir.

**Tolerans:** Opioidin devamlı kullanılması, opioidin etki gücünü progressif olarak azaltır ve aynı düzeyde analjezi sağlayabilmek için daha yüksek doza gereksinim duyulur. Eğer bir opioide karşı tolerans oluşmuş ise, diğer opioidlere karşı da inkomplet çapraz tolerans görülür (30).

▪ **Tramadol:** Opioid grubunda değerlendirilen Tramadol, opioid reseptörlerine bağlanıp opioid antagonisti Naloksan'la analjezik etkisi kısmen nörtalize edilse de, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez ve bağımlılık gelişme potansiyeli azdır. Analjezik etki gücü, morfinden 10 kat az, oral biyoyararlanımı ise yüksektir (27).

Yan etkileri arasında sıklıkla rastlanan bulantı, kusma dışında önemli bir yan etki bildirilmemekle beraber diğer opioidlerde dikkat edilmesi gereken noktalara tramadol



kullanımı sırasında da dikkat etmek gereklidir. Eğer tramadol ile sedasyon gelişirse naloksan ile tam olarak antagonize edilemeyeceğinden dikkatli olmak gereklidir. Genellikle solunumu deprese etmeyip genellikle hipotansiyon yapabilmekle birlikte nadiren hipertansiyona da neden olabilmektedir. Bu nedenle kan basıncı normal sınırlarda olmayan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (27).

Tramadol ayrıca diare, terleme, ateş ve konfüzyonla ortaya çıkabilen serotenerjik yan etki gösterebilmekte ve serotonin sendromuna neden olabilmektedir. Bu nedenle, seçici serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) veya diğer serotenerjik ilaç kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (31).

Ağrı kontrolünde, 4x100 mg im olarak veya HKA ile iv, sc olarak kullanılabilir. Günlük doz 400 mg'ı aşmayacak şekilde sürekli iv infüzyon veya bolus dozlar şeklinde uygulanabilmektedir (32-36).

**d) N-Metil-D-Aspartat Reseptör Antagonistleri:** Spinal kordda yüksek sayıda NMDA reseptörü varlığı gösterilmiştir. Uyarılma mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve uyarılabilmeleri sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir. Yani; C lifi uyarısı yeterince uzun süre devam ederse ve frekans ve yoğunluğu yeterince yüksek ise, NMDA reseptörleri aktive olur ve bu aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. Bu nedenle NMDA reseptörleri akut ağrıdan çok uzamış inflamatuvar ağrıya etkilidirler. NMDA reseptör antagonistlerinden olan ketamin ve dekstrometorfan opioidlere dirençli nöropatik ve kanser ağrısı tedavisinde kullanılmaktadırlar (30).

### 2.8.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Yöntemler

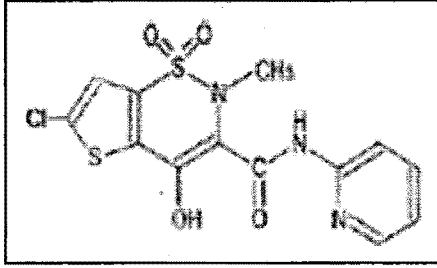
Preemptif analjezi, sadece bir zamanlama özelliği olmayıp uygun ilaç veya ilaçların uygun zamanda, uygun doz ve şekilde, uygun süre ile verilmesi gerekir. Bu amaçla;

- Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi: Ağrı oluşumunun her aşamasına (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimi azaltacağı gibi, başarılı bir analjezide sağlayacaktır.

- Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi: Ameliyatta ağırlı uyarının beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarının ne kadar süreceği gibi faktörler değerlendirilmelidir.

- Hastanın özellikleri:
- Farmakolojik özellikler: Hangi ilacın verileceği, verilif şekli, yarılanma ömrü ve oluşabilecek yan etkiler iyi değeriendirilmelidir (23).

## 2.9. Lornoksikam (Klortenoksikam)



**Şekil 2:** Lornoksikam

Lornoksikam; piroksikam türevidir yeni bir oksikam derivesi olup, farmakolojik açılımı; 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2-H-thieno(2,3e)-1,2-tiazine-3-karboksamid-1,1-dioksit'dir (37,38). Kimyasal yapısı tenoksikama benzemesine rağmen lornoksikamda bir karbon atomu daha fazladır (39). Fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellik göstermesi sebebiyle yağ dokusundaki dağılımı yüksek değildir. Lornoksikam in vitro testlerde tüm COX enzimlerini, NSAİ'ların içinde kullanılabilen en potent ajan olduğunu göstererek inhibe etmiştir. Lornoksikamın ayrıca indüklenmiş nitrik oksit sentetaz (INOS)'ı da inhibe ettiği gösterilmiştir. COX ve INOS üzerinde inhibe edici özelliğinin yanı sıra analjezik etkisiyle ilgili olabilecek proinflamatuvar sitokin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (38).

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan oksikam sınıfının yeni NSAİ ilacı lornoksikamın, oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır ( $T_{1/2}$ : 3-5 saat). Bu tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, lornoksikam siklooksijenaz inhibisyonu aracılığıyla PG sentezini inhibe eder fakat 5-lipoksijenazı inhibe etmez (40,41).

Klinik çalışmalarda lornoksikamın jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavisi edilmesinde, opioid analjeziklerden morfin, meperidin ve tramadol kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Lornoksikam ayrıca

osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında diğer NSAİ ilaçlar kadar etkilidir. Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir ve görülen en yaygın yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Lornoksikam oral yoldan tamamen emilir. 4 mg dozunda alındıktan sonra 2,5 saat içerisinde 270 µg/L pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sağlıklı kişilerde ilaç eliminasyonunun gecikmesiyle ilişkili olarak plazma konsantrasyonlarının oldukça yüksek seviyede olması, lornoksikam metabolizmasının belirli bazı bireylerde bozulabileceğini ortaya koymaktadır (1- 32).

Diğer oksikam üyelerinde olduğu gibi, lornoksikam belirgin düşük dağılım hacmiyle (0,2 L/kg) plazma proteinlerine bağlanır (% 99). Ancak sinovyal sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca yayılır ve karaciğerde etkin olmayan "5'hidroksi-lornoksikam" metabolitine yüksek oranda metabolize olarak, %42 renal ve %51 fekal yolla dışarı atılır. Lornoksikamın plazma yarı ömrü, bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik göstermekle birlikte sağlıklı genç gönüllülerde 3-5 saat gibi nisbeten kısa bir süredir (42).

Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluktan fazla etkilenmezken hepatic fonksiyon bozukluğu olan hastalarda inaktif metabolitlerinin birikimine neden olabilmektedir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir (43).

## 2.10. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA; herhangi bir yoldan verilebilen bir analjeziğin, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilmesi olarak tanımlanabilir. HKA uygulama yolları; intravenöz, intramusküler, subkütan ve epiduraldır. HKA analjezi ve analjezi tekniklerinin araştırılmasında, analjezik gereksinimin değerlendirilmesinde objektif bir yöntemdir. Hastalar tarafından büyük ölçüde kabul görür ve kullanılan ilacın muhtemel yan etki riskini artırmaz. Bu yöntemde esas olan cihazın hasta dışında hiç kimse tarafından kullanılmaması gerektiğidir (19).

Analjezik seçiminde esas olan söz konusu ağrının oluşum mekanizmasının, seçilecek analjezik ile hastada gözlenebilecek olası yararlar ve yan etkilerin dikkate alınmasıdır (44).

### 2.10.1. HKA Cihazının Programlanması

**Yükleme dozu (loading doz):** HKA'ye başlamadan önce doktorun uyguladığı ilk dozdur.

**İsteğe bağlı dozaj (bolus-demand doz):** Hasta, cihaza bağlı bir düğmeye basarak pompayı harekete geçirir. 10-30 sn. içinde önceden programlanan sabit dozda analjezik verilir. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu talep/sunum oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

**Sabit hızlı infüzyon:** Sabit hızla gidecek olan miktar önceden hekim tarafından belirlenir. Bolus dozla birlikte kombine edilebilir.

**Kilitli kalma süresi (lockout time):** Her bolus uygulamadan sonra bir kilitli kalma süresi vardır. Bu sayede önceden belirlenen zaman süresinde ikinci bir doz uygulaması yapılamaz.

HKA akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağırlı girişimlerin tümünde özellikle erişkinlerde kullanılabilirken, hastanın kabul etmemesi, hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizliklerin olması, çocuk ve yaşlı grubundaki hastalarda, belirgin metabolik ve sistemik hastalığı olanlarda, uyku apnesi olanlarda kullanımı kontrendikedir. Yine de bu endikasyon ve kontrendikasyonlar mutlak değildir (19,45).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, klinik prospektif (ileriye dönük), randomize (rastgele), çift kör şeklinde planlandı. Çalışmanın amacı; "Spinal cerrahide preemptif lornoksikamın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak ve varsa tavsiye edilebilir bir protokol oluşturmak" olarak belirlendi. Etik Komite izni (Tarih: 15.11.2006, Sayı:654) alındıktan sonra, preoperatif anestezi değerlendirilmesinde ASA(\*) I-II risk grubundan, 18-65 yaş arası, spinal cerrahi planlanan 50 hastadan, 25'şer kişilik [Grup P: Plasebo, (n=25), Grup L: Lornoksikam (n=25)] iki grup oluşturulması planlandı.

**\*: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması:**

**ASA I:** Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında sorunu olmayan sağlıklı bir kişi,

**ASA II:** Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi,

**ASA III:** Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi,

**ASA IV:** Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi,

**ASA V:** Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi,

**ASA VI:** Beyin ölümü gelişmiş, organ alınmaya uygun hastalar,

**E:** Acil cerrahi girişim gerektiren hastalar ASA sınıflamasının yanında E olarak belirtilir.

Ameliyat öncesi preoperatif anestezi değerlendirmesi çalışma ilacından habersiz olarak aynı çalışmacı tarafından poliklinik veya servis koşullarında yapıldı. Gerekli anamnez, fizik muayene ve tetkikleri değerlendirilen, çalışma dışı kriterleri (\*\*) ekarte edilen ve yeterli kooperasyon kurulabilen, HKA cihazını kullanabilecek hastaların

bilgilendirmeleri yapılarak, çalışma için yazılı ve sözlü onamları alındı. Hastalara anestezi öncesinde analjezi için kullanılacak teknik, ağrı değerlendirme skorlaması olan sayısal ağrı skalası NRS (numeric rating scale = sayısal skala) ile ağrılarını 0-10 arasında (0= hiç ağrı yok, 10= olabilecek en şiddetli ağrı) nasıl ifade edecekleri öğretildi. HKA cihazı (Akut Pain Manager-APM, Abbott) hastalara tanıtılarak, ağrıları olduğunda cihazın butonuna basmaları gerektiği, butona basmadıkları sürece ağrı kesici ilaç alamayacakları ve bir saat içinde birden fazla ilaç talepleri durumunda emniyet amacıyla makinenin ilaç vermesinin engellenmiş olduğu anlatıldı. Hastalar HKA cihazından alabilecek oldukları ilacın (Tramadol) etkileri ve olası yan etkileri açısından aydınlatıldı. HKA cihazından ilaç almalarına rağmen NRS değerleri 3 ve üzerinde olan hastaların ağrılarının, ek ağrı kesici ilaç olan, Metamizol (1000 mg im) ile tedavi edileceği ve yeterli konforun be şekilde sağlanacağı anlatıldı.

Hastalar ameliyat öncesi 8 saat aç bırakılarak operasyondan 30-45 dakika (dk) öncesinde premedikasyon amacıyla 2-3 mg midazolam im uygulandı.

**\*\* : Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri;**

- ASA III ve yukarısı risk grubu,
- İntraoperatif komplikasyon gelişimi,
- Bilinen NSAİ ilaç aşırı duyarlılık,
- Çalışmadan önceki 6 aylık süre içinde gastrik ülser teşhisi,
- Çalışma ölçümlerini bozabilecek dahili hastalık,
- Pıhtılaşma bozukluğu ve kanama diyatezi,
- Anormal bazal laboratuvar değerleri,
- Karaciğer enzim yüksekliği,
- Lornoksikam ve tramadol ile etkileşen ilaç kullanımı,
- Alkol veya ilaç bağımlılığı,
- Çok zayıf (BMI'in 20' nin altında) veya çok şişman (BMI 25'in üzerinde) vücut kitle indeksi,
- Hamilelik,
- Operasyon süresinin 120 dk'dan uzun sürmesi.

Ameliyat odasına alınan hastalara EKG, puls oksimetre ve noninvaziv arter basıncı ile standart monitorizasyon (Drager Cicero, PM 8014, Lubek, Germany) yapıldı. Tüm hastalara standart dengeli anestezi uygulandı. İndüksiyonda, 5-7 mg/kg tiyopental sodyum

ve 1 µ/kg fentanil ile indüksiyon yapıldıktan sonra endotrakeal entübasyon için 0,1 mg/kg vekuronyum kullanıldı. Volüm kontrollü mekanik ventilasyonla (Drager Cicero, PM 8014, Lubek, Germany) anestezi sürdürüldü. Anestezinin devamı için 1 MAK (minimum alveoler konsantrasyon) desfluran ve %50 N<sub>2</sub>O ve %50 O<sub>2</sub> karışımı kullanıldı.

Cerrahi insizyon yapılmadan önce kur'a yöntemi ile belirlenen Grup P'ye, plasebo (100 ml izotonik salin), Grup L'ye 8 mg Lornoksikam (iv) uygulandı. İlaçlar 100 ml salin içinde 30 dakikada perfüzör ile verildi. Cerrahi tamamlandıktan sonra genel anestezi sonlandırıldı ve solunum parametreleri yeterli düzeye gelen hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına alındılar. Derlenme odasında, tüm hastalar monitörize edilerek, postoperatif analjezi amacıyla HKA uygulaması başlatıldı.

#### **HKA Protokolü:**

Veriliş şekli : Sadece bolus

Konsantrasyon : 2mg/ml tramadol

Devamlı infüzyon: Yok

Bolus : 20 mg (10 ml)

Kilit süresi : 60 dakika

Dört saatlik limit : Yok

Uygulama süresi : 24 saat olacak şekilde belirlendi.

Operasyon sonrası derlenme ünitesinde Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üzerinde olan hastaların ekstübasyon sonrası başlangıç düzeyi (baseline) ağrı seviyeleri NRS ile değerlendirildi. Çalışma ilacından habersiz aynı çalışmacı tarafından ameliyat sonrası dönemde 2nci, 4üncü, 6nci, 12nci ve 24üncü saatlerde, NRS ile birlikte kan basıncı (sistolik ve diyastolik), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı izlendi ve kaydedildi. Ayrıca HKA cihazından toplam kaç kez ilaç talep ettikleri ve cihazdan tüketilen toplam tramadol miktarı (mg) ile ek analjezik ihtiyacı ayrı ayrı değerlendirildi ve kaydedildi. HKA cihazı ile ilaç almalarına rağmen NRS 3 ve üzerinde olan hastalara Metamizol 1000 mg im yapıldı.

Aldrete Derlenme Skoru hastaların 5 ana parametredeki durumlarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan bir anestezi sonrası yoğun bakım çıkış skorlama sistemidir. Dokuz ve üzerindeki skor değeri güvenilir çıkış durumunu ifade eder.

**Aldrete Derlenme Skoru:**

<b>Renk</b>	<b>Puan Değer</b>
Pembe	2
Solukluk veya koyuluk	1
Siyanotik	0
<b>Solunum</b>	
Derin nefes alabiliyor ve öksürebiliyor	2
Yüzeysel fakat yeterli değişim	1
Apne veya tıkanıklık	0
<b>Dolaşım</b>	
Kan basıncı normalin % 20'si içinde	2
Kan basıncı normalin % 20-50'si içinde	1
Kan basıncı normalden > % 50 değişiyor	0
<b>Şuur</b>	
Uyanık, alert ve oryante	2
Uyandırılabilir fakat hızla uyuyakalıyor	1
Tepkisiz	0
<b>Aktivite</b>	
Tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor	2
İki ekstremitelerini hareket ettiriyor	1
Hareket yok	0

Ağrı skoru <3 olan ve derlenme kriterleri Modifiye Aldrete Derlenme Skoruna göre 9 ve üzerinde olan hastaların servise gönderilmesine izin verildi ve 24.üncü saate kadar ki takipler başlatıldı.

İlacın uygulandığı 24 saat boyunca bulantı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, gastrointestinal sistem (GİS) irritasyon belirtileri (mide ağrısı, yanma), kanama bozukluğu, idrar inkontinansı, distansiyon, solunum sistemi şikayetleri gibi yan etkiler kaydedildi. Ayrıca hastalar ilacın uygulandığı damar trasesi üzerinde kızarıklık, yanma, kaşıntı, allerjik reaksiyonlar gibi diğer yan etkiler açısından da sorgulandı.

Sistolik arter basıncı  $\leq 90$  mmHg veya bazal sistolik arter basıncının %20'sinin altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edilerek, 500 ml iv kristaloid sıvı hızlı verilerek tedavi edildi. Şiddetli bulantı-kusma 10 mg Metoklopramid HCL (Metpamid ampul, Sifar) ile tedavi edildi. GİS irritasyon belirtisi olan hastalara Pantoprazol sodyum (Pantpas 40 mg, Bayer) iv olarak uygulandı. Hastalarda ortaya çıkabilecek idrar inkontinansı göstergesi glob vezikale bulgusu ( hastanın 4 saatten uzun süre idrar çıkaramaması) durumunda hastaya idrar sondası takılarak izlendi. Bradikardi hastaların kalp atım hızının 60 atım/dk altında olması olarak tanımlandı ve 0,50 mg Atropin sülfat ile tedavi edildi.



Ameliyat öncesi anestezi vizitinde ve çalışma sonlandıktan sonra (24üncü saat) hastaların; trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), INR (International Normalization Ratio), serum glutamat-okzaloasetat transaminaz (SGOT), serum glutamat-piruvat transaminaz (SGPT), kan üresi azotu (BUN), kreatinin ölçümleri yapıldı.

#### **Çalışmanın İstatistiksel Analizinde:**

Veriler bilgisayar ortamında değerlendirildi. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

İki grubun (Lornoksikam ve kontrol grubu) ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda *student t testi*, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında *ki- kare testi* kullanıldı.

Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Tekrarlı Ölçümlerde *Varyans Analizi* (post hoc olarak *Paired t testi*), normal dağılıma uymayanlarda Friedman testi (post hoc olarak Wilcoxon testi) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır. Anlamlılık düzeyi çoklu karşılaştırmalarda (post hoc) ise " $p < 0.05 / \text{karşılaştırma sayısı}$ " olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Her iki grupta da preemptif analjezi uygulamaları ve postoperatif dönem iv HKA altında hasta değerlendirmeleri başarıyla gerçekleştirildi ve hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı.

### Demografik veriler:

Yaş, cinsiyet ve ASA açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri

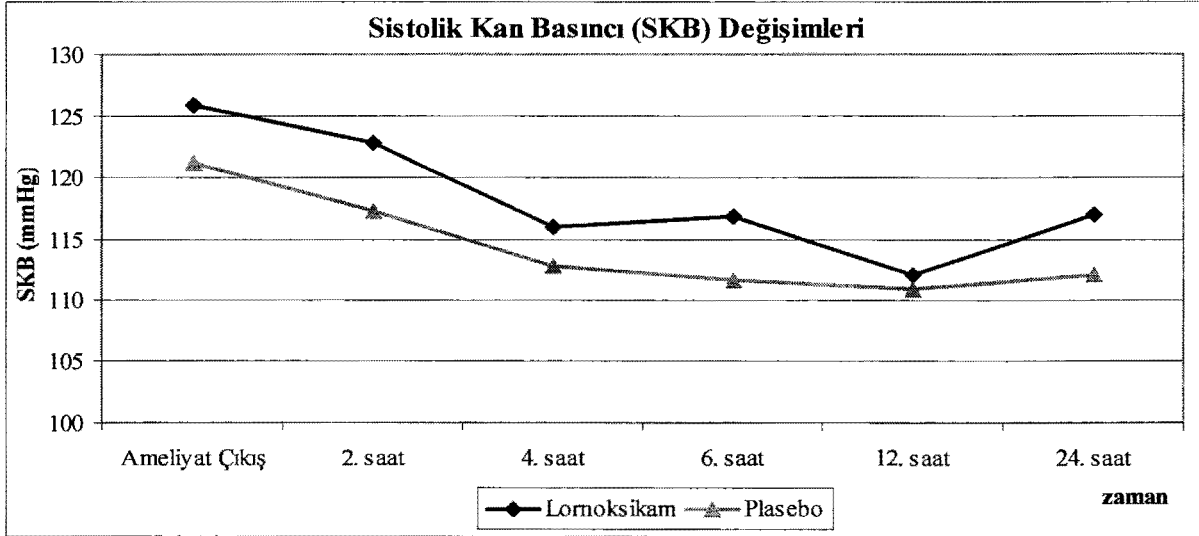
	Grup L n=25	Grup P n=25	p
Yaş (yıl)	47,16 ± 8,45	46,80 ± 7,38	0,873
Cinsiyet (K/E)	10/15	10/15	1,000
Operasyon süresi (dk)	108,40 ± 28,49	104,20 ± 24,48	0,579
ASA I	16 (%64)	18 (%72)	
ASA II	9 (%36)	7 (%28)	0,762

( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

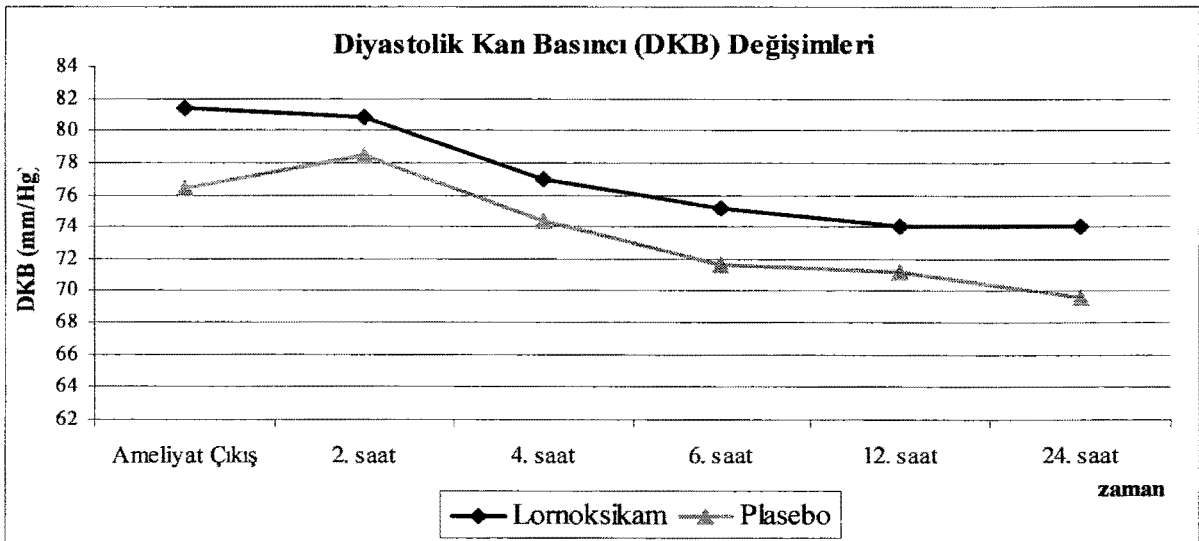
### Hemodinamik Veriler:

Operasyon sonrası 24 saatlik takip döneminde gruplararası sistolik ve diastolik kan basıncı değişimleri **Şekil 3.** ve **Şekil 4'**te gösterildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından Grup L ve Grup P arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p> 0,05$ ).

Grup içi sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).



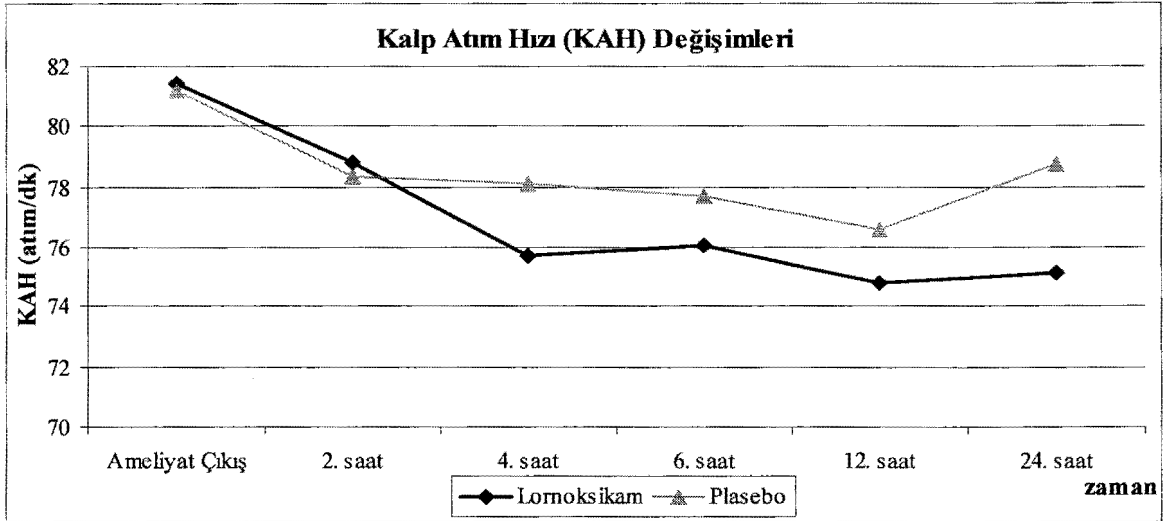
**Şekil 3:** Ameliyat sonrası sistolik kan basıncı değişimleri  
( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)



**Şekil 4:** Diyastolik kan basıncı değişimleri  
( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

Grupların kalp atım hızı (KAH) değişiklikleri **Şekil 5**'te gösterildi. KAH değerlerinin değişimi incelendiğinde; postoperatif 24. saatteki kalp atım hızı lornoksikam grubunda plaseboya göre daha düşük bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Diğer dönemlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Grup içi KAH değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

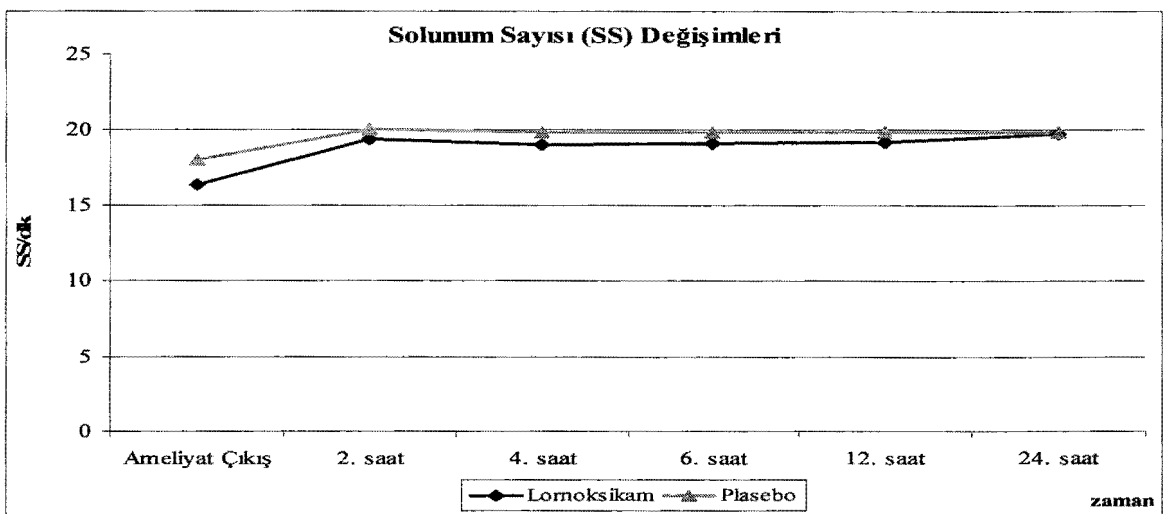


**Şekil 5:** Kalp atım hızı değişimleri  
( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

#### Solunum Sayısı (SS):

Grupların SS değişimleri Şekil 6'da gösterildi. SS değerlerinin değişimi incelendiğinde lornoksikam grubundaki hastaların solunum sayıları, plasebo grubuna göre her dönemde daha düşük olarak seyretti. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ) ve fizyolojik sınırlardaydı.

Grup içi solunum sayısı değişimlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

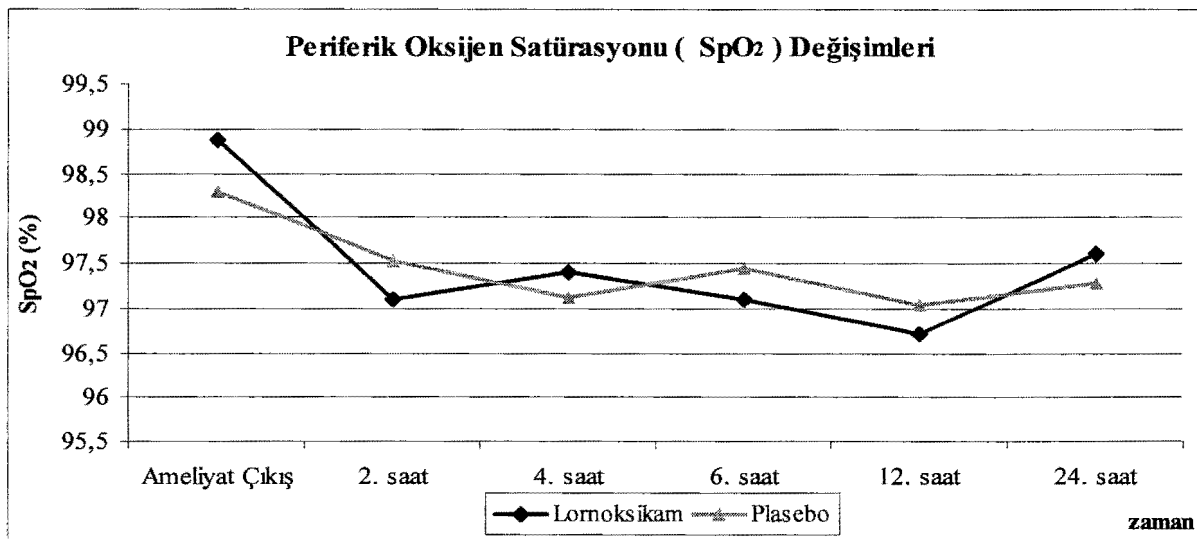


**Şekil 6:** Solunum sayısı değişimleri  
( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

### Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO<sub>2</sub>):

Grupların SpO<sub>2</sub> değerlerinin değişimi Şekil 7’de gösterildi. Postoperatif 24 saatlik dönem boyunca gruplar arasında ve grup içinde periferik oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup içi periferik oksijen saturasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 7: Hastaların periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değişimleri  
( $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

### Hastaların Ameliyat Sonrası Ağrı Değerlendirmesi:

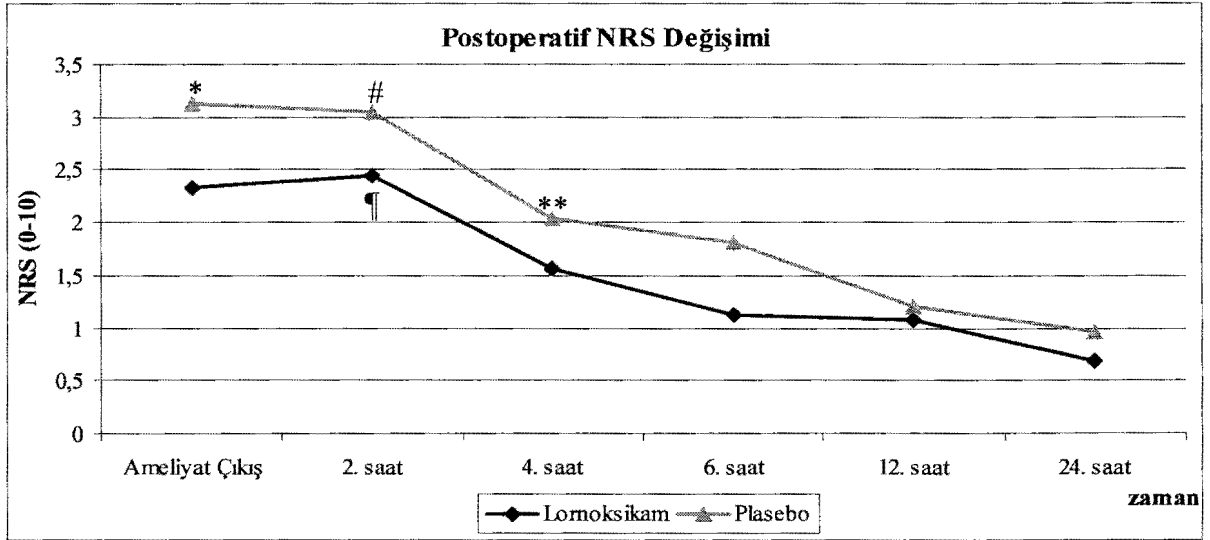
Grupların çalışma süresince postoperatif dönemde ağrı durumları NRS ile değerlendirildi ve grupların çalışma boyunca izlenen NRS değişimleri Şekil 8’de gösterildi.

Gruplar arasında NRS değerleri karşılaştırıldığında; tüm dönemlerdeki NRS değeri lornoksikam grubunda plasebo grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

NRS değerlerinin grup içi değişimleri incelendiğinde; plasebo grubunda ameliyat çıkış NRS değeri 12nci ve 24üncü saatlerdeki NRS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p=0,001$ ), ameliyat sonrası 2nci saatteki NRS değeri 4üncü, 6ncı, 12nci ve 24üncü saatteki NRS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), yine ameliyat sonrası

4üncü saatteki NRS değeri 12nci ve 24üncü saatteki NRS değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ).

Lornoksikam grubunun grup içi NRS değerlerinin değişimi incelendiğinde; ameliyat sonrası 2nci saatteki NRS değeri 4üncü, 6ncı ve 24üncü saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,0025$ ).



### Şekil 8: Dönemsel NRS değişimleri

(NRS: numeric rating scale = sayısal skala,  $p<0,05$  anlamlılık sınırı)

\*: Plasebo grubunda ameliyat çıkış NRS değeri 12nci ve 24üncü saatlerdeki NRS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p=0,001$ )

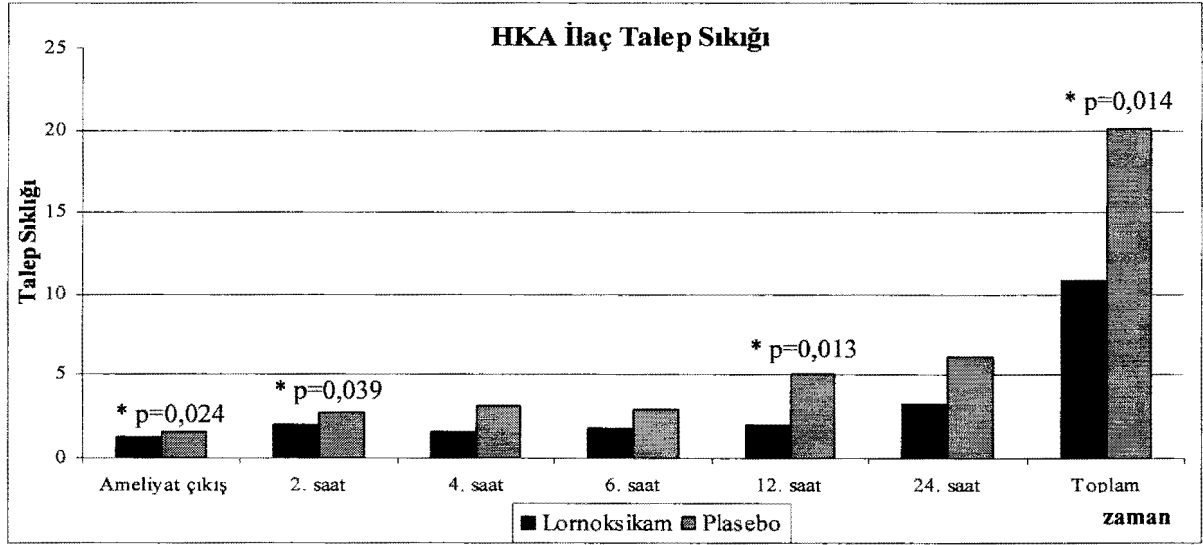
#: Plasebo grubunda ameliyat sonrası 2nci saatteki NRS değeri 4üncü, 6ncı, 12nci ve 24üncü saatteki NRS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ )

\*\* : Plasebo grubunda ameliyat sonrası 4üncü saatteki NRS değeri 12nci ve 24üncü saatteki NRS değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ )

¶: Lornoksikam grubunda ameliyat sonrası 2nci saatteki NRS değeri 4üncü, 6ncı ve 24üncü saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ )

### Hasta Kontrollü Analjezi (HKA):

Ameliyat sonrası hastaların iv-HKA cihazından ilaç talep sıklıkları **Şekil 9**'da gösterildi. Lornoksikam grubundaki hastaların ilaç talep miktarları plasebo grubuna göre tüm takip dönemlerinde düşük olup ameliyat çıkışı, 2nci ve 12nci saatlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırasıyla  $p=0,024$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,013$ ).

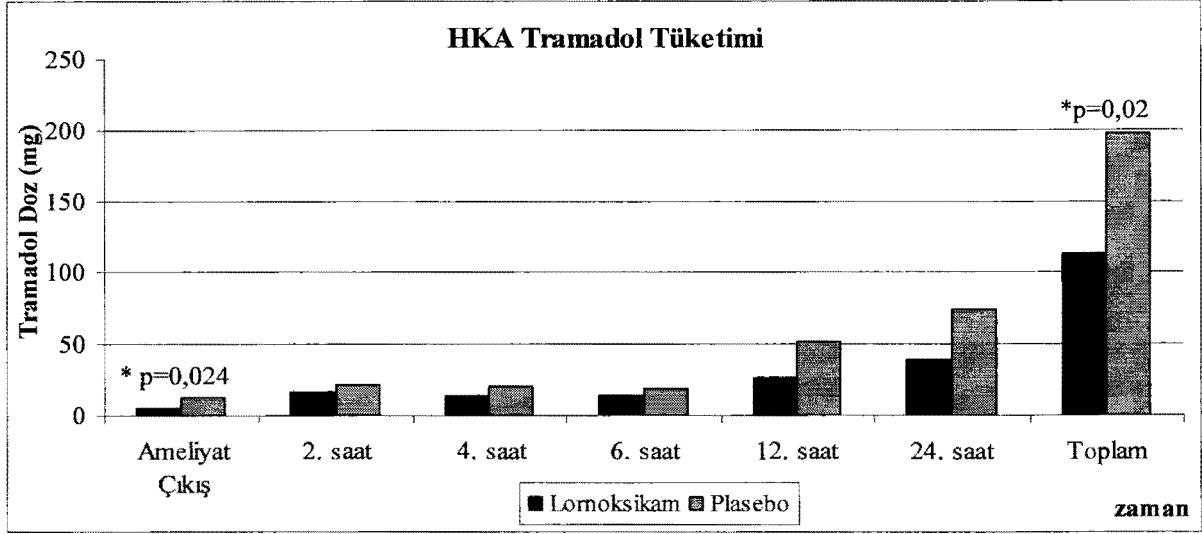


**Şekil 9:** Hastaların HKA ilaç talep sıklığı  
( $p<0,016$  anlamlılık sınırı)

\*: Lornoksikam grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Çalışma süresince 24 saatlik HKA'dan toplam ilaç talep sıklıklarına bakıldığında lornoksikam verilen hasta grubu plasebo verilen hasta grubuna göre daha anlamlı şekilde az ilaç talebinde bulundu ( $p=0,014$ ).

Hastaların tramadol tüketimleri **Şekil 10**'da gösterilmektedir. Lornoksikam grubunda ameliyattan çıkış dönemindeki ilaç tüketimi ile ameliyat sonrası 24 saatlik dönemde toplam tüketilen tramadol miktarı plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p=0,02$ ).



**Şekil 10:** HKA'dan tüketilen tramadol miktarları

(HKA: Hasta kontrollü analjezi,  $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

\*: Lornoksikam grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

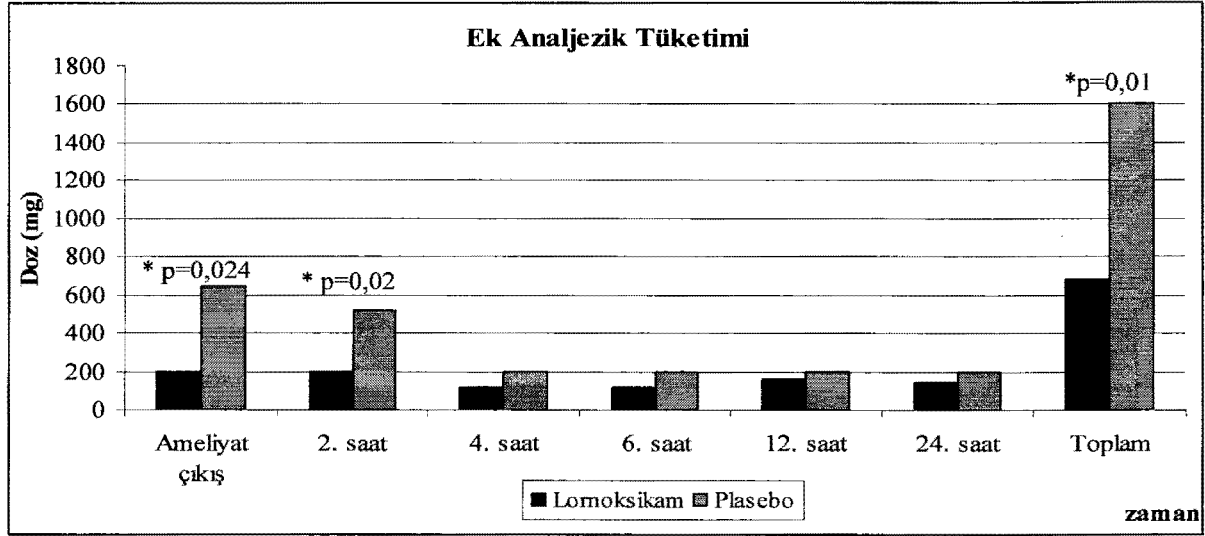
#### **Ek Analjezik Tüketimi:**

Hastaların ek analjezik tüketimi Şekil 11'de gösterildi. Çalışma süresince hastaların ilaç talebi karşılanmasına rağmen ağrı değerlendirmesinde NRS değerlerinin 3 ve üzerinde olması durumunda gruplara ek Metamizol 1000 mg im. yolla uygulandı. Ameliyat sonrası 24 saatlik tüm takip dönemlerinde lornoksikam grubunda, plasebo grubuna göre daha az ek analjezik ihtiyacı olduğu görüldü. Bu özellikle ameliyat çıkışı ve 2nci saatlerde istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,024$ ,  $p=0,02$ ).

24 saatlik toplam ek analjezik tüketiminde de aynı şekilde lornoksikam grubunda anlamlı düşüklük bulundu ( $p=0,01$ ).

Uygulanan ek analjezik dozlarının grup içi değişikliklerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).





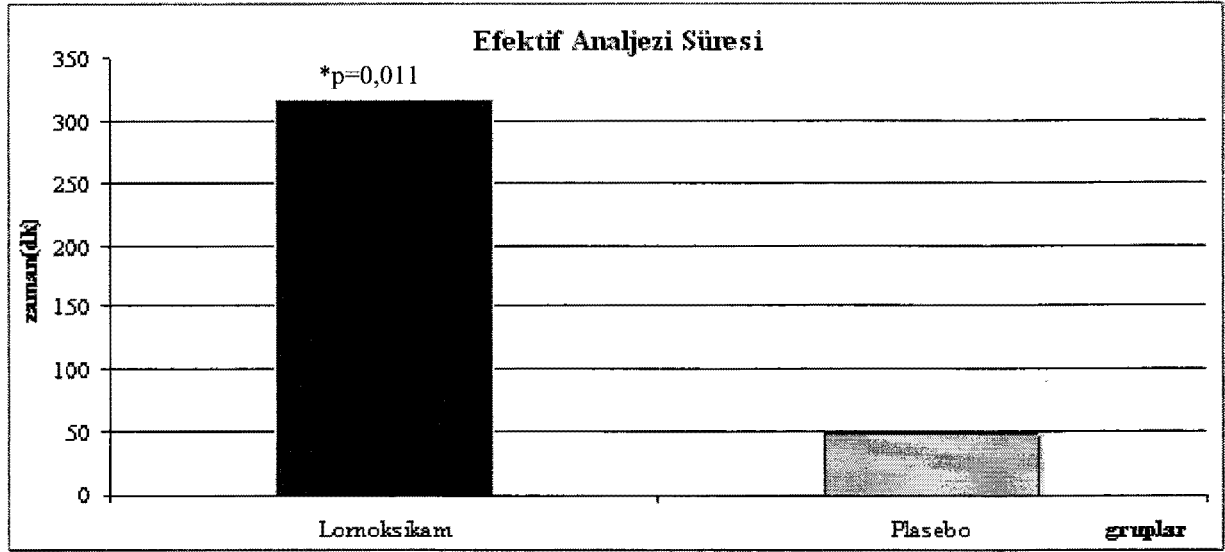
**Şekil 11:** Hastaların dönemsel ek analjezik (metamizol) tüketimi

( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

\*: Lornoksikam ve plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

#### **Efektif Analjezi Süresi:**

Her iki gruptaki hastaların ilk analjezik talebinde bulunduğu süre “efektif analjezi süresi” olarak kabul edilerek **Şekil 12**'de gösterildi. Lornoksikam grubunda efektif analjezi süresi  $316,2 \pm 50,07$  dk, plasebo grubunda ise  $53,6 \pm 57,94$  dk olarak bulunmuştur ( $p=0,011$ ). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arası efektif analjezi süreleri lornoksikam grubunda plasebo grubuna göre daha erken olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi.



**Şekil 12:** Efektif analjezi süresi

( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

\*: Lornoksikam ve plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlam fark vardır.

#### Laboratuvar Parametreleri:

Grupların operasyon öncesi ve sonrası dönemde laboratuvar değerlerinin değişimi **Tablo 2**'de gösterildi. Laboratuvar parametreleri açısından grup içi ve gruplararası yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 2:** Grupların çalışma öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

	Grup L			Grup P		
	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p	Operasyon öncesi	Operasyon Sonrası	p
SGOT (U/ml)	25,26±7,38	24,94±10,89	0,71	24,31±7,68	24,94±7,09	0,60
SGPT (U/ml)	25,88±8,09	22,94±8,25	0,15	22,94±10,61	23,25±9,82	0,76
BUN (mg/dl)	14,94±4,35	13,56±4,35	0,16	13,56±3,75	12,19±3,76	0,06
Cr (mg/dl)	0,76±0,15	0,73±0,12	0,45	0,72±0,16	0,73±0,14	0,54
PT (sn)	13,56±0,73	13,48±0,52	0,40	13,34±0,69	13,31±0,56	0,41
PTT (sn)	27,22±2,73	28,45±3,60	0,10	28,64±3,64	28,71±2,98	0,71
INR	1,04±0,07	1,08±0,11	0,23	1,03±0,06	1,03±0,03	1,00
Plt (/mm <sup>3</sup> )	296500±96633	303810±81479	0,68	265310±35315	276380±37431	0,12

(SGOT: serum glutamat-okzaloasetat transaminaz, SGPT: serum glutamat-piruvat transaminaz, BUN: kan üresi azotu, Cr: kreatinin, PT: protrombin zamanı, PTT: parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International Normalization Ratio, Plt: trombosit sayısı,  $p < 0,05$  anlamlılık sınırı)

### Yan Etkiler:

Hastalarda postoperatif 24 saatlik dönem içindeki görülen yan etkiler **Tablo 3**'te gösterildi. Lornoksikam grubunda plasebo grubuna göre bulantı ve kusma daha fazla gözlemlendi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

Lornoksikam grubundan bir (%4) hastada hipotansiyon, plasebo grubunda bir (%4) hastada idrar retansiyonu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hiç bir hastada GİS irritasyonu ve bradikardi görülmedi.

**Tablo 3:** Yan etki görülen hasta sayıları ve yüzde insidansları

Yan etkiler	Grup L (n=25)	Grup P (n=25)	P
<b>Bulantı (%)</b>	6 (%24)	4 (%16)	0,48
<b>Kusma (%)</b>	3 (%12)	2 (%8)	0,63
<b>GİS irritasyonu(%)</b>	0	0	
<b>Hipotansiyon (%)</b>	0	1 (%4)	
<b>İdrar Retansiyonu (%)</b>	0	1	
<b>Bradikardi (%)</b>	0	0	

(GİS: gastrointestinal sistem,  $p>0,05$  anlamlılık sınırı)

## 5. TARTIŞMA

Ameliyat sonrası ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin anlaşılmasından sonra postopertaif analjezi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuştur. Tüm bu gelişmelere rağmen hala birçok hasta ameliyat sonrası dönemde şiddetli ağrıdan yakınmaktadır. Yapılan araştırmalarda hastaların % 30-40'ı yetersiz ağrı tedavisi nedeniyle ameliyat sonrası sıkıntılı günler geçirmekte ve ileride ciddi sorunlara neden olacak deneyimler kazanmaktadır (47). Bu nedenle ameliyat sonrası analjezi yönetimi son derecede öneme sahip olup etkin bir ağrı tedavisinin mortalite ve morbidite üzerindeki önemi bilinmektedir. Bu yöntemlerden preemtif analjezinin esası; ağrılı uyaran oluşmadan önce analjezinin sağlanması, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan değişikliklerin önlenmesi ve böylece ameliyat sonrası analjezik gereksiniminin azaltılması temeline dayanmaktadır. Preemtif analjezi uygulamasının zamanlaması konusunda birçok fikir öne sürülmekte ise de son yıllarda kabul gören görüş ağrılı uyaran başlamadan yeterli analjezi düzeyinin sağlanması gereği şeklindedir (23).

Preemtif analjezik etkinliğin oluşumunda veya engellenmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Preemtif analjezi; cerrahinin şekli ve süresi, zedelenen dokunun büyüklüğü ve tipi, kullanılan ajanın yapısı, kullanım metodu ve uygulama zamanı, intraoperatif kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi, aferent nöronal blokajın oluşumu ve santral sensitizasyonun oluşum zamanının bireyin psikolojik, fizyolojik ve emosyonel durumu ile etkileşimidir (48).

Cerrahi alandaki doku hasarı çeşitli mediatör salınımlarına neden olarak sessiz durumdaki nosiseptörleri aktive eder ve ağrı eşiğini düşürerek periferik sensitizasyona neden olur. Beyin ve spinal sahadaki nöronların nosiseptif uyarılara sürekli maruz kalmasıyla da santral sensitizasyon oluşur. Santral ve periferik sensitizasyon hem cerrahi alan hem de çevre sağlam dokudaki azalan ağrı eşiğine yanıt olarak postoperatif dönemde

ağrıya katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle preemptif analjezi ile postoperatif ağrının gelişimi önlemeye çalışılır (49).

Biz de çalışmamızda; spinal cerrahide preemptif olarak iv lornoksikam kullanımının postoperatif 24 saatlik dönemde analjezik tüketimini azalttığını, efektif analjezi süresi(etkili analjezi süresi)'ni uzattığını, ek analjezik tüketiminin daha az olduğunu bulduk.

Ameliyat sonrası dönemde analjezi sağlamada seçilen anestezi ajan ve yöntem kadar, kullanılacak analjezik ilacın uygulama zamanı da önemlidir (50).

Moiniche ve arkadaşları, 3761 hastayı içeren çok merkezli meta analizde; NSAİ ilaçları, intravenöz opioidleri, parenteral NMDA reseptör antagonistlerini, epidural analjezi ( tek doz veya sürekli) ve periferik lokal anesteziikleri farklı cerrahi prosedürlerde kullanan çalışmaları incelemişler. NSAİİ'lerin preemptif ve postinsizyonel olarak kullanımı karşılaştırıldığında, analjezik etkinlik açısından bir fark olmadığını bulmuşlardır (50).

Bunun aksine NSAİİ'lerin preemptif analjezik etkinliğinin olduğunu gösteren güncel çalışmalar da bulunmaktadır. Akın ve arkadaşları, total kalça protezi uygulanacak hastalara preoperatif (preemptif) ve postoperatif dönemlerde 20 mg. piroksikamı im olarak uygulamışlar, preemptif olarak uygulanan grupta diğer gruba göre ek analjezik ilaç tüketiminin belirgin olarak az bulmuşlardır (51). Ayrıca Reuben ve arkadaşları, artroskopik diz cerrahisinde 50 mg. rofekoksibin preemptif analjezik etkinliğini araştırmışlar ve hastalarda preoperatif ve postoperatif kullanılan rofekoksibin preoperatif grupta postoperatif analjezi süresini uzattığını, postoperatif 24 saatlik sürede ağrı skorunu ve opioid kullanımını azalttığını göstermişlerdir (49).

Trampitsch ve arkadaşları, jinekolojik operasyon planlanan hastalarda 8 mg. lornoksikamı operasyon öncesi ve bitiminde uygulayarak postoperatif 24 saatlik dönemde lornoksikamın analjezik etkinliğini araştırmışlardır (52). Preemptif grupta postoperatif analjezi kalitesinin arttığını ve opioid tüketiminin azaldığını bulmuşlar. Karaaslan ve arkadaşları, total abdominal histerektomi planlanan hastalara 200 mg selekoksibi preoperatif ve postoperatif verip plaseboyla karşılaştırmışlar ve selekoksibin preemptif kullanıldığı grupta 24 saatlik VAS değerlerinin ve postoperatif toplam opioid tüketiminin, plaseboya oranla daha düşük olduğunu bulmuşlardır (53).

Ong ve arkadaşları, postoperatif akut ağrı tedavisinde preemptif analjezinin etkinliğini inceledikleri 3261 hasta içeren bir meta analizde, NSAİ ilaçların preemptif

uygulamalarının total analjezik tüketimini azalttığı ve etkin analjezik süresini uzattığı bulunurken, postoperatif dönemde VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (54).

Bu çalışmaların sonucunda preemptif analjezi uygulaması cerrahinin uygulandığı bölgeden bağımsız olarak daha başarılı ağrı sağaltımı sağladığı görülmüştür. Bu sonuçları dikkate alarak bizde çalışma metodumuzu preemptif analjeziye dayalı şekilde oluşturduk ve sonuçları 24 saat süresince takip ettik.

Majör ve minör cerrahi sonrası akut ağrılı hastalarda etkin analjezi sağlamak için genellikle opioidler kullanılmaktadır. Opioidlerin etkin analjezi sağlayabilmeleri için yüksek dozlara ihtiyaç duyulmasına bağlı olarak ve olası yan etkilerinden dolayı alternatif analjezi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. King JS laminektomi ve diskektomi uygulanan hastalarda steroid (dexamethazone) kullanımının postoperatif dönemde daha az opioid kullanımına neden olduğunu bulmuştur (55). Nikoda V ve arkadaşları, erken postoperatif dönemde analjezik ve antiinflamatuvar özelliği olan lornoksikam (24 mg. gün) kullanımı ile postoperatif dönemde hastaların %35'inde opioid ihtiyacını ve promedol (steroid) kullanımının %25-50 oranında azalttığını göstermişler(56). Ayrıca, Skjodt ve arkadaşları, lornoksikamın inflamasyonun rol oynadığı osteoporoz, romatoid artrit gibi kronik ağrıların tedavisinde başarıyla kullanılmasının, antiinflamatuvar etkinliğinin analjezik özelliği kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (57). Biz de; bu çalışmaların sonucunda analjezik özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikleri de bulunan lornoksikamı spinal cerrahi geçiren hastalarda hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkileri nedeniyle tercih ettik.

Lornoksikam (chlorotenoxicam); potent antiinflamatuvar ve analjezik etkiye sahip, oksikam grubunun 3-5 saat gibi nispeten kısa yarılanma ömrüne sahip bir üyesidir (58). Lornoksikamın orta ve majör cerrahi sonrası ağrıda analjezik etkinliğini ortaya koymayı amaçlayan, plasebo, diğer NSAİ ilaçlar ve opioidler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. W. İlias ve arkadaşları, abdominal histerektomi yapılan hastalara lornoksikamın farklı dozları (4 mg. ve 8 mg.), tramadol 50 mg ve plasebo ile karşılaştırılmalı bir çalışmada lornoksikamın postoperatif etkinlik ve tolerabilitesini karşılaştırmışlar. Lornoksikamın doza bağlı etkisinin arttığını, 8 miligramlık dozun 4 mg'dan daha fazla, 50 mg tramadol kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiğini bulmuşlardır (59).

Zencirci ve arkadaşları, laminektomi uygulanan hastalara preemptif (8 mg, iv) lornoksikam verilmesinin postoperatif HKA ile verilen tramadol tüketimi üzerine olan etkisini araştırmış ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir (60). Bizim çalışmamızda da 8 mg. lornoksikam dozunun kullanımını tercih ettik ve postoperatif analjezide 8 mg lornoksikamın, plasebo grubuna göre daha anlamlı analjezik etkinlik sağladığını bulduk.

Postoperatif analjezi değerlendirilmesinde kullanılan kriterlerden birisi de “etkili analjezik zamanı”dır. Reuben ve arkadaşları, artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalara PO 50 mg rofekoksibi preemptif ve postoperatif dönemde vermiş, plaseboya göre preemptif lornoksikam grubunda diğer gruplara göre etkili analjezik zamanı ( $803 \pm 536$  dk) daha uzun olarak bulmuşlardır (49). O’hanlon ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada meme biyopsisi yapılacak hastalara iv 20 mg tenoksikamı preoperatif 30 dk önce vermişler ve etkili analjezik zamanını  $87,5 \pm 32,5$  dk olarak tespit etmişler (48). Yapılan her iki çalışmada elde edilen ilk analjezik gereksinim zamanı birbirinden çok farklı gibi görünse de bu süreler ilaçların yarılanma ömürleri ile koreledir (25). Lornoksikamın analjezik etki süresi ile yapılan çalışmalarda ise; Kılıçoğlu ve arkadaşları, açık kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalara preemptif 8 mg lornoksikam uygulamış ve etkili analjezik zamanını  $78 \pm 62,66$  dk olarak bulmuşlar (61). Bizim çalışmamızda 8 mg. lornoksikam verilen grupta etkili analjezik zamanı  $312,2 \pm 50,07$  dk olarak bulundu ve bu sonuç diğer çalışmalar gibi lornoksikamın yarılanma ömrüne yakın olarak tespit edildi.

Postoperatif ağrı şiddetini sorgulamada VAS ile birlikte HKA uygulaması objektif bir metod olarak önerilmektedir (51). Biz de çalışmamızda HKA yöntemiyle iv tramadol uyguladık. Aubrun ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada postoperatif dönemde VAS (0-100 mm) ölçümleri ile iv morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve sonuçta VAS skorları ile morfin tüketimi arasında doğrusal bir ilişki olmadığını bulmuşlar (62). Başka bir çalışmada; Thompson ve arkadaşları, abdominal histerektomi yapılan hastalara preemptif olarak 15 mg meloksikamı rektal yolla uygulayarak postoperatif ağrı skorlarını VAS (0-100 mm) ile değerlendirmişler ve VAS değerlerinde belirgin azalmaya karşın HKA metoduyla iv morfin tüketiminde azalma saptamamışlar ve VAS değerleri ile morfin tüketiminin paralel olmadığı sonucuna varmışlardır (63). Bu çalışmalar ışığında bizim çalışmamızda da; hasta uyumunu kolaylaştırdığı için NRS (0-10 puan) ölçüm yöntemini tercih ettik. Çalışmamızda hastaların NRS değerlerine bakıldığında gruplar arasında

anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü. Preemptif lornoksikamın spinal cerrahi sonrası ağrı sağaltımında HKA ilaç tüketimini, etkin analjezi süresini, ek analjezik tüketimi gibi parametreler ile ağrı sağaltımında plaseboya göre başarılı olduğunu somut olarak bize gösterse de bu veriler hastaların NRS değerleri ile istatistiksel olarak korele bulunmamış ve ağrı skorları ile diğer analjezi başarı parametreleri arasında her zaman anlamlı bir korelasyon olamayabileceği sonucuna varılmıştır.

İlaçların hemodinami üzerine etkisi ve ağrı duyan hastalarda bir gösterge olabileceği düşünülerek hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek, yapılan ölçümlerde hastaların ağrı duyduklarını ifade ettikleri dönemlerde kalp atım hızlarının ve kan basıncı değerlerinin paralel olarak arttığı fakat bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmadığı tespit edildi. Ayrıca bakılan hemodinamik parametrelerde en yüksek değerlerin ilk analjezik ihtiyacı duydukları sürelerde saptandı. Başarılı analjezi özelliği ile birlikte, İlias ve arkadaşları ve Işık ve arkadaşları'nın lornoksikam ile yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi bizim verilerimizde de kullandığımız yöntemin hemodinamik olarak güvenli olduğunu düşündürdü (59,64).

HKA, postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılmakta ve bu yöntemle en sık kullanılan ilaç grubu olan opioidlerin solunum depreyonu yapabileceği hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle iv HKA ile tramadol uygulaması sırasında olası solunum yan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla SpO<sub>2</sub>'nin izlenmesi önerilmektedir (65,66). Bu nedenle çalışmamızda olgulara postoperatif 24 saat süreyle SpO<sub>2</sub> takibi yapıldı ve sonuçta gruplar arasında SpO<sub>2</sub> değişimleri normal fizyolojik sınırlarda kaldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

NSAİ ilaçlarla tedavide beklenen komplikasyonların başında kanama eğilimindeki artış gelmekte olup, çalışma ilacımız olan lornoksikamda da aynı durum söz konusu olabilir. Ancak literatürde kısa etki süresi nedeniyle bizim kullandığımız dozların kanama riskini artırmadığı ve güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (67,68). Çalışmamızda cerrahi ekibe de durum bildirilerek kanama takibi açısından hastalar intraoperatif ve postoperatif izlenmiştir. Cerrahi kanama miktarı, preoperatif ve postoperatif dönemde de PT, aPTT ve INR değişimlerinin anlamlı olmaması nedeniyle hematolojik açıdan da güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.



Sonuç olarak; spinal cerrahide ameliyat sonrası ağrı tedavisinde preoperatif iv lornoksikam 8 mg , plasebo grubuna göre 24 saatlik süreçte başarılı ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği görüşünde yiz.

## 6. SONUÇLAR

- Spinal cerrahi uygulanan hastalarda, preemptif tek doz 8 mg iv lornoksikam uygulamasının, operasyon sonrasında hemodinamik stabilite, solunum parametrelerinin etkilenmemesi, yan etkiler ve laboratuvar değerleri açısından güvenilir olarak kabul edilmiştir.
- Her iki grubun operasyon sonrası dönemde ağrı skorlarının takibinde kullanılan NRS değerlerinin lornoksikam grubunda plaseboya göre daha düşük olmakla birlikte anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir.
- Hastaların postoperatif ağrı kontrolünde tüm çalışma süresi boyunca tüketilen tramadol ve ek analjezik ihtiyaç miktarı lornoksikam grubunda plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
- Lornoksikam postoperatif çıkış ve 24 saatlik dönemde HKA tramadol tüketimini anlamlı şekilde azaltmıştır.
- Lornoksikam postoperatif çıkış ve 2nci saatlerde ek analjezik tüketimini anlamlı şekilde azaltmıştır.
- Lornoksikam postoperatif dönemde kullanılan toplam ek analjezik tüketimini anlamlı şekilde azaltmıştır.
- Lornoksikamın efektif analjezi süresi (etkili analjezi süresi) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.
- Verilerimize göre; spinal cerrahide ameliyat sonrası ağrı tedavisinde preemptif iv 8 mg lornoksikam'ın , plasebo grubuna göre 24 saatlik süreçte başarılı ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

## 7. ÖZET

### SPİNAL CERRAHİDE PREEMPTİF LORNOKSİKAMIN ETKİNLİĞİ ve GÜVENİLİRLİĞİ

Bu çalışmada spinal cerrahi uygulanacak hastalarda, preemptif iv lornoksikamın plaseboya göre etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmak amaçlandı.

Spinal cerrahi uygulanacak hastalara preemptif olarak 8 mg iv lornoksikam veya 100 ml SF ile plasebo uygulanarak postoperatif analjezik etkinlik, HKA'dan tramadol ve ek analjezik (metamizol) tüketimi üzerine etkileri, etkili analjezi süreleri, yan etki ve güvenilirlikleri karşılaştırıldı.

Klinik prospektif (ileriye dönük), randomize (rastgele), çift kör şekilde ve genel anestezi altında elektif şartlarda spinal cerrahi operasyonu planlanan 50 erişkin hasta çalışmaya alındı. Etik komite izni alındıktan sonra, ASA I-II risk grubundan seçilen hastalara preemptif (cerrahi insizyondan 30 dk önce) ilaç uygulandı. Operasyon genel anestezi altında yapıldı. Postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü pompalar kullanıldı. HKA cihazında ilaç olarak tramadol (2 mg/ml) kullanılarak bolus:20 mg, kilit süresi: 60 dk olacak şekilde programlandı. Postoperatif dönemde derlenme ünitesine alınan hastalara HKA cihazı bağlandı. Operasyon sonrası 24 saat boyunca ağrı NRS (0-10 puan) ile değerlendirilerek kaydedildi. HKA ile tüketilen tramadol miktarı, ilaç talep ve sunum sıklıkları, tüketilen ek analjezik miktarı ve etkili analjezi süreleri kaydedildi. Ayrıca, vital parametreler, laboratuvar değerleri ve yan etki takibi yapıldı.

Sonuç olarak; spinal cerrahide ameliyat sonrası ağrı tedavisinde preoperatif iv 8 mg lornoksikamın , plaseboya göre 24 saatlik süreçte özellikle erken dönemde etkin analjezi sağladığını, ameliyat sonrası tüketilen tramadol miktarını azaltarak buna bağlı yan etkileri azalttığını ve etkin analjezi süresini uzattığını saptadık.

## **8. SUMMARY**

### **PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECTS AND SAFETY OF LORNOXICAM IN SPINAL SURGERY**

This study was planned to compare the efficacy and safety of preemptive use of iv lornoxicam, and paracetamol with each other and with placebo on patients undergoing spinal surgery.

The patients who were planned to have a spinal surgery preemptively received 8 mg iv lornoxicam or 100 ml saline as placebo and the effects of these drugs on postoperative analgesic efficacy, consumption of patient controlled analgesia (PCA) with tramadol and additional analgesia (metamizol), side effects and safety were compared.

This study is a prospective, double blind study. Fifty adult patients who were planned to have an elective spinal surgery under general anesthesia were enrolled randomly. After getting permission from the ethics committee, patients who were selected from ASA I-II risk groups received preemptive drugs 30 min prior to anesthesia. Operations were performed under general anesthesia. Patient controlled pumps were used for postoperative analgesia. PCA was programmed as: tramadol (2mg/ml) bolus: 20 mg, lockout time: 60 min. Patients were transferred to recovery unit postoperatively and connected to PCA units. Pain level was evaluated and recorded according to numerical rating scale for 24 postoperative hours. Consumption of tramadol with PCA, frequency of request and supply, amount of used additional analgesics were recorded. Additionally, vital parameters, laboratory values and side effects were monitored.

Consequently, we confirmed that to inject intravenously preoperative 8 mg of lornoxicam to patient will be applied spinal surgery provides more analgesia especially earlier period of first 24 hours after the operation than to inject placebo. Furthermore we observed this decreases the amount of tramadol consumption used postoperatively and its side effect and increases effective analgesic time.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bonica J.J., Cancer pain, Editor: J.J. Bonica, The management of pain, 2nd ed, vol 1, Lea and Febiger, Philadelphia.1990, pp. 400-60.
2. Erdine S: Postoperatif analjezi, ağrı sendromları ve tedavisi. Editör:erdine S. Nobel Tıp Kitabevi, 2003, s. 33-43.
3. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br. J Anaesth, 87: 62-72, 2001.
4. Morgan EG, Maged S, Murray J, Larson P: Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü baskı. Öncü matbaası, 2002, s. 741-743.
5. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period: Opioids. Sur Clin North Am, 79: 253-73, 1999.
6. Beilin B, Besler H, Mayburg E, Smimov G. Effects of preemptive analgesia of pain and cytokine production in the postoperative period. Anesthesiology, 98: 151-5, 2003.
7. Bridenbaugh PO. Preemptive analgesia- Is it clinically relevant? Anesth Analg, 78: 203-4, 1994.
8. Skjoldt NM, Davies NM,. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam: A short half-life oxycam. Clin Pharmacokinet., 34(6): 421-8, 1998.
9. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM et al: Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. Anaesthesia 1992; 47:291-296.
10. Özyalçın NS: Akut Ağrı , Birinci baskı, Öncü Basımevi, 2005, s. 287-293.
11. Önal A: Algoloji, Birinci baskı, Nobel Matbaacılık, 2004 s. 1-20.
12. Yücel A: Postoperatif analjezi birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 7-18.
13. Morgan EG, Maged S, Murray J, Larson P: Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü baskı. Öncü matbaası, 2002, s. 309-58.

14. Şentürk NM ve Şentürk E: Yücel A. Postoperatif Analjezi , Birinci baskı, Mavimer matbaacılık, 2004, s.19-25.
15. Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İkinci baskı. Gizben Matbaacılık, 2003, s.1-6.
16. Yücel A: Postoperatif analjezi birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 39-54.
17. Aldemir T: Akut Ağrı Fizyopatolojisi. Erdine S: Ağrı. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, s. 105-13.
18. Özyalçın NS: Akut Ağrı , Birinci baskı, Öncü Basımevi, 2005, s. 25-36.
19. Rawal N: Postoperatif Ağrı Tedavisi. Erdine S: Ağrı. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, s. 118-35.
20. Collins JV: Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lean and Fabiger. Pennsylvania. 1993, pp 88-105.
21. Güzeldemir E: Ağrı. GATA ders notu, 1999, s. 1-51.
22. Kelly D, Ffarcsı MR, Ahmad M, et al: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth. Nov;48(10):1000-10,2001.
23. Kelly D, Ffarcsı MR, Ahmad M et al: Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anaesth. Dec;48(11):1091-101, 2001.
24. Barış S, Sarıhan B, Tür A. Preemptif analjezi. Sendrom, 11: 110-4,1999.
25. Yücel A: Postoperatif analjezi birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 55-60.
26. Yücel A: Postoperatif analjezi birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 19-26.
27. Özyalçın NS: Akut Ağrı , Birinci baskı, Öncü Basımevi, 2005, s. 59-64
28. Önal A: Algoloji, Birinci baskı, Nobel Matbaacılık, 2004 s. 49-54.
29. Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İkinci baskı. Gizben Matbaacılık, 2003, s.261-80.
30. Yücel A: Postoperatif analjezi birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 19-26.
31. Kaporeihana T, Hunga A: The effectiveness of tramadol in acut pain management. Considered Judgement Form Oct. Accident Compensation Corporation Versiyon 2. 2005.
32. Ilias W. Jansen M: Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. Br J Clin Pract, 50(4): 197-202, 1996.

33. Staunstrup H: Efficacy and tolerability of lornoksikam versus tramadol in postoperative pain. *Journal of clinical pharmacology*, 39:1-8, 1999.
34. Fourcade O. Sanchez P: Propacetamol and ketoprofen after thyroidectomy. *European Journal of Anaesthesiology*. 22:373-377, 2005.
35. Dejonckheere M. Desjeux L: Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 52(1):29-33, 2001.
36. Alanoğlu Z, Özgencil E: The effectiveness of preoperative lornoxicam and diclofenac on tramadol use in pain management following thyroidectomy operations. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*. 34(6):368-376, 2006.
37. Cooper S, Hers E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. *Advances in therapy*, 13: 67-68, 1996.
38. Radhofer S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs of Today*, 36(1): 55-76, 2000.
39. Balfour JA, Fitton A, Barradel LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs*, 51(4): 639-657, 1996.
40. Norholt SE, Sindet-Pedersen E, Bugge C, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol*, Jun; 35: 606-14, 1995.
41. Pruss TP, Stroissnig H, Welte RS, et al: Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J*, 66 (4): 18-21, 1990.
42. Ankier SI, Brimelow AE, Crome P, et al: Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J*, Oct; 64: 752-54, 1988.
43. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB: Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions, *drugs*. 51(4): 639-57, 1996.
44. Kaya S, Karaman H, Turhanoğlu S. Jinekolojik cerrahide postoperatif ağrı kontrolü. Editör: Özyalçın S. *Akut Ağrı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005, s. 25-36.
45. Özyalçın NS: *Akut Ağrı* , Birinci baskı, Öncü Basımevi, 2005, s. 114-116.
46. Yücel A: *Postoperatif analjezi* birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. 145-149.
47. Yücel A: *Postoperatif analjezi* birinci baskı , Mavimer matbaacılık, 2004,s. XIV-XVI.

48. O'Hanlon DM, Thambipillai T, Colbert ST, Keane PW, Given HF. Timing of preemptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. *Can J Anesth*, 48: 162-6, 2001.
49. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*, 94: 55-9, 2002.
50. 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*, 96: 725-41, 2002.
51. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda, piroksikamın preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*, 30: 161-5, 2002.
52. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M, Sasdjak A, Dorn C, Sittl R, Likar R. Preemptive randomized, double-blind wiyh lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz*, 17(1): 4-10, 2003.
53. Karaaslan E, Durmuş M, Demirbilek S, Köroğlu A, Toğal T, Karaaslan K. Total abdominal histerektomi olgularında selekoksibin preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*, 31: 84-8, 2003.
54. Ong KS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management : A meta-analysis. *Anesth Analg*, 100(3): 757-73, 2005.
55. King JS: Dexamethasone a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery*, 66:113-16,1984
56. Nikoda VV, Maiachkin RB, Bondarenko AV. Use of lornoxicam in the early postoperative pain. *Anesteziol Reanimatol*, May-Jun(6): 47-50,2001.
57. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacocinetics of lornoxicam: A short half-life oxicam. *Clin pharmacokinet*, 34: 421-28, 1998.
58. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet*, 26: 107-120, 1994.
59. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus Tramadol. *Br J Clin Pract*, 50(4): 197-202,1996.
60. Zencirci B, Öksüz H, Yüksel ZK. The effect of preoperative lornoxicam application on the tramadol consuption of post-operative patient controlled analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 29(Supp2): 87, 2004.



61. Kılıçcıoğlu F, Kaygusus K, Gürsoy S, Gürelık B, Mımaroğlu C. Preemptif uygulanan tramadol ve lornoksikamın erken postoperatif analjezi ve stres yanıt üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi*, 34(4): 219-227, 2006.
62. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*, 98: 1415-21, 2003.
63. Thompson JP, Sharpe P, Kaini S, Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth*, 84: 151-4, 2000.
64. Işık B, Özköse S, Gökçe M, Kurt G, Kaymaz M, Yardım Ş. Lomber disk cerrahisinde preemptif uygulanan lornoksikamın analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Der Dergisi*, 34:20-6, 2006.
65. Kunt N, Kafalı H, Mımaroğlu C. Hasta-kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı dergisi*, 9: 28-35, 1997.
66. Kurt E, Aksoy M, Acar HV. Torakotomilerde postoperatif IV hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. *Ağrı Dergisi*, 10: 52-7, 1998.
67. Detlet E, Albreshten M, Stolke D.A. Comparison of patient controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesthesia Analgesia*, 86: 1045-50, 1998.
68. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K. Analgesia from IM ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following major surgery. *Clin Pharmacol Ther*, 86: 237-39, 1985.